



**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) sekukinumabem  
u pacjentów z występującą jednocześnie łuszczycą  
plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego lub  
u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie  
inhibitorami TNF-alfa (ICD-10 L45.5, M07.1, M07.2, M07.3)”**

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4351.15.2017

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

<b>AAD</b>	American Academy of Dermatology
<b>ACR</b>	American College of Rheumatology
<b>ADA</b>	adalimumab
<b>AE</b>	analiza ekonomiczna
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AKL</b>	analiza kliniczna
<b>AIAT</b>	aminotransferaza alaninowa
<b>AR</b>	analiza racjonalizacyjna
<b>ARC</b>	American College of Rheumatology Criteria
<b>ASAS</b>	Assessment of SpondyloArthritis international Society
<b>ASDAS</b>	Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score
<b>AspAT</b>	aminotransferaza asparaginianowa
<b>AWA</b>	analiza weryfikacyjna Agencji
<b>AWB</b>	analiza wpływu na budżet
<b>AWMSG</b>	All Wales Medicines Strategy Group
<b>BAD</b>	British Association of Dermatology
<b>BASDAI</b>	Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
<b>BSA</b>	(Body Surface Area) – test zajęcia przez chorobę powierzchni skóry
<b>BSR/BHPR</b>	British Society for Rheumatology / British Health Professionals in Rheumatology
<b>CADTH</b>	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
<b>CASPAR</b>	(Classification Criteria for Psoriatic Arthritis) kryteria klasyfikacji łuszczycowego zapalenia stawów
<b>CD</b>	cena detaliczna
<b>CHB</b>	cena hurtowa brutto
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	(confidence interval) przedział ufności
<b>CMA</b>	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
<b>CRP</b>	białko C-reaktywne
<b>CRT</b>	certolizumab
<b>CUR</b>	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
<b>CZN</b>	cena zbytu netto
<b>DAS</b>	(Disease Activity Score) stopień aktywności choroby
<b>DLQI</b>	(Dermatology Life Quality Index) dermatologiczny wskaźnik jakości życia
<b>DMARD</b>	(disease-modifying antirheumatic drugs) leki modyfikujące przebieg choroby
<b>EFTA</b>	Europejskie Stowarzyszenie Wolnego Handlu
<b>EKG</b>	elektrokardiografia
<b>EMA</b>	(European Medicines Agency) Europejska Agencja Leków
<b>ETA</b>	etanercept
<b>EULAR</b>	European League Against Rheumatism
<b>FACIT-F</b>	(Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - scores on the fatigue scale) funkcjonalna ocena terapii w przewlekłych chorobach – wyniki na skali zmęczenie

<b>FDA</b>	(Food and Drug Administration) Agencja ds. Żywności i Leków
<b>FGE</b>	francuska grupa ekspertów
<b>GOL</b>	golimumab
<b>GRAPPA</b>	Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis
<b>HAQ-DI</b>	(Disability index of the Health Assessment Questionnaire) indeks niepełnosprawności w kwestionariuszu oceny zdrowia
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HGE</b>	hiszpańska grupa ekspertów
<b>HIV</b>	ludzki wirus niedoboru odporności
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
<b>i.v.</b>	dożylnie
<b>ICUR</b>	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
<b>IL</b>	interleukina
<b>INF</b>	infliksymab
<b>iNRS</b>	(Itch Numeric Rating Scale) skala oceny numerycznej swędzenia
<b>IQWiG</b>	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
<b>ISR</b>	Italian Society for Rheumatology
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>KRT</b>	kortykosteroidy
<b>LDI-B</b>	Leeds Dactylitis Index-Basic
<b>LEF</b>	leflunomid
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2016 r. poz. 2142, 2003)
<b>LMPCh</b>	leki modyfikujące przebieg choroby
<b>ŁP</b>	łuszczyca plackowata
<b>ŁZS</b>	łuszczycowe zapalenie stawów
<b>MASES</b>	Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score index
<b>MD</b>	(mean difference) różnica średnich
<b>MR</b>	rezonans magnetyczny
<b>MTX</b>	metotreksat
<b>NACh</b>	niska aktywność choroby
<b>NCCN</b>	National Comprehensive Cancer Network
<b>NCPE</b>	National Centre for Pharmacoeconomics
<b>nd</b>	nie dotyczy
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NGC</b>	National Guideline Clearinghouse
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>NYHA</b>	Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne (New York Heart Association)
<b>NZGG</b>	New Zealand Guidelines Group
<b>OR</b>	iloraz szans (odds ratio)
<b>OS</b>	przeżycie całkowite
<b>OS</b>	czas przeżycia całkowitego (ang. overall survival)

<b>p.o.</b>	doustnie
<b>PAS</b>	Patient Access Scheme
<b>PASI</b>	ang. <i>Psoriasis Area Severity Index</i> , wskaźnik nasilenia łuszczycy
<b>PBAC</b>	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
<b>PBRER</b>	Periodic Benefit-Risk Evaluation Report
<b>pCODR</b>	pan-Canadian Oncology Drug Review
<b>pERC</b>	pCODR Expert Review Committee
<b>PFS</b>	Przeżycie wolne od progresji choroby
<b>PKB</b>	Produkt Krajowy Brutto
<b>PLC</b>	placebo
<b>PO</b>	poziom odpłatności
<b>PRAC</b>	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee
<b>PRES</b>	zespół tylnej odwracalnej encefalopatii
<b>PSA</b>	swoisty antygen sterczowy
<b>PSAWG</b>	Prostate Specific Antigen Working Group
<b>PTOK</b>	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
<b>QALY</b>	lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)
<b>QoL</b>	jakość życia (ang. quality of life)
<b>QTcF</b>	Odstęp QT
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
<b>RD</b>	różnica ryzyka (risk difference)
<b>RECIST</b>	Response Evaluation Criteria In Solid Tumours
<b>RGK</b>	rak gruczołu krokowego
<b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>	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)
<b>RP</b>	Rada Przejrzystości
<b>rPFS</b>	przeżycie wolne od progresji choroby ocenianej radiograficznie
<b>RR</b>	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
<b>RSS</b>	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
<b>RTG</b>	radiografia
<b>SEOM</b>	Sociedad Española de Oncología Médica
<b>SIGN</b>	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
<b>SMC</b>	Scottish Medicines Consortium
<b>SOGG</b>	Spanish Oncology GenitourinaryGroup
<b>SOS SUA</b>	Saudi oncology society and Saudi urology association
<b>STA</b>	Single Technology Assessment
<b>SUL</b>	sulfasalazyna
<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>TTD</b>	ang. time to treatment discontinuation – czas do zakończenia leczenia

---

<b>UCZ</b>	urzędowa cena zbytu
<b>URONCOR SEOR</b>	Urological Tumour WorkingGroup of Spanish Society of Radiation Oncology
<b>Ustawa o refundacji</b>	ustawa 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.)
<b>WDŚ</b>	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
<b>WLF</b>	wysokość limitu finansowania
<b>Wnioskodawca</b>	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
<b>Wytyczne AOTMIT</b>	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
<b>ZN</b>	zdarzenia niepożądane

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>7</b>
<b>1. Informacje o wniosku .....</b>	<b>9</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>10</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	10
2.2. Kompletność dokumentacji .....	10
<b>3. Problem decyzyjny .....</b>	<b>12</b>
3.1. Technologia wnioskowana .....	12
3.1.1. Informacje podstawowe .....	12
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii .....	12
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii .....	12
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii .....	13
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	13
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania .....	13
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie .....	13
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji .....	16
3.2. Problem zdrowotny .....	17
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej .....	18
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne .....	19
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	19
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych .....	21
3.5. Refundowane technologie medyczne .....	22
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę .....	22
<b>4. Ocena analizy klinicznej .....</b>	<b>24</b>
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	24
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia .....	24
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania .....	25
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	26
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	26
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	29
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy .....	31
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	33
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	33
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności .....	33
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	37
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł .....	40
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....	40

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....	41
4.3.	Komentarz Agencji .....	41
<b>5.</b>	<b>Ocena analizy ekonomicznej.....</b>	<b>43</b>
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	43
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	43
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	46
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	51
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej .....	51
5.2.2.	Wyniki analizy progowej .....	52
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	53
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	60
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy .....	60
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu .....	61
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....	65
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji .....	65
5.4.	Komentarz Agencji .....	66
<b>6.</b>	<b>Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>43</b>
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	67
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy .....	67
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	68
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	69
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	69
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy .....	70
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	71
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji .....	71
6.4.	Komentarz Agencji .....	71
<b>7.</b>	<b>Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>67</b>
<b>8.</b>	<b>Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>73</b>
<b>9.</b>	<b>Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....</b>	<b>74</b>
<b>10.</b>	<b>Warunki objęcia refundacją w innych państwach .....</b>	<b>76</b>
<b>11.</b>	<b>Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów .....</b>	<b>77</b>
11.1.	Opinie ekspertów klinicznych .....	77
11.2.	Opinie organizacji reprezentujących pacjentów .....	77
<b>12.</b>	<b>Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>78</b>
<b>13.</b>	<b>Źródła.....</b>	<b>81</b>
<b>14.</b>	<b>Załączniki.....</b>	<b>84</b>



# 1. Informacje o wniosku

---

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 10.04.2017 r.  
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLA.4600.670.2016.4.JT

---

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
- 

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:

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

- Wnioskowane wskazanie:

wynikające ze złożonego wniosku refundacyjnego i uzgodnionego z wnioskodawcą programu lekowego: „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) sekukinumabem u pacjentów z występującą jednocześnie łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego lub u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie inhibitorami TNF-alfa (ICD-10 L45.5, M07.1, M07.2, 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:

- bezpłatny
- 

Proponowana cena zbytu netto:

- █████ zł
- 

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 10.04.2017 r., znak PLA.4600.670.2016.4.JT (data wpływu do AOTMiT 12.04.2017 r.) Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (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 produktu leczniczego: Cosentyx (sekukinumab), roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/ml (2 ampułko-strzykawki albo 2 wstrzykiwacze), kod EAN 5909991203832.

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., znak OT.4351.15.2017.JM.KP.PEC.3. W dniu 18.05.2017 r. wnioskodawca przekazał uzupełnienia Agencji.

### 2.2. Kompletność dokumentacji

Analizy Agencji zweryfikowali następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Cosentyx (sekukinumab) w dawce 300 mg w leczeniu łuszczykowego zapalenia stawów, [REDACTED] Warszawa, wrzesień 2016;
- Analiza efektywności klinicznej dla leku Cosentyx (sekukinumab) w dawce 300 mg w leczeniu łuszczykowego zapalenia stawów, [REDACTED] Warszawa, październik 2016;
- Analiza ekonomiczna – minimalizacji kosztów dla leku Cosentyx (sekukinumab) 300 mg w leczeniu łuszczykowego zapalenia stawów, [REDACTED] Warszawa, październik 2016;
- Analiza ekonomiczna – efektywności kosztów dla leku Cosentyx (sekukinumab) 300 mg w leczeniu łuszczykowego zapalenia stawów, [REDACTED] Warszawa, listopad 2016;
- Analiza wpływu na system ochrony dla leku Cosentyx (sekukinumab) w dawce 300 mg w leczeniu łuszczykowego zapalenia stawów, [REDACTED] Warszawa, październik 2016;
- Analiza racjonalizacyjna dla leku Cosentyx (sekukinumab) w dawce 300 mg w leczeniu łuszczykowego zapalenia stawów, [REDACTED] Warszawa, październik 2016;
- Uzupełnienie minimalnych wymagań do raportu HTA dla Cosentyx (sekukinumab) w dawce 300 mg w leczeniu łuszczykowego zapalenia stawów, [REDACTED] Warszawa, 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.

- 1) Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie spełnia kryterium zgodności z kryterium, o którym mowa w § 4 ust. 1 pkt 4a z populacją docelową wskazaną we wniosku (§ 4 ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia). Kryteria selekcji do analizy wnioskodawcy są szersze niż te określone w uzgodnionym projekcie programu lekowego, m.in. nie wskazano w nich postaci choroby, czy liczby wcześniej zastosowanych leków. W uzupełnieniu wnioskodawca poinformował, że „Definicja populacji docelowej przeglądu jest szersza od populacji, w której technologia wnioskowana ma być refundowana, ponieważ zawężenie przeglądu do kryteriów opisanych we wnioskowanym programie lekowym skutkowałoby brakiem identyfikacji jakichkolwiek badań klinicznych. Wynika to z faktu, że kryteria włączenia do programu lekowego odbiegają od kryteriów włączenia do badań klinicznych. Mając na uwadze, że rozbieżności w zakresie kryteriów włączenia do programu lekowego oraz badań klinicznych nie mają charakteru fundamentalnego (populacja wskazana w programie lekowym jest zbliżona do tej opisywanej w badaniach klinicznych), uprzejmie prosimy o akceptację przyjętej strategii analitycznej i przedstawionych dowodów klinicznych. Jednocześnie zwracamy uwagę, że inne substancje czynne refundowane w ramach obecnego programu lekowego również nie posiadają publikacji, w których kryteria włączenia populacji idealnie odzwierciedlają kryteria zdefiniowane w programie lekowym.”

Trzeba mieć jednak na uwadze, że populacja uwzględniona w przeglądzie systematycznym jest szersza niż ta, która będzie włączana do wnioskowanego programu lekowego.

- 2) Analiza ekonomiczna nie zawiera analizy podstawowej (§ 5 ust. 1 pkt. 1 Rozporządzenia). Do wniosku dołączono dwie analizy ekonomiczne: minimalizacji kosztów (CMA) dotyczącą „(...) terapii dorosłych chorych z aktywną i postępującą postacią łuszczycowego zapalenia stawów z niezadowalającą odpowiedzią na tradycyjnie stosowane leki, leczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa lub z obecnością zmian łuszczycowych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego” oraz efektywności kosztów (CUA) dotyczącą: „terapii dorosłych pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów o przebiegu agresywnym z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie inhibitorami TNF-alfa”. Zgodnie z celami analiz, określonymi w materiałach wnioskodawcy, odnoszą się one częściowo do tej samej grupy chorych (po wcześniejszej terapii inhibitorami TNF-alfa) i jednocześnie nie wskazano wyników której z analiz powinny być traktowane jako podstawowe dla subpopulacji.
- 3) Analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych:
  - a) nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku (§ 6 ust. 1 pkt 1b Rozporządzenia). W analizie wnioskodawcy nie oszacowano populacji pacjentów z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego przed leczeniem 1. inhibitorem TNF-alfa, co omówiono w rozdziale 6.1.2. i 6.3.3. niniejszej AWA.
  - b) 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). Wyjaśnienie wnioskodawcy oraz komentarz Agencji znajdują się w rozdziale 6.1.2. niniejszej AWA.

### 3. Problem decyzyjny

#### 3.1. Technologia wnioskowana

##### 3.1.1. Informacje podstawowe

##### 3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego [ChPL Cosentyx]

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	Cosentyx, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/ml – 2 ampułko-strzykawki a bo 2 wstrzykiwacze, 5909991203832
<b>Kod ATC</b>	L04AC10 (Leki immunosupresyjne, inhibitory interleukiny)
<b>Substancja czynna</b>	sekukinumab
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	wynikające ze złożonego wniosku refundacyjnego i uzgodnionego z wnioskodawcą programu lekowego: „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) sekukinumabem u pacjentów z występującą jednocześnie łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego lub u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie inhibitorami TNF-alfa (ICD-10 L45.5, M07.1, M07.2, M07.3)”
<b>Dawkowanie</b>	U pacjentów z ŁZS z występującą jednocześnie łuszczycą plackowatą (ŁP) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego lub u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na leki anty-TNF $\alpha$ , zalecana dawka wynosi 300 mg 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.
<b>Droga podania</b>	wstrzyknięcie podskórne
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Sekukinumab (SEK) jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG1/k, które selektywnie wiąże się i neutralizuje prozapalną cytokinę, interleukinę-17A (IL-17A). Działanie SEK 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 SEK hamuje uwalnianie prozapalnych cytokin, chemokin i mediatorów uszkodzenia tkanek oraz zmniejsza udział IL-17A w wywoływaniu chorób autoimmunologicznych i zapalnych. SEK dociera do skóry w klinicznie istotnych stężeniach i obniża miejscowe markery zakażenia. Bezpośrednim skutkiem leczenia SEK jest zmniejszenie zaczerwienienia, stwardnienia i łuszczenia się zmian skórnych w łuszczycy plackowatej. IL-17A jest naturalnie występującą cytokiną uczestniczącą w prawidłowych odpowiedziach zapalnych i immunologicznych. IL-17A odgrywa kluczową rolę w patogenezie ŁP, ŁZS i zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), a jej stężenie jest podwyższone w zmienionej chorobowo skórze w przeciwieństwie do niezmiennych fragmentów skóry pacjentów z ŁP oraz w tkance maziowej pacjentów z ŁZS. Częstość występowania komórek wytwarzających IL-17 była również zmiennie większa w podchrząstkowym szp ku kostnym powierzchni stawowych u pacjentów z ZZSK.

Na terenie Unii Europejskiej produkt leczniczy Cosentyx jest także dopuszczony w innych postaciach farmaceutycznych (proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań), opakowaniach (wstrzykiwacz SensoReady) czy wielkościach opakowania (1 fiolka, 1 ampułko-strzykawka, 1 wstrzykiwacz, 6 ampułko-strzykawk) niż oceniane [ChPL Cosentyx].

##### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego [ChPL Cosentyx]

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	15.01.2015 r. (Komisja Europejska)
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>leczenie ŁP o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych spełniających kryteria rozpoczęcia leczenia ogólnego;</li> <li>do stosowania w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem (MTX) w leczeniu aktywnej postaci ŁZS u dorosłych pacjentów, u których odpowiedź na wcześniejsze leczenie lekami modyfikującymi przebieg choroby (LMPCh) jest niewystarczająca;</li> <li>leczenie aktywnej postaci ZZSK u osób dorosłych, u których odpowiedź na leczenie konwencjonalne była niewystarczająca.</li> </ul>

<b>Status leku sierocego</b>	NIE
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Podmiot odpowiedzialny jest zobligowany do przedkładania okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania produktu. Niniejszy produkt leczniczy jest dodatkowo monitorowany (oznaczono go znakiem odwróconego trójkąta), co umożliwi szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie.

### 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Wnioskowana technologia lekowa nie była wcześniej przedmiotem oceny w Agencji.

Jednak produkt leczniczy Cosentyx w ramach programu lekowego: „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)” był oceniony w Agencji w 2016 r. i uzyskał negatywne stanowisko Rady Przejrzystości, jak i rekomendację Prezesa [SRP 42/2016, RP 27/2016].

### 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

#### 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

<b>Proponowana cena zbytu netto</b>	
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej</b>	lek dostępny w ramach programu lekowego
<b>Poziom odpłatności</b>	bezpłatny
<b>Grupa limitowa</b>	nowa grupa
<b>Proponowany instrument dzielenia ryzyka</b>	

#### 3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

<b>Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym</b>	Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) u pacjentów z występującą jednocześnie łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego lub u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie inh bitorami TNF-alfa (ICD-10 L45.5, M07.1, M07.2, M07.3)”
<b>Kryteria kwalifikacji do programu lekowego</b>	<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 SMPT przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, powołany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. Do czasu aktualizacji aplikacji SMPT, dopuszcza się udział pacjenta w programie na podstawie akceptacji Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, uzyskanej w inny sposób niż za pośrednictwem aplikacji SMPT. Ponadto, gdy jest to zaznaczone w opisie programu, udział pacjenta może wymagać uzyskania indywidualnej zgody Zespołu, o którym mowa powyżej.</p> <p>2) Do programu kwalifikuje się świadczeniobiorców spełniających wszystkie poniższe kryteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>z ustalonym rozpoznaniem ŁZS postawionym na podstawie kryteriów CASPAR,</li> <li>z aktywną i ciężką postacią choroby,</li> <li>z niezadowolającą odpowiedzią na stosowane dotychczas leki zgodnie z rekomendacjami EULAR/GRAPPA/ASAS</li> </ol> <p>oraz co najmniej jedno z poniższych kryteriów:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>niezadowolająca odpowiedź na leki z grupy inhibitorów TNF-alfa (brak skuteczności lub nietolerancja),</li> <li>łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.</li> </ol>

<b>Kryteria kwalifikacji do programu lekowego</b>	<p>3) Kryteria klasyfikacyjne CASPAR - co najmniej 3 punkty według systemu punktacji przedstawionego poniżej:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) łuszczyca obecnie – 2 pkt albo       <ul style="list-style-type: none"> <li>dodatni wywiad w kierunku łuszczycy potwierdzony przez lekarza specjalistę – 1 pkt, albo udokumentowany dodatni wywiad rodzinny w kierunku łuszczycy u krewnego pierwszego lub drugiego stopnia – 1 pkt,</li> </ul> </li> <li>b) dactylitis obecnie lub dodatni wywiad w kierunku dactylitis potwierdzony przez reumatologa – 1 pkt,</li> <li>c) brak czynnika reumatoidalnego (z wyłączeniem testu lateksowego) – 1 pkt,</li> <li>d) typowa dystrofia paznokci (liza paznokcia, objaw naporstka, bruzdowanie, hiperkeratoza) – 1 pkt,</li> <li>e) zmiany radiologiczne stawów dłoni lub stóp charakterystyczne dla ŁZS (okołostawowe tworzenie nowej kości z wyłączeniem osteofitów) – 1 pkt.</li> </ul> <p>4) Aktywna i ciężka postać choroby:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) w przypadku postaci obwodowej ŁZS (postać z dominującymi objawami zapalnymi ze strony stawów obwodowych oraz przyczepów ścięgniastych) - aktywna i ciężka postać choroby musi być udokumentowana podczas dwóch wizyt lekarskich w odstępie przynajmniej 4 tygodni, przy braku zmian leczenia w tym okresie. Aktywną postać obwodową choroby definiuje się jako spełnienie jednego z poniższych alternatywnych kryteriów:       <ul style="list-style-type: none"> <li>1) wg zmodyfikowanych kryteriów PsARC:           <ul style="list-style-type: none"> <li>- liczba obrzękniętych stawów i/lub zapalnie zmienionych przyczepów ścięgniastych (spośród ścięgien Achillesa oraz rozciągnięć podeszwy) - potwierdzone w badaniu USG lub MR)</li> <li>- co najmniej 5 łącznie – w dwukrotnych pomiarach w odstępie przynajmniej 4 tygodni oraz</li> <li>- liczba tkliwych stawów i/lub przyczepów ścięgniastych (spośród ścięgien Achillesa oraz rozciągnięć podeszwy) - co najmniej 5 łącznie – w dwukrotnych pomiarach w odstępie przynajmniej 4 tygodni oraz</li> <li>- ogólna ocena aktywności choroby przez pacjenta odpowiadająca wartości 4 lub 5 w pięciostopniowej skali L kerta oraz</li> <li>- ogólna ocena aktywności choroby przez lekarza prowadzącego odpowiadająca wartości 4 lub 5 w pięciostopniowej skali L kerta oraz</li> <li>- 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</li> </ul> </li> <li>albo</li> <li>2) wg DAS 28:           <ul style="list-style-type: none"> <li>- wartość DAS 28 – większa niż 5,1</li> </ul> </li> <li>albo</li> <li>3) wg DAS:           <ul style="list-style-type: none"> <li>- wartość DAS – większa niż 3,7.</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>4) u pacjentów z aktywną i ciężką postacią łuszczycy definiowaną jako spełnienie wszystkich poniższych kryteriów:           <ul style="list-style-type: none"> <li>- PASI większe niż 10 oraz</li> <li>- DLQI większe niż 10 oraz</li> <li>- BSA większe niż 10</li> </ul> <p>program dopuszcza kwalifikację pacjentów na podstawie kryteriów PsARC z zajęciem co najmniej 3 stawów i/lub przyczepów ścięgniastych przy spełnieniu wszystkich pozostałych kryteriów określonych w pkt 1 ppkt 4a)1;</p> </li> <li>b) w przypadku postaci osiowej ŁZS (postać z dominującym zajęciem stawów osiowych) - pacjenci z zapaleniem 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 postać choroby definiuje się jako spełnienie wszystkich poniższych kryteriów:           <ul style="list-style-type: none"> <li>- wartość BASDAI <math>\geq 4</math> lub wartość ASDAS <math>\geq 2,1</math> – określona w dwukrotnych pomiarach w odstępie przynajmniej 4 tygodni,</li> <li>- ból kręgosłupa <math>\geq 4</math> na wizualnej skali od 0 do 10 cm – określony w dwukrotnych pomiarach w odstępie przynajmniej 4 tygodni,</li> <li>- 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.</li> </ul> </li> </ul> <li>5) Niezadowolająca odpowiedź na stosowane dotychczas leki definiowana jest jako nieskuteczność leczenia:       <ul style="list-style-type: none"> <li>a) w przypadku postaci obwodowej ŁZS - utrzymywanie się aktywnej i ciężkiej postaci choroby pomimo zastosowania co najmniej dwóch leków modyfikujących przebieg choroby/leków immunosupresyjnych, takich jak metotreksat, leflunomid, sulfasalazyna oraz cyklosporyna, zgodnie z obowiązującymi zaleceniami EULAR/GRAPPA, z których każdy zastosowany był przez co najmniej 4 miesiące w monoterapii lub terapii łącznej (w tym po niepowodzeniu terapii</li> </ul> </li>
---	---



<p><b>Kryteria kwalifikacji do programu lekowego</b></p>	<p>w postaci doustnej lub podskórnej).</p> <p>U pacjentów z zapaleniem przyczepów ścięgnistych będących podstawą kwalifikacji, dodatkowo po niepowodzeniu leczenia co najmniej dwoma niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi w maksymalnych rekomendowanych lub tolerowanych dawkach przez co najmniej 4 tygodnie każdym oraz po niepowodzeniu co najmniej jednego miejscowego podania glikokortykosteroidów;</p> <p>b) w przypadku postaci osiowej ŁZS - utrzymywanie się aktywnej i ciężkiej postaci choroby pomimo zastosowania co najmniej dwóch niesteroidowych leków przeciwzapalnych, z których każdy zastosowany był w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez chorego dawce przez co najmniej 4 tygodnie w monoterapii.</p> <p>6) Niezadowolająca odpowiedź na leki z grupy inhibitorów TNF alfa definiowana jest jako nieskuteczność leczenia w programie lekowym B.35. „Leczenie łuszczykowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L40.5, M 07.1, M 07.2, M 07.3)”.</p> <p>7) W przypadkach, w których pacjentowi grozi kalectwo lub zagrożone jest jego życie, decyzją Zespołu Koordynacyjnego 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>8) W przypadku kobiet wymagana jest zgoda na świadomą kontrolę urodzeń, zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, którym odbywa się leczenie biologiczne.</p>
<p><b>Kryteria stanowiące przeciwwskazania do udziału w programie</b></p>	<p>Przeciwwskazania do udziału w programie wynikają z przeciwwskazań do stosowania określonych w Charakterystykach Produktów Lecznicznych poszczególnych substancji czynnych ujętych w programie lekowym, z uwzględnieniem rekomendacji EULAR/GRAPPA/ASAS.</p>
<p><b>Adekwatna odpowiedź na leczenie</b></p>	<p>1) w przypadku postaci obwodowej ŁZS:</p> <p>a) wg zmodyfikowanych kryteriów PsARC:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- po 4 miesiącach (<math>\pm</math> 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 jedną jednostkę, zarówno w ocenie chorego, jak i lekarza,</li> <li>- po 7 miesiącach (<math>\pm</math> 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,</li> </ul> <p>b) wg DAS 28 lub DAS:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- po 4 miesiącach (<math>\pm</math> 14 dni) od pierwszego podania sekukinumabu uzyskanie co najmniej umiarkowanej aktywności choroby mierzonej wartością wskaźnika <math>DAS\ 28 \leq 5,1</math> a bo <math>DAS \leq 3,7</math>,</li> <li>- po 7 miesiącach (<math>\pm</math> 28 dni) od pierwszego podania sekukinumabu uzyskanie co najmniej niskiej aktywności choroby mierzonej wartością wskaźnika <math>DAS\ 28 \leq 3,2</math> a bo <math>DAS \leq 2,4</math>;</li> </ul> <p>2) w przypadku postaci osiowej ŁZS:</p> <p>a) po 4 miesiącach (<math>\pm</math> 14 dni) terapii zmniejszenie wartości BASDAI <math>\geq 50\%</math> lub <math>\geq 2</math> jednostki albo zmniejszenie wartości ASDAS o 50% lub <math>\geq 1,1</math> jednostki w stosunku do wartości sprzed leczenia,</p> <p>b) po 7 miesiącach (<math>\pm</math> 28 dni) terapii uzyskanie niskiej aktywności choroby mierzonej wartością BASDAI <math>&lt; 3</math> albo ASDAS <math>&lt; 1,3</math>.</p>
<p><b>Kryteria wyłączenia z programu</b></p>	<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 11-14 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>
<p><b>Czas leczenia w programie</b></p>	<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 6 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,</p>

<b>Czas leczenia w programie</b>	<p>dawkowaniu i częstości 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 7 miesiącach terapii, 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 7 miesiącach terapii nie jest możliwe.</p>
<b>Kryteria ponownego włączenia do programu</b>	<p>1) Pacjent, u którego zakończono leczenie w ramach programu substancją czynną leku biologicznego zastosowaną zgodnie z zapisami programu z powodu uzyskania niskiej aktywności choroby i u którego w trakcie badania kontrolnego stwierdzono nawrót aktywnej choroby zgodny z kryteriami udziału w programie, 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>
<b>Dawkowanie</b>	<p>Sekukinumab (dotyczy tylko pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie inhibitorami TNF alfa lub pacjentów z występującą jednocześnie łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego) należy podawać zgodnie z dawkowaniem określonym w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego z uwzględnieniem rekomendacji EULAR/GRAPPA/ASAS.</p>
<b>Badania przy kwalifikacji</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) obecność czynnika reumatoidalnego (RF) (z wyłączeniem testu lateksowego);</li> <li>2) morfologia krwi;</li> <li>3) płytki krwi (PLT);</li> <li>4) odczyn Biernackiego (OB);</li> <li>5) aminotransferaza asparaginianowa (AspAT);</li> <li>6) aminotransferaza alaninowa (AlAT);</li> <li>7) stężenie kreatyniny w surowicy;</li> <li>8) stężenie białka C-reaktywnego (CRP);</li> <li>9) badanie ogólne moczu (do decyzji lekarza);</li> <li>10) próba tuberkulinowa lub test Quantiferon;</li> <li>11) obecność antygenu HBs;</li> <li>12) przeciwciała anty-HCV;</li> <li>13) obecność antygenu wirusa HIV (HIV Ag/Ab Combo);</li> <li>14) RTG klatki piersiowej z opisem (maksymalnie do 6 miesięcy przed kwalifikacją);</li> <li>15) EKG z opisem;</li> <li>16) badanie obrazowe RTG stawów krzyżowo-biodrowych, które potwierdza obecność sacroillitis - u pacjentów z postacią osiową.</li> </ol>
<b>Badania przy monitorowaniu leczenia</b>	<p>1) Po 120 dniach (<math>\pm</math> 14 dni) i 210 dniach (<math>\pm</math> 28 dni) od pierwszego podania substancji czynnej należy wykonać:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>a) morfologię krwi;</li> <li>b) odczyn Biernackiego (OB);</li> <li>c) stężenie białka C-reaktywnego (CRP);</li> <li>d) stężenie kreatyniny w surowicy;</li> <li>e) AspAT i AlAT</li> </ol> <p>oraz dokonać oceny skuteczności zastosowanej terapii.</p> <p>Jeżeli terapia jest kontynuowana powyższe powtarzać po każdym kolejnych 180 dniach (<math>\pm</math> 28 dni).</p>

### 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Analizy przedłożone przez wnioskodawcę: efektywności klinicznej i ekonomicznej obejmują szerszą populację pacjentów niż wnioskowana. Włączono do nich badania obejmujące także pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni LMPCh/NLPZ, inhibitorami TNF $\alpha$  lub wymaganą liczbą tych leków, lub też mieli łagodniejsze nasilenie łuszczycy.

Produkt leczniczy Cosentyx ma być dostępny w ramach programu lekowego, co pozwoli na włączenie/wyłączenie z niego dokładnie określonej populacji, która potencjalnie może osiągnąć największą korzyść z jego stosowania



oraz ogranicza możliwości jego nadużywania. Program lekowy umożliwi także systematyczne monitorowanie leczenia. Ze względu na kategorię dostępności refundacyjnej lek, jak i wszystkie świadczenia realizowane w ramach programu lekowego, będą bezpłatne dla pacjenta.

Wnioskodawca proponuje utworzenie nowej grupy limitowej dla leku Cosentyx, powołując się na niespełnienie okoliczności wskazanych w art. 15 ust. 2 ustawy o refundacji (sekukinumab ma inną nazwę międzynarodową oraz inny mechanizm działania niż inne leki biologiczne refundowane w Polsce w leczeniu ŁZS). Zwrócił także uwagę, że „w chwili obecnej wszystkie refundowane w Polsce leki biologiczne stosowane w reumatologii mają swoje własne, oddzielne grupy limitowe”. Wnioskodawca wskazał, że nie odniósł się do zapisów art. 15 ust. 3 pkt. 1 dopuszczających utworzenie odrębnej grupy limitowej, gdyż są to według niego zapisy podrzędne w stosunku do art. 15 ust. 2 ustawy o refundacji. W opinii analityków Agencji i zgodnie z wymaganiami minimalnymi wnioskodawca powinien uzasadnić utworzenie odrębnej grupy limitowej w oparciu o zapisy art. 15. ust. 3. pkt 1. ustawy o refundacji.

Zaproponowany przez wnioskodawcę RSS jest możliwy do wprowadzenia.

## 3.2. Problem zdrowotny

### Definicja jednostki chorobowej

Łuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS) jest przewlekłą, autoimmunologiczną chorobą zapalną, zaliczaną do grupy spondyloartropatii. Choroba charakteryzuje się występowaniem zapalenia stawów obwodowych, kręgosłupa lub przyczepów ścięgniastych u osoby z łuszczycą skóry lub paznokci.

Wyróżnia się 5 postaci ŁZS:

- 1) asymetryczną nielicznostawową, w której zwykle zajętych jest mniej niż 5 stawów równocześnie; najczęściej są to stawy palców rąk i stóp z towarzyszącym zapaleniem palców, tzw. „palcami kielbaskowatymi” (dactylitis), ta postać występuje u >70% chorych;
- 2) symetryczną wielostawową, podobną do reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) – procesem chorobowym objęte są stawy rąk, nadgarstków, skokowe i stóp; w przeciwieństwie do RZS w ŁZS często zajęte są także stawy międzypaliczkowe dalsze, a deformacje stawowe stwierdza się zwykle rzadziej niż w przebiegu RZS; ta postać dotyka 15% przypadków, jest częstsza u kobiet;
- 3) z zajęciem jedynie stawów międzypaliczkowych dalszych, występuje u 5-10% chorych, częściej u mężczyzn;
- 4) osiową z zajęciem stawów kręgosłupa i stawów krzyżowo-biodrowych, przypomina ZZSK – występuje u ok. 5% chorych, częściej u mężczyzn, pacjentów z HLA-B27+ i z ciężką łuszczycą;
- 5) okaleczająca (zniekształcająca) – dochodzi do rozległego zapalenia stawów z zajęciem licznych palców, okolicy krzyżowo-biodrowej i dolnego odcinka kręgosłupa, prowadzi do destrukcji stawów (arthritis mutilans) i tworzenia się palców teleskopowych, ta postać występuje u <5% pacjentów [Gliński 2010, Puszczewicz 2010].

### Epidemiologia

Częstość ŁZS wynosi 0,1%; stanowi to około połowy rozpowszechnienia RZS [Gliński 2010]. Zapalenie stawów występuje u około 5-30% chorych na łuszczycę, stanowiących ok. 2% populacji. Choroba występuje równie często u kobiet i mężczyzn, jednak postać z zajęciem stawów kręgosłupa występuje 3 razy częściej u mężczyzn. ŁZS rozpoczyna się zazwyczaj między 20. a 50. r.ż. [Gajewski 2015].

### Etiologia i patogenezę

Patogeneza ŁZS jest nieznana, pod uwagę bierze się wpływ czynników genetycznych w powiązaniu z czynnikami immunologicznymi i środowiskowymi. W rozwoju ŁZS istotną rolę odgrywa wpływ genów układu HLA oraz nieprawidłowa odpowiedź limfocytów T zapoczątkowana przez wpływ mikroorganizmów, procesów zapalnych oraz urazów. Wpływ na rozwój ŁZS mają niektóre cytokiny powodujące proliferację m.in. TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 i IL-10 oraz te same mechanizmy, które odpowiadają za rozwój zmian skórnych w przebiegu łuszczycy [Puszczewicz 2010].

### Obraz kliniczny

Najczęstsze objawy dotyczą: zapalenia stawów obwodowych, osiowych, palców, przyczepów ścięgniastych, zmian skórnych i paznokci, innych (np. zapalenie błony naczyniowej oka, depresji, wad zastawki aortalnej). Zapalenie związane jest z bólem, obrzękiem, ograniczeniem ruchomości, sztywnością, ociepleniem, zaczerwienieniem dotkniętego miejsca [Szczekliki 2015].

Prawie wszyscy pacjenci (67-90%) z ŁZS mają zmiany płytek paznokciowych. Bardzo rzadko można zobaczyć chory palec z obrzękiem i destrukcją, ale bez zmian w obrębie płytki paznokciowej. Około 60% pacjentów miało już wcześniej objawy łuszczycy; prawdopodobnie w 20% obie formy ujawniają się równocześnie, podczas gdy

u kolejnych 20% pacjentów występują bóle stawowe bez zmian skórnych. Czynn timerumatoidalny (RF) powinien być ujemny. Występują uderzające różnice w obrazie klinicznym ŁZS [Gliński 2010].

### Diagnostyka

W celu postawienia właściwej diagnozy należy wykonać: wywiad lekarski i badanie przedmiotowe, badania laboratoryjne (OB, CRP oraz inne, niezbędne w diagnostyce różnicowej), badania obrazowe (zdjęcie RTG, MR, USG), badanie płynu stawowego. W przypadku wątpliwości dotyczących rozpoznania łuszczycy skóry lub paznokci można skonsultować się z dermatologiem [Stanisławska-Biernat 2012, Gajewski 2015].

### Leczenie i jego cele

Leczenie pacjentów z ŁZS powinno mieć na celu najlepszą opiekę opartą o decyzję wspólnie podjętą przez reumatologa i pacjenta, przy rozważeniu skuteczności, bezpieczeństwa i kosztów terapii. Głównym celem leczenia osób z ŁZS jest maksymalizacja jakości życia poprzez kontrolę objawów, zapobieganie uszkodzeniom strukturalnym, normalizację funkcjonowania i uczestniczenie w życiu społecznym. Usunięcie zapalenia jest ważnym czynnikiem prowadzącym do osiągnięcia tego celu. Leczenie dąży do osiągnięcia remisji lub alternatywnie minimalnej/niskiej aktywności choroby poprzez regularne monitorowanie i właściwie dobrane terapie [EULAR 2015].

Leczenie farmakologiczne ŁZS zależy od postaci choroby:

- w osiowej z zajęciem kręgosłupa i stawów krzyżowo-biodrowych – leczenie rozpoczyna się od NLPZ, jeżeli przez 3 miesiące nie ma odpowiedzi na oddzielne stosowane 2 leki z tej grupy, wprowadza się leki z grupy antagonistów TNF-alfa;
- w obwodowej – leczenie rozpoczyna się od NLPZ, a w przypadku braku odpowiedzi na dwa leki z tej grupy stosuje się leki modyfikujące przebieg choroby (LMPCh). Jeżeli LMPCh okażą się nieskuteczne, to wdrażane są inhibitory TNF-alfa;
- z rozległymi zmianami skórnymi – konieczne jest leczenie dermatologiczne, dodatkowo stosuje się retinoidy, psoraleny i fototerapię.

Podstawę niefarmakologicznego leczenia ŁZS stanowi rehabilitacja ruchowa oraz fizjoterapia. Leczenie ortopedyczne ŁZS polega na wykonywaniu zabiegów synwektomii artroskopowej lub izotopowej oraz artroskopii [Puszczewicz 2010].

### Przebieg naturalny i rokowanie

ŁZS charakteryzuje się zmiennym przebiegiem, z okresami zaostrzeń i remisji, które prowadzi z czasem do inwalidzstwa. W chorobie o ciężkim przebiegu, zwłaszcza gdy występuje równocześnie postać obwodowa i osiowa, po kilku latach dochodzi do zniekształcenia stawów i niesprawności. W łagodniejszym przebiegu występują okresy zaostrzeń i częściowej remisji oraz stopniowo narastające ograniczenie ruchomości stawów. Ze względu na współistnienie zmian skórnych dochodzi do znacznego upośledzenia jakości życia chorego [Gajewski 2015].

## 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

**Tabela 5. 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 (un katowe 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.

**Tabela 6. Liczebność populacji we wnioskowanym wskazaniu według eksperta klinicznego**

Wskazanie	Prof. dr hab. n. med. Joanna Maj Konsultant krajowa w dziedzinie dermatologii i wenerologii		
	Liczba osób w Polsce	Liczba nowych przypadków w ciągu roku	Liczba/odsetek osób, u których wnioskowana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją
Leczenie ŁZS o przebiegu agresywnym u pacjentów z występującą jednocześnie łuszczycą plackowatą o nasileniu	„Ok 1000”	„200”	„80”

umiarkowanym do ciężkiego lub u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie inhibitorami TNF- $\alpha$ (spełniających wszystkie kryteria selekcji do programu lekowego)			
z wyszczególnieniem			
a) pacjentów z ŁZS o przebiegu agresywnym i jednoczesną łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego	„700”	„150”	„55”
b) pacjentów z ŁZS o przebiegu agresywnym z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie inhibitorami TNF- $\alpha$	„300”	„50”	„25”

### 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

#### 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W dniu 17 maja 2017 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych i rekomendacji organizacji, towarzystw naukowych oraz zagranicznych agencji HTA, dotyczących standardów postępowania w leczeniu ŁZS. Wyszukiwanie ograniczono do ostatnich 6 lat oraz publikacji w języku polskim i angielskim. Skupiono się przede wszystkim na odnalezieniu wytycznych polskich, europejskich, międzynarodowych, a w dalszej kolejności amerykańskich czy australijskich.

Przeprowadzono wyszukiwanie w następujących bazach: PubMed, Embase i Cochrane oraz Trip DataBase z zastosowaniem słów kluczowych dotyczących populacji i typu publikacji (psoriatic arthritis, guideline, recommendation, consensus), a także innych źródłach danych:

1. National Health and Medical Research Council [<https://www.nhmrc.gov.au/>]
2. Belgian Health Care Knowledge Centre [<https://kce.fgov.be/>]
3. National Guideline Clearinghouse [<http://www.guideline.gov/>].

Ponadto dokonano aktualizacji przeszukania przeprowadzonego na potrzeby AWA nr OT.4351.11/2016<sup>1</sup>:

4. Guidelines International Network [<http://www.g-i-n.net/>];
5. Agency for Healthcare Research and Quality - Department of Health and Human Services, AHRQ [<http://www.ahrq.gov/>];
6. The Royal Australian College of General Practitioners [<http://www.racgp.org.au/>]
7. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH [<http://www.cadth.ca/>]
8. National Institute for Health and Care Excellence, NICE [<http://www.nice.org.uk/>];
9. Scottish Intercollegiate Guidelines Network [<http://www.sign.ac.uk/>];
10. New Zealand Guidelines Group [<http://www.health.govt.nz/>];
11. European League Against Rheumatism (EULAR) [<http://www.eular.org/>];
12. Polskie Towarzystwo Dermatologiczne (PTD) [<http://www.ptderm.pl/>].

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTD 2010 (Polska)	Terapię lekami biologicznymi można rozważyć u pacjentów z aktywną postacią ŁZS, u których nie uzyskano wystarczającej poprawy po zastosowaniu $\geq 2$ przeciwreumatycznych LMPCh (w monoterapii lub politerapii). Nie rekomenduje się żadnego leku biologicznego jako pierwszego leku z wyboru (indywidualna decyzja lekarza przy uwzględnieniu danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa). Nieskuteczność jednego leku biologicznego nie stanowi przeciwwskazania do zastosowania innego leku z tej samej grupy.
UpToDate 2017 (międzynarodowa)	U pacjentów z obwodowym ŁZS z niewłaściwą odpowiedzią na konwencjonalne LMPCh zaleca się stosowania leków biologicznych, takich jak: inhibitory TNF. Pacjentom z niewłaściwą odpowiedzią na leczenie dwoma inhibitorami TNF zaleca się podanie alternatywnego leku biologicznego, preferuje się sekukinumab, bardziej niż zastosowanie kolejnego inhibitora TNF. W przypadku oporności na inhibitory TNF i sekukinumab zaleca się zastosowanie ustekinumabu. U pacjentów z osiowym ŁZS, którzy nie odpowiedzieli właściwie na dwa wcześniej zastosowane inhibitory TNF zaleca się: <b>sekukinumab</b> lub ustekinumab.

<sup>1</sup> Wniosek o objęcie refundacją leku Cimzia (certolizumab pegol) w ramach programu lekowego „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10: L40.5, M07.1, M07.2, M07.3)”.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
GRAPPA 2015 (międzynarodowa)	<p>U pacjentów z obwodowym ŁZS po niepowodzeniu leczenia LMPCh zaleca się: inhibitory PDE-4 lub leki biologiczne (w tym inhibitory TNF lub IL-12/23) (rekomendacja silna) oraz inhibitor IL-17 (rekomendacja warunkowa – aktualne dane dostępne tylko w postaci abstraktu). W przypadku niepowodzenia leku biologicznego (z powodu nieskuteczności lub zdarzeń niepożądanych) zaleca się zmianę na inny lek biologiczny w obrębie tej samej grupy lub o innym mechanizmie działania (rekomendacja warunkowa).</p> <p>U pacjentów z osiowym ŁZS po uzyskaniu niewłaściwej odpowiedzi na inh bitor TNF możliwa jest zmiana na inny lek biologiczny (rekomendacja warunkowa). NLPZ zaleca się jako uzupełnienie dalszej terapii (rekomendacja warunkowa).</p> <p>U pacjentów z ŁZS z jednoczesną aktywną łuszczycą, którzy nie odpowiedzieli na wcześniej zastosowane terapie (leki miejscowe, fototerapia, LMPCh) zaleca się podanie leków biologicznych (inh bitorów TNF, IL12/23, IL17).</p> <p>U niektórych pacjentów leki biologiczne mogą być I linią terapii z lub bez leczenie miejscowego i LMPCh. Możliwa jest zmiana jednego LMPCh na inny, LMPCh na lek biologiczny lub leku biologicznego na inny.</p>
EULAR 2016 (Europa)	<p>U pacjentów z uporczywą wysoką aktywnością choroby (osiową spondyloartropatią), pomimo leczenia konwencjonalnego można rozważyć leki biologiczne, aktualna praktyka wskazuje na rozpoczęcie terapii od inh bitora TNF (siła dowodów 1b dla inhibitorów TNF lub 1b dla inhibitorów IL-17, poziom rekomendacji A). Po niepowodzeniu terapii inh bitem TNF powinno się rozważyć zmianę na inny inhibitor TNF lub inhibitor IL-17 (odpowiednio siła dowodów: 2 lub 1b, poziom rekomendacji: B lub A).</p>
EULAR 2015 (Europa)	<p>U pacjentów z obwodową postacią ŁZS i niewłaściwą odpowiedzią na co najmniej 1 klasyczny LMPCh powinno się rozpocząć terapię biologiczną LMPCh, zazwyczaj inhibitorem TNF (siła dowodów 1b, poziom rekomendacji B).</p> <p>U pacjentów z obwodową postacią ŁZS, u których nie uzyskano adekwatnej odpowiedzi na leczenie <math>\geq 1</math> klasycznym LMPCh, u których nie jest właściwe zastosowanie inhibitorów TNF-<math>\alpha</math>, należy rozważyć zastosowanie: inhibitorów IL 12/23, inhibitorów IL 17 (siła dowodów 1b, poziom rekomendacji B).</p> <p>U pacjentów, którzy nie uzyskali właściwej odpowiedzi na leczenie jednym biologicznym lekiem, należy rozważyć zastosowanie innego leku biologicznego, w tym zmianę jednego inh bitora TNF-<math>\alpha</math> na inny (siła dowodów 1b, poziom rekomendacji B).</p>
BAD 2017 (Wielka Brytania)	<p>Terapia biologiczna może być rozważona wcześniej (np. po niepowodzeniu metotreksatu, w przypadku gdy nie jest on tolerowany lub istnieją przeciwwskazania do jego zastosowania) u osób z łuszczycą, która spełnia kryteria ciężkiej (tj. rozległa: BSA <math>&gt;10\%</math> lub PASI <math>\geq 10</math> lub co najmniej „umiarkowana” ocena globalna wg lekarza bądź łuszczyca jest ciężka w zlokalizowanych miejscach i związana z istotnym uszkodzeniem funkcjonalnym i/lub wysokim poziomem zajęcia, np. choroba paznokci lub zajęcie miejsc trudnych do leczenia, takich jak: twarz, głowa, dłonie, podeszwy, zgięcia i genitalia), z jednoczesnym ŁZS lub, u których łuszczyca jest uporczywa (rekomendacja: słaba). Alternatywna terapia, w tym innym lekiem biologicznym, może być rozważona w przypadku niepowodzenia wcześniejszych terapii, ich nietolerancji, lub przeciwwskazań (rekomendacja: słaba). Leczenie powinno być dobrane indywidualnie (rekomendacja: silna). Dorosłym pacjentom z łuszczycą, którzy spełniają kryteria do terapii biologicznej (patrz pierwsze zdanie) w ramach I linii można zaoferować ustekinumab (rekomendacja: silna). Można też zaoferować adalimumab u osób z łuszczycą, szczególnie w sytuacji rozważania łuszczycowej artropatii (rekomendacja: silna) lub sekukinumab u pacjentów z łuszczycą z lub bez ŁZS (rekomendacja: słaba).</p>
PSR 2015 (Portugalia)	<p>Terapia biologiczna jest zalecana w leczeniu aktywnego obwodowego ŁZS, u pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na <math>\geq 1</math> klasyczny LMPCh (metotreksat lub leflunomid) przez <math>\geq 3</math> miesiące w standardowej dawce docelowej, o ile nie wystąpi nietolerancja, toksyczność lub przeciwwskazanie.</p> <p>Osoby z aktywnym, osiowym ŁZS są kandydatami do leczenia biologicznego, kiedy BASDAI <math>\geq 4</math> lub ASDAS <math>\geq 2.1</math>, w dwóch oddzielnych pomiarach, wykonanych w <math>\geq 1</math> miesięcznych odstępach i przy pozytywnej opinii reumatologa.</p> <p>Terapia biologiczna jest zalecana u pacjentów z ŁZS z uporczywym (<math>\geq 3</math> miesiące) aktywnym zapaleniem przyczepów ścięgien lub zapaleniem palców, którzy nie odpowiedzieli na NLPZ (w pełnych terapeutycznych lub tolerowanych dawkach, o ile nie wystąpiły przeciwwskazania) oraz miejscowe iniekcje glikokortykosteroidów (gdy dotyczy, a nie ma przeciwwskazań) lub klasyczne, syntetyczne LMPCh i <math>\geq 2</math> miejscowe iniekcje glikokortykosteroidów, gdy dotyczy</p>
FGE 2014 (Francja)	<p>Leki biologiczne zaleca się do stosowania w III linii leczenia (po niepowodzeniu konwencjonalnych LMPCh) obwodowego ŁZS w przypadku zajęcia wielu stawów lub w II linii leczenia (po niepowodzeniu: NLPZ) ŁZS osiowego lub z zapaleniem przyczepów ścięgien/zapaleniem palców (stopień B).</p>
HGE 2014 (Hiszpania)	<p>Leczenie biologiczne powinno być rozważone po niewłaściwej odpowiedzi na LMPCh w dominującym obwodowym ŁZS. Jest także zalecane w osiowym ŁZS po niewłaściwej odpowiedzi na NLPZ lub gdy choroba skóry jest oporna na leczenie miejscowe lub wymaga leczenia systemowego.</p>
SSR 2011 (Hiszpania)	<p>Terapia biologiczna jest wskazana u pacjentów z aktywną oporną na leki konwencjonalne chorobą (NLPZ, LMPCh), z wyjątkiem szczególnych okoliczności, kiedy ŁZS jest poważna (rozprzestrzenienie się łuszczycy, zapalenie przyczepów ścięgien, zapalenie palców, zapalenie jednego stawu, zapalenie błony naczyniowej oka), wyraźnie ogranicza jakość życia i możliwości do wypoczynku i pracy, co pozwala wskazać leczenie biologiczne bez potrzeby wyczerpywania możliwości leczenia konwencjonalnego.</p> <p>Terapię biologiczną powinno się rozważyć w dominującym obwodowo ŁZS, kiedy nie ma właściwej odpowiedzi na LMPCh lub ich skojarzenie, przez <math>\geq 3</math> miesiące, które przez <math>\geq 2</math> miesiące podawano w pełnej dawce (z wyjątkiem, ich ograniczenia przez nietolerancję lub toksyczność).</p> <p>W dominującym osiowo ŁZS, terapia biologiczna powinna być rozważona, po nieskuteczności <math>\geq 2</math> NLPZ, które stosowano przez 4 tyg., a każdy z nich w maksymalnej zalecanej lub tolerowanej dawce, z wyjątkiem dowodów na toksyczność lub przeciwwskazanie do stosowania NLPZ.</p>



Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
BSR/BHPR 2012 (Wielka Brytania)	W obwodowym ŁZS terapia anti-TNF powinna być rozważona u pacjentów z aktywną chorobą, po niepowodzeniu $\geq 2$ konwencjonalnych LMPCh. Terapia anti-TNF może być rozważona u pacjentów, którzy mają niepowodzenie po 1 LMPCh, szczególnie gdy są obecne dowody na negatywne czynniki prognostyczne ( $\geq 5$ obrzniętych stawów z podwyższonym CRP, który utrzymuje się przez $>3$ miesiące lub zniszczenie strukturalne stawu z powodu choroby) (stopień C, wynik konsensusu: 9,6). Wszystkie zarejestrowane terapie anti-TNF- $\alpha$ są zalecane do stosowania u pacjentów kwalifikujących się do tego leczenia, a wybór terapii należy pozostawić lekarzowi prowadzącemu przy uwzględnieniu współwystępujących problemów medycznych, preferencji pacjenta i opłacalności terapii. Wg wytycznych British Association of Dermatology (BAD) w przypadku pacjentów wymagających szybkiej kontroli łuszczycy skóry preferowane są infliksymab lub adalimumab (stopień A).
ISR 2011 (Włochy)	Terapię anti-TNF- $\alpha$ zaleca się w aktywnym ŁZS u pacjentów opornych lub nietolerujących konwencjonalnych LMPCh (poziom dowodów: 1a, siła rekomendacji: A). U pacjentów po niepowodzeniu terapii inhibitorami TNF- $\alpha$ , leki te muszą być wycofane, ale można rozważyć zastosowanie innych leków biologicznych.
AAD 2011 (USA)	U pacjentów z łuszczycą ( $\geq 5\%$ BSA) z jednoczesnym ŁZS w stopniu umiarkowanym do ciężkiego jako I linię leczenia rozważa się: metotreksat, inh bitor TNF- $\alpha$ (adalimumab, etanercept, golimumab, infl ksymbab) lub oba te leki jednocześnie. Sugeruje się rozpoczęcie terapii metotreksatem u pacjentów, którzy nie mają do niego przeciwwskazań. Jeżeli po 12-16 tyg. tej terapii we właściwej dawce obserwowano minimalną poprawę objawów ŁZS, jest wysoce właściwe dodanie do tego leczenia lub jego zamiana na inh bitor TNF- $\alpha$ . W II linii leczenia zaleca się podawanie się ustekinumabu z metotreksatem.

We wszystkich odnalezionych wytycznych klinicznych leczenie biologiczne jest zalecane u pacjentów z aktywnym ŁZS po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia LMPCh lub NLPZ, w zależności od typu choroby. Najczęściej zalecało się rozpoczęcie leczenia biologicznego od inhibitora TNF- $\alpha$ , ale dopuszczano także możliwość zastosowania inhibitora IL-17 (sekukinumab). Tylko w niektórych wytycznych wspomniano o jednoczesnym występowaniu łuszczycy, ale należy pamiętać, że jest to objaw towarzyszący ok 30% przypadkom ŁZS (wg eksperta klinicznego, ankietowanego przez Agencję). W wytycznych GRAPPA 2015 i SSR 2011 wspomniano również, że u niektórych pacjentów, np. z rozprzestrzeniającą się łuszczycą, leki biologiczne można stosować bez konieczności wcześniejszego użycia leków konwencjonalnych. Ponadto w wytycznej BAD 2017 wskazano, że leki biologiczne (w tym sekukinumab, ustekinumab) mogą być rozważone u osób z ciężką łuszczycą i jednoczesnym ŁZS w sytuacji np. przeciwwskazań do metotreksatu. W większości wytycznych w przypadku nieskuteczności leku biologicznego zalecano jego zmianę na inny lek biologiczny.

Tylko w 1 międzynarodowej wytycznej klinicznej wskazano, że u pacjentów z ŁZS po niepowodzeniu 2 inhibitorów TNF- $\alpha$  zaleca się do stosowania: sekukinumab lub ustekinumab.

### 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 5 ekspertów klinicznych. Otrzymano 3 odpowiedzi, jednak ze względu na przedstawiony konflikt interesu, Prezes Agencji do dalszych prac dopuścił tylko 1 z nich, którą przedstawiono w tabeli poniżej.

Niżej przedstawione opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 8. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Komparator	Prof. dr hab. n. med. Joanna Maj Konsultant krajowa w dziedzinie dermatologii i wenerologii
interwencje obecnie stosowane	„Metotreksat – 70% pacjentów Leflunomid, cyklosporyna A, sulfalazyna – ok. 20% Inne leki biologiczne (etanercept, infliksymab, adalimumab) – ok 10%”
interwencje, które mogą zostać zastąpione przez wnioskowaną technologię	„sekukinumab w dawkowaniu wymienionym na wstępie najprawdopodobniej zastąpi jedynie inne leki biologiczne (etanercept, infliksymab, adalimumab)”
interwencje najtańsze	„Metotreksat w formie tabletek doustnych”
interwencje najskuteczniejsze	„Podstawową terapią pozostaje stosowanie metotreksatu w formie doustnej lub podskórnej, jednak nie u wszystkich osób uzyskane są zadowalające efekty kliniczne.”
interwencje zalecane w wytycznych postępowania klinicznego	„Podstawowym lekiem stosowanym w podanym wskazaniu pozostaje metotreksat. W razie jego nieskuteczności stosowane są inne leki z grupy DMARD. W razie dalszego braku poprawy klinicznej lub przeciwwskazań do stosowania leków z grupy DAMRD, włączane jest leczenie biologiczne, przede wszystkim lekami blokującymi TNF-alfa.”
aktualnie stosowane leczenie u pacjentów z aktywnym i ciężkim ŁZS po nieskutecznym leczeniu inhibitorami TNF-alfa	„Większość takich pacjentów podejmuje ponowne próby powrotu do klasycznych leków przeciwłuszczycowych (metotreksat, cyklosporyna), często jednak to próby nieskuteczne. W chwili obecnej nie ma w Polsce alternatyw dla inhibitorów TNF-alfa w razie ich nieskuteczności u chorych z aktywnym łuszczycowym zapaleniem stawów”

### 3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26.04.2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2017.51), obecnie w Polsce ze środków publicznych finansowane są: adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab i infliksymab w ramach programu lekowego: „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L40.5, M 07.1, M 07.2, M07.3)”, obejmującego m.in. pacjentów z aktywną i ciężką łuszczycą, definiowaną jako spełnienie następujących warunków: PASI > 10, DLQI >10 i BSA >10. Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 9. Produkty lecznicze refundowane w programie lekowym: leczenie ŁZS o przebiegu agresywnym – B.35**

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
<b>adalimumab</b>							
Humira, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg	2 amp.-strz. + 2 gaziki nasączone alkoholem	5909990005055	4 155,84	4 363,63	4 363,63	bezpłatny	0
<b>certolizumab</b>							
Cimzia, roztwór do wstrzykiwań w amp.-strz., 200 mg/ml	2 amp.-strz	5909990734894	4 024,08	4 225,28	4 225,28	bezpłatny	0
<b>etanercept</b>							
Benepali, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg	4 amp.-wstrz. po 1 ml	5713219479288	2 997,00	3 146,85	3 146,85	bezpłatny	0
Benepali, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 50 mg	4 wstrz. po 1 m	5713219479295	2 997,00	3 146,85	3 146,85	bezpłatny	0
Enbrel, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg	4 amp.-strz.po 1 ml + 4 gaziki z alkoholem	5909990618255	3 996,00	4 195,80	3 146,85	bezpłatny	0
Enbrel, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 50 mg	4 wstrz.po 1 ml + 4 gaziki z alkoholem	5909990712755	3 996,00	4 195,80	3 146,85	bezpłatny	0
Enbrel, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 25 mg/ml	4 fioł. + 4 amp.-strz.+ 4 igły + 4 nasadki na fioł. + 8 gaz ków	5909990777938	1 998,00	2 097,90	1 573,43	bezpłatny	0
<b>golimumab</b>							
Simponi, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg	1 wstrzykiwacz	5909990717187	3 696,84	3 881,68	3 881,68	bezpłatny	0
<b>infliksymab</b>							
Inflectra, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fioł	5909991078881	1 436,40	1 508,22	1 508,22	bezpłatny	0
Remicade, proszek do sporządzania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 0,1 g	1 fioł. po 20 ml	5909990900114	1 941,13	2 038,19	1 508,22	bezpłatny	0
Remsima, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fioł.	5909991086305	1 436,40	1 508,22	1 508,22	bezpłatny	0

Konwencjonalne leki modyfikujące przebieg choroby, takie jak metotreksat są finansowane ze środków publicznych, m.in. we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, np. najcięższej, opornej na leczenie postaci uogólnionej łuszczycy pospolitej (psoriasis vulgaris), włącznie z łuszczycowym zapaleniem stawów (łuszczycyca stawowa) [ChPL Methotrexat-Ebewe].

### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 10. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Inhibitory TNF- $\alpha$ : adalimumab, etanercept, inlifksymab i golimumab (w uzupełnieniu wnioskodawcy uwzględniono także certolizumab)	„Inhibitory TNF-alfa (adalimumab, etanercept, infl ksymb i golimumab) są zarejestrowane w równoważnym wskazaniu do wskazania wnioskowanego dla sekukinumabu w dawce 300 mg (przy czym wnioskowane wskazanie refundacyjne dla sekukinumabu 300 mg jest węższe od tego dla leków biologicznych stosowanych w ramach programu B.35) oraz stanowią aktualną praktykę kliniczną stosowaną w Polsce, w związku z czym stanowią one technologie opcjonalne dla sekukinumabu w dawce 300 mg”.	Komparatory wybrane poprawnie dla podgrupy pacjentów z wnioskowanego wskazania, patrz informacje poniżej.

Ponadto w uzupełnieniu wnioskodawcy poinformowano, że „Jak zaznaczono w przedłożonej analizie użyteczności kosztów, w przypadku dorosłych pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów o przebiegu agresywnym i z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie inhibitorami TNF-alfa, w praktyce nie można wskazać w niniejszym wskazaniu refundowanej technologii opcjonalnej. Dlatego też w analizie użyteczności kosztów jako komparator dla sekukinumabu wybrano leczenie standardowe” określone jako: kortykosteroidy (prednizon) i leki modyfikujące przebieg choroby (metotreksat, leflunomid, sulfasalazyna). „Przy czym, należy pamiętać, że leczenie standardowe nie stanowi technologii opcjonalnej dla analizowanego leku ze względu na zdefiniowane wskazanie refundacyjne, tj. pacjenci z łuszczycowym zapaleniem stawów o przebiegu agresywnym z niezadowalającą odpowiedzią na tradycyjnie stosowane leki oraz leki z grupy inhibitorów TNF-alfa.” W analizie klinicznej w kryteriach włączenia jako komparator także podano leczenie standardowe, jednak bez wyszczególnienia jego składowych. Natomiast w analizie wpływu na budżet pominięto ten komparator.

Komparator dodatkowo wybrany przez wnioskodawcę jest zgodny z opinią eksperta klinicznego, ankietowanego przez Agencję, który wskazał, że po nieskutecznej terapii inhibitorami TNF- $\alpha$  brak jest aktualnie w Polsce alternatyw, a u większości pacjentów podejmuje się ponowne próby leczenia klasycznymi lekami (takimi jak: metotreksat, cyklosporyna). Inne leki biologiczne, takie jak ustekinumab, zalecany w jednej wytycznej klinicznej do stosowania u pacjentów z ŁZS po niepowodzeniu dwóch inhibitorów TNF- $\alpha$ , nie są refundowane w Polsce w ŁZS.

Podsumowując, zapisy aktualne finansowanego ze środków publicznych programu lekowego „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 L40.05, M07.1, M07.2, M07.3)”, wskazują na możliwość zastosowania maksymalnie dwóch inhibitorów TNF- $\alpha$  w przypadku ich nieskuteczności lub trzech, w przypadku nietolerancji lub wystąpienia działań niepożądanych na przynajmniej jeden z nich. Zapisy dotyczące kryteriów włączenia do wnioskowanego programu lekowego informują, że populacja docelowa ma objąć m.in. pacjentów z niezadowalającą odpowiedzią na leki z grupy inhibitorów TNF- $\alpha$  (brak skuteczności lub nietolerancja), rozumianą jako nieskuteczność leczenia w ramach aktualnie refundowanego programu lekowego dotyczącego ŁZS. Biorąc pod uwagę powyższe, inne inhibitory TNF- $\alpha$  nie mogą stanowić refundowanych komparatorów dla sekukinumabu, który ma być dostępny dla pacjentów z aktywnym, ciężkim ŁZS z niezadowalającą odpowiedzią na leki z grupy inhibitorów TNF- $\alpha$  z lub bez jednoczesnej łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, ponieważ będą one wykorzystywane na wcześniejszym etapie leczenia. Tym samym w tej grupie pacjentów komparatorem dla sekukinumabu będzie leczenie standardowe/objawowe.

Natomiast w podgrupie pacjentów z aktywnym, ciężkim ŁZS z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego komparatorami będą aktualnie refundowane inhibitory TNF- $\alpha$  (adalimumab, etanercept, inlifksymab i golimumab, certolizumab) dostępne w ramach programu lekowego „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 L40.05, M07.1, M07.2, M07.3)”. Jest to zgodne z zaleceniami leczenia, określonymi w wytycznych klinicznych oraz z opinią eksperta klinicznego, ankietowanego przez Agencję, który wskazał, że w przypadku refundacji sekukinumabu zastąpi on najprawdopodobniej inne leki biologiczne.

## 4. Ocena analizy klinicznej

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

### 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Celem analizy efektywności klinicznej wnioskodawcy (AKL) „była ocena skuteczności i bezpieczeństwa sekukinumabu w dawce 300 mg (Cosentyx) w terapii dorosłych pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów z niezadowalającą odpowiedzią na tradycyjnie stosowane leki, z występującą jednocześnie łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego lub z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie inhibitorami TNF-alfa, na tle innych schematów terapeutycznych stosowanych w tym wskazaniu (leczenie standardowe, adalimumab, etanercept, infliksymab, golimumab).”

W uzupełnieniu wnioskodawcy przedstawiono również porównanie sekukinumabu z certolizumabem, który jest aktualnie refundowany od 01.01.2017 r. w programie lekowym „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 L40.05, M07.1, M07.2, M07.3)”.

#### 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Poniżej podano kryteria selekcji badań pierwotnych do podstawowej AKL wnioskodawcy.

Tabela 11. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
<b>Populacja</b>	dorośli pacjenci z ŁZS, z niezadowalającą odpowiedzią na tradycyjnie stosowane leki i inhibitory TNF-alfa, ze współistniejącą łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego lub z niewystarczającą odpowiedzią na wcześniejsze leczenie inhibitorami TNF-alfa	<ul style="list-style-type: none"> <li>pacjenci z innym wskazaniem niż zawarte we wniosku;</li> <li>badania na zdrowych ochotnikach</li> </ul>	Populacja określona w kryteriach włączenia jest szersza niż ta, która będzie się kwalifikować do wnioskowanego programu lekowego, m.in. nie wskazano w nich postaci choroby czy liczby wcześniej zastosowanych leków.
<b>Interwencja</b>	sekukinumab stosowany w dawce 300 mg podawanej we wstrzyknięciu podskórnym w tygodniu 0, 1, 2, 3, 4, a następnie co miesiąc w leczeniu podtrzymującym	<ul style="list-style-type: none"> <li>dawka sekukinumabu inna niż 300 mg we wstrzyknięciu podskórnym;</li> <li>schemat i sposób podania sekukinumabu niezgodny z ChPL;</li> <li>zbyt krótki okres obserwacji lub leczenia (poniżej 16 tygodni w przypadku sekukinumabu), uniemożliwiający wnioskowanie co do skuteczności leczenia</li> </ul>	Interwencję określono zgodnie z ChPL Cosentyx pod względem dawkowania, sposobu i częstości podawania oraz z projektem programu lekowego pod kątem pierwszej oceny skuteczności.
<b>Komparatory</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>adalimumab (ADA) stosowany w pojedynczej dawce 40 mg podawanej co drugi tydzień we wstrzyknięciu podskórnym;</li> <li>etanercept (ETA) stosowany w dawce 50 mg raz w tygodniu we wstrzyknięciu podskórnym;</li> <li>infliksymab (INF) stosowany w dawce 5 mg/kg m.c. podawanej w infuzji dożylniej w tygodniu 0, 2, 6, a następnie co 8 tygodni;</li> <li>golimumab (GOL) stosowany w dawce 50 mg raz w miesiącu we wstrzyknięciu podskórnym;</li> <li>certolizumab pegol (CRT) stosowany w dawce nasycającej 400 mg w tygodniach 0, 2, 4, a następnie w dawce podtrzymującej 200 mg co 2</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>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);</li> <li>zbyt krótki okres obserwacji lub leczenia (poniżej 12 tygodni w przypadku inhibitorów TNF-alfa), uniemożliwiający wnioskowanie co do skuteczności leczenia</li> </ul>	Interwencje określone zgodnie z ChPL Humira, Enbrel, Benepali, Remicade, Remsima, Inflectra, Simponi, Cimzia pod względem dawkowania, sposobu i częstości podawania oraz z aktualnie obowiązującym programem lekowym leczenia pacjentów z ŁZS pod kątem pierwszej oceny skuteczności. Warto zauważyć, że w ChPL Enbrel podano dwie możliwości zalecanego dawkowania: 25 mg produktu 2 x w tygodniu lub 50 mg 1 x w tygodniu. Natomiast w kryteriach włączenia do niniejszego przeglądu systematycznego uwzględniono tylko jedną z nich.



Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
<b>Komparatory</b>	tygodnie, lub ewentualnie 400 mg co cztery tygodnie. • leczenie standardowe		Nie określono dokładnie leczenia standardowego.
<b>Punkty końcowe</b>	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; - poważne zdarzenia niepożądane; - zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia; - infekcje; - inne najczęściej występujące zdarzenia niepożądane	publikacje, w których nie analizowano żadnego z wymienionych punktów końcowych, w tym oceny reumatologicznych punktów końcowych (z grupy ACR lub PsARC)	Wybrane punkty końcowe są zgodne z głównymi celami leczenia określonymi w aktualnych europejskich wytycznych klinicznych (poprawa jakości życia, osiągnięcie niskiej aktywności choroby). Warto jednak zauważyć, że kryteria włączenia nie pozwalają na uwzględnienie w AKL wnioskodawcy pozostałych klinicznie istotnych punktów końcowych, takich jak: przeżycie całkowite, czy innych, rzadziej występujących zdarzeń niepożądanych.
<b>Typ badań</b>	prospektywne, kontrolowane badania kliniczne z randomizacją	<ul style="list-style-type: none"> <li>• badania bez randomizacji lub z pseudorandomizacją;</li> <li>• badania niekontrolowane;</li> <li>• analizy post-hoc przeprowadzone dla podgrup wydzielonych ze względu na parametry nieuwzględnione na etapie stratyfikacji randomizacji;</li> <li>• 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)</li> </ul>	Kryteria włączenia nie pozwalają na uwzględnienie w AKL wnioskodawcy badań obserwacyjnych oceniających skuteczność praktyczną wnioskowanej technologii lekowej czy jej długookresowe bezpieczeństwo.
<b>Inne kryteria</b>	publikacje dostępne w języku angielskim lub polskim	<ul style="list-style-type: none"> <li>• badania nieopublikowane w formie pełnego tekstu (dostępne jedynie jako abstrakt konferencyjny albo w postaci wyników opublikowanych jedynie na stronie clinicaltrials.gov)</li> </ul>	Brak uwag.

Ponadto oprócz analizy podstawowej wykonano także analizę uzupełniającą, w której zastosowano inne kryteria selekcji, dokładnie opisane w roz. 5.1.1. AKL wnioskodawcy. Analiza uzupełniająca miała na celu odnalezienie prospektywnych badań klinicznych lub ich analiz post-hoc (również w postaci abstraktów) dotyczących zastosowania wnioskowanej interwencji w porównaniu do inhibitorów TNF- $\alpha$  (ADA, ETA, INF, GOL, CRT) lub leczenia standardowego u dorosłych pacjentów z ŁZS z występującą jednocześnie łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (BSA  $\geq 10$  i PASI  $\geq 10$ ), z niezadowalającą odpowiedzią na tradycyjnie stosowane leki. Z analizy tej wyłączano m.in. badania, w których nie przedstawiono oddzielnie wyników dla populacji z jednoczesnym ŁZS i łuszczycą.

W AKL wnioskodawcy przeprowadzono również wyszukiwanie opracowań wtórnych, tj. przeglądów systematycznych opublikowanych w pełnym tekście, dotyczących skuteczności lub bezpieczeństwa stosowania sekukinumabu w dawce 300 mg w podaniu podskórnym we wnioskowanym wskazaniu.

#### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

Przeгляд systematyczny wnioskodawcy, przeprowadzony w celu odnalezienia badań pierwotnych, wykonano poprzez przejrzanie właściwych baz informacji naukowej (Medline, Embase, biblioteka Cochrane) i innych źródeł danych (przeгляд referencji, wyszukiwarek internetowych, rejestrów badań), zalecanych w polskich wytycznych HTA. W ramach analizy podstawowej jako datę ostatniej aktualizacji wyszukiwania podano 01.09.2016 r. oraz 08.05.2017 r. (dla certolizumabu). W analizie uzupełniającej wyszukiwanie przeprowadzono 02.08.2016 r. oraz 09.05.2017 r. (dla certolizumabu).

W opinii analityków Agencji wyszukiwania wnioskodawcy zostały przeprowadzone poprawnie. Warto jednak zauważyć, że zastosowane w strategii wyszukiwania filtry (np. w bazie Medline) mogą obniżać jej czułość.

W AKL wnioskodawcy nie podano stopnia zgodności między analitykami dokonującymi selekcji na etapie analizy pełnych tekstów publikacji, co nie jest zgodne z polskimi wytycznymi HTA.

W wyniku kontrolno-aktualizującego wyszukiwania własnego (20-21.04.2017 r.), poza badaniami włączonymi do podstawowej AKL wnioskodawcy, analitycy Agencji nie odnaleźli innych badań.

#### 4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do analizy podstawowej wnioskodawcy włączono:

- 2 publikacje dotyczące 1 badania klinicznego porównującego sekukinumab z placebo (FUTURE 2),
- 7 prac dotyczących 3 badań klinicznych porównujących adalimumab z placebo (ADEPT, Genovese 2007, SPIRIT-P1),
- 8 publikacji 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 publikacji dotyczących 1 badania klinicznego porównującego golimumab z placebo (GO-REVEAL),
- 6 prac dotyczących 1 badania klinicznego porównującego certolizumab z placebo (RAPID-PsA).

W związku z nieodnalezieniem badań, które porównywałyby bezpośrednio sekukinumab z inhibitorami TNF- $\alpha$  we wnioskowanym wskazaniu, zdecydowano się na przeprowadzenie porównania pośredniego metodą Butchera.

W AKL wnioskodawcy poinformowano, że nie odnaleziono badań oceniających efektywność praktyczną sekukinumabu, argumentując to stosunkowo krótką dostępnością w praktyce klinicznej.

Do analizy uzupełniającej włączono: 3 prace dotyczące 3 badań klinicznych oceniających sekukinumab (FIXTURE, ERASURE, CLEAR), 5 publikacji dotyczących 2 badań klinicznych oceniających etanercept (PRESTA, PRISTINE) i 1 pracę dotyczącą 1 badania klinicznego oceniającego infliksymab (Torii 2012). Nie odnaleziono badań dotyczących adalimumabu, golimumabu, certolizumabu spełniających kryteria selekcji do tej analizy.

##### 4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W poniższej tabeli przedstawiono badania uwzględnione w podstawowej AKL wnioskodawcy.

Tabela 12. Skrócona charakterystyka badań włączonych do podstawowego przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<b>FUTURE 2</b> (McInnes 2015, Kavanaugh 2016) <u>Źródło finansowania:</u> Novartis	Wieloośrodkowe, międzynarodowe, randomizowane, kontrolowane placebo badanie, równoległe, podwójnie zaślepienie, superiority. Okres obserwacji: 24 tygodnie (podstawowy). Od 16 tyg. mogli przejść z PLC do SKU. Interwencje: 1) SKU 300 mg (n=100), 2) SKU 150 mg (n=100), 3) SKU 75 mg (n=99), 4) PLC (n=98) s.c. w tygodniu 0, 1, 2, 3, 4, a następnie co 4 tygodnie w leczeniu podtrzymującym. Dozwolono stosowanie: kortykosteroidów (KRT) p.o. i MTX.	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek <math>\geq 18</math> lat,</li> <li>• ŁZS wg kryteriów CASPAR,</li> <li>• choroba aktywna: tkliwość <math>\geq 3</math> stawów i obrzęk <math>\geq 3</math> stawów,</li> <li>• niepowodzenie wcześniejszej terapii NLPZ, LMPCh lub lekami anti-TNF (niewłaściwa odpowiedź lub zaprzestanie leczenia z powodów związanych z bezpieczeństwem lub tolerancją po stosowaniu do 3 anti-TNF-<math>\alpha</math>; okres wymycia (washout) wyniósł 4-10 tyg. przed randomizacją).</li> </ul>	<u>Pierwszorzędowy:</u> ACR20 (w 24 tyg.) <u>Pozostałe:</u> PASI75/90, HAQ-DI, DAS28-CRP, SF36-PCS, ACR50/70, ocena dactylities i enthesities, bezpieczeństwo.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<b>ADEPT</b> (Mease 2005) <u>Źródło finansowania:</u> Abbott Laboratories	Wielośrodtkowe, międzynarodowe, randomizowane, kontrolowane placebo badanie, równoległe, podwójnie zaślepione, superiority. Okres obserwacji: 24 tygodnie (podstawowy). Interwencje: 1) ADA: 40 mg (n=153), 2) PLC (n=162) s.c. co 2 tyg. Dozwolono stosowanie MTX. Po 12 tyg. nieodpowiadający mogli zastosować terapię ratunkową: KRT lub LMPCh.	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek <math>\geq 18</math> lat,</li> <li>ŁZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej: obrzęk <math>\geq 3</math> stawów i tkliwość 3 lub ból stawów,</li> <li>łuszczyca skóry aktywna lub udokumentowana w wywiadzie,</li> <li>niewłaściwa odpowiedź lub nietolerancja NLPZ.</li> </ul>	<u>Pierwszorzędowy:</u> ACR20 (w 12 tyg.), ocena radiograficzna wg Sharp (w 24 tyg.) <u>Pozostałe:</u> ACR20 (w 24 tyg.), ACR50/70, PsARC, HAQ-DI, SF-36, ocena dactylities i enthesities, FACIT-F, PASI50/75, ogólna ocena łuszczycy wg lekarza, DLQI, bezpieczeństwo.
<b>Genovese 2007</b> <u>Źródło finansowania:</u> Abbott Laboratories	Wielośrodtkowe, międzynarodowe, randomizowane, kontrolowane placebo badanie, równoległe, podwójnie zaślepione, superiority. Okres obserwacji: 12 tygodni (podstawowy). Interwencje: 1) ADA: 40 mg (n=51), 2) PLC (n=51) s.c. co 2 tyg. Dozwolono stosowanie: KRT p.o., MTX lub innych LMPCh (z wyjątkiem cyklosporyny i takrolimusu).	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek <math>\geq 18</math> lat,</li> <li>dobry ogólny stan zdrowia,</li> <li>tkliwość lub ból <math>\geq 3</math> stawów, obrzęk <math>\geq 3</math> stawów,</li> <li>łuszczyca plackowata aktywna lub udokumentowana w wywiadzie,</li> <li>jednoczesne przyjmowanie LMPCh lub wcześniejsze niepowodzenie terapii LMPCh.</li> </ul>	<u>Pierwszorzędowy:</u> ACR20 (w 12 tyg.) <u>Pozostałe:</u> ACR50/70, PsARC, HAQ-DI, SF-36, FACIT-F, DLQI, ogólna ocena łuszczycy wg lekarza, bezpieczeństwo.
<b>SPIRIT-P1</b> (Mease 2016) <u>Źródło finansowania:</u> Eli Lilly and Company	Wielośrodtkowe, międzynarodowe, randomizowane, kontrolowane placebo badanie, równoległe, podwójnie zaślepione*, superiority. Okres obserwacji: 24 tygodnie (podstawowy). Interwencje: 1) ADA: 40 mg co 2 tyg. (n=101), 2) ksekizumab: dawka inicjująca: 160 mg, podtrzymująca: 80 mg co 2 tyg. (n=103) lub co 4 tyg. (n=107), 3) PLC: co 2 tyg. (n=106). Dozwolono kontynuowanie: klasycznych LMPCh, KRT p.o., opiatów i/lub NLPZ/inhibitorów cyklooksygenazy-2, innych dla współistniejących chorób. Od 16 tyg. nieodpowiadający mogli zmienić lub zmodyfikować terapię wspomagającą.	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek <math>\geq 18</math> lat,</li> <li>ŁZS zdiagnozowane <math>\geq 6</math> miesięcy przed włączeniem, zdefiniowane wg CASPAR,</li> <li>tkliwość <math>\geq 3</math> stawów i obrzęk <math>\geq 3</math> stawów,</li> <li><math>\geq 1</math> staw dłoni lub stopy zmieniony przez ŁZS,</li> <li>CRP <math>&gt; 6</math> mg/L,</li> <li>łuszczyca (obecna lub w wywiadzie).</li> </ul>	<u>Pierwszorzędowy:</u> ACR20 (w 24 tyg.) <u>Pozostałe:</u> ACR50/70, BSA, HAQ-DI, PASI75/90/100, DAS28-CRP, ocena dactylities i enthesities, ocena radiograficzna wg mSharp, NAPS1, NRS, bezpieczeństwo.
<b>Mease 2000</b> <u>Źródło finansowania:</u> Immunex Corporation (obecnie Amgen)	Jednośrodkowe randomizowane, kontrolowane placebo badanie, równoległe, podwójnie zaślepione, superiority. Okres obserwacji: 12 tygodni (podstawowy). Interwencje: 1) ETA: 25 mg (n=30), 2) PLC (n=30) s.c. 2 razy w tygodniu. Dozwolono kontynuowanie: KRT p.o., MTX.	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek 18–70 lat,</li> <li>aktywne ŁZS: <math>\geq 3</math> obrzęknięte i <math>\geq 3</math> tkliwe lub bolesne stawy,</li> <li>wcześniejsze niepowodzenie terapii NLPZ,</li> <li>kandydaci do terapii immunomodulującej.</li> </ul>	<u>Pierwszorzędowy:</u> PsARC i PASI75 (w 12 tyg.). <u>Pozostałe:</u> ACR20/50/70, ocena aktywności choroby, PASI, ocena łuszczycy, bezpieczeństwo.
<b>Mease 2004</b> <u>Źródło finansowania:</u> Immunex Corporation (obecnie Amgen)	Wielośrodkowe, randomizowane, kontrolowane placebo badanie, równoległe, podwójnie zaślepione, superiority. Okres obserwacji: 24 tygodni (podstawowy). Interwencje: 1) ETA: 25 mg (n=101), 2) PLC (n=104) s.c. 2 razy w tygodniu Dozwolono kontynuowanie: KRT p.o., MTX, terapii miejscowych (tylko na skórze głowy, pach i pachwin).	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek 18–70 lat,</li> <li>aktywna ŁZS: tkliwość <math>\geq 3</math> stawów i obrzęk <math>\geq 3</math> stawów,</li> <li>wcześniejsze niepowodzenie terapii NLPZ,</li> <li>jeden z pięciu podtypów ŁZS wg Molla i Wrighta z 1973 r.,</li> <li>stabilna łuszczyca plackowata z <math>\geq 1</math> zmianą skórną o średnicy <math>\geq 2</math> cm.</li> </ul>	<u>Pierwszorzędowy:</u> ACR20 (w 24 tyg.). <u>Pozostałe:</u> ACR50/70, PsARC, ocena łuszczycy, ogólna ocena łuszczycy wg lekarza, PASI50/75, SF-36, HAQ, ocena radiograficzna wg mSharp, bezpieczeństwo.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<b>IMPACT</b> (Antoni 2005a) <u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> Centocor Research and Development, Inc. i Schering- Plough (obecnie Janssen Biotech)	Wieloośrodkowe, międzynarodowe, randomizowane, kontrolowane placebo badanie, skrzyżowane, podwójnie zaślepienie, superiority. Okres obserwacji: 16 tygodni (podstawowy). Interwencje: 1) INF: 5 mg/kg i.v. (n=52), 2) PLC: identyczna postać jak INF (n=52) w tygodniu 0, 2, 6 i 14. Dozwolono stosowanie: 1 z LMPCh (MTX, leflinomidu, sulfasalazyny, hydroksychlorochiny, złota domięśniowo, penicylaminy lub azatiopryny), KRT p.o., NLPZ, standardowych terapii miejscowych dla łuszczycy.	<u>Kryteria włączenia:</u> • wiek $\geq 18$ lat, • ŁZS zdiagnozowane $\geq 6$ m-cy wcześniej, • niepowodzenie $\geq 1$ LMPCh, • aktywna, obwodowa choroba wielostawowa: tkliwość $\geq 5$ stawów i obrzęk $\geq 5$ stawów, • ESR $\geq 28$ mm/h lub CRP $\geq 15$ mg/L lub poranna sztywność trwająca $\geq 45$ minut, • negatywny wyniki RF, • negatywny wynik testu na gruźlicę aktywną i utajoną.	<u>Pierwszorzędowy:</u> ACR20 (w 16 tyg.). <u>Pozostałe:</u> PASI, PsARC, ocena bólu i obrzęku stawów, ocena dactylities i enthesities, DAS28, ogólna ocena bólu i całkowitej aktywności choroby przez lekarza i pacjenta, HAQ, CRP, ESR.
<b>IMPACT 2</b> (Antoni 2005b) <u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> Centocor Inc. i Schering- Plough (obecnie Janssen Biotech)	Wieloośrodkowe, międzynarodowe, randomizowane, kontrolowane placebo badanie, równoległe, podwójnie zaślepienie, superiority. Okres obserwacji: 24 tygodni (podstawowy). Od 16 tyg. pacjenci z PLC z $<10\%$ poprawą w stawach mogli otrzymywać INF ratunkowo. Interwencje: 1) INF: 5 mg/kg i.v. (n=100), 2) PLC identyczna postać jak INF (n=100) w tygodniu 0, 2, 6 oraz dawki podtrzymujące w tygodniu 14 i 22. Dozwolono stosowanie: MTX, KRT p.o., miejscowych lub systemowych leków/terapii na łuszczycę (z wyjątkiem KRT miejscowych o niskiej skuteczności na twarz lub pachwiny).	<u>Kryteria włączenia:</u> • wiek $\geq 18$ lat, • ŁZS zdiagnozowane $\geq 6$ miesięcy wcześniej, • aktywna choroba stawowa: tkliwość $\geq 5$ stawów, obrzęk $\geq 5$ stawów i CRP $\geq 15$ mg/L lub poranna sztywność trwająca $\geq 45$ minut, • niepowodzenie $\geq 1$ LMPCh lub NLPZ, • aktywna łuszczycy plackowata z $\geq 1$ zmianą skórną o średnicy $\geq 2$ cm, • negatywne wyniki na RF.	<u>Pierwszorzędowy:</u> ACR20 (14 tyg.). <u>Pozostałe:</u> ACR50/70, PsARC, trwanie porannej sztywności, ocena dactylities i enthesopathy, SF-36, PASI50/75/90, bezpieczeństwo.
<b>GO-REVEAL</b> (Kavanaugh 2009) <u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> Centocor Research and Development, Inc. i Schering- Plough (obecnie Janssen Biotech)	Wieloośrodkowe, międzynarodowe, randomizowane, kontrolowane placebo badanie, równoległe, podwójnie zaślepienie, superiority. Okres obserwacji: 24 tygodni (podstawowy). W 16 tyg. osoby z $<10\%$ poprawą w stawach mogli otrzymać dawkę ratunkową GOL 50 mg z grupy PLC i 100 mg z grupy 50 mg. Interwencje: 1) GOL: 50 mg s.c. (n=146), 2) GOL: 100 mg s.c. (n=146), 3) PLC s.c. (n=113) w tygodniu 0, 4, 8, 12, 16 i 20. Dozwolono stosowanie: KRT p.o., MTX, NLPZ.	<u>Kryteria włączenia:</u> • aktywne ŁZS: tkliwość $\geq 3$ stawów i obrzęk $\geq 3$ stawów, • negatywny wynik RF, • $\geq 1$ podtyp ŁZS, • łuszczycy plackowata z $\geq 1$ zmianą skórną o średnicy $\geq 2$ cm, pomimo terapii LMPCh lub NLPZ.	<u>Pierwszorzędowy:</u> ACR20 (w 14 tyg.). <u>Pozostałe:</u> ACR50/70, ocena dactylities i enthesities, PASI, NAPSI, ogólna ocena łuszczycy paznokci przez lekarza, PsARC, DAS28, poranna sztywność, SF-36, HAQ, MASES, bezpieczeństwo.
<b>RAPID-PsA</b> (Mease 2014) <u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> UCB Pharma	Wieloośrodkowe, międzynarodowe, randomizowane, kontrolowane placebo badanie, równoległe, podwójnie zaślepienie, superiority. Okres obserwacji: 24 tygodni (podstawowy). Interwencje: 1) CRT: 400 mg s.c. w tygodniu 0, 2 i 4 a następnie 200 mg co 2 tydzień (n=138), 2) CRT: 400 mg s.c. w tygodniu 0, 2 i 4 a następnie 400 mg co 4 tygodnie (n=135), 3) PLC: 0,9% roztwór soli fizjologicznej (n=136). Dozwolono stosowanie: MTX, sulfasalazynę lub leflunomid, KRT p.o.	<u>Kryteria włączenia:</u> • wiek $\geq 18$ lat, • ŁZS zdiagnozowane $\geq 6$ m-cy wcześniej, wg CASPAR, • aktywna choroba stawowa: tkliwość $\geq 3$ stawów, obrzęk $\geq 3$ stawów i OB $\geq 28$ mm/h lub CRP $> 7,9$ mg/l, • niepowodzenie $\geq 1$ LMPCh, • łuszczycy aktywna lub udokumentowana w wywiadzie. • do 40% pacjentów mogło otrzymywać wcześniej inhibitory TNF- $\alpha$ z okresem washout $> 3$ miesiące przez wizytą wstępną (28 dni w przypadku ETA).	<u>Pierwszorzędowy:</u> ACR20, ocena wg Sharpa. <u>Pozostałe:</u> HAQ-DI, ACR50/70, PASI50/75/90, PsARC, ocena dactylities i enthesities, mNAPSI, bezpieczeństwo.

\* badanie nie było projektowane, aby wykazać różnice pomiędzy ADA a PLC, ADA wykorzystywano jako aktywne porównanie dla PLC.

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w aneksach 4-8 AKL wnioskodawcy i rozdziale 2.1.2.3 uzupełnienia wnioskodawcy. Pozostałe badania włączone do dodatkowego przeglądu systematycznego wnioskodawcy opisano w rozdziale 2.3.3. uzupełnienia wnioskodawcy.

#### 4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Metodykę badań włączonych do podstawowej AKL wnioskodawcy oceniono za pomocą skali opisowej wg Cochrane oraz skalarnej wg Jadad. Poniżej podano ocenę badań zalecaną w polskich wytycznych HTA.

**Tabela 13. Ocena błędu systematycznego wg Cochrane na podstawie AKL wnioskodawcy i analityka Agencji**

Badanie	Rodzaj błędu				
	Selekcji	Wykonania	Detekcji	Utraty	Raportowania
FUTURE2	niskie	niskie	niskie <sup>A</sup>	niskie	niskie
ADEPT	nieznane	nieznane	nieznane <sup>B</sup>	niskie <sup>C</sup>	niskie <sup>D</sup>
Genovese 2007	niskie	niskie	nieznane	wysokie	niskie
SPIRIT-P1	niskie	niskie	nieznane <sup>B</sup>	niskie	niskie
Mease 2000	nieznane	niskie	nieznane	niskie	niskie
Mease 2004	nieznane	niskie	nieznane	wysokie	niskie <sup>D</sup>
IMPACT	nieznane	niskie	nieznane	niskie <sup>E</sup>	niskie
IMPACT2	niskie	niskie	nieznane	wysokie	niskie
GO-REVEAL	niskie	niskie	niskie <sup>F</sup>	niskie	niskie
RAPID-PsA <sup>G</sup>	niskie	niskie	nieznane	niskie	niskie

<sup>A</sup> przyjęto na podstawie informacji z badania, że analitycy danych pozostali zamaskowani do 24 tygodnia analizy.

<sup>B</sup> uznano, że informacja z badań, jedynie o zaślepieniu osób oceniających radiogramy, jest niewystarczająca do określenia ryzyka.

<sup>C</sup> pomimo, że w ramieniu ADA 2 pacjentów nie otrzymało leku i wyłączono ich z dalszej analizy.

<sup>D</sup> dla niektórych ocenianych punktów końcowych nie podano szczegółowych wyników, a jedynie wnioski.

<sup>E</sup> pomimo, że z analizy bezpieczeństwa wyłączono 1 pacjenta z grupy PLC, który nie dostał żadnej infuzji.

<sup>F</sup> przyjęto na podstawie informacji, że w każdym ośrodku była niezależna osoba oceniająca, która nie miała dostępu do informacji o pacjentach.

<sup>G</sup> w związku z nieprzeprowadzeniem oceny w AKL wnioskodawcy, wykonał ją analityk Agencji.

Autorzy AKL wnioskodawcy ogólne ryzyko popełnienia błędu systematycznego ocenili jako niskie w 3 badaniach (FUTURE2, SPIRIT-P1, GO-REVEAL), nieznane w 3 badaniach (ADEPT, Mease 2000, IMPACT) oraz wysokie w 3 badaniach (Genovese 2007, Mease 2004, IMPACT2). W opinii autorów AKL wnioskodawcy nieznane ryzyko błędu oznacza, że w badaniach tych może występować potencjalny błąd poddający w wątpliwość wyniki, a wysokie ryzyko błędu oznacza potencjalny poważny błąd osłabiający pewność wyników.

Warto zauważyć, że analityk Agencji zmienił ryzyko detekcji określone jako niskie w AKL wnioskodawcy na nieznane, z powodu braku wystarczających danych w większości badań, co zmieniło ogólne ryzyko popełnienia błędu systematycznego z niskiego na nieznane w badaniu SPIRIT-P1. Dodatkowo analityk Agencji określił ogólne ryzyko popełnienia błędu systematycznego w badaniu RAPID-PsA jako nieznane.

W AKL wnioskodawcy poinformowano, że „nie oceniano ryzyka błędu systematycznego prac włączonych do przeglądu uzupełniającego ze względu na charakter ich publikacji (włączone prace to abstrakty konferencyjne i analizy podgrup populacji włączonych do badań, w dodatku do analizy ekstrahowano najczęściej dane tylko z jednego ramienia badania).”

#### Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- W badaniu FUTURE 2 „dawkę 300 mg otrzymywali również pacjenci nieleczeni wcześniej lekami anti-TNF lub bez zmian łuszczykowych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Ogółem, **33% pacjentów przyjmujących dawkę 300 mg leczono wcześniej inhibitorami TNF-alfa; jednocześnie u 49% pacjentów przyjmujących dawkę 300 mg stwierdzono zmiany łuszczykowe o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego** (biorąc pod uwagę kryterium PASI)”. Tym samym nie ma pełnej zgodności między zarejestrowanymi dawkami, a tymi podawanymi w badaniu FUTURE 2.
- „ograniczeniem analizy w przypadku podgrupy leczonej wcześniej inhibitorami TNF-alfa z badania FUTURE 2 jest potencjalny brak dostatecznie dużej populacji pozwalającej wnioskować o istotności statystycznej różnic pomiędzy grupami (wielkość populacji ustalano dla całej populacji leczonej sekukinumabem 300 mg w badaniu FUTURE 2).”
- Jakość życia w komponentcie psychicznej „nie stanowiła elementu testowania statystycznego w badaniu FUTURE 2 (nie podano żadnych parametrów statystycznych pozwalających na obliczenie istotności statystycznej różnic)”. Wyniki dla tego punktu końcowego opublikowano w postaci abstraktu Rahman 2015, którego nie uwzględniono w niniejszej AWA ze względu na niespełnienie kryteriów selekcji do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.



- W badaniu FUTURE 2 „analiza bezpieczeństwa dotyczyła całych populacji przyjmujących sekukinumab 300 mg lub placebo. Brak jest danych wydzielonych dla podgrupy pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa.”
- „W badaniu FUTURE 2 brak jest 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 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 spełnienia kryterium niepowodzenia terapii NLPZ charakteryzuje badania SPIRIT-P1, ADEPT, Mease 2000 i Mease 2004. We wszystkich tych badaniach można jednak wnioskować o wcześniejszym leczeniu LMPCh większości pacjentów na podstawie informacji o wyjściowej charakterystyce uczestników).”
- „Wynik PASI > 10, który w programie lekowym stanowi jedno z kryteriów dermatologicznych aktywnej i ciężkiej choroby, stwierdzono u 20% pacjentów (*powinno być u 49% i 47%, czyli po 20 pacjentów – przypis analityka Agencji*) odpowiednio w grupie sekukinumabu 300 mg i placebo. Brak jest danych dotyczących liczby pacjentów z DLQI > 10 i BSA > 10. Brak jest informacji, jaki odsetek pacjentów spełniał te kryteria w badaniach dla technologii opcjonalnych.”
- „Szeroki horyzont czasowy, w czasie którego 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 zmieniły 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.”
- „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.”
- „W żadnym z badań włączonych do analizy nie analizowano parametrów związanych z osiową postacią choroby (w szczególności nie analizowano odpowiedzi BASDAI).” *W ChPL Cosentyx poinformowano, że liczba pacjentów z osiową postacią ŁZS była zbyt mała, by dokonać znaczącej oceny – przypis analityka Agencji.*
- „W przypadku komparatorów aktywnych (adalimumab, etanercept, infliksymab, golimumab) brak również wyników pochodzących z kontrolowanych, randomizowanych badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo terapii pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie inhibitorami TNF-alfa.”

#### **Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:**

- W badaniu FUTURE2 tylko część pacjentów z podgrupy chorych, którzy mieli wcześniejszą ekspozycję na inhibitory TNF- $\alpha$ , można uznać za zgodnych z kryteriami włączenia do wnioskowanego programu lekowego. **51,5% (17/33) pacjentów z ramienia sekukinumabu w dawce 300 mg i 54% (19/35) z ramienia placebo otrzymało wcześniej 2 lub 3 inhibitory TNF- $\alpha$ .** Pozostali otrzymali tylko 1 inhibitor TNF- $\alpha$ .
- Nie wszyscy pacjenci włączeni do badań z ŁZS z jednoczesną łuszczycą mieli ją w stopniu umiarkowanym do ciężkiego, np. w badaniu SPIRIT-P1 mediana PASI wyniosła 6,1 (SD: 6,9), w badaniu IMPACT: 5,1 (SD: 5,9) w grupie ADA i 4,2 (SD: 5,8) w grupie PLC. Nie w każdym badaniu wskazano też, że pacjenci mieli konkretnie łuszczycę plackowatą.
- Do niektórych badań włączano pacjentów niezgodnych z populacją określoną we wnioskowanym wskazaniu, np. w badaniu SPIRIT-P1 14,6% pacjentów nie przyjmowało wcześniej LMPCh, a w badaniu FUTURE2 56% chorych z grupy SEK 300 mg i 49% z grupy PLC nie otrzymywało w momencie randomizacji metotreksatu.
- W większości badań wejściowa charakterystyka pacjentów nie była dobrze zbalansowana między grupami, np. w badaniu FUTURE2 pod względem odsetka kobiet, odsetka pacjentów z dactylitis lub enthesitis, w badaniu Mease 2000 odnośnie odsetka pacjentów otrzymujących kortykosteroidy czy wyniku w PASI, w badaniu IMPACT pod względem stężenia CRP, czy w badaniu IMPACT2 odnośnie odsetka kobiet. W niektórych badaniach informowano o różnicach znamienych statystycznie w charakterystykach pacjentów między porównywanymi grupami, np. w badaniu Genovese 2007 pod względem stężenia średniej

CRP czy odsetka pacjentów z negatywnym wynikiem testu na czynnik reumatologiczny, a w badaniu SPIRIT-P1 odnośnie średniej BMI, wagi, odsetka pacjentów z dactylities, czy oceny wyniku w skali LDI-B.

- Niektóre wyniki dotyczące skuteczności (np. odpowiedzi ACR70 czy PASI) miały szerokie zakresy przedziałów ufności (95% CI), które wynikają z niskiej liczby rejestrowanych zdarzeń w grupie placebo.
- W prawie wszystkich badaniach (z wyjątkiem Mease 2000) pierwszorzędnym punktem końcowym była odpowiedź ACR20. Skala odpowiedzi ACR20/50/90 powstała jako narzędzie służące do oceny pacjentów z RZS. Nie jest jasne jaka odpowiedź ACR wskazuje na istotny klinicznie efekt leczenia u pacjentów z ŁZS.
- W żadnej dostępnej publikacji badania FUTURE2 nie poinformowano o ocenie skuteczności wg odpowiedzi PsARC (wynik dla pacjentów leczonych SEK 300 mg podano w ChPL Cosentyx).

#### 4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

##### Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- „Brak możliwości zaprojektowania strategii wyszukiwania, w której ujęte zostałyby wskazanie, populacja i dawkowanie w sposób odpowiadający tym zdefiniowanym we wnioskowanym programie lekowym. (...) należy jednak mieć na uwadze, że badania kliniczne wykonywane są zazwyczaj przy mniej restrykcyjnych kryteriach niż te zdefiniowane w programie lekowym.”
- „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.”
- Brak randomizowanych, kontrolowanych badań, porównujących analizowane technologie w populacji pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów z występującą jednocześnie łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. W związku z czym „konieczne było przeprowadzenie analizy uzupełniającej, (...), przy czym należy zauważyć, że wnioski z niej płynące, w konsekwencji niższej jakości dowodów, obarczone są większą niepewnością. Warto zwrócić uwagę, że dla inhibitorów TNF-alfa również nie ma takich badań, a leki te są obecnie refundowane w ramach programu lekowego w populacji pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów z występującą jednocześnie łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.”
- W analizie uzupełniającej zestawiono jedynie dane liczbowe dla poszczególnych terapii (przedstawiono opisowo wyniki), gdyż w większości badań dotyczyły one tylko części populacji biorącej w nich udział (tj. jedynie część uczestników spełniała warunek współwystępowania ŁZS i łuszczycy lub jedynie część otrzymywała odpowiednią interwencję) „oraz z uwagi na mało rygorystyczne kryteria włączenia”.
- W ramach analizy uzupełniającej „nie poszukiwano danych dotyczących bezpieczeństwa, gdyż dostępne są dane z badań kontrolowanych w populacji pacjentów z ŁZS (główna część analizy), a współwystępowanie łuszczycy nie powinno wpływać na pojawianie się działań niepożądanych, szczególnie biorąc pod uwagę, że większość pacjentów w badaniach włączonych do głównej części analizy miała również objawy skórne, choć najczęściej w łagodniejszej postaci niż zakładają to zapisy programu lekowego.”
- „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 (*wyjątkiem było badanie RAPID-PsA<sup>2</sup> – przypis analityka Agencji*). Dawka sekukinumabu wynosząca 300 mg jest zarejestrowana w leczeniu pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie inhibitorami TNF-alfa, jednak brak wyników dla takich pacjentów po stronie technologii opcjonalnych może wpływać na wyniki porównania. Szczególnie wyniki porównań pośrednich pomiędzy podgrupą pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa przyjmujących sekukinumab 300 mg, a pacjentami leczonymi aktywnymi technologiami opcjonalnymi, mogą być obarczone większą niepewnością.”
- w AKL wnioskodawcy „nie analizowano podgrupy pacjentów, którzy nie stosowali wcześniej inhibitorów TNF-alfa, przyjmujących w badaniu FUTURE 2 dawkę sekukinumabu 300 mg, ze względu na mały odsetek osób kwalifikujących się do powyższego schematu dawkowania. W tej podgrupie pacjentów max

<sup>2</sup> 20% pacjentów w grupie CRT i 19% w grupie PLC miało wcześniejszą ekspozycją na inhibitory TNF- $\alpha$ , przy czym nie wskazano liczby wcześniej zastosowanych inhibitorów TNF- $\alpha$ .

20 z 67 pacjentów mogło mieć PASI>10, natomiast minimalnie jedynie 9 pacjentów (przy założeniu, że wszyscy pacjenci z PASI≤10, nie stosowali wcześniej inhibitorów TNF-alfa).”

- „Niewielka liczba badań, w których porównano sekukinumab z placebo w analizowanym wskazaniu – zidentyfikowano tylko jedno badanie (...) zgodne z założonymi kryteriami włączenia i wykluczenia”.
- „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.” Odnaleziono badania dla etanerceptu mimo, że podawane są w innym schemacie niż ten określony w kryteriach selekcji, włączono do analizy wnioskodawcy, ze względu na fakt, że „na nich opiera się rejestracja etanerceptu 50 mg” w ŁZS.
- „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 przez okres 12 tygodni, 16 tygodni i 24 tygodni, 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 występowania 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 różnic pomiędzy włączanymi badaniami, np. w zakresie charakterystyki populacji, konstrukcji badania itp., ogranicza także wiarygodność analizy pośredniej (która zakłada porównywalność odpowiedzi w grupie wspólnego komparatora).”
- „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.”
- „Brak możliwości porównania niektórych punktów końcowych z aktywnymi komparatorami ze względu na brak danych pozwalających na przeprowadzenie porównania pośredniego w badaniach dla technologii opcjonalnych (przede wszystkim punkty związane z dactylitis i enthesitis).”

#### **Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:**

- W AKL wnioskodawcy nie przedstawiono danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa w okresie obserwacji, zgodnym w zapisami wnioskowanego programu lekowego (czyli w okresie 18 miesięcy). Dane dotyczące efektywności klinicznej ocenianej technologii lekowej, zawarte w AKL wnioskodawcy, pochodzą z maksymalnie 1 roku obserwacji. Natomiast porównanie sekukinumabu z inhibitorami TNF- $\alpha$  przeprowadzono dla maksymalnie 24 tygodni leczenia.
- W analizie wnioskodawcy nie zaprezentowano danych dotyczących sekukinumabu w dawce 300 mg dla całej wnioskowanej populacji, np. spełniającej kryteria ponownego włączenia do programu.
- W AKL wnioskodawcy nie określono stopnia heterogeniczności ani nie uzasadniono zastosowanej metody analitycznej zgodnie z polskimi wytycznymi HTA. Nie przeprowadzono także analizy wrażliwości, np. dla zdarzeń niepożądanych, raportowanych w różnych okresach obserwacji.
- Wykonanie porównania pośredniego dla różnych okresów oceny punktów końcowych, pomimo zgodności tych różnic z zapisami proponowanego, jak i aktualnego programu lekowego, może faworyzować SEK 300 mg (oceniany w 16 tyg.) w porównaniu do komparatorów (ocenianych w 12 tyg.). Na co zwrócono uwagę także w rekomendacji PBAC 2016.
- Odnaleziono kilka błędów obliczeń i ekstrakcji oszacowań (patrz informacje pod tabelami w roz. 4.2.1.1. niniejszej AWA), które jednak nie wpływały na zmianę wnioskowania.

Ponadto warto zauważyć, że wg Cochrane porównania pośrednie pomijają randomizację i powinny być zasadniczo rozpatrywane jako obserwacyjne wyniki z badań. Zgodnie z polskimi wytycznymi HTA interpretacja wyników jakichkolwiek porównań pośrednich powinna być bardzo ostrożna.



## 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

### 4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

W niniejszym rozdziale AWA wyniki dla, których wykazano istotne statystyczne różnice między porównywanymi technologiami zaznaczono pogrubioną czcionką. Różnicę ryzyk (RD) przedstawiono jako punkty procentowe, za AKL wnioskodawcy.

**Warto zwrócić uwagę na obserwowaną heterogeniczność między badaniami włączonymi do porównania pośredniego, szczególnie pod względem populacji, leczenia towarzyszącego czy okresów oceny poszczególnych punktów końcowych, co wpływa na znaczną niepewność przedstawionych wyników.**

#### 4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

W niniejszej AWA nie przedstawiono wszystkich wyników z AKL wnioskodawcy, m.in. porównania pośredniego dla sekukinumabu w podgrupie pacjentów z wcześniejszą ekspozycją na inhibitory TNF- $\alpha$  w porównaniu do inhibitorów TNF- $\alpha$  w całkowitej populacji pacjentów włączonych do poszczególnych badań (którzy nie byli wcześniej leczeni biologicznie, z wyjątkiem 19,6% osób w badaniu RAPID-PsA), z uwagi na istotne rozbieżności w porównywanych populacjach oraz fakt, że dla pacjentów z wcześniejszą ekspozycją na inhibitory TNF- $\alpha$  właściwym komparatorem jest leczenie standardowe (szczegóły podano w roz. 3.6. niniejszej AWA). Nie przedstawiono także wyników uzupełniającej analizy wnioskodawcy, ze względu na jej niższą wiarygodność (wykonano zestawienie danych, które znajduje się w tab. 190-192 AKL wnioskodawcy i tab. 30 uzupełnienia wnioskodawcy).

#### Porównanie pośrednie

sekukinumab vs adalimumab

Tabela 14. Wyniki dotyczące skuteczności klinicznej SKU 300 mg vs ADA 40 mg – dane dychotomiczne

Punkt końcowy	Okres obserwacji [tyg.]	Porównanie bezpośrednie				Porównanie pośrednie	
		SKU vs PLC		ADA vs PLC		SKU vs ADA	
		OR (95% CI)	RD (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)
ACR20	12-16	<b>5,74 (3,03; 10,88)</b>	<b>39 (26; 51)</b>	<b>4,07 (1,73; 9,58)</b>	<b>30 (13; 46)</b>	1,41 (0,48; 4,10)	9 (-12; 29)
	24	<b>6,50 (3,30; 12,77)</b>	<b>39 (27; 51)</b>	<b>4,90 (2,04; 11,73)</b>	<b>35 (21; 50)</b>	1,33 (0,44; 4,01)	4 (-15; 23)
ACR50	12-16	<b>8,63 (3,43; 21,67)</b>	<b>30 (19; 40)</b>	<b>12,09 (6,46; 22,61)</b>	<b>28 (23; 34)</b>	0,71 (0,23; 2,18)	2 (-10; 14)
	24	<b>7,00 (2,93; 16,74)</b>	<b>28 (17; 39)</b>	<b>5,82 (2,15; 15,76)</b>	<b>29 (22; 36)</b>	1,20 (0,32; 4,52)	-1 (-14; 12)
ACR70	24	<b>24,25 (3,18; 184,66)</b>	<b>19 (11; 27)</b>	<b>10,65 (2,54; 44,61)</b>	<b>21 (16; 27)</b>	2,28 (0,19; 27,34)	-2 (-12; 8)
PsARC	24	<b>4,05 (2,24; 7,34)</b>	<b>33 (20; 46)</b>	<b>5,12 (3,14; 8,37)</b>	<b>37 (27; 48)</b>	-0,79 (0,37; 1,71)	-4 (-21; 13)
PASI75	24	<b>8,91 (3,18; 24,95)</b>	<b>47 (29; 66)</b>	<b>26,99 (2,61; 279,05)</b>	<b>51 (38; 65)</b>	0,33 (0,03; 4,24)	-4 (-27; 19)
PASI90	24	<b>9,29 (2,80; 30,75)</b>	<b>39 (22; 57)</b>	<b>22,55 (1,84; 276,21)</b>	<b>36 (28; 45)</b>	0,41 (0,03; 6,62)	3 (-16; 23)
Ustąpienie enthesitis	24	<b>3,39 (1,54; 7,47)</b>	<b>27 (10; 43)</b>	1,98 (0,83; 4,70)	13 (-3; 29)	1,71 (0,53; 5,53)	14 (-9; 37)

Tabela 15. Wyniki dotyczące skuteczności klinicznej SKU 300 mg vs ADA 40 mg – dane ciągłe

Punkt końcowy	Okres obserwacji [tyg.]	Porównanie bezpośrednie (MD/WMD 95% CI)		Porównanie pośrednie (WMD 95% CI)
		SKU vs PLC	ADA vs PLC	SKU vs ADA
Zmiana wyniku enthesitis	12-16	<b>-0,80 (-1,49; -0,11)*</b>	0,00 (-0,67; 0,67)	<b>-0,8 (-1,57; -0,03)**</b>
Zmiana wyniku SF-36-PCS	24	<b>5,30 (2,91; 7,69)</b>	<b>5,96 (2,04; 9,88)</b>	-0,66 (-5,25; 3,93)
Zmiana wyniku HAQ-DI	24	<b>-0,25 (-0,40; -0,10)</b>	<b>-0,26 (-0,34; -0,18)</b>	0,01 (-0,16; 0,18)
Zmiana wyn ku DAS28-CRP	24	<b>-0,65 (-1,01; -0,29)</b>	<b>-0,90 (-1,25; -0,55)</b>	0,25 (-0,25; 0,75)

\*w AKL wnioskodawcy w tab. 106 podano nieprawidłową wartość MD=-1,70 (95% CI: -3,17; -0,23), po weryfikacji zastosowano prawidłową wartość z tab. 14.

\*\*w związku z ww. nieprawidłowościami w AKL wnioskodawcy, podano wynik zgodny z obliczeniami własnymi analityka Agencji.

W przeprowadzonym porównaniu pośrednim wykazano różnicę znamioną statystycznie na korzyść sekukinumabu w porównaniu z adalimumabem dla średniej zmiany wyniku w ocenie zapalenia przyczepów ścięgniętych (enthesitis). Między porównywanymi terapiami nie wykazano różnic istotnych statystycznie pod względem wystąpienia pozostałych, analizowanych punktów końcowych.

## sekukinumab vs etanercept

Tabela 16. Wyniki dotyczące skuteczności klinicznej SKU 300 mg vs ETA 50 mg – dane dychotomiczne

Punkt końcowy	Okres obserwacji [tyg.]	Porównanie bezpośrednie				Porównanie pośrednie	
		SKU vs PLC		ETA vs PLC		SKU vs ETA	
		OR (95% CI)	RD (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)
ACR20	12-16	5,74 (3,03; 10,88)	39 (26; 51)	9,45 (5,23; 17,08)	48 (37; 58)	0,61 (0,25; 1,45)	-9 (-26; 7)
	24	6,50 (3,30; 12,77)	39 (27; 51)	4,83 (2,61; 8,92)	35 (23; 48)	1,35 (0,54; 3,36)	3 (-14; 21)
ACR50	12-16	8,63 (3,43; 21,67)	30 (19; 40)	18,00 (6,91; 46,86)	37 (28; 46)	0,48 (0,13; 1,81)	-7 (-21; 7)
	24	7,00 (2,93; 16,74)	28 (17; 39)	9,86 (4,16; 23,38)	35 (24; 46)	0,71 (0,21; 2,42)	-7 (-22; 8)
ACR70	24	24,25 (3,18; 184,66)	19 (11; 27)	3,70 (0,99; 13,86)	7 (0,4; 14)	6,55 (0,58; 73,84)	12 (1; 22)
PsARC	24	4,05 (2,24; 7,34)	33 (20; 46)	7,89 (4,22; 14,73)	47 (35; 59)	0,51 (0,22; 1,22)	-14 (-32; 4)
PASI75	24	8,91 (3,18; 24,95)	47 (29; 66)	8,82 (1,93; 40,42)	20 (8; 31)	1,01 (0,16; 6,34)	28 (6; 49)

Tabela 17. Wyniki dotyczące skuteczności klinicznej SKU 300 mg vs ETA 50 mg – dane ciągłe

Punkt końcowy	Okres obserwacji [tyg.]	Porównanie bezpośrednie (MD 95% CI)		Porównanie pośrednie (WMD 95% CI)
		SKU vs PLC	ETA vs PLC	SKU vs ETA
Zmiana wyniku SF-36-PCS	24	5,30 (2,91; 7,69)	8,60 (3,60; 13,60)	-3,30 (-8,84; 2,24)
Zmiana wyniku HAQ-DI	24	-0,25 (-0,40; -0,10)	-0,53 (-0,70; -0,36)	0,28 (0,05; 0,51)

W przeprowadzonym porównaniu pośrednim wykazano różnice znamienne statystycznie na korzyść sekukinumabu w porównaniu z etanerceptem pod względem bezwzględnego prawdopodobieństwa wystąpienia odpowiedzi ACR70 i PASI75 (nie wykazano różnic istotnych statystycznie dla tych punktów końcowych w parametrze względnym jakim jest iloraz szans). Wykazano także różnice znamienne statystycznie na niekorzyść sekukinumabu w porównaniu z komparatorem odnośnie średniej zmiany oceny stanu zdrowia mierzonej kwestionariuszem HAQ-DI. Między porównywanymi terapiami nie wykazano różnic istotnych statystycznie pod względem wystąpienia pozostałych, analizowanych punktów końcowych.

## sekukinumab vs infliksymab

Tabela 18. Wyniki dotyczące skuteczności klinicznej SKU 300 mg vs INF 5 mg/kg – dane dychotomiczne

Punkt końcowy	Okres obserwacji [tyg.]	Porównanie bezpośrednie				Porównanie pośrednie	
		SKU vs PLC		INF vs PLC		SKU vs INF	
		OR (95% CI)	RD (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)
ACR20	12-16	5,74 (3,03; 10,88)	39 (26; 51)	9,97 (5,54; 17,95)	45 (36; 55)	0,58 (0,24; 1,37)	-6 (-22; 9)
	24	6,50 (3,30; 12,77)	39 (27; 51)	6,16 (3,17; 11,97)	38 (26; 50)	1,06 (0,41; 2,72)	1 (-16; 18)
ACR50	12-16	8,63 (3,43; 21,67)	30 (19; 40)	24,70 (8,25; 73,88)	37 (22; 53)	0,35 (0,08; 1,46)	-7 (-26; 12)
	24	7,00 (2,93; 16,74)	28 (17; 39)	16,68 (5,68; 48,95)	37 (27; 47)	0,42 (0,11; 1,68)	-9 (-24; 6)
ACR70	24	24,25 (3,18; 184,66)	19 (11; 27)	18,12 (4,18; 78,66)	25 (16; 34)	1,34 (0,11; 16,39)	-6 (-18; 6)
PsARC	24	4,05 (2,24; 7,34)	33 (20; 46)	4,96 (2,72; 9,03)	38 (25; 51)	0,82 (0,35; 1,90)	-5 (-23; 14)
PASI75	24	8,91 (3,18; 24,95)	47 (29; 66)	130,30 (17,29; 982,05)	59 (48; 70)	0,07 (0,01; 0,66)	-12 (-33; 9)
PASI90	24	9,29 (2,80; 30,75)	39 (22; 57)	110,44 (6,62; 1842,13)	39 (28; 49)	0,08 (0,004; 1,79)	1 (-20; 21)

Tabela 19. Wyniki dotyczące skuteczności klinicznej SKU 300 mg vs INF 5 mg/kg – dane ciągłe

Punkt końcowy	Okres obserwacji [tyg.]	Porównanie bezpośrednie (MD 95% CI)		Porównanie pośrednie (WMD 95% CI)
		SKU vs PLC	INF vs PLC	SKU vs INF
Zmiana wyniku SF-36-PCS	24	5,30 (2,91; 7,69)	6,40 (3,90; 8,90)	-1,10 (-4,56; 2,36)
Zmiana wyniku HAQ-DI	24	-0,25 (-0,40; -0,10)	-0,72 (-0,96; -0,48)	0,47 (0,19; 0,75)

W przeprowadzonym porównaniu pośrednim wykazano różnice znamienne statystycznie na niekorzyść sekukinumabu w porównaniu z infliksymabem pod względem wystąpienia: szansy odpowiedzi PASI75 i PASI90 (nie wykazano różnic istotnych statystycznie dla tych punktów końcowych w parametrze bezwzględnym jakim jest różnica ryzyk) oraz średniej zmiany oceny stanu zdrowia mierzonej kwestionariuszem HAQ-DI. Między porównywanymi terapiami nie wykazano różnic istotnych statystycznie pod względem wystąpienia pozostałych, analizowanych punktów końcowych.

## sekukinumab vs golimumab

Tabela 20. Wyniki dotyczące skuteczności klinicznej SKU 300 mg vs GOL 50 mg – dane dychotomiczne

Punkt końcowy	Okres obserwacji [tyg.]	Porównanie bezpośrednie				Porównanie pośrednie	
		SKU vs PLC		GOL vs PLC		SKU vs GOL	
		OR (95% CI)	RD (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)
ACR20	12-16	5,74 (3,03; 10,88)	39 (26; 51)	10,02 (4,85; 20,71)	40 (31; 50)	0,57 (0,22; 1,51)	-2 (-18; 14)
	24	6,50 (3,30; 12,77)	39 (27; 51)	7,68 (4,02; 14,66)	40 (30; 50)	0,85 (0,33; 2,16)	-1 (-17; 15)
ACR50	12-16	8,63 (3,43; 21,67)	30 (19; 40)	45,23 (6,11; 334,57)	28 (20; 35)	0,19 (0,02; 1,73)	2 (-11; 15)
	24	7,00 (2,93; 16,74)	28 (17; 39)	12,54 (4,36; 36,08)	28 (20; 36)	0,56 (0,14; 2,20)	0 (-14; 13)
ACR70	24	24,25 (3,18; 184,66)	19 (11; 27)	25,41 (3,40; 190,15)	18 (11; 24)	0,95 (0,05; 16,64)	1 (-9; 12)
PsARC	24	4,05 (2,24; 7,34)	33 (20; 46)	5,62 (3,28; 9,62)	41 (29; 52)	0,72 (0,32; 1,61)	-7 (-24; 10)
PASI75	24	8,91 (3,18; 24,95)	47 (29; 66)	91,20 (12,20; 681,95)	55 (45; 65)	0,10 (0,01; 0,94)	-7 (-28; 14)
PASI90	24	9,29 (2,80; 30,75)	39 (22; 57)	70,86 (4,26; 1178,87)	32 (23; 42)	0,13 (0,01; 2,79)	7 (-13; 27)

Tabela 21. Wyniki dotyczące skuteczności klinicznej SKU 300 mg vs GOL 50 mg – dane ciągłe

Punkt końcowy	Okres obserwacji [tyg.]	Porównanie bezpośrednie (MD 95% CI)		Porównanie pośrednie (WMD 95% CI)
		SKU vs PLC	GOL vs PLC	SKU vs GOL
Zmiana wyniku SF-36-PCS	24	5,30 (2,91; 7,69)	6,75 (4,56; 8,94)	-1,45 (-4,69; 1,79)
Zmiana wyniku HAQ-DI	24	-0,25 (-0,40; -0,10)	-0,34 (-0,47; -0,21)	0,09 (-0,11; 0,29)
Zmiana wyn ku DAS28-CRP	24	-0,65 (-1,01; -0,29)	-1,31 (-1,59; -1,03)	0,66 (0,20; 1,12)

W przeprowadzonym porównaniu pośrednim wykazano różnicę znamioną statystycznie na niekorzyść sekukinumabu w porównaniu z golimumabem w ryzyku względnym wystąpienia odpowiedzi PASI75 (nie wykazano różnic w parametrze bezwzględny) oraz w średniej zmianie wyniku w ocenie aktywności choroby wg DAS28-CRP. Między porównywanymi terapiami nie wykazano różnic istotnych statystycznie pod względem wystąpienia pozostałych, analizowanych punktów końcowych.

sekukinumab vs certolizumab<sup>3</sup>

Tabela 22. Wyniki dotyczące skuteczności klinicznej SKU 300 mg vs CRT 400 mg – dane dychotomiczne

Punkt końcowy	Okres obserwacji [tyg.]	Porównanie bezpośrednie				Porównanie pośrednie	
		SKU vs PLC		CRT vs PLC		SKU vs CRT	
		OR (95% CI)	RD (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)
ACR20	12-16	5,74 (3,03; 10,88)	39 (26; 51)	3,81 (2,41; 6,02)	31 (21; 40)	1,51 (0,69; 3,31)	8 (-8; 23)
	24	6,50 (3,30; 12,77)	39 (27; 51)	4,89 (3,07; 7,78)	37 (27; 46)	1,33 (0,58; 3,02)	2 (-13; 17)
ACR50	12-16	8,63 (3,43; 21,67)	30 (19; 40)	4,24 (2,34; 7,66)	23 (16; 31)	2,04 (0,68; 6,09)	6 (-7; 20)
	24	7,00 (2,93; 16,74)	28 (17; 39)	5,09 (2,90; 8,94)	30 (22; 38)	1,38 (0,49; 3,88)	-2 (-15; 12)
ACR70	24	24,25 (3,18; 184,66)	19 (11; 27)	7,62 (3,22; 18,03)	22 (15; 28)	3,18 (0,35; 28,89)	-3 (-13; 8)
PsARC	24	4,05 (2,24; 7,34)	33 (20; 46)	7,03 (4,45; 11,10)	45 (35; 54)	0,58 (0,27; 1,22)	-11 (-27; 5)
PASI75	24	8,91 (3,18; 24,95)	47 (29; 66)*	8,95 (4,59; 17,45)	46 (36; 57)	1,00 (0,29; 3,40)	1 (-20; 22)**
PASI90	24	9,29 (2,80; 30,75)	39 (22; 57)	11,52 (4,44; 29,93)	36 (27; 45)	0,81 (0,17; 3,73)	4 (-16; 23)

\*w uzupełnieniu wnioskodawcy w tab. 20 podano nieprawidłową wartość RD=57,97 (95% CI: 46,05; 69,90), po weryfikacji zastosowano prawidłową wartość z tab. 12.

\*\* w związku z ww. nieprawidłowościami w AKL wnioskodawcy, podano wyn k zgodny z obliczeniami własnymi analityka Agencji.

Tabela 23. Wyniki dotyczące skuteczności klinicznej SKU 300 mg vs CRT 400 mg – dane ciągłe

Punkt końcowy	Okres obserwacji [tyg.]	Porównanie bezpośrednie (MD 95% CI)		Porównanie pośrednie (WMD 95% CI)
		SKU vs PLC	CRT vs PLC	SKU vs CRT

<sup>3</sup> W AKL wnioskodawcy dla danych dychotomicznych przedstawiono łączne wyniki dla obu grup pacjentów przyjmujących CRT, tj. wyniki pacjentów z grupy 200 mg w podtrzymaniu + wyniki pacjentów z grupy 400 mg w podtrzymaniu. Dla danych ciągłych nie dysponowano bezpośrednimi wartościami dla grupy łącznej. „Wartości dla łączonej grupy wyliczono poprzez wymnożenie średnich zmian wartości poszczególnych komponentów odnotowanych w grupach 200 mg i 400 mg przez współczynniki związane z ilością pacjentów; dla grupy łącznej konserwatywnie przyjęto także większe z odchyłeń standardowych charakteryzujących wyniki w grupach 200 mg i 400 mg”.

Zmiana wyniku SF-36-PCS	24	<b>5,30 (2,91; 7,69)</b>	<b>5,90 (4,20; 7,61)</b>	-0,60 (-3,54; 2,34)
Zmiana wyniku enthesitis	24	<b>-0,80 (-1,49; -0,11)</b>	<b>-0,80 (-1,27; -0,34)</b>	0,00 (-0,83; 0,83)
Zmiana wyniku HAQ-DI	24	<b>-0,25 (-0,40; -0,10)</b>	<b>-0,31 (-0,41; -0,20)</b>	0,06 (-0,12; 0,24)

W przeprowadzonym porównaniu pośrednim między sekukinumabem a certolizumabem nie wykazano różnic znamienych statystycznie pod względem wystąpienia analizowanych punktów końcowych.

### Porównanie bezpośrednie

Poniżej podano wyniki z badania FUTURE 2 dla podgrupy pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa, określonej jako tych, którzy mieli niewłaściwą odpowiedź lub zaprzestali leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych lub nietolerancji po zastosowaniu do 3 leków anty-TNF.

Warto zauważyć, że w 16 tygodniu badania pacjenci z grupy PLC byli ponownie randomizowani do grupy SKU 300 mg lub 150 mg od 16 tygodnia (jeżeli mieli <20% poprawę w liczbie tkliwych i obrzmiałych stawów w porównaniu z wizytą wstępną) lub w 24 tygodniu.

**Tabela 24. Wyniki dotyczące skuteczności klinicznej w podgrupie pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF-α z badania FUTURE2 – dane dichotomiczne**

Punkt końcowy	Okres obserwacji [tyg.]	SKU 300 mg		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)
		n (%)	N	n (%)	N		
ACR20	16	16 (48,5)	33	5 (14,3)	35	<b>5,65 (1,76; 18,14)</b>	<b>34,20 (13,58; 54,82)</b>
	24	15 (45,4)	33	5 (14,2)	35	<b>5,00 (1,55; 16,09)</b>	<b>31,17 (10,60; 51,74)</b>
ACR50	24	9 (27,3)	33	3 (8,6)	35	4,00 (0,98; 16,38)	<b>18,70 (0,90; 36,50)</b>
ACR70	24	5 (15,2)	33	0 (0)	35	13,70 (0,73; 258,35)	<b>15,15 (2,20; 28,11)</b>
PASI75*	24	7 (63,6)	11	1 (8,3)	12	<b>19,25 (1,77; 209,55)</b>	<b>55,30 (22,86; 87,75)</b>
PASI90*	24	4 (36,4)	11	1 (8,3)	12	6,29 (0,58; 68,43)	28,03 (-4,41; 60,48)
Ustąpienie dactylities	24	9 (60,0)	15	1 (1,0)	10	<b>13,50 (1,34; 135,99)</b>	<b>50,00 (19,01; 80,99)</b>
Ustąpienie enthesitis	24	10 (52,6)	19	2 (8,7)	23	<b>11,67 (2,12; 64,33)</b>	<b>43,94 (18,70; 69,17)</b>

\* PASI oceniano u osób z łuszczycą zajmującą ≥3% powierzchni ciała na wizycie wstępnej do badania.

**Tabela 25. Wyniki dotyczące skuteczności klinicznej w podgrupie pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF-α z badania FUTURE2 – dane ciągłe**

Punkt końcowy	Okres obserwacji [tyg.]	SKU 300 mg		PLC		MD (95% CI)
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N	
SF36-PCS	24	6,56 (6,89)	33	2,65 (9,82)	35	3,91 (-0,10; 7,92)
DAS28-CRP	24	-1,39 (1,15)	33	-0,69 (1,60)	35	<b>-0,70 (-1,36; -0,04)</b>
HAQ-DI	24	-0,53 (0,52)	33	-0,23 (0,65)	35	<b>-0,30 (-0,58; -0,02)</b>

Analiza wyników dla podgrupy pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF-α wykazała różnice istotne statystycznie na korzyść sekukinumabu w porównaniu z placebo w szansie i bezwzględny prawdopodobieństwie wystąpienia odpowiedzi ACR20, PASI75, ustąpienia palców kielbaskowatych (dactylities), ustąpienia zapalenia przyczepów ścięgniastych (enthesitis) oraz w bezwzględny prawdopodobieństwie odpowiedzi ACR50 i ACR70 (przy braku różnic znamienych statystycznie w szansie wystąpienia tych punktów końcowych), a także w średniej zmianie wyniku oceny aktywności choroby wg DAS28-CRP i oceny stanu zdrowia mierzonej kwestionariuszem HAQ-DI. Między porównywanymi terapiami nie wykazano różnic znamienych statystycznie pod względem wystąpienia PASI90 i jakości życia mierzonej kwestionariuszem SF36-PCS.

### Długoterminowa skuteczność

Spośród osób przyjmujących SKU 300 mg 52 tygodniowe leczenie zakończyło 92/100 pacjentów (92%). Powodem wcześniejszego zakończenia leczenia między 0-24 tygodniem były: zdarzenia niepożądane (n=2) i decyzja pacjenta lub jego opiekuna (n=1), a między 24-52 tygodniem były: decyzja lekarza (n=2), decyzja pacjenta lub opiekuna (n=1), brak skuteczności (n=1), niezgodności z leczeniem w badaniu (n=1).

W podgrupie pacjentów z wcześniejszą ekspozycją na inhibitory TNF-α w 52 tygodniu leczenie z powodu braku skuteczności zakończyło 13/19 osób (68,4%).

**Tabela 26. Wyniki dotyczące skuteczności klinicznej SKU 300 mg w całej populacji pacjentów i podgrupie osób wcześniej leczonych inhibitorami TNF- $\alpha$** 

Punkt końcowy	Okres obserwacji [tyg.]	Cała populacja leczona SKU 300 mg		Podgrupa pacjentów leczona wcześniej anty-TNF- $\alpha$ i obecnie SKU 300 mg	
		Analiza imputacji <sup>A</sup>	Analiza opisowa (dane obserwowane)	Analiza imputacji <sup>A</sup>	Analiza opisowa (dane obserwowane)
		n/N (%)			
ACR20	52	64/100 (64,0)	64/88 (72,7)	18/33 (54,5) <sup>B</sup>	18/29 (62,1)
ACR50		44/100 (44,0)	44/88 (50,0)	9/33 (27,3)	9/29 (31,0)
ACR70		24/100 (24,0)	24/88 (27,3)	6/33 (18,2)	6/29 (20,7)
PASI75*		30/41 (73,2)	30/37 (81,1)	7/11 (63,6)	7/11 (63,6)
PASI90*		23/41 (56,1)	23/37 (62,2)	5/11 (45,5)	5/11 (45,5)
Ustąpienie dactylitis		32/46 (69,6)	11/93 (11,8)	10/15 (66,7)	17/30 (56,7) <sup>C</sup>
Ustąpienie enthesitis		30/56 (53,6)	26/93 (28,0)	7/19 (36,8)	26/30 (86,7) <sup>C</sup>
			średnia (SD/SE) <sup>D</sup>		
SF-36-PCS	52	7,70 (0,78)	8,01 (8,42)	7,34 (1,39), n=33	7,44 (8,71) n=32
DAS28-CRP		-1,78 (0,12)	-1,87 (1,24)	-1,56 (0,23), n=33	-1,61 (1,39), n=30
HAQ-DI		-0,56 (0,05)	-0,61 (0,58)	-0,51 (0,10), n=33	-0,53 (0,64) n=30

<sup>A</sup> brakujące dane binarne przypisywano jako brak odpowiedzi, zmianę średniej najmniejszych kwadratów od wartości wyjściowych (baseline) stosowano dla danych ciągłych, gdzie wykonano wielokrotne analizy modelu mieszanego.

<sup>B</sup> podano zgodnie z publikacją Kavanaugh 2016, w AKL wnioskodawcy podano nieprawidłową wartość (45,5%).

<sup>C</sup> brak dactylitis/enthesitis (w tym pacjencie bez objawów na wizycie wstępnej).

<sup>D</sup> SD podano dla danych obserwowanych, a SE dla danych imputowanych.

\* PASI oceniano u osób z łuszczycą zajmującą  $\geq 3\%$  powierzchni ciała na wizycie wstępnej do badania.

#### 4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

##### Porównanie pośrednie

Poniżej podano wyniki analizy statystycznej wykonanej dla wspólnych zdarzeń niepożądanych, raportowanych zarówno w badaniu dla interwencji, jak i badaniach dla komparatorów.

sekukinumab vs adalimumab

**Tabela 27. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa SKU 300 mg vs ADA 40 mg**

Zdarzenie niepożądane (ZN)	Okres obserwacji [tyg.]	Porównanie bezpośrednie				Porównanie pośrednie	
		SKU vs PLC		ADA vs PLC		SKU vs ADA	
		OR (95% CI)	RD (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)
ZN ogółem	12-16-24	0,92 (0,52; 1,61)	-2 (-16; 12)	0,89 (0,34; 2,36)	-2 (-23; 18)	1,03 (0,34; 3,17)	0 (-25; 25)
poważne ZN	12-16-24	2,53 (0,48; 13,34)	3 (-2; 8)	1,05 (0,45; 2,46)	0 (-3; 3)	2,41 (0,37; 15,58)	3 (-3; 9)
przerwanie leczenia z powodu ZN	12-16-24	0,65 (0,11; 3,95)	-1 (-5; 3)	1,05 (0,41; 2,68)	0 (-3; 3)	0,62 (0,08; 4,67)	-1 (-6; 4)
infekcje lub zakażenia	12-16-24	0,93 (0,50; 1,70)	-2 (-14; 11)	1,02 (0,73; 1,43)	-2 (-12; 9)	0,91 (0,45; 1,83)	0 (-16; 17)
infekcje górnych dróg oddechowych	12-16-24	0,54 (0,15; 1,91)	-3 (-10; 3)	0,92 (0,55; 1,54)	-1 (-6; 4)	0,59 (0,15; 2,32)	-2 (-10; 6)
zapalenie nosogardzieli	16-24	0,72 (0,24; 2,15)	-2 (-9; 5)	1,19 (0,63; 2,24)	1 (-3; 6)	0,61 (0,17; 2,15)	-3 (-12; 5)
biegunka	12-16-24	0,65 (0,11; 3,95)	-1 (-5; 3)	0,48 (0,19; 1,18)	-2 (-5; -0)	1,35 (0,18; 10,11)	1 (-4; 6)
ból głowy	12-16-24	1,77 (0,50; 6,25)	3 (-3; 9)	0,70 (0,33; 1,46)	-2 (-7; 4)	2,53 (0,58; 10,95)	5 (-3; 13)
nudności	16-24	0,73 (0,16; 3,34)	-1 (-6; 4)	2,14 (0,38; 11,97)	2 (-3; 7)	0,34 (0,03; 3,40)	-3 (-10; 4)
zapalenie zatok	16-24	0,98 (0,06; 15,89)	0 (-3; 3)	0,69 (0,11; 4,24)	-1 (-5; 3)	1,42 (0,05; 39,84)	1 (-4; 6)
łuszczycowe artropatie	12-16-24	0,19 (0,01; 4,05)	-2 (-5; 1)	0,53 (0,12; 2,38)	-3 (-11; 4)	0,36 (0,01; 10,25)	1 (-7; 9)



zakażenie dróg moczowych	16-24	0,48 (0,09; 2,68)	-2 (-7; 3)	2,14 (0,38; 11,97)	2 (-3; 7)	0,22 (0,02; 2,52)	-4 (-11; 2)
--------------------------	-------	-------------------	------------	--------------------	-----------	-------------------	-------------

W przeprowadzonym porównaniu pośrednim między sekukinumabem a adalimumabem nie wykazano różnic znamienych statystycznie pod względem częstości wystąpienia zdarzeń niepożądanych.

#### sekukinumab vs etanercept

**Tabela 28. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa SKU 300 mg vs ETA 50 mg**

Zdarzenie niepożądane (ZN)	Okres obserwacji [tyg.]	Porównanie bezpośrednie				Porównanie pośrednie	
		SKU vs PLC		ETA vs PLC		SKU vs ETA	
		OR (95% CI)	RD (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)
poważne ZN	12-16-24	2,53 (0,48; 13,34)	3 (-2; 8)	0,83 (0,23; 2,96)	-1 (-5; 4)	3,05 (0,37; 24,81)	4 (-3; 11)
przerwanie leczenia z powodu ZN	16-24	0,65 (0,11; 3,95)	-1 (-5; 3)	1,03 (0,06; 16,69)	0 (-3; 3)	0,63 (0,02; 17,73)	-1 (-6; 4)
infekcje górnych dróg oddechowych	12-16-24	0,54 (0,15; 1,91)	-3 (-10; 3)	1,08 (0,60; 1,93)	1 (-9; 11)	0,50 (0,12; 2,03)	-4 (-16; 8)
ból głowy	12-16-24	1,77 (0,50; 6,25)	3 (-3; 9)	1,59 (0,62; 4,03)	3 (-3; 10)	1,11 (0,23; 5,36)	0 (-9; 9)
zapalenie zatok	12-16-24	0,98 (0,06; 15,89)	0 (-3; 3)	0,91 (0,36; 2,33)	-1 (-7; 6)	1,08 (0,06; 20,41)	1 (-6; 8)
zakażenie dróg moczowych	16-24	0,48 (0,09; 2,68)	-2 (-7; 3)	1,03 (0,32; 3,31)	0 (-6; 7)	0,47 (0,06; 3,66)	-2 (-10; 6)

W przeprowadzonym porównaniu pośrednim między sekukinumabem a etanerceptem nie wykazano różnic znamienych statystycznie pod względem częstości wystąpienia zdarzeń niepożądanych.

#### sekukinumab vs infliksymab

**Tabela 29. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa SKU 300 mg vs INF 5 mg/kg**

Zdarzenie niepożądane (ZN)	Okres obserwacji [tyg.]	Porównanie bezpośrednie				Porównanie pośrednie	
		SKU vs PLC		INF vs PLC		SKU vs INF	
		OR (95% CI)	RD (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)
ZN ogółem	16	0,92 (0,52; 1,61)	-2 (-16; 12)	1,48 (0,64; 3,43)	8 (-9; 26)	0,62 (0,23; 1,71)	-11 (-33; 12)
poważne ZN	16	2,53 (0,48; 13,34)	3 (-2; 8)	0,98 (0,06; 16,11)	0 (-5; 5)	2,58 (0,10; 66,80)	3 (-4; 10)
przerwanie leczenia z powodu ZN	16-24	0,65 (0,11; 3,95)	-1 (-5; 3)	2,38 (0,60; 9,39)	3 (-1; 7)	0,27 (0,03; 2,61)	-4 (-10; 2)
infekcje górnych dróg oddechowych	16	0,54 (0,15; 1,91)	-3 (-10; 3)	0,18 (0,02; 1,60)	-8 (-17; 1)	3,00 (0,24; 37,79)	5 (-6; 16)
ból głowy	16	1,77 (0,50; 6,25)	3 (-3; 9)	1,33 (0,28; 6,28)	2 (-8; 12)	1,33 (0,18; 9,87)	1 (-10; 13)

W przeprowadzonym porównaniu pośrednim między sekukinumabem a infliksymabem nie wykazano różnic znamienych statystycznie pod względem częstości wystąpienia zdarzeń niepożądanych.

#### sekukinumab vs golimumab

**Tabela 30. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa SKU 300 mg vs GOL 50 mg**

Zdarzenie niepożądane (ZN)	Okres obserwacji [tyg.]	Porównanie bezpośrednie				Porównanie pośrednie	
		SKU vs PLC		GOL vs PLC		SKU vs GOL	
		OR (95% CI)	RD (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)
ZN ogółem	16-24	0,92 (0,52; 1,61)	-2 (-16; 12)	1,45 (0,87; 2,41)	9 (-3; 20)	0,63 (0,30; 1,36)	-11 (-29; 7)
poważne ZN	16-24	2,53 (0,48; 13,34)	3 (-2; 8)	0,32 (0,08; 1,26)	-4 (-9; 1)	7,91 (0,91; 68,52)	7 (0; 14)
przerwanie leczenia z powodu ZN	16-24	0,65 (0,11; 3,95)	-1 (-5; 3)	0,30 (0,06; 1,58)	-3 (-7; 1)	2,17 (0,19; 24,49)	2 (-4; 8)
infekcje lub zakażenia	16-24	0,93 (0,50; 1,70)	-2 (-14; 11)	1,56 (0,90; 2,71)	9 (-2; 20)	0,60 (0,26; 1,36)	-11 (-27; 6)

infekcje górnych dróg oddechowych	16-24	0,54 (0,15; 1,91)	-3 (-10; 3)	2,00 (0,80; 4,99)	5 (-1; 12)	0,27 (0,06; 1,29)	-9 (-18; 1)
zapalenie nosogardzieli	16-24	0,72 (0,24; 2,15)	-2 (-9; 5)	1,59 (0,53; 4,78)	2 (-3; 8)	0,45 (0,10; 2,14)	-5 (-14; 4)
biegunka	16-24	0,65 (0,11; 3,95)	-1 (-5; 3)	0,97 (0,25; 3,68)	0 (-5; 4)	0,67 (0,07; 6,29)	-1 (-7; 5)
ból głowy	16-24	1,77 (0,50; 6,25)	3 (-3; 9)	0,66 (0,23; 1,88)	-2 (-8; 4)	2,68 (0,52; 13,86)	5 (-3; 14)
nudności	16-24	0,73 (0,16; 3,34)	-1 (-6; 4)	0,61 (0,16; 2,32)	-2 (-6; 3)	1,20 (0,16; 9,06)	1 (-6; 8)

W przeprowadzonym porównaniu pośrednim między sekukinumabem a golimumabem nie wykazano różnic znamienych statystycznie pod względem częstości wystąpienia zdarzeń niepożądanych.

sekukinumab vs certolizumab<sup>4</sup>

**Tabela 31. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa SKU 300 mg vs CRT 400 mg**

Zdarzenie niepożądane (ZN)	Okres obserwacji [tyg.]	Porównanie bezpośrednie				Porównanie pośrednie	
		SKU vs PLC		CRT vs PLC		SKU vs CRT	
		OR (95% CI)	RD (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)
ZN ogółem	16-24	0,92 (0,52; 1,61)	-2 (-16; 12)	1,09 (0,70; 1,70)	2 (-8; 12)	0,84 (0,41; 1,73)	-4 (-21; 13)
poważne ZN	16-24	2,53 (0,48; 13,34)	3 (-2; 8)	1,81 (0,71; 4,58)	3 (-1; 8)	1,40 (0,21; 9,40)	0 (-7; 7)
przerwanie leczenia z powodu ZN	16-24	0,65 (0,11; 3,95)	-1 (-5; 3)	2,55 (0,55; 11,79)	2 (-1; 5)	0,25 (0,02; 2,69)	-3 (-9; 2)
infekcje lub zakażenia	16-24	0,93 (0,50; 1,70)	-2 (-14; 11)	1,16 (0,76; 1,76)	4 (-7; 14)	0,80 (0,38; 1,68)	-5 (-21; 11)
infekcje górnych dróg oddechowych	16-24	0,54 (0,15; 1,91)	-3 (-10; 3)	1,86 (0,78; 4,41)	4 (-1; 9)	0,29 (0,06; 1,35)	-7 (-15; 1)
zapalenie nosogardzieli	16-24	0,72 (0,24; 2,15)	-2 (-9; 5)	1,38 (0,65; 2,95)	3 (-3; 8)	0,52 (0,14; 1,98)	-5 (-14; 4)
biegunka	16-24	0,65 (0,11; 3,95)	-1 (-5; 3)	1,52 (0,48; 4,80)	1 (-2; 5)	0,43 (0,05; 3,59)	-3 (-8; 3)
ból głowy	16-24	1,77 (0,50; 6,25)	3 (-3; 9)	2,81 (0,61; 12,87)	3 (-1; 6)	0,63 (0,09; 4,56)	0 (-7; 7)
zapalenie zatok	16-24	0,98 (0,06; 15,89)	0 (-3; 3)	4,60 (0,58; 36,71)	3 (0; 5)	0,21 (0,01; 6,89)	-3 (-6; 1)
zakażenie dróg moczowych	16-24	0,48 (0,09; 2,68)	-2 (-7; 3)	0,37 (0,14; 1,02)	-4 (-7; 1)	1,30 (0,18; 9,27)	2 (-5; 9)

W przeprowadzonym porównaniu pośrednim między sekukinumabem a certolizumabem nie wykazano różnic znamienych statystycznie pod względem częstości wystąpienia zdarzeń niepożądanych.

### Porównanie bezpośrednie

**Tabela 32. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa SKU 300 mg vs PLC w całej populacji pacjentów włączonych do badania FUTURE 2**

Zdarzenie niepożądane (ZN)	Okres obserwacji [tyg.]	SKU 300 mg N=100	PLC N=98	OR (95% CI)	RD (95% CI)
		n (%)			
ZN ogółem	16 tydz.	56 (56)	57 (58)	0,92 (0,52; 1,61)	-2 (-16; 12)
poważne ZN		5 (5)	2 (2)	2,53 (0,48; 13,34)	3 (-2; 8)
przerwanie leczenia z powodu ZN		2 (2)	3 (3)	0,65 (0,11; 3,95)	-1 (-5; 3)
infekcje lub zakażenia		29 (29)	30 (31)	0,93 (0,50; 1,70)	-2 (-14; 11)
najczęstsze zdarzenia niepożądane (≥2% pacjentów)					
infekcje górnych dróg oddechowych	16 tydz.	4 (4)	7 (7)	0,54 (0,15; 1,91)	-3 (-10; 3)
zapalenie nosogardzieli		6 (6)	8 (8)	0,72 (0,24; 2,15)	-2 (-9; 5)
biegunka		2 (2)	3 (3)	0,65 (0,11; 3,95)	-1 (-5; 3)

<sup>4</sup> W AKL wnioskodawcy przedstawiono łączne wyniki dla obu grup pacjentów przyjmujących CRT, tj. wyniki pacjentów z grupy 200 mg w podtrzymaniu + wyniki pacjentów z grupy 400 mg w podtrzymaniu.

ból głowy		7 (7)	4 (4)	1,77 (0,50; 6,25)	3 (-3; 9)
nudności		3 (3)	4 (4)	0,73 (0,16; 3,34)	-1 (-6; 4)
zapalenie zatok		1 (1)	1 (1)	0,98 (0,06; 15,89)	0 (-3; 3)
łuszczycowe artropatie		0 (0)	2 (2)	0,19 (0,01; 4,05)	-2 (-5; 1)
zakażenie dróg moczowych		2 (2)	4 (4)	0,48 (0,09; 2,68)	-2 (-7; 3)
krwiomocz		2 (2)	1 (1)	1,98 (0,18; 22,19)	1 (-2; 4)
wymioty		2 (2)	1 (1)	1,98 (0,18; 22,19)	1 (-2; 4)

Między sekukinumabem a placebo nie wykazano różnic znamienych statystycznie pod względem częstości wystąpienia zdarzeń niepożądanych.

Ponadto w grupie SEK u 11 pacjentów raportowano zakażenia grzybicze: 6 przypadków kandydozy jamy ustnej (w tym 2 po dawce 300 mg), 4 – kandydozy pochwy (w tym 1 po dawce 300 mg), 1 – kandydozy przetyku (po dawce 300 mg), 1 – kandydozy (po dawce 300 mg). Badacz ocenił te zdarzenia jako łagodne lub umiarkowane. Ustąpiły one spontanicznie lub po zastosowanej terapii doustnej i nie wymagały przerwania ocenianego leczenia. U pojedynczych pacjentów po SEK 300 mg obserwowano także wystąpienie: krwotocznej biegunki, wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, neutropenii 3 stopnia ciężkości, które ustąpiły.

### Długoterminowe bezpieczeństwo

W badaniu FUTURE2 nie zanotowano żadnego przypadku zgonu.

**Tabela 33. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa SKU 300 mg w całej populacji pacjentów z badania FUTURE 2**

Zdarzenie niepożądane	Okres obserwacji [tyg.]	SKU 300 mg (N=145)
		n (częstość na 100 pacjento-lata)
jakikolwiek	52 tyg.	113 (189,1)
poważne		10 (6,4)
przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych		2 (2)
zakażenia lub zarażenia		78 (78,7)
najczęstsze zdarzenia niepożądane (≥5% na 100 pacjento-lata)		
infekcje górnego układu oddechowego	52 tyg.	26 (17,9)
zapalenie nosogardzieli		20 (13,5)
biegunka		10 (6,3)
ból głowy		9 (5,9)
nudności		7 (4,5)
zapalenie zatok		10 (6,5)
atropatia łuszczycowa		5 (3,1)
infekcje układu moczowego		6 (3,8)
krwiomocz		2 (1,3)
wymioty		3 (1,9)

Poza zdarzeniami podanymi w tabeli powyżej, w badaniu obserwowano pojedyncze przypadki poważnych zdarzeń niepożądanych takich jak: hemoroidy, ból w klatce piersiowej niesercowy, róża, zapalenie szpiku, zapalenie zatok, ropień podskórny, amputacja kończyny dolnej, odwodnienie, wysunięcie dysku międzykręgowego, radikulopatia szyjki macicy, migrena, nadużywanie alkoholu, kamienie w drogach moczowych, martwicze zapalenie naczyń.

## 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

### 4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

W ramach wyszukiwania własnego analityk Agencji odnalazł dwa abstrakty dotyczące badania FUTURE 2: McInness 2016 (wyniki ze 104-tygodniowego okresu obserwacji) i Kirkham 2016 (dodatkowe wyniki dotyczące zmiany wyniku enthesities i dactylitis z 24- i 52-tygodniowego okresu obserwacji). Warto zauważyć, że do podstawowej AKL wnioskodawcy nie włączano publikacji w postaci abstraktów. Mimo to analityk Agencji zdecydował o przedstawieniu wyników z abstraktu dotyczącego najdłuższego dostępnego okresu obserwacji



oceniającego leczenie, ponieważ w AKL wnioskodawcy brak jest danych długookresowych, zgodnych z okresem leczenia wskazanym w proponowanym programie lekowym.

Biorąc pod uwagę ograniczenia wynikające z postaci dostępnej publikacji, poniżej przedstawiono z niej wyniki. W abstrakcie McInnes 2016 podano, że leczenie SEK w dawce 300 mg w okresie 104 tygodni ukończyło 86/100 (86%) pacjentów. W podgrupie pacjentów leczonych wcześniej anty-TNF- $\alpha$ , a potem SEK w dawce 300 mg odpowiedź ACR20 osiągnęło 60,7% osób. Przez cały okres leczenia (średnia 709 (SD: 210,99) ekspozycja na SEK w dniach) częstość, typ i ciężkość zdarzeń niepożądanych była zgodna z tymi wcześniej raportowanymi. Częstości występowania zdarzeń niepożądanych dopasowane do narażenia na poważne infekcje/zarażenia, kandydozy, choroby zapalne jelit, nowotwory/niespecyficzne guzy i duże zdarzenia sercowe wyniosły odpowiednio: 1,6; 2,3; 0,5; 1,3; 0,3.

**Tabela 34. Wyniki dotyczące długoterminowej skuteczności (104 tyg.) SEK 300 mg**

Punkt końcowy	SEK 300 mg N=100
% odpowiadających	
ACR20	69,4 / 69,9*
ACR50	50,6
ACR70	33,1
PASI75 <sup>A</sup>	79,5
PASI90 <sup>A</sup>	69,6
Ustąpienie enthesities <sup>B</sup>	71,5
Ustąpienie dactylitis <sup>C</sup>	79,9
średnia zmiana (najmniejszych kwadratów) vs baseline (SE)	
SF-36 PCS	6,8 (0,85)
DAS28-CRP	-1,9 (0,12)
HAQ-DI	-0,58 (0,05)

\*wynik podany zgodnie z informacjami z tabeli / zgodnie z opisem abstraktu.

<sup>A</sup> odpowiedź PASI oceniono u pacjentów z  $\geq 3\%$  powierzchni ciała w wartościach początkowych (n=41 dla 300 mg).

<sup>B</sup> ocena u pacjentów z objawami w wartościach początkowych (n=56 dla 300 mg).

<sup>C</sup> ocena u pacjentów z objawami w wartościach początkowych (n=46 dla 300 mg).

Dodatkowo w AKL wnioskodawcy (w tab. 224-225) podano informacje o trwających badaniach dotyczących, m.in. długookresowego podania SEK 300 mg w leczeniu pacjentów z ŁZS, jednak wyniki z nich nie zostały jeszcze opublikowane.

#### 4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Wg ChPL Cosentyx do bardzo częstych ( $\geq 1/10$ ) działań niepożądanych należą: zakażenia górnych dróg oddechowych, a do częstych ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ): opryszczka jamy ustnej, wodnisty wyciek z nosa, biegunka.

W AKL wnioskodawcy poinformowano, że nie odnaleziono dodatkowych komunikatów odnoszących się do bezpieczeństwa stosowania SEK.

Analitik Agencji po przeszukaniu stron internetowych instytucji zajmujących się oceną bezpieczeństwa (URPL, EMA i FDA) odnalazł jedynie informacje o dodaniu w ChPL Cosentyx do działań niepożądanych: rzadkich przypadków reakcji anafilaktycznych, przypadków kandydoz skóry i błon śluzowych (w tym przełyku) o nieznanej częstości [EMA 2016, EMA 2017].

### 4.3. Komentarz Agencji

Na podstawie przedstawionych danych w AKL wnioskodawcy trudno wnioskować o różnicach czy porównywalności wnioskowanej technologii lekowej do aktualnie refundowanych inhibitorów TNF- $\alpha$ , głównie ze względu na brak badań bezpośrednio je porównujących oraz istniejącą heterogeniczność w badaniach włączonych do porównania pośredniego, która ograniczenia wiarygodność otrzymanych wyników. W rekomendacji PBAC dotyczącej sekukinumabu w leczeniu ŁZS wskazano na niejasne ryzyko błędu przeprowadzonego porównania pośredniego, głównie z powodu wątpliwości wynikających z różnic w badaniach pod względem: ich projektów (podawanie dawek ratunkowych lub zastosowania leczenia aktywnego

u nieodpowiadających pacjentów, tzn. early escape), kryteriów włączenia, charakterystyk wejściowych pacjentów, pomiarów punktów końcowych (czasu oceny, liczby stawów) i okresów ich przeprowadzenia (przez ponad 10 lat). W niniejszej rekomendacji poinformowano, że w celu zmniejszenia heterogeniczności przeprowadzono porównanie dla pacjentów, którzy wcześniej nie byli leczeni inhibitorami TNF- $\alpha$ . W AKL wnioskodawcy nie analizowano tej podgrupy pacjentów ze względu na mały odsetek pacjentów otrzymujący SEK w dawce 300 mg.

Stosowania wnioskowanej technologii w porównaniu do placebo jest związane z dodatkową korzyścią kliniczną, wyrażoną jako zwiększenie prawdopodobieństwa odpowiedzi ACR, PASI, zmniejszenie aktywności choroby czy poprawa stanu zdrowia. Nie wykazano różnic znamiennych statystycznie pod względem jakości życia czy bezpieczeństwa. Warto jednak zauważyć, że wyniki dotyczące skuteczności otrzymano w podgrupie pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF- $\alpha$ , która nie była w pełni zgodna z tą określoną w projekcie programu lekowego (47% pacjentów otrzymywało wcześniej tylko 1 anty-TNF- $\alpha$ ). W badaniu nie określono dla tej podgrupy odsetka pacjentów z łuszczycą plackowatą w stopniu umiarkowanym do ciężkiego.

W AKL wnioskodawcy opisano kilka przeglądów systematycznych, ale tylko w jednym z nich (Ungrasert 2016) wykonano porównanie pośrednie między lekami biologicznymi w ŁZS po niepowodzeniu LMPCh/NLPZ. Podobnie jak w AKL wnioskodawcy nie wykazano w nim różnic znamiennych statystycznie odnośnie względnego ryzyka wystąpienia ACR20 między sekukinumabem (w tym w dawce 300 mg) a starszymi inhibitorami TNF- $\alpha$  (etanerceptem, infliksymabem, adalimumabem i golimumabem) czy lekami o innym mechanizmie działania (certolizumabem, ustekinumabem). Autorzy tego porównania wskazali, że z powodu jego ograniczeń (np. możliwość nierównomiernego podziału modyfikatorów efektu, nie niska statystyczna heterogeniczność badań, finansowanie badań przez firmy farmaceutyczne, co może zwiększać obawę o wpływ tego czynnika na wyniki, odpowiedzi ACR20 nie zaprojektowano do oceny ŁZS i nie dotyczy ona osiowej postaci choroby, mała liczba badań) jego wyniki powinny być interpretowane z ostrożnością i powinny zostać potwierdzone w badaniach typu head-to-head.

## 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.

Wraz z przedmiotowym wnioskiem refundacyjnym przekazano 2 analizy ekonomiczne:

- analizę minimalizacji kosztów (CMA), która dotyczyła „(...)terapii dorosłych chorych z aktywną i postępującą postacią łuszczycowego zapalenia stawów z niezadowolającą odpowiedzią na tradycyjnie stosowane leki, leczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa lub z obecnością zmian łuszczycowych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego”;
- analizę efektywności kosztów (CUA) która dotyczyła „(...)terapii dorosłych pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów o przebiegu agresywnym z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie inhibitorami TNF-alfa”.

Należy zwrócić uwagę, iż zgodnie z przedstawionymi informacjami, obie analizy ekonomiczne wnioskodawcy dotyczą po części tej samej populacji pacjentów z ŁZS, czyli po niepowodzeniu terapii inhibitorami TNF- $\alpha$ . Wnioskodawca w swoich materiałach nie wskazał, którą z powyższych analiz należy traktować jako podstawową dla tej subpopulacji. W AKL wnioskodawcy wykazano przewagę SEK 300 mg vs PLC w podgrupie pacjentów z wcześniejszą ekspozycją na inhibitory-TNF- $\alpha$ , w związku z czym zasadne jest przeprowadzenie CUA. Natomiast wyniki z CMA należy odnosić wyłącznie do subpopulacji chorych z ŁZS i z obecnością zmian łuszczycowych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Należy jednak mieć na uwadze, że dwa badania, wykorzystane w oszacowaniach CMA (FUTURE 2 dla SEK 300 mg i RAPID-PsA dla CRT) obejmowały podgrupę pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF- $\alpha$  (odpowiednio 33% i 20%). Wnioskodawca przyjął, iż aktualnie refundowane 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)”, inhibitory TNF- $\alpha$  mają porównywalną skuteczność kliniczną do SEK.

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

#### 5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

##### **Analiza kosztów-użyteczności**

###### **Cel analizy**

Celem analizy kosztów-użyteczności (ang. cost-utility analysis, CUA) wnioskodawcy była „ocena efektywności kosztowej sekukinumabu (Cosentyx) w dawce 300 mg w terapii dorosłych pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów o przebiegu agresywnym z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie inhibitorami TNF-alfa”.

Wnioskowany lek nie jest aktualnie finansowany ze środków płatnika publicznego.

###### **Porównywane interwencje**

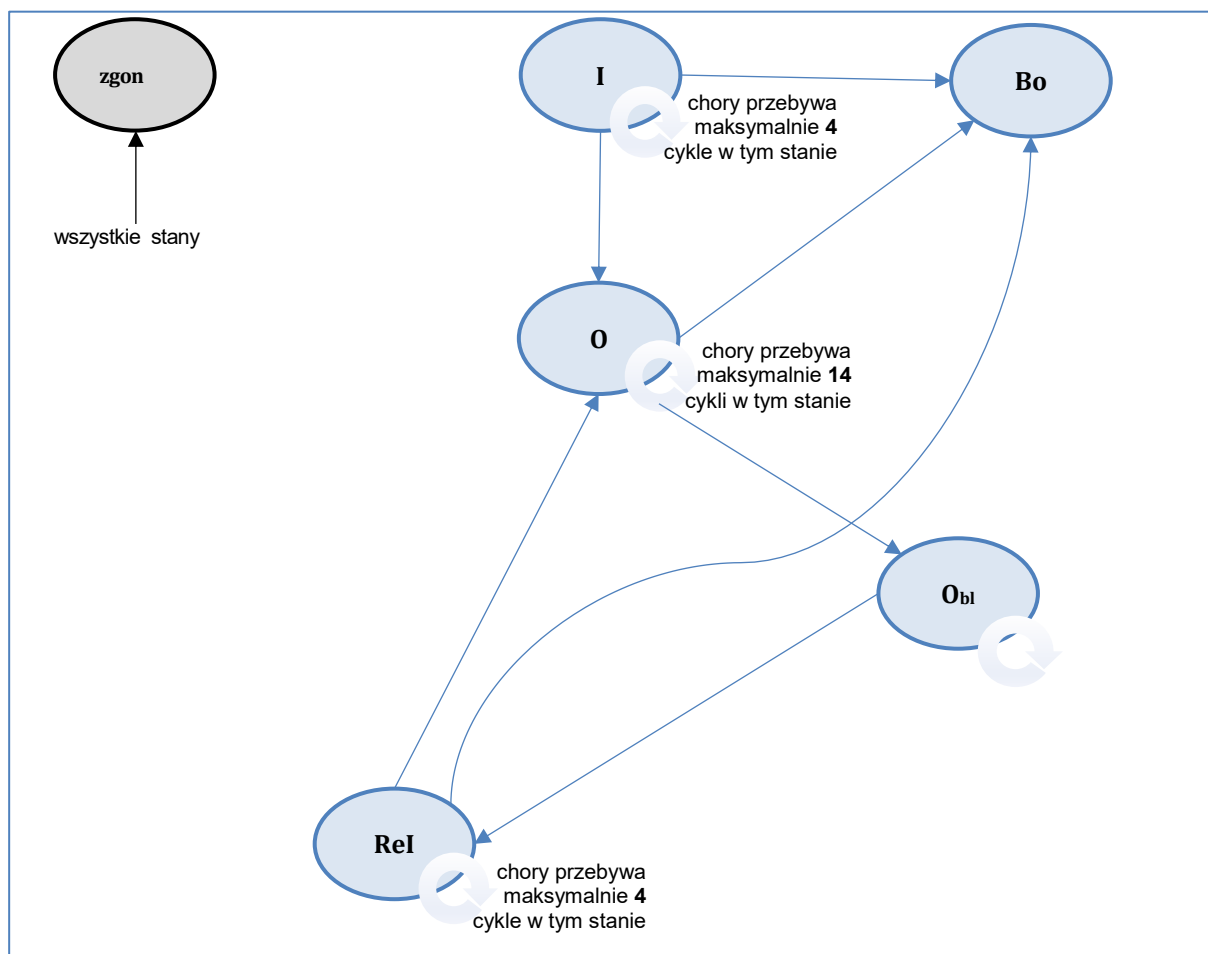
W ramach przedmiotowej analizy wykonano porównanie sekukinumabu 300 mg (SEK) z leczeniem standardowym ŁZS obejmującym kortykosteroidy (prednizon) oraz leki modyfikujące przebieg choroby (metotreksat, leflunomid, sulfasalazyna).

###### **Technika analityczna**

Przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności, jako uzasadnienie wskazano różnice w efektywności klinicznej wykazane w wykonanym w ramach AKL wnioskodawcy porównaniu SEK 300 mg + leczenie standardowe vs leczenie standardowe. Dodatkowo, jako uzasadnienie wyboru powyższej techniki analitycznej, wnioskodawca wskazał: „Wybór tego typu analizy ekonomicznej wynika przede wszystkim z charakterystyki populacji, w której przedmiotowy lek jest stosowany. Łuszczycowe zapalenie stawów o przebiegu agresywnym nieodpowiadające na leczenie inhibitorami TNF-alfa nie tylko wpływa na długość życia chorych, ale równocześnie znacznie upośledza jakość życia, do czego przyczynia się jednoczesne występowanie zmian skórnych i stawowych.” Wnioskodawca w CUA nie przedstawił danych źródłowych uzasadniających powyższe stwierdzenie.

Analizę ekonomiczną wykonano w oparciu o zaprojektowany w tym celu model, w którym symulowano przebieg leczenia pacjenta z ŁZS w ramach wnioskowanego programu lekowego. Model został wykonany w programie Microsoft Excel 2013.

**Rysunek 1. Schemat modelu analizy użyteczności kosztów**



W modelu uwzględniono następujące stany zdrowotne:

- I – leczenie indukcyjne SEK;
- O – leczenie podtrzymujące SEK;
- Obl – stan remisji utrzymujący się po zaprzestaniu terapii SEK;
- Bo – zaprzestanie terapii SEK ze względu na brak odpowiedzi na leczenie indukcyjne, utratę odpowiedzi w trakcie terapii podtrzymującej lub przerwanie leczenia SEK z innych przyczyn (nietolerancja terapii, działania niepożądane);
- Rel – ponowna terapia SEK, po wystąpieniu nawrotu choroby po zaprzestaniu terapii SEK;
- Zgon – śmierć pacjenta.

Do modelu włączani są pacjenci, którzy nie mogą kontynuować leczenia inhibitorami TNF- $\alpha$  w ramach programu lekowego (PL) „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M 07.3)”. Pacjenci włączani do modelowania rozpoczynają terapię SEK. Na powyższym schemacie są oni oznaczeni jako I. Po 4 miesiącach terapii indukcyjnej następuje ocena skuteczności leczenia. Pacjenci, u których nie wystąpiła zdefiniowana w projekcie przedmiotowego PL „adekwatna odpowiedź na leczenie” bezpowrotnie tracą szansę na leczenie SEK i ich schemat leczenia ogranicza się do terapii standardowej. Pacjenci z „adekwatną odpowiedzią na leczenie” kontynuują terapię SEK przez kolejne 14 miesięcy – stan O z powyższego schematu. Maksymalny czas trwania aktywnej terapii SEK przy pierwszym podaniu leku wynosi 18 miesięcy. Pacjenci, którzy po zaprzestaniu aktywnej terapii SEK utrzymują odpowiedzi kliniczne znajdują się w stanie Obl z powyższego schematu. Do stanu Bo trafiają chorzy, którzy nie odpowiedzieli na indukcję SEK, utracili odpowiedź kliniczną w trakcie leczenia podtrzymującego lub przerwali leczenie z innych

przyczyn (nietolerancja terapii, wystąpienie działań niepożądanych). W stanie Bo pacjenci otrzymują leczenie standardowe. Jeżeli chory w stanie ObI utraci odpowiedź na leczenie, przechodzi do stanu Rel i jest ponownie włączany do leczenia SEK. Brak odpowiedzi na ponowną terapię SEK, jak również utrata odpowiedzi w trakcie leczenia podtrzymującego, mają takie same konsekwencje, jak w przypadku podjęcia leczenia SEK po raz pierwszy.

Pacjent, w każdym z rozważanych w modelu stanów zdrowia może umrzeć. W modelu obowiązuje 4-tygodniowa długość cyklu. Ocena odpowiedzi na leczenie po terapii indukcyjnej następuje co 3 cykle (12 tyg.).

### **Perspektywa**

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Jednocześnie wnioskodawca wskazał, iż „ze względu na realizację świadczenia w ramach programu lekowego, a co za tym idzie brak współpłacenia pacjenta za otrzymywane świadczenie, perspektywa wspólna płatnika publicznego oraz pacjenta jest tożsama z perspektywą płatnika publicznego”.

### **Horyzont czasowy**

W CUA uwzględniono dożywni horyzont czasowy. Wiek pacjenta włączanego do modelu wynosi 49 lat, natomiast oczekiwana długość życia wynosi <100 lat. W związku z powyższym jako dożywni horyzont analizy wybrano okres 51 lat.

### **Analiza wrażliwości**

Wnioskodawca przeprowadził zarówno jednokierunkową, jak i probabilistyczną analizę wrażliwości CUA. Szczegółowe informacje dotyczące testowanych wariantów przedstawiono w roz. 3.1.1.4 uzupełnień wnioskodawcy. Wartości testowane w ramach analiz wrażliwości pochodziły m.in. z: ankiety 2 ekspertów, wytycznych HTA oraz dolnych i górnych wartości 95% CI uwzględnianych parametrów.

### **Analiza minimalizacji kosztów**

#### **Cel analizy**

Celem analizy minimalizacji kosztów (ang. *cost-minimization analysis*, CMA) było porównanie kosztów zastosowania sekukinumabu 300 mg w stosunku do: etanerceptu, adalimumabu, golimumabu, infliksymabu oraz certolizumabu w terapii dorosłych chorych z aktywną i postępującą postacią ŁZS z niezadowolającą odpowiedzią na tradycyjnie stosowane leki, leczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa lub z obecnością zmian łuszczycowych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.

#### **Porównywane interwencje**

W ramach przedmiotowej analizy wykonano porównanie SEK z: etanerceptem, adalimumabem, golimumabem, infliksymabem oraz certolizumabem.

#### **Technika analityczna**

Przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów. Wnioskodawca wskazał iż: „analiza efektywności klinicznej wykazała, że porównywane leki biologiczne mają zbliżoną skuteczność”, co uzasadnia przyjęcie powyższej techniki analitycznej. Zasadność przyjęcia powyższej techniki omówiono w roz. 5.3.1. AWA.

### **Perspektywa**

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Jednocześnie wnioskodawca wskazał, iż „ze względu na realizację świadczenia w ramach programu lekowego, a co za tym idzie brak współpłacenia pacjenta za otrzymywane świadczenie, perspektywa wspólna płatnika publicznego oraz pacjenta jest tożsama z perspektywą płatnika publicznego”.

### **Horyzont czasowy**

W CMA uwzględniono 18 miesięczny horyzont czasowy, co jest zgodne z zapisami wnioskowanego programu lekowego.

### **Analiza wrażliwości**

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości. Szczegółowe informacje dotyczące testowanych wariantów przedstawiono w roz. 3.2.1 uzupełnień wnioskodawcy. Wartości testowane w ramach analiz wrażliwości pochodziły m.in. z: ankiety 2 ekspertów, wytycznych HTA oraz dolnych i górnych wartości 95% CI uwzględnianych parametrów.

## 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

### Analiza kosztów-użyteczności

#### Skuteczność kliniczna

W CUA wnioskodawcy uwzględniono następujące parametry dotyczące skuteczności klinicznej:

- odpowiedź po leczeniu indukującym SEK w 16 tyg. – wartość została oszacowana na podstawie odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie SEK według kryteriów PsARC w 24 tyg. z badania FUTURE 2. Przyjęto taka sama wartość dla odpowiedzi przy pierwszym podaniu SEK, jak i ponownej terapii. Należy zwrócić uwagę, iż wartość PsARC w 24 tyg. była raportowana dla całej populacji badania FUTURE 2, a nie dla podgrupy po wcześniejszym leczeniu inhibitorami TNF- $\alpha$ .
- odpowiedź po leczeniu indukującym leczeniem standardowym – wartość została oszacowana na podstawie odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie standardowe według kryteriów PsARC w 24 tyg. z badania FUTURE 2;
- odsetek pacjentów z niską aktywnością choroby w 13 miesiącu od rozpoczęcia leczenia, spośród chorych, którzy odpowiedzieli na leczenie indukujące – wartość została oszacowana na podstawie odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie zgodnie z kryteriami ACR50 w 24 tyg. z badania FUTURE 2 w podgrupie pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF. Okres 13 miesięcy przyjęto na podstawie założenia, iż pacjent może zostać wyłączony z programu, jeżeli uzyskaną w 4 miesiącu niską aktywność choroby zachowa w trakcie oceny wykonanej w 7 miesiącu, a następnie w trakcie kolejnej wizyty monitorującej po 6 miesiącach (7+6=13);
- odsetek chorych przerywających leczenie z innych powodów (wystąpienie działań niepożądanych lub nietolerancja leczenia) – wartość została oszacowana na podstawie analizy ekonomicznej dotyczącej efektywności kosztowej adalimumabu, etanerceptu i infliksymabu w terapii ŁZS, wykonanej na zlecenie NICE, publikacja Rodgers 2011. Należy zwrócić uwagę, iż w opracowaniu Rodgers 2011 analizowano pacjentów wcześniej nieleczonych preparatami biologicznymi;
- nawrót choroby wśród pacjentów leczonych SEK, po zakończeniu terapii – wartość parametru została oszacowana na podstawie publikacji Araujo 2015, dotyczącej wpływu przerwania leczenia ŁZS z powodu osiągnięcia remisji na wystąpienie nawrotu choroby. Należy zwrócić uwagę, iż w opracowaniu Araujo 2015 uwzględniano pacjentów stosujących różne metody leczenia, w tym terapie biologiczne;
- prawdopodobieństwo zgonu w populacji z ŁZS w stosunku do populacji ogólnej – wartość parametru została oszacowana na podstawie danych GUS oraz publikacji Ali 2007, dotyczącej wpływu ŁZS na czas życia pacjentów. W opracowaniu Ali 2007 uwzględniono szeroką populację pacjentów z ŁZS.

#### Uwzględnione koszty

W CUA wnioskodawcy uwzględniono następujące koszty:

- koszt SEK – oszacowany na podstawie informacji od producenta przedmiotowej technologii lekowej;
- koszt podania SEK – w CUA założono, iż pierwsze podanie SEK odbywa się w warunkach ambulatoryjnych, a jego koszt oszacowano na podstawie wyceny procedury nr: 5.08.07.0000004 (przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu), zgodnie z załącznikiem 1 do zarządzenia nr 10/2016/DGL Prezesa NFZ z dnia 18 lutego 2016 roku. Kolejne podania realizowane są samodzielnie przez pacjenta i w związku z tym nie generują wydatków płatnika publicznego;
- koszty kwalifikacji do programu – oszacowano na podstawie wyceny procedury nr: 5.08.07.0000006 (kwalifikacja i weryfikacja leczenia biologicznego w chorobach reumatycznych), zgodnie z załącznikiem 1 do zarządzenia nr 10/2016/DGL Prezesa NFZ z dnia 18 lutego 2016 roku;
- koszty monitorowania leczenia w PL – oszacowano na podstawie wyceny procedury nr: 5.08.08.0000044 (diagnostyka w programie leczenia łuszczykowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym), zgodnie z załącznikiem 1 do zarządzenia nr 10/2016/DGL Prezesa NFZ z dnia 18 lutego 2016 roku;
- koszty monitorowania leczenia standardowego – oszacowano na podstawie wyceny procedury 5.30.00.0000012 (W12 świadczenie specjalistyczne 2-go typu), zgodnie z załącznikiem 5a do zarządzenia nr 62/2016/DGL Prezesa NFZ z dnia 29 czerwca 2016 roku. Procedurę wybrano na podstawie opinii eksperta klinicznego [redacted];



- koszty hospitalizacji z powodu ŁZS – przyjęto założenie, iż „leczenie spowodowane wystąpieniem zaostrzeń w przebiegu ŁZS realizowane jest w ramach dwóch grup: H87C (Choroby zapalne stawów i tkanki łącznej < 4 dni) oraz H87D (Choroby zapalne stawów i tkanki łącznej > 3 dni). Koszt hospitalizacji rozliczanej w systemie JGP obliczono poprzez wyznaczenie średniej ważonej udziałem hospitalizacji z powodu ŁZS w ww. grupach”;
- koszty leczenia standardowego – oszacowania wykonano na podstawie informacji z wytycznych praktyki klinicznej oraz danych z badań klinicznych uwzględnionych w AKL wnioskodawcy. W CUA przyjęto, iż podstawowym LMPCh jest metotreksat (MTX), dla którego alternatywą może być leflunomid (LEF) lub sulfasalazyna (SUL). Koszty poszczególnych substancji szacowano w oparciu o dane DGL za styczeń 2017. Dawkowanie leków ustalono na podstawie odpowiednich ChPL. Uwzględniono identyczne koszty leczenia standardowego dla każdego z analizowanych ramion CUA.

W CUA nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych związanych ze stosowaniem leków biologicznych. W AKL wnioskodawcy między SEK a leczeniem standardowym nie wykazano różnic znamienych statystycznie pod względem częstości wystąpienia zdarzeń niepożądanych.

### Użyteczności stanów zdrowia

W CUA wnioskodawcy uwzględniono następujące użyteczności stanów zdrowia:

- użyteczność związana z uzyskaniem odpowiedzi na leczenie SEK;
- użyteczność związana z nieuzyskaniem odpowiedzi na leczenie SEK;
- użyteczność związana z uzyskaniem odpowiedzi na leczenie standardowe;
- użyteczność związana z nieuzyskaniem odpowiedzi na leczenie standardowe;
- dekrement związany z brakiem leczenia biologicznego.

„W modelu założono, że pacjenci włączeni do analizy mają użyteczność stanu zdrowia odpowiadającą aktywnemu ŁZS. Użyteczność tę, jak i zmianę tego stanu oszacowano na podstawie algorytmu wykorzystanego w analizie podstawowej modelu York (York Assessment Group Model) – oczekiwana wartość użyteczności =  $0,897 - 0,298 \times \text{HAQ} - 0,004 \times \text{PASI}$ .”

„Wyjściowe wartości HAQ i PASI ustalono na poziomie wynikającym ze średniej ważonej w populacji nieskutecznie leczonej inhibitorami TNF $\alpha$  i zakwalifikowanej w ramach badania FUTURE 2 do leczenia SEK i terapią standardową. Oszacowana wartość HAQ wyniosła 1,25, wartość PASI – 11,7. Drugi z parametrów wyznaczany był z badania FUTURE 2 wyłącznie w populacji z łuszczycą obejmującą co najmniej 3% ciała. Subpopulacja ta stanowiła 42% analizowanej kohorty i tylko dla tego odsetka chorych w niniejszej analizie oszacowano zmianę PASI. W przypadku pozostałych 58% wzór na użyteczność ograniczono do następującej postaci:  $0,897 - 0,298 \times \text{HAQ}$ .” Należy zwrócić uwagę, iż przy szacowaniu wartości PASI uwzględniono pacjentów wcześniej leczonych, jak i nieleczonych inhibitorami TNF- $\alpha$ .

### Dyskontowanie

„Wszystkie koszty i efekty podlegały dyskontowaniu zgodnie z zaleceniami AOTMiT. W analizie podstawowej wykorzystano stopy dyskontowe równe 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów.”

**Tabela 35. Zestawienie wartości parametrów analizy podstawowej CUA**

Parametr modelu		Wartość w analizie podstawowej	Źródło danych
<b>Parametry ogólne modelu</b>			
Wiek chorego		49	badanie FUTURE 2
Horyzont czasowy		dożywni (51 lat)	
Długość cyklu w modelowaniu		4 tyg.	założenie wnioskodawcy
Roczna stopa dyskontowania	Koszty	5,0%	Wytyczne HTA 2016
	Wyniki	3,5%	
<b>Użyteczności stanów zdrowia</b>			
uzyskanie odpowiedzi na leczenie SEK		0,689	

Parametr modelu		Wartość w analizie podstawowej	Źródło danych
nieuzyskanie odpowiedzi na leczenie SEK		0,566	oszacowania wnioskodawcy na podstawie danych z badania FUTURE 2 oraz metodologii z modelu York (Rodgers 2011)
uzyskanie odpowiedzi na leczenie standardowe		0,587	
nieuzyskanie odpowiedzi na leczenie standardowe		0,556	
dekrement związany z brakiem leczenia biologicznego	roczny	-0,023	
	na cykl	-0,0017	
<b>Parametry kliniczne (skuteczność leczenia; przejścia między stanami)</b>			
odpowiedź po terapii indukującym SEK		63,0%	badanie FUTURE 2
odpowiedź po terapii indukującej leczeniem standardowym		29,6%	
utrata odpowiedzi pomiędzy 2 kolejnymi wizytami monitorującymi		0,0%	badanie FUTURE 2 oraz inne badania kliniczne ŁZS
niska aktywnością choroby w 13 miesiącu od rozpoczęcia leczenia, pośród chorych, którzy odpowiedzieli na leczenie indukujące		43,3%	badanie FUTURE 2
przerywanie leczenia z innych powodów (wystąpienie działań niepożądanych lub nietolerancja leczenia) – rocznie/na cykl		16,5%/1,4%	publ kacja Rodgers 2011
nawrót choroby wśród pacjentów leczonych SEK, po zakończeniu terapii – na cykl		13,2%	publikacja Araujo 2015
prawdopodobieństwo zgonu w populacji ŁZS (w całym horyzoncie czasowym analizy)		1,36	dane GUS oraz publikacja Ali 2007
<b>Koszty i zużyte zasoby</b>			
SEK	bez RSS		dane wnioskodawcy
	z RSS		
podanie SEK	pierwsze podanie	104,00 zł	Zarządzenia Prezesa NFZ nr: 100/2016/DGL
	kolejne podania	0 zł	założenie wnioskodawcy
kwalifikacji do PL		325,00 zł	Zarządzenia Prezesa NFZ nr: 100/2016/DGL
monitorowanie PL	rocznie	748,80 zł	
	na cykl	57,60 zł	
monitorowanie leczenia standardowego	rocznie	254,80 zł	Zarządzenia Prezesa NFZ nr: 62/2016/DGL na podstawie opinii eksperta klinicznego
	na cykl	19,60 zł	
hospitalizacja z powody ŁZS		3339,88 zł	JGP: H87C (Choroby zapalne stawów i tkanki łącznej < 4 dni) i H87D (Choroby zapalne stawów i tkanki łącznej > 3 dni)
leczenie standardowe		2,73 zł	wytyczne kliniczne, badania kliniczne ŁZS, komunikaty DGL, obwieszczenia MZ

## Analiza minimalizacji kosztów

### Skuteczność kliniczna

„W analizie (CMA – *dopisek analityka AOTMiT*), uwzględniono parametry kliniczne wpływające na czas terapii lekami biologicznymi zdefiniowane w programie lekowym”.

W CMA wnioskodawcy uwzględniono następujące parametry dotyczące skuteczności klinicznej:

- prawdopodobieństwo przerywania leczenia z powodu braku adekwatnej odpowiedzi na leczenie w 12 tyg. (inhibitory TNF- $\alpha$ ) lub 16 tyg. (SEK) od rozpoczęcia terapii – oszacowanie wartości parametru wykonano na podstawie odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie zgodną z kryteriami PsARC w 12/14/16 tyg.

terapii z 8 badań klinicznych oceniających skuteczność inhibitorów TNF- $\alpha$  (ADA – ADEPT i Genovese 2007; ETA – Mease2000, Mease2004; INF – IMPACT, IMPACT2; GOL – GO-REVEAL; CRT – RAPID-PsA). Przyjęto jednakową wartość dla wszystkich porównywanych technologii lekowych.

- prawdopodobieństwo przerwania leczenia z powodu uzyskania małej aktywności choroby – oszacowanie wartości parametru przeprowadzono na podstawie odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie zgodną z kryteriami ARC50 w 24 tyg. z 7 badań klinicznych oceniających skuteczność SEK (FUTURE 2) i inhibitorów TNF- $\alpha$  (ADA – ADEPT i SPIRIT-P1; ETA – Mease 2004; INF – IMPACT2; GOL – GO-REVEAL; CRT – RAPID-PsA). Przyjęto również założenie, iż „odpowiedź ACR50 może wystąpić jedynie u tych pacjentów, u których zaobserwowano odpowiedź w 12. tygodniu”. W związku z powyższym oszacowaną średnią wartość prawdopodobieństwa wystąpienia odpowiedzi zgodnej z kryteriami ARC50 w 24 tyg. podzielono przez wcześniej oszacowane średnie prawdopodobieństwo wystąpienia odpowiedzi zgodnej z kryteriami PsARC w 12/16 tyg. (inhibitory TNF- $\alpha$ /SEK);
- prawdopodobieństwo przerwania leczenia z innych przyczyn – wartość oszacowano na podstawie analizy ekonomicznej dotyczącej efektywności kosztowej adalimumabu, etanerceptu i infliksymabu w terapii ŁZS, wykonanej na zlecenie NICE, publikacja Rodgers 2011;
- prawdopodobieństwo zgonu – wartość parametru oszacowano na podstawie danych GUS oraz publikacji Ali 2007, dotyczącej wpływu ŁZS na czas życia pacjentów. Na podstawie danych z 8 badań klinicznych (SEK – FUTURE 2; ADA – ADEPT, Genovese 2007, SPIRIT-P1; INF – IMPACT, IMPACT 2; GOL – GO-REVEAL; CRT – RAPID-PsA) oszacowano średni wiek pacjenta. Nie przedstawiono uzasadnienia, czemu w trakcie oszacowań wieku pacjenta nie uwzględniono danych z badań dla ETA.

### Uwzględnione koszty

W CMA wnioskodawcy uwzględniono następujące koszty:

- koszt SEK – oszacowany na podstawie informacji od producenta przedmiotowej technologii lekowej;
- koszty inhibitorów TNF- $\alpha$  (ADA, ETA, INF, GOL, CRT) – oszacowano na podstawie danych z komunikatów DGL ze stycznia 2017 r. W obliczeniach uwzględniono dawkowanie zgodnie z ChPL poszczególnych leków oraz zgodnie z zapisami programu lekowego B35;
- koszty podania leków biologicznych (SEK i inhibitorów TNF- $\alpha$ ) – w CMA założono, iż pierwsze podanie SEK, ADA, GOL, ETA i CRT odbywa się w warunkach ambulatoryjnych i jego koszt oszacowano na podstawie wyceny procedury nr: 5.08.07.0000004 (przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu), zgodnie z załącznikiem 1 do zarządzenia nr: 10/2016/DGL Prezesa NFZ z dnia 18 lutego 2016 roku. Kolejne podania realizowane są samodzielnie przez pacjenta i w związku z tym nie generują wydatków płatnika publicznego. W przypadku INF założono, iż jego podanie będzie się odbywać w trybie hospitalizacji jednodniowej i jego koszt oszacowano na podstawie wyceny procedury 5.08.07.0000003 (hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu), zgodnie z załącznikiem 1 do zarządzenia nr: 100/2016/DGL Prezesa NFZ z dnia 21 września 2016 roku.
- koszty kwalifikacji do programu – oszacowano na podstawie wyceny procedury nr: 5.08.07.0000006 (kwalifikacja i weryfikacja leczenia biologicznego w chorobach reumatycznych), zgodnie z załącznikiem 1 do zarządzenia nr 10/2016/DGL Prezesa NFZ z dnia 18 lutego 2016 roku;
- koszty monitorowania leczenia w PL – oszacowano na podstawie wyceny procedury nr: 5.08.08.0000044 (diagnostyka w programie leczenia łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym), zgodnie z załącznikiem 1 do zarządzenia nr: 10/2016/DGL Prezesa NFZ z dnia 18 lutego 2016 roku;
- koszt leczenia standardowego – oszacowania wykonano na podstawie informacji z wytycznych praktyki klinicznej oraz danych z badań klinicznych uwzględnionych w AKL wnioskodawcy. W CMA przyjęto, iż podstawowym LMPCh jest metotreksat (MTX), dla którego alternatywą może być leflunomid (LEF) lub sulfasalazyna (SUL). Koszty poszczególnych substancji szacowano w oparciu o dane DGL (lub obwieszczenia MZ, jeśli wartości raportowane w DGL były wyższe od tych w obwieszczeniu). Dawkowanie leków ustalona na podstawie odpowiednich ChPL. Uwzględniono identyczne koszty leczenia standardowego dla każdego z analizowanych ramion CMA.

W CMA nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych związanych ze stosowaniem leków biologicznych. W AKL wnioskodawcy wykazano brak istotnych statystycznie różnic w profilu bezpieczeństwa pomiędzy porównywanymi technologiami. W związku z powyższym koszty leczenia działań niepożądanych są kosztami nieróżnicującymi.

**Dyskontowanie**

W podstawowym wariancie CMA wnioskodawcy, zgodnie z wytycznymi HTA 2016, uwzględniono roczne stopy dyskontowe równe 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów.

**Tabela 36. Zestawienie wartości parametrów analizy podstawowej CMA**

Parametr modelu		Wartość w analizie podstawowej	Źródło danych
<b>Parametry ogólne modelu</b>			
Wiek chorego		48	badania kliniczne: FUTURE 2, ADEPT, Genovese 2007, SPIRIT-P1, IMPACT, IMPACT 2, GO-REVEAL, RAPID-PsA
Horyzont czasowy		18 mies.	wnioskowany program lekowy
Długość cyklu w modelowaniu		1 tyg.	założenie wnioskodawcy
Roczna stopa dyskontowania	Koszty	5,0%	Wytyczne HTA 2016
	Wyniki	3,5%	
<b>Parametry kliniczne (przejścia między stanami)</b>			
prawdopodobieństwo przerwania leczenia z powodu braku adekwatnej odpowiedzi na leczenie biologiczne		30,1%	badania kliniczne: ADEPT, Genovese 2007, Mease2000, Mease2004, IMPACT, IMPACT2, GO-REVEAL, RAPID-PsA
prawdopodobieństwo przerwania leczenia z powodu uzyskania w 48 tyg. (inhibitory TNF- $\alpha$ ) lub 52 tyg. (SEK) niskiej aktywności choroby		55,5%	badania kliniczne: FUTURE 2, ADEPT, SPIRIT-P1, Mease2004, IMPACT2, GO-REVEAL, RAPID-PsA
prawdopodobieństwo przerwania leczenia z innych przyczyn		16,5%	publ kacja <i>Rodgers 2011</i>
prawdopodobieństwo zgonu w populacji ŁZS		1,36	dane GUS oraz publikacja <i>Ali 2007</i>
<b>Koszty i zużyte zasoby</b>			
SEK	bez RSS		dane wnioskodawcy
	z RSS		
ADA – koszt pojedynczej dawki		1 664,28 zł	Komun kat DGL
ETA - koszt pojedynczej dawki		751,26 zł	
INF - koszt pojedynczej dawki		1 129,60 zł	
GOL - koszt pojedynczej dawki		3 352,00 zł	
CRT - koszt pojedynczej dawki		1 058,20 zł	
podanie SEK, ADA, ETA, GOL, CRT	pierwsze podanie	104,00 zł	Zarządzenia Prezesa NFZ nr: 100/2016/DGL
	kolejne podania	0 zł	założenie wnioskodawcy
podanie INF		468,00 zł	Zarządzenia Prezesa NFZ nr: 100/2016/DGL
kwalifikacji do PL		325,00 zł	Zarządzenia Prezesa NFZ nr: 100/2016/DGL
monitorowanie PL		748,80 zł	
leczenie standardowe		2,73 zł	wytyczne kliniczne, badania kliniczne ŁZS, dane DGL, obwieszczenia MZ

## 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

### 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

#### Analiza kosztów-użyteczności

Tabela 37. Wyniki analizy podstawowej CUA bez RSS/ z RSS – perspektywa NFZ

Parametr	Sekukinumab 300 mg	leczenie standardowe
Koszt leczenia [zł]	136 965	55 076
Koszt inkrementalny [zł]	81 889 /	
Efekt [QALY]	9,43	9,13
Efekt inkrementalny [QALY]	0,30	
ICUR [zł/QALY]	275 807 /	

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie sekukinumabu w miejsce leczenia standardowego było droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania sekukinumab z leczeniem standardowym wynosił 275 807 zł/QALY bez RSS oraz z RSS. Obie wartości ICUR znajdują się powyżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Warto zwrócić uwagę, że powyższe oszacowania ICUR są niedoszacowane, ze względu na nieprawidłowe uwzględnienie parametru „dekrement użyteczności związany z brakiem leczenia biologicznego” – szczegółowe informacje znajdują się w rozdz. 5.2.3 oraz 5.3.2. W związku z czym bardziej wiarygodny jest wariant testowany w analizie wrażliwości, w którym ICUR wyniósł 802 177 zł/QALY bez RSS i z RSS.

W związku z finansowaniem porównywanych technologii lekowych w ramach PL, wyniki analizy przeprowadzonej z perspektywy NFZ są tożsame z perspektywą wspólną.

#### Analiza minimalizacji kosztów

Tabela 38. Wyniki analizy podstawowej CMA bez RSS/ z RSS – perspektywa NFZ

Lek	Koszty leku biologicznego [zł]	Łączne koszty [zł]
Sekukinumab		
Adalimumab	35 428,26	36 582,39
Etanercept	31 912,92	33 067,05
Infliksymab	27 253,93	31 530,19
Golimumab	33 214,53	34 368,66
Certolizumab	25 672,72	26 826,85
Analiza inkrementalna vs SEK		
Adalimumab		
Etanercept		
Infliksymab		
Golimumab		
Certolizumab		

W przypadku nieuwzględnienia RSS dla ocenianej technologii lekowej, koszty całkowite leczenia SEK w ramach wnioskowanego PL wynosiły i były wyższe od kosztów leczenia komparatorów.

W przypadku uwzględnienia RSS dla ocenianej technologii lekowej, koszty całkowite prowadzenia leczenia SEK w ramach wnioskowanego PL wynosiły były wyższe od kosztów leczenia komparatorów.

W związku z finansowaniem porównywanych technologii lekowych w ramach PL, wyniki analizy przeprowadzonej z perspektywy NFZ są tożsame z perspektywą wspólną.

## 5.2.2. Wyniki analizy progowej

### Analiza kosztów-użyteczności

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej, oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku Cosentyx, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości prog<sup>5</sup>, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy o refundacji, wynosi 2 320,34 zł. Oszacowana wartość progowa jest niższa od wnioskowanej ceny zbytu netto.

### Analiza minimalizacji kosztów

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

Technologią opcjonalną o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania jest CRT. Wartość ceny zbytu netto 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 (CRT) wynosi [redacted]. Cena zbytu netto, przy której koszt stosowania SEK nie jest wyższy od kosztu stosowania CRT wynosi [redacted].

Oszacowana maksymalna cena zbytu preparatu Cosentyx (sekukinumab) jest niższa od zaproponowanej ceny zbytu netto z uwzględnieniem mechanizmu RSS z perspektywy NFZ. Wyniki tej analizy z uwzględnieniem i bez uwzględnienia mechanizmu RSS są tożsame.

Oszacowania ceny maksymalnej dla analizy minimalizacja kosztów wnioskodawcy wykazały, że koszty terapii SEK zrównają się z kosztami terapii ADA, ETA, INF i GOL dla ceny zbytu netto wnioskowanej technologii równej odpowiednio [redacted].

W związku z finansowaniem porównywanych technologii lekowych w ramach PL, wyniki analizy przeprowadzonej z perspektywy NFZ są tożsame z perspektywą wspólną.

Szczegóły podano w tabeli poniżej

**Tabela 39. Wyniki oszacowań maksymalnej ceny zbytu netto SEK vs inhibitory TNF- $\alpha$**

Porównywane technologie	Perspektywa NFZ [zł] - CMA	Perspektywa NFZ [zł] - CUR
SEK vs ADA	[redacted]	[redacted]
SEK vs ETA	[redacted]	[redacted]
SEK vs INF	[redacted]	[redacted]
SEK vs GOL	[redacted]	[redacted]
SEK vs CRT	[redacted]	[redacted]

<sup>5</sup> 130 002 zł/QALY.



### 5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

#### Analiza kosztów-użyteczności

Jednoczynnikowa analiza wrażliwości

Tabela 40. Wyniki analizy wrażliwości CUA – wariant bez RSS i z RSS

Nazwa parametru	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru	bez RSS		z RSS	
			Wartość ICUR (zł/QALY)	Progowa CZN (zł)	Wartość ICUR (zł/QALY)	Progowa CZN (zł)
Wyniki analizy podstawowej			275 807	2 320		
dyskontowanie efektów i kosztów	3,5% dla efektów oraz 5% dla kosztów	5% dla kosztów, 0% dla efektów	118 472	5 257		
		0% dla kosztów, 3,5% dla efektów	281 953	2 274		
		0% dla kosztów, 0% dla efektów	121 112	5 144		
odsetek chorych z brakiem odpowiedzi po indukcji SEK oraz odsetek pacjentów z niską aktywności choroby (NACH) pośród chorych, którzy odpowiedzieli na indukcję zgodnie z wynikami ankiety wśród ekspertów klinicznych wnioskodawcy	37% pacjentów przerywa leczenie z powodu braku odpowiedzi na indukcję/reindukcję SEK i 56,7% pacjentów z pozostałej grupy przerywa leczenie z powodu braku NACH (NACH u 43,4% pacjentów)	22,5% pacjentów przerywa leczenie z powodu braku odpowiedzi na indukcję/reindukcję i 61,6% pacjentów z pozostałej grupy przerywa leczenie z powodu NACH	294 022	2 198		
27,5%		279 314	2 293			
46,5%		272 258	2 349			
34,8%		272 624	2 343			
51,8%		278 989	2 299			
odsetek chorych z brakiem odpowiedzi po indukcji SEK	70,4%	61,4%	278 669	2 298		
79,4%		272 439	2 348			
odsetek pacjentów z NACH pośród chorych, którzy odpowiedzieli na leczenie indukcją	37%	30%	277 427	2 308		
27,5%		277 084	2 311			

		46,5%	274 572	2 330		
nawrót choroby wśród pacjentów nieleczonych SEK	13,2%	10%	272 250	2 353		
		10,6%	273 137	2 344		
		15,8%	277 504	2 305		
roczne prawdopodobieństwo przerwania leczenia z innych przyczyn niż brak odpowiedzi lub brak NACH	16,5%	10,4%	279 805	2 291		
		22,6%	271 681	2 352		
prawdopodobieństwo zgonu z powodu ŁZS	1,36-krotnie zwiększone prawdopodobieństwo zgonu w porównaniu do populacji ogólnej	1,65 u kobiet 1,59 u mężczyzn	261 194	2 444		
		1,09	294 779	2 178		
		1,63	261 417	2 442		
wielkość subpopulacji chorych z ŁZS nieodpowiadającym na leczenie inhibitorami TNF alfa	42,4%	100%	260 816	2 447		
		35,5%	277 716	2 305		
		49,3%	273 924	2 336		
użyteczność stanu zdrowia odpowiadająca aktywnej postaci ŁZS	SEK – 0,566 SoC – 0,566	w obu grupach identyczne – 0,566	278 141	2 302		
użyteczność stanu zdrowia odpowiadająca stanowi odpowiedzi na leczenie	SEK – 0,689 SoC – 0,587	w obu grupach identyczne – 0,587	391 642	1 666		
dekrement użyteczności związany z brakiem leczenia biologicznego	-0,0017 na cykl	pominięty	802 177	870		
wartości użyteczności	SEK – PsARC: 0,689, brak PsARC: 0,566, SoC – PsARC: 0,587, brak PsARC: 0,556 dekrement związany z brakiem leczenia biologicznego: -0,0017	SEK – PsARC: 0,554, brak PsARC: 0,455, SoC – PsARC: 0,472, brak PsARC: 0,447, dekrement związany z brakiem leczenia biologicznego: -0,0014	343 044	1 887		
		SEK – PsARC: 0,824, brak PsARC: 0,677, SoC – PsARC: 0,702, brak PsARC: 0,664, dekrement związany z brakiem leczenia biologicznego: -0,0021	230 608	2 754		
podanie SEK	1. podanie w ambulatorium, kolejne samodzielnie przez pacjenta	wszystkie podania w ambulatorium	280 849	2 235		

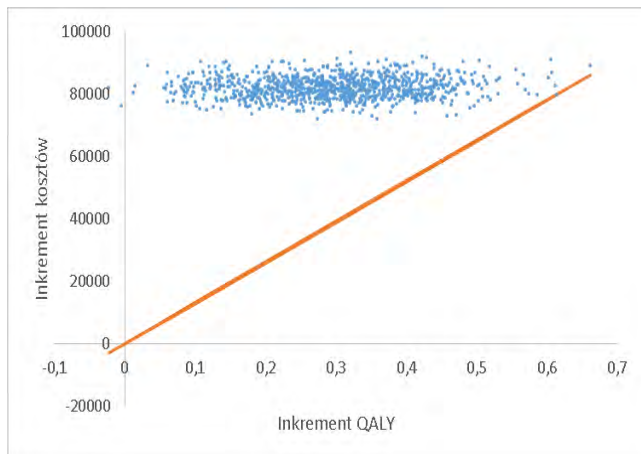
<b>koszt podania SEK</b>	104 zł	124,38 zł	275 738	2 322		
		83,62 zł	275 876	2 319		
<b>koszty kwalifikacji do PL</b>	325,00 zł	261,30 zł	275 592	2 324		
		388,70 zł	276 022	2 317		
<b>koszty monitorowania w PL</b>	57,60 zł	46,31 zł	275 336	2 328		
		68,89 zł	276 278	2 312		
<b>koszty monitorowania leczenia standardowego</b>	19,60 zł	15,76 zł	275 967	2 318		
		23,44 zł	275 647	2 323		
<b>koszty hospitalizacji</b>	3339,88 zł	2 685,26 zł	277 663	2 289		
		3 994,50 zł	273 952	2 352		
<b>koszt leczenia standardowego</b>	2,73 zł	42,64 zł	275 807	2 320		
		2,19 zł	275 807	2 320		
		3,26 zł	275 807	2 320		
<b>częstość hospitalizacji</b>	raz na 4 lata w przypadku leczenia SEK (0,02 na cykl), raz na 1,5 roku w przypadku terapii standardowej (0,08 na cykl)	obie grupy raz na 1,5 roku	285 274	2 159		
<b>częstość hospitalizacji w grupie SEK</b>		0,02 na cykl	275 120	2 332		
		0,03 na cykl	276 494	2 309		
<b>częstość hospitalizacji w grupie leczenia standardowego</b>		0,07 na cykl	278 349	2 277		
		0,10 na cykl	273 265	2 364		

Żaden z wariantów przeprowadzonej jednoczynnikowej AW nie wpłynął na zmianę kierunku wnioskowania CUA wnioskodawcy. Największy wpływ na wynik oszacowań wykazało nie uwzględnienie dekrementu użyteczności związanego z brakiem leczenia biologicznego - wartość ICUR wzrosła około trzykrotnie: 802 177 zł/QALY bez RSS oraz [ ] z RSS. W przypadku pozostałych wariantów zmiana ICUR zwykle nie przekraczała 30%.

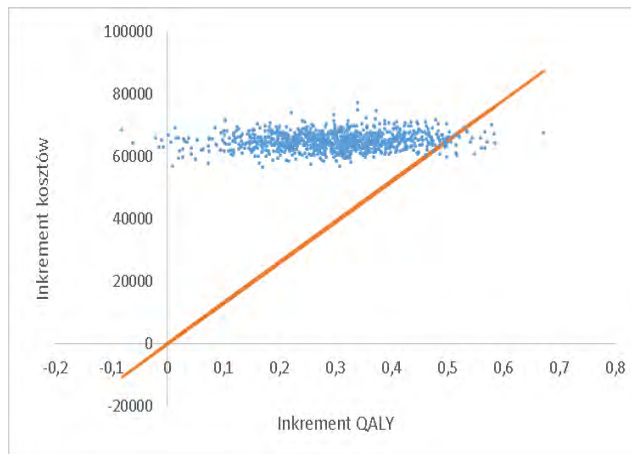
### Probabilistyczna analiza wrażliwości

Wyniki PSA zilustrowano na rys 2 i 4 (bez RSS) oraz 3 i 5 (z RSS). Analiza wykazała, że leczenie SEK jest zawsze droższe od leczenia standardowego, ale w każdym przypadku (bez RSS) lub prawie każdym przypadku (z RSS) wiąże się również z przyrostem QALY. Prawdopodobieństwo, że leczenie SEK w porównaniu z leczeniem standardowym jest kosztowo efektywne (dla progu 130 002 zł/QALY) wynosi około 0,1% bez RSS oraz 2,8% z RSS.

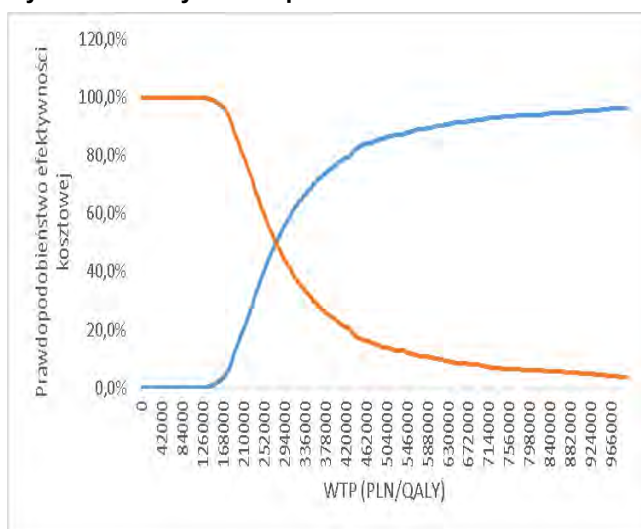
**Rysunek 2. Wykres rozrzutu — cena bez RSS**



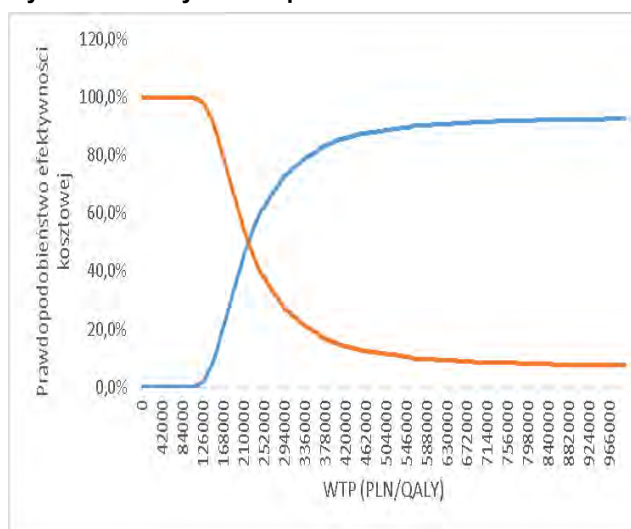
**Rysunek 3. Wykres rozrzutu — cena z RSS**



**Rysunek 4. Krzywa akceptowalności — cena bez RSS**



**Rysunek 5. Krzywa akceptowalności — cena z RSS**



linia pomarańczowa – leczenie standardowe, linia niebieska – SEK

## Analiza minimalizacji kosztów

Tabela 41. Wyniki analizy wrażliwości CMA, koszty inkrementalne - wariant bez RSS i z RSS

Nazwa parametru	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru	Inkrementalne koszty całkowite [zł]					
			ADA	ETA	INF	GOL	CRT	
Wyniki analizy podstawowej								
Średni wiek pacjentów	48 lat	36 lat						
		60 lat						
Odsetek pacjentów, którzy przerywają leczenie po 12/16 tygodniach terapii z powodu braku skuteczności (a) lub następnie po 48 tyg. (inhibitory TNF-α) lub 52 tyg. (SEK) z powodu uzyskania NACh (b)	a = 30,1% b = 55,5%	a = 15,0% b = 37,7%						
		a = 47% b = 79,4%						
		a = 22,5% b = 61,6%						
Prawdopodobieństwo zgonu w populacji z ŁZS	1,36	1						
Roczne prawdopodobieństwo przerwania leczenia z powodu innych przyczyn niż brak odpowiedzi lub brak remisji choroby	16,5%	10,4%						
		22,6%						
Średnia masa ciała pacjentów włączonych do programu	70 kg	87 kg						
Koszt leczenia standardowego	0,68 zł/cykl	10,66 zł/cykl						
		20,37 zł/cykl						

dyskontowanie efektów i kosztów	3,5% dla efektów oraz 5% dla kosztów	0% dla kosztów 0% dla efektów					
		0% dla kosztów 3,5% dla efektów					
		0% dla kosztów 5% dla efektów					

Tabela 42. Wyniki analizy wrażliwości CMA, cena progowa

Nazwa parametru	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru	cena maksymalna [zł]				
			ADA	ETA	INF	GOL	CRT
Wyniki analizy podstawowej							
Średni wiek pacjentów	48 lat	36 lat					
		60 lat					
Odsetek pacjentów, którzy przerywają leczenie po 12/16 tygodniach terapii z powodu braku skuteczności (a) lub następnie po 48 tyg. (inhibitory TNF- $\alpha$ ) lub 52 tyg. (SEK) z powodu uzyskania NACH (b)	a = 30,1% b = 55,5%	a = 15,0% b = 37,7%					
		a = 47% b = 79,4%					
		a = 22,5% b = 61,6%					
Prawdopodobieństwo zgonu w populacji z ŁZS	1,36	1					
Roczne prawdopodobieństwo przerwania leczenia z powodu innych przyczyn niż brak odpowiedzi lub brak remisji choroby	16,5%	10,4%					
		22,6%					
Średnia masa ciała pacjentów włączonych do programu	70 kg	87 kg					



<b>Koszt leczenia standardowego</b>	0,68 zł/cykl	10,66 zł/cykl					
		20,37 zł/cykl					
<b>dyskontowanie efektów i kosztów</b>	3,5% dla efektów oraz 5% dla kosztów	0% dla kosztów 0% dla efektów					
		0% dla kosztów 3,5% dla efektów					
		0% dla kosztów 5% dla efektów					

Żaden z wariantów przeprowadzonej jednoczynnikowej AW nie wpłynął na zmianę kierunku wniosku CMA wnioskodawcy. Leczenie SEK zawsze było droższe niż terapia uwzględnionymi komparatorami. Największy wpływ miało uwzględnienie odmiennej masy pacjentów, co powodowało spadek kosztu względem INF o około 20%. W Większości pozostałych uwzględnionych wariantów zmiany kosztów nie przekraczały 10%.

### 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 43. Ocena metodyki analizy ekonomicznej – CUA

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	NIE	W celu analizy nie uwzględniono komparatora zgodnie ze schematem PICO.
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	NIE	Populacja uwzględniona w AE wnioskodawcy jest szersza niż ta, która będzie się kwalifikować do wnioskowanego programu lekowego (np. nie określono zastosowanej liczby leków). Warto zwrócić uwagę, że w analizie wykorzystano dane z badania FUTURE 2, które obejmowało populację pacjentów nie w pełni zgodną z wnioskowaną (np. pod względem liczby wcześniej zastosowanych LMPCh czy inhibitorów TNF).
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	-
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	-
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	?	AKL wnioskodawcy oparto m.in. o badanie FUTURE2, w którym porównano SEK 300 mg z PLC, w obu ramionach dopuszczono stosowanie MTX i kortykosteroidów. Wnioskodawca jako leczenie standardowe wybrał MTX, a w przypadku niemożliwości jego zastosowania inne LMPCh.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	-
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	-
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	Przegląd został przeprowadzony prawidłowo. Ostatecznie użyteczności stanów zdrowia oszacowano na podstawie danych z badania FUTURE2 i założeń wnioskodawcy, z uwzględnieniem metodyki podanej w publikacji Rogers 2011, którą odnaleziono w referencji.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	NIE	Podano jedynie informacje, że w wyniku przeprowadzonego przeglądu użyteczności nie odnaleziono stanów określonych w programie lekowym.
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono jednoczynnikową i probabilistyczną analizę wrażliwości

Tabela 44. Ocena metodyki analizy ekonomicznej – CMA

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	NIE	Wnioskodawca nie przedstawił jednoznacznej informacji, czy analiza odnosi się do populacji pacjentów po niepowodzeniu terapii inhibitorami TNF- $\alpha$ , czy pacjentów z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	NIE	Warto zauważyć, że w AE wnioskodawcy wykorzystano dane z badań, w których uwzględniono różnorodną populację pacjentów nie w pełni zgodną z wnioskowaną (np. pod względem nasilenia łuszczycy, czy liczby wcześniej zastosowanych terapii).
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	?	W związku z brakiem jednoznacznego określenia populacji docelowej nie jest możliwe udzielenie jednoznacznej odpowiedzi. Zakładając, że CMA odnosi się do populacji pacjentów z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym i ciężkim, po niepowodzeniu leczenia klasycznymi LMPCh/NLPZ, komparatory zostały dobrane prawidłowo
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	NIE	Przyjęto technikę minimalizacji kosztów, w oparciu o założenie wnioskodawcy o porównywalnej skuteczności SEK z aktualnie refundowanymi inhibitorami TNF- $\alpha$ . Biorąc jednak pod uwagę niepewność otrzymanych wyników w ramach przeprowadzonego porównania pośredniego (m.in. heterogeniczne populacje w badaniach), wybór techniki analitycznej jest wątpliwy.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	-
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	W AKL wnioskodawcy wykonano porównanie pośrednie, do którego włączono badania, odnalezione w wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego. Warto jednak zwrócić uwagę na niepewność otrzymanych wyników.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	-
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	-
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	Nie dotyczy	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	Nie dotyczy	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono jednoczynnikową analizę wrażliwości.

### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

#### Analiza kosztów-użyteczności

##### Ograniczenia wnioskodawcy

„Ze względu na fakt, że w badaniach klinicznych dla ŁZS rzadko raportowane są wyniki BASDAI, adekwatną odpowiedź w modelu szacowano tylko w oparciu o kryteria dla zajęcia stawów obwodowych.

Ze względu na brak dostępności wyników w zakresie odpowiedzi PsARC dla populacji pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa, w modelu wykorzystano dane z badania FUTURE 2 nieuwzględniające ekspozycji chorego na inhibitory TNF-alfa.

Ze względu na brak możliwości precyzyjnego sparametryzowania modelu analizy dla populacji ze zmianami skórnymi, w zakresie skuteczności leczenia wykorzystano ten sam zestaw parametrów, co dla całej populacji nieskutecznie leczonej inhibitorami TNF-alfa. Powyższa sytuacja wynika ze stosunkowo niskiej jakości dowodów dla leczenia biologicznego pacjentów z ŁZS i nasilonymi zmianami łuszcycowymi (...). W scenariuszu analizy wrażliwości, w którym rozważano tę subpopulację, zmiana względem scenariusza podstawowego obejmowała wyłącznie przyjęcie innego zestawu użyteczności.

Pomimo tego, że w codziennej praktyce klinicznej nie wydziela się w terapii standardowej okresu leczenia przypadającego na indukację i podtrzymanie, w niniejszej analizie zaimplementowano taki podział leczenia dla terapii standardowej. Takie skomplikowanie tablicy przejść dla leczenia standardowego podyktowane jest chęcią zapewnienia porównywalnych warunków w zakresie szacowania efektu leczenia w postaci QALY.

Ze względu na brak danych pozwalających na oszacowanie użyteczności przypisanej niskiej aktywności choroby, konserwatywnie założono, że będzie ona taka sama, jak w przypadku odpowiedzi na leczenie.”

### Ograniczenia AOTMiT

Uwzględnione w CUA dane były dostępne dla krótkich czasów obserwacji i ich modelowanie dla dożywotniego horyzontu czasowego należy uznać za ograniczenie.

Zgodnie z zapisami przedmiotowego programu lekowego, ocena adekwatnej odpowiedzi na leczenie jest przeprowadzana po 4 i 7 miesiącach od rozpoczęcia leczenia SEK. Natomiast w kryteriach wyłączenia z PL wskazano: „brak uzyskania adekwatnej odpowiedzi na leczenie”. W związku z powyższym możliwa jest interpretacja, w której przy braku wystąpienia adekwatnej odpowiedzi na leczenie w 7 miesiącu terapii nastąpi natychmiastowe wyłączenie pacjenta z programu. W modelu CUA i CMA przyjęto założenie, iż pacjent, u którego wystąpiła adekwatna odpowiedź na leczenie w 4 miesiącu, ale nie spełnił jej kryteriów w 7 miesiącu terapii, kontynuuje leczenie przez kolejne 6 miesięcy i dopiero wtedy (w przypadku dalszego odpowiedzi na leczenie) jest wyłączany z programu (zgodnie z kryterium wyłączenia z programu z powodu utraty adekwatnej odpowiedzi na leczenie w trakcie 2 kolejnych wizyt monitorujących).

W modelu wnioskodawcy przyjęto, że w przypadku ponownego włączenia terapii tym samym lekiem biologicznym, nie jest wymagane zastosowanie schematu leczenia obowiązującego w indukcji. W przedmiotowym PL oraz ChPL ocenianej technologii lekowej nie ma informacji na temat odrębnego dawkowania w przypadku ponownej terapii SEK. Brak uwzględnienia dawkowania indukcyjnego w ramach ponownej terapii SEK może zaniżyć wyniki analizy wnioskodawcy (patrz roz. 5.2.3. niniejszej AWA).

Na schemacie modelu CUA przedstawiono nieprawidłowe i nieuwzględnione w samym modelu przejście ze stanu  $O_{bl}$  (pacjent leczony sekukinumabem przez maksymalny okres, jaki oferuje program lekowy, u którego utrzymuje się odpowiedź kliniczna, mimo przerwania leczenia) do  $B_o$  (pacjent, który nie odpowiedział na indukcję sekukinumabem, utracił odpowiedź w trakcie leczenia podtrzymującego lub przerwał leczenie z innych przyczyn). Zgodnie z zapisami przedmiotowego PL, w przypadku nawrotu choroby u pacjenta w stanie  $O_{bl}$ , jest on ponownie włączany do leczenia w ramach PL i jest leczony tym samym lekiem biologicznym.

W modelu wnioskodawcy nie przewidziano możliwości ponownej terapii lekiem biologicznym pacjenta, u którego przerwano terapię z powodu wystąpienia działań niepożądanych, jednak zostały one wyleczone. Zgodnie z przedmiotowym PL w powyższej sytuacji decyzję o ponownym leczeniu podejmuje lekarz prowadzący.

### **Analiza minimalizacji kosztów**

#### Ograniczenia wnioskodawcy

„Do głównych ograniczeń prezentowanej analizy należy jej stosunkowo krótki horyzont czasowy. ŁZS jest chorobą przewlekłą i leczenie najczęściej kontynuuje się znacznie dłużej niż 12 miesięcy (*w ramach złożonych uzupełnień uwzględniono prawidłowy, 18-miesięczny horyzont czasowy – przypis analityka AOTMiT*). Przyjęcie takiego horyzontu obserwacji jest zgodne z zapisami programu lekowego, w którym pacjenci, u których utrzymuje się adekwatna odpowiedź na leczenie i mała aktywność choroby, są leczeni w ramach programu nie dłużej niż przez 12 miesięcy (*powinno być 18 miesięcy - przypis analityka AOTMiT*). Innym ograniczeniem analizy jest brak danych do precyzyjnego sparametryzowania modelu analizy dla populacji ze zmianami skórnymi, co wynika z faktu, że jakość dowodów dla leczenia biologicznego pacjentów z ŁZS i nasilonymi zmianami łuszczycowymi jest stosunkowo niska (...). Podobnie jakość dowodów dla populacji pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa jest również stosunkowo niska – jedynie sekukinumab posiada badania RCT w tak zdefiniowanej populacji (...). Stąd, mimo że wniosek dotyczy zarówno pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa, jak i pacjentów z obecnością zmian łuszczycowych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, to ze względu na opisaną wyżej niską jakość dowodów, **wnioskowanie o kosztach i efektach terapii lekami biologicznymi w tak zdefiniowanych populacjach jest dość ograniczone**. Należy jednak podkreślić, że pacjenci po wcześniejszej terapii inhibitorami TNF-alfa są w warunkach polskich leczeni w ramach obowiązującego programu lekowego dla ŁZS (B.35), [*twierdzenie nieprawdziwe, zgodnie z aktualnie obowiązującym PL B.35, pacjenci po niepowodzeniu leczenia 2 (z powodu nieskuteczności) lub 3 (z powodu nietolerancji) inhibitorami TNF- $\alpha$  nie mogą kontynuować terapii w jego ramach – przypis analityka AOTMiT*], stąd przedstawione wyliczenia nie powinny odbiegać od rzeczywistych kosztów i efektów tej terapii. Należy również podkreślić, że pacjenci z nasilonymi zmianami skórnymi są w Polsce raczej leczeni w ramach programu lekowego B.47 Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)”. (*zgodnie z opinią eksperta klinicznego, ankietowanego przez Agencję, w ramach programu B35 są leczeni pacjenci z jednoczesną łuszczycą w stopniu nasilenia do umiarkowanego do ciężkiego i stanowią oni ok 30% pacjentów z ŁZS – przypis analityka AOTMiT*).

#### Ograniczenia AOTMiT

Wnioskodawca nie wskazał jednoznacznie, do której populacji chorych odnoszą się wyniki CMA: „Celem niniejszej analizy jest porównanie kosztów zastosowania sekukinumabu (...) w stosunku do etanerceptu, adalimumabu, golimumabu oraz infliksymabu w terapii dorosłych chorych z aktywną i postępującą postacią

łuszczycowego zapalenia stawów **z niezadowalającą odpowiedzią na tradycyjnie stosowane leki, leczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa lub z obecnością zmian łuszczycowych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego**. Niezasadne jest uwzględnianie w przeprowadzonym w ramach CMA wnioskodawcy porównaniu: SEK vs inhibitory TNF- $\alpha$ , pacjentów po wcześniejszym leczeniu inhibitorami TNF- $\alpha$  (szczegółowe informacje podano w roz. 3.6. niniejszej AWA).

Ocenianą analizę ekonomiczną wykonano techniką minimalizacji kosztów, przy czym wybór takiej techniki wnioskodawca argumentował wykazaniem w ramach analizy klinicznej „że porównywane leki biologiczne mają zbliżoną skuteczność”. Porównanie pośrednie przeprowadzone przez wnioskodawcę w ramach analizy klinicznej wykazało między porównywanymi technologiami różnice istotne statystycznie dla niektórych punktów końcowych dotyczących skuteczności leczenia. Trzeba mieć jednak na uwadze ograniczenia tego porównania (m.in. brak porównania bezpośredniego oraz znaczną heterogeniczność badań), które wpływają na niepewność otrzymanych wyników, a tym samym niepewność, co do poprawności zastosowanej techniki analitycznej. Zgodnie z aktualnymi wytycznymi HTA, „analiza minimalizacji kosztów jest przedstawiana, jeśli wiarygodne dowody naukowe potwierdzają, że wyniki zdrowotne (efektywność porównywanych programów zdrowotnych) są równe.” W rozważanym przypadku brak jest wiarygodnych dowodów naukowych potwierdzających ten warunek.

Do modelu CMA odnosi się również uwaga dotycząca czasu leczenia w programie pacjentów w związku z występowaniem i utratą adekwatnej odpowiedzi na leczenie. Szczegóły omówiono powyżej, przy ocenie założeń modelu CUA wnioskodawcy.

W modelu CMA wnioskodawcy nie uwzględniono, przewidzianej w projekcie przedmiotowego PL, możliwości przerwania leczenia z powodu utraty adekwatnej odpowiedzi na leczenie w trakcie 2 kolejnych wizyt monitorujących.

### 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Podstawowym ograniczeniem obu AE wnioskodawcy był brak wysokiej jakości danych dotyczących dokładnie obu uwzględnionych w przedmiotowym wniosku refundacyjnym, subpopulacji pacjentów. Nie wszystkie uwzględnione w modelowaniu parametry skuteczności klinicznej były raportowane dla pacjentów po niepowodzeniu terapii inhibitorami TNF- $\alpha$  lub dla pacjentów z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym i ciężkim. Z tego względu często konieczne było uwzględnianie informacji pochodzących z szerzej zdefiniowanej populacji chorych. W rzeczywistości, żaden z uwzględnionych w modelach parametr nie został ustalony na podstawie wyników uzyskanych w populacji w 100% zgodnej z populacjami wnioskowanymi do leczenia w ramach przedłożonego programu lekowego.

Zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego w trakcie modelowania konieczne jest uwzględnienie parametru określającego prawdopodobieństwo wystąpienia adekwatnej odpowiedzi na leczenie. W modelu CUA i CMA w celu jego określenia użyto danych dotyczących wystąpienia odpowiedzi na leczenie w odniesieniu do zajęcia stawów obwodowych zgodnie z kryteriami PsARC. Należy jednak zwrócić uwagę na pewne niespójności w definicjach pomiędzy adekwatną odpowiedzią na leczenie z PL w 4 miesiącu terapii, a odpowiedzią zgodną z kryteriami PsARC. Zapisy programu wskazują bowiem, że musi wystąpić „zmniejszenie o przynajmniej 30% liczby bolesnych lub obrzękniętych stawów oraz zmniejszenie w skali Likerta o przynajmniej jedną jednostkę aktywności choroby według chorego, jak i lekarza”, w czasie gdy wg kryteriów PsARC uznaje się, że pacjent odpowiada na leczenie, gdy w przynajmniej w 2 z 4 następujących kryteriów zaobserwowana zostanie poprawa (w tym co najmniej jedno z nich musi być związane z bolesnością lub opuchlizną stawów) oraz w żadnym nie zostanie stwierdzone pogorszenie:

- liczba obrzękniętych stawów – zmniejszenie o co najmniej 30%;
- liczba tkliwych stawów - zmniejszenie o co najmniej 30%;
- ogólna ocena lekarza – spadek o jedną jednostkę w skali Likerta;
- ogólna ocena pacjenta - spadek o jedną jednostkę w skali Likerta.

Podobna sytuacja ma miejsce w modelu w odniesieniu do prawdopodobieństwa przerwania leczenia z powodu uzyskania małej aktywności choroby – w celu jej określenia wnioskodawca sięgnął po wyniki odpowiedzi wg kryteriów ACR50 w 24 tygodniu od rozpoczęcia leczenia uzyskane z wyszukanych w ramach analizy klinicznej badań i podobnie, kryteria małej aktywności choroby w odniesieniu do zajęcia stawów obwodowych określone przez proponowany program lekowy są najbardziej zbliżone właśnie do kryteriów ACR50 ocenianych w badaniach nad lekami biologicznymi w leczeniu ŁZS. Jakkolwiek i w tym przypadku należy pamiętać o pewnych niespójnościach obu – kryteria określone przez przedmiotowy program są bardziej ogólne, mówią bowiem o „zmniejszeniu o co najmniej 50% w stosunku do wartości sprzed leczenia łącznej liczby zajętych stawów



i przyczepów ścięgniętych oraz aktywności choroby wg skali Likerta, zarówno w ocenie chorego, jak i lekarza”, w czasie gdy kryteria ACR są bardziej złożone i biorą pod uwagę:

- liczbę bolesnych stawów,
- liczbę obrzękniętych stawów,
- przynajmniej 3 spośród następujących wskaźników:
  - ocena aktywności choroby przez lekarza (np. za pomocą skali VAS);
  - ocena aktywności choroby przez chorego (np. za pomocą skali VAS);
  - ocena dolegliwości bólowych przez chorego (np. za pomocą skali VAS);
  - ocena upośledzenia fizycznego przez chorego (za pomocą kwestionariusza HAQ);
  - wartość wskaźników zapalenia (OB i CRP);

przy czym poprawa o przynajmniej 50% w kryteriach związanych z bolesnością i obrzękiem stawów oraz w przynajmniej 3 kolejnych kryteriach oznacza poprawę wg kryteriów ACR50.

### **Analiza kosztów-użyteczności**

W trakcie szacowania prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie w 16 tyg. terapii SEK przyjęto założenie, iż będzie ono zgodne z prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi wg kryteriów PsARC (dotyczącymi zajęcia stawów obwodowych) dla 24 tyg. z badania FUTURE 2 dla ramienia SEK 300 mg. Należy jednak zwrócić uwagę, iż powyższy punkt końcowy był raportowany dla łącznej populacji pacjentów leczonych SEK 300 mg, a nie tylko dla subpopulacji po niepowodzeniu terapii inhibitorami TNF- $\alpha$ .

W modelu wnioskodawcy uwzględniono dekrement użyteczności związany z brakiem leczenia biologicznego. Jako uzasadnienie wskazano zastosowanie tego parametru w modelu York z opracowania Rodgers 2011. Analiza CUA wnioskodawcy odnosi się do populacji pacjentów po niepowodzeniu terapii inhibitorami TNF- $\alpha$ , w związku z powyższym chorzy przed rozpoczęciem leczenia SEK/PLC, odbyli wcześniej terapię lekami biologicznymi. W przypadku opracowania Rodgers 2011 uwzględniano pacjentów, którzy leczenia biologicznego wcześniej nie otrzymali. W związku z powyższym uwzględnienie dekrementu użyteczności związanego z brakiem leczenia biologicznego w populacji docelowej CUA jest nieprawidłowe. W jednym z wariantów AW przeprowadzono oszacowania bez uwzględniania powyższego dekrementu. Oszacowana wartość ICUR wzrosła ponad 3x i wynosiła: 802 177 QALY/zł bez RSS i ██████████ z RSS.

Przy szacowaniu wartości parametru „prawdopodobieństwo przerwania leczenia z powodu uzyskania małej aktywności choroby” wykorzystano wyniki dla punktu końcowego uzyskanie odpowiedzi zgodnej z kryteriami ACR50 w 24 tyg. badania FUTURE 2, a następnie skorygowanego o wartość prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi PsARC w 16 tyg. z badania FUTURE 2. Zdaniem analityków AOTMiT jest to podejście nieprawidłowe. Uzyskane w badaniu wartości prawdopodobieństwa wystąpienia PsARC w 16 tyg. i ACR50 w 24 tyg. były oznaczane w tej samej populacji, w związku z czym przedstawione przez wnioskodawcę uzasadnienie powyższej metodologii: „...założono, że jedynie u tych pacjentów, u których zaobserwowano odpowiedź w 16. tygodniu, może wystąpić odpowiedź ACR50. W związku z powyższym, raportowany w badaniu FUTURE 2 odsetek chorych z odpowiedzią ACR50 skorygowano poprzez podzielenie go przez odsetek odpowiedzi PsARC w 16. tygodniu”, jest niezasadne.

W trakcie szacowania wartości PASI wykorzystanej do obliczenia parametrów użyteczności stanów zdrowia, uwzględniono dane z badania FUTURE 2 dotyczące pacjentów wcześniej leczonych, jak i nie leczonych inhibitorami TNF- $\alpha$ .

Warto też mieć na uwadze, że w ramach AKL wnioskodawcy nie wykazano różnic znamienych statystycznie w jakości życia między pacjentami leczonymi SEK w porównaniu do PLC.

### **Analiza minimalizacji kosztów**

Przy szacowaniu wartości parametru „prawdopodobieństwo przerwania leczenia z powodu uzyskania małej aktywności choroby” wykorzystano wyniki dla punktu końcowego: uzyskanie odpowiedzi zgodnej z kryteriami ARC50 w 24 tyg. z 7 badań klinicznych oceniających skuteczność SEK (FUTURE 2) i inhibitorów TNF- $\alpha$  (ADA – ADEPT i SPIRIT-P1; ETA – Mease2004; INF – IMPACT2; GOL – GO-REVEAL; CRT – RAPID-PsA), a następnie otrzymaną wartość skorygowanego o wartość prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi PsARC w 12/tyg. (oszacowany wcześniej parametr prawdopodobieństwo przerwania leczenia z powodu braku adekwatnej odpowiedzi na leczenie). Zdaniem analityków AOTMiT jest to podejście nieprawidłowe. Uzyskane w badaniach wartości prawdopodobieństwa wystąpienia PsARC w i ACR50 były oznaczane w tej samej populacji, w związku z czym przedstawione przez wnioskodawcę uzasadnienie powyższej metodologii: „założono, że jedynie u tych pacjentów, u których zaobserwowano odpowiedź w 16. tygodniu, może wystąpić odpowiedź ACR50.”, jest niezasadne.



Zgodnie z informacją z CMA wnioskodawcy oszacowania wartości parametru „prawdopodobieństwo przerwania leczenia z powodu uzyskania małej aktywności choroby” wykonano „dla dwóch wariantów danych dla sekukinumabu w dawce 300 mg – pierwszym, podstawowym, w którym wykorzystano tylko dane dla subpopulacji wcześniej leczonych inhibitorami TNF-alfa, oraz wariant drugi, wykorzystany w analizie wrażliwości, w którym uwzględniono wszystkie wyniki dla dawki 300 mg”. Natomiast w modelu dostarczonym AOTMiT w ramach uzupełnień, w wariancie podstawowym CMA uwzględniono wartość powyższego parametru oszacowaną z wykorzystaniem danych dotyczących wszystkich wyników dla SEK. Jest to podejście prawidłowe, dzięki któremu otrzymane wyniki analizy podstawowej CMA w większym stopniu odnoszą się do populacji z występującą łuszczycą plackowatą. Jednak zastosowana zmiana w modelu, przy jednoczesnym braku wyjaśnienia zastosowanego postępowania, utrudniała przeprowadzenie weryfikacji.

### 5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

W AOTMiT przeprowadzono walidację wewnętrzną dostarczonych przez wnioskodawcę modeli poprzez:

- sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu;
- sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w kalkulatorze z wartościami zawartymi w opisie analizy ekonomicznej wnioskodawcy;
- sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczą są zgodne z aktualnym stanem faktycznym;
- sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące efektów klinicznych i użyteczności są zgodne z deklarowanymi źródłami.

Przeprowadzenie wyżej opisanych operacji w obu modelach nie ujawniło błędów.

W AE wnioskodawcy odniesiono się tylko do oceny wiarygodności zewnętrznej analizy ekonomicznej. Wnioskodawca poinformował o przeprowadzeniu przeglądu systematycznego (w bazach Medline, Embase oraz Cochrane Library) opublikowanych analiz ekonomicznych w rozważanym problemie zdrowotnym. W jego ramach nie zidentyfikowano żadnej opublikowanej analizy ekonomicznej, w której oceniano by koszty i efekty zdrowotne stosowania SEK w leczeniu łuszczycowego zapalenia stawów.

### 5.3.4. Obliczenia własne Agencji

#### Analiza kosztów-użyteczności

W ramach obliczeń własnych przeprowadzono oszacowania uwzględniające zastosowania u pacjentów w trakcie re-terapii schematu dawkowania SEK z leczeniem indukcyjnym. Oszacowany ICUR dla porównania sekukinumab vs leczenie standardowe wynosił 289 090 zł/QALY bez RSS oraz [redacted] z RSS. Zmiana wysokości ICUR wzrosła względem wariantu podstawowego CUA wnioskodawcy o mniej niż 10%. Obie wartości ICUR znajdują się powyżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

#### Analiza minimalizacji kosztów

W celu zweryfikowania przyjętych założeń w modelu wnioskodawcy, analitycy Agencji uwzględnili w poniższych obliczeniach 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 w stosunku do wszystkich uwzględnionych komparatorów.

**Tabela 45. Wyniki analizy wrażliwości Agencji. W modelu uwzględniono jedynie parametry kosztowe związane z leczeniem w ramach uzgodnionego programu lekowego (wariant z RSS)**

Lek	Koszty leku biologicznego [zł]	Łączne koszty [zł]
Sekukinumab	[redacted]	[redacted]
Adalimumab	62 647,28	64 290,85
Etanercept	56 531,81	58 175,39
Infliksymab	42 242,32	48 782,24

Lek	Koszty leku biologicznego [zł]	Łączne koszty [zł]
Golimumab	58 281,19	59 924,76
Certolizumab	43 001,97	44 645,54
Analiza inkrementalna vs SEK		
Adalimumab		
Etanercept		
Inflixymab		
Golimumab		
Certolizumab		

## 5.4. Komentarz Agencji

Nie odnaleziono żadnych opublikowanych analiz ekonomicznych dotyczących opłacalności stosowania SEK w leczeniu pacjentów z populacji docelowej przedmiotowego wniosku refundacyjnego.

### Analiza kosztów-użyteczności

Podstawowym ograniczeniem CUA wnioskodawcy jest brak dowodów naukowych dotyczących leczenia pacjentów z ŁZS po niepowodzeniu leczenia z wykorzystaniem inhibitorów TNF- $\alpha$  pozwalających na przeprowadzenie modelowania odnoszącego się konkretnie do tej populacji. W związku z powyższym w trakcie szacowania wartości parametrów klinicznych oraz użyteczności stanów zdrowia, konieczne było uwzględnienie danych odnoszących się do szerszej populacji chorych.

We wszystkich wariantach przeprowadzonej jednoczynnikowej AW wykazano zachowanie kierunku wnioskowania z podstawowego wariantu analizy – brak efektywności kosztowej SEK w leczeniu pacjentów z ŁZS po niepowodzeniu terapii inhibitorami TNF- $\alpha$ . Jednocześnie wpływ testowanych wariantów w prawie wszystkich testowanych scenariuszach nie przekracza 30% wartości ICUR analizy podstawowej. Należy jednak zwrócić szczególną uwagę na wariant, w którym nie uwzględniono dekrementu użyteczności związanego z brakiem leczenia biologicznego. Włączenie do modelowania tego parametru nie ma uzasadnienia w trakcie przeprowadzania oszacowań dla populacji pacjentów po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF- $\alpha$ , gdyż w tej grupie chorych został wcześniej zastosowany lek biologiczny. Oszacowana wartość ICUR wariantu jednoczynnikowej AW, bez uwzględnienia dekrementu użyteczności związanego z brakiem leczenia biologicznego, wzrosła około trzykrotnie i wynosiła: 802 177 QALY/zł bez RSS i [redacted] z RSS. Wskazuje to, że przedstawione powyżej wartości ICUR są bardziej wiarygodne w populacji pacjentów po terapii inhibitorami TNF- $\alpha$ , niż oszacowania podstawowego wariantu CUA.

Kolejnym ograniczeniem, jest przyjęcie założenia o niestosowaniu leczenia indukcyjnego u pacjentów z re-terapią SEK. Jest to założenie, które powinno zostać przetestowane w ramach jednoczynnikowej AW.

Pozostałe zidentyfikowane ograniczenia modelu i błędy w założeniach analizy w niewielkim stopniu wpływają na wiarygodność przedstawionych oszacowań CUA.

### Analiza minimalizacji kosztów

Podstawowym zastrzeżeniem analityków Agencji jest wykonanie analizy minimalizacji kosztów, w sytuacji braku istnienia dowodów naukowych potwierdzających, że wyniki zdrowotne są terapeutycznie równorzędne.

Z kolei dostarczona CMA odznacza się pewnymi uproszczeniami, a niekiedy założeniami nieodzwierciedlającymi zapisów proponowanego programu lekowego. Część wskazanych ograniczeń i błędów w CMA wnioskodawcy wynika również z różnych możliwości interpretacji zapisów przedmiotowego programu lekowego oraz braku wysokiej jakości dowodów dotyczących skuteczności klinicznej odnoszących się bezpośrednio do populacji pacjentów z ŁZS i jednoczesna łuszczyką plackowatą o nasieniu umiarkowanym i silnym. Konsekwencją tego jest ograniczona wiarygodność uzyskanych wyników w kontekście rozpatrywanego problemu decyzyjnego.

## 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

Celem AWB wnioskodawcy była „ocena wpływu na budżet NFZ związanego z refundacją terapii sekukinumabem (Cosentyx) w dawce 300 mg w populacji dorosłych z aktywną i postępującą postacią łuszczycowego zapalenia stawów z niezadowalającą odpowiedzią na tradycyjnie stosowane leki, leczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa lub z obecnością zmian łuszczycowych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego”. Analiza została przeprowadzona z perspektywy NFZ w 2-letnim horyzoncie czasowym (lata 2018-2019). Lek miałby być wydawany bezpłatnie i miałby się znaleźć w odrębnej grupie limitowej.

Wniosek refundacyjny dla sekukinumabu dotyczy drugiej i kolejnych linii leczenia. Analizując udział I i II linii w programie lekowym B.35 zaobserwowano zmniejszający się udział pacjentów kwalifikowanych do I linii kosztem II linii. W oparciu o regresję liniową oszacowano, że w 2018 i 2019 roku średnio 74,1 % i 70,5 % pacjentów będą stanowili pacjenci kwalifikowani do I linii leczenia. Przejmowanie rynku założono na podobnym poziomie, co przejmowanie rynku przez golimumab.

W prognozie liczebności populacji pacjentów, w której sekukinumab będzie stosowany przy założeniu pozytywnej decyzji refundacyjnej, przyjęto założenia, że pacjenci, u których stosowane jest leczenie po nieskuteczności wszystkich możliwych do zastosowania w leczeniu inhibitorów TNF-alfa (populacja stanowi różnicę między szacunkiem populacji dla scenariusza nowego i obecnego), otrzymają tylko sekukinumab (100% pacjentów w tej subpopulacji), zaś w pozostałej populacji (pacjenci ze zmianami łuszczycowymi oraz po nieskuteczności pierwszego inhibitora TNF-alfa), udział sekukinumabu jest taki jak opisany w tabeli poniżej.

**Tabela 46. Zakładany udział poszczególnych leków w rynku**

Lek biologiczny	Obecnie	1. rok		2. rok	
	2016 (6 miesięcy)	Scenariusz obecny (min-max)	Scenariusz nowy (min-max)	Scenariusz obecny (min-max)	Scenariusz nowy (min-max)
Adalimumab	59,4 %	44,6 % (39,8 %-50,4%)	41,6 % (37,1 %-47,1%)	38,0 % (30,8 %-46,7 %)	33,2 % (26,9 %-40,9 %)
Etanercept	19,9 %	14,9 % (13,3 %-16,9 %)	13,9 % (12,4 %-15,8 %)	12,7 % (10,3 %-15,6 %)	11,1 % (9,0 %-13,7 %)
Golimumab	16,6 %	24,4 % (30,8 %-16,6 %)	22,8 % (28,7 %-15,5 %)	28,3 % (37,9 %-16,6 %)	24,8 % (33,2 %-14,5 %)
Infl ksymb	4,1 %	4,1 %	4,1 %	4,1 %	4,1 %
Certolizumab	0 %	12,0 %	11,2 %	16,9 %	14,8 %
Sekukinumab	0 %	0 %	6,4 %	0 %	12,0 %

AWB wnioskodawcy zawiera poza analizą podstawową również analizę scenariuszy skrajnych, w których testowano łączny wpływ udziału poszczególnych leków w rynku, liczebności populacji oraz kosztów terapii.

W scenariuszu najbardziej prawdopodobnym założono, że:

- względny udział dostępnych leków biologicznych (adalimumabu, golimumabu i etanerceptu) zdeterminowany jest zmianą rynku golimumabu oszacowaną na podstawie danych z lat 2015-2016 (najnowsze dostępne dane);
- liczebność populacji leczonej odpowiada średnim szacunkom;
- koszty terapii odpowiadają tym oszacowanym w wariancie podstawowym analizy minimalizacji kosztów.

W scenariuszu minimalnym założono, że:

- względny udział dostępnych leków biologicznych (adalimumabu, golimumabu i etanerceptu) pozostaje bez zmian i odpowiada temu z 2016 roku (najnowsze dostępne dane);
- liczebność populacji leczonej odpowiada średnim szacunkom;
- koszty terapii odpowiadają minimalnym oszacowanym w analizie minimalizacji kosztów.

W scenariuszu maksymalnym założono, że:

- względny udział dostępnych leków biologicznych (adalimumabu, golimumabu i etanerceptu) zdeterminowany jest zmianą rynku golimumabu oszacowaną na podstawie danych z lat 2014-2016 (wszystkie dostępne dane);
- liczebność populacji leczonej odpowiada minimalnym szacunkom;
- koszty terapii odpowiadają maksymalnym oszacowanym w analizie minimalizacji kosztów.

## 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

### Populacja

„Spójnie z raportem HTA dla sekukinumabu w dawce 150 mg, 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). Pozostałą populację docelową (bez objawów umiarkowanej i ciężkiej łuszczycy) skorygowano o estymowany odsetek pacjentów leczonych w 1 linii (estymacja oparta na regresji liniowej opisanej poniżej - użyto estymacji na lata 2018 i 2019 tj. odpowiednio 74,1 % i 70,5 %). Liczebność populacji docelowej stanowiła zatem suma populacji kwalifikowanej w oparciu o kryteria dermatologiczne (łuszczycowe) oraz populacji bez kryteriów dermatologicznych, ale kwalifikowanych do 2-giej lub kolejnych linii leczenia”.

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

### 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 leczenia standardowego.

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 pacjentoroku 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 zaniżyć 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, B3, C1, D1 i F2 generują maksymalne koszty, a scenariusze A2, B2 i D2 – minimalne (zebrane parametry tych scenariuszy posłużyły do zdefiniowania minimalnych i maksymalnych kosztów, a ich założenia zostały przedstawione w rozdziale 2.9 CMA wnioskodawcy).

**Tabela 47. Dane kosztowe wykorzystane w analizie**

Interwencja	Skorygowany średni koszt pacjento-lata terapii – base (zł)	Skorygowany średni koszt pacjento-lata terapii – max (zł)	Skorygowany średni koszt pacjento-lata terapii – min (zł)
Adalimumab	44 750,86	44 857,75	46 221,58
Etanercept	40 467,94	40 538,61	41 969,71
Golimumab	42 004,72	42 433,62	43 346,52
Infliksymab	38 334,65	39 372,67	38 581,65

Interwencja	Skorygowany średni koszt pacjento-lata terapii – base (zł)	Skorygowany średni koszt pacjento-lata terapii – max (zł)	Skorygowany średni koszt pacjento-lata terapii – min (zł)
Certolizumab	32 717,89	33 473,09	33 698,08
Sekukinumab 300 (bez RSS)			
Koszt sekukinumabu (bez RSS)			
Sekukinumab 300 (RSS)			
Koszt sekukinumabu (RSS)			

## 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 48. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0	0
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym		

Tabela 49. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów [zł]	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
<b>Scenariusz istniejący</b>				
Koszty wnioskowanego leku	0	0	0	0
Koszty pozostałe	24 406 003	28 200 654	24 406 003	28 200 654
<b>Koszty sumaryczne</b>	<b>24 406 003</b>	<b>28 200 654</b>	<b>24 406 003</b>	<b>28 200 654</b>
<b>Scenariusz nowy</b>				
Koszty wnioskowanego leku	3 720 401	7 996 671		
Koszty pozostałe	22 899 773	24 938 485	22 899 773	24 938 485
<b>Koszty sumaryczne</b>	<b>26 620 174</b>	<b>32 935 155</b>		
<b>Koszty inkrementalne</b>				
Koszty wnioskowanego leku	3 720 401	7 996 671		
Koszty pozostałe	-1 506 231	-3 262 169	-1 506 231	-3 262 169
<b>Koszty sumaryczne</b>	<b>2 214 170</b>	<b>4 734 501</b>		

Objęcie refundacją leku Cosentyx we wnioskowanym wskazaniu spowoduje wzrost wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych o 2,2 mln zł w I roku i 4,7 mln zł w II roku bez uwzględnienia RSS oraz odpowiednio przy uwzględnieniu RSS.

## 6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 50. 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?	?	Wątpliwości zostały opisane w rozdziale 6.3.1 niniejszej AWA.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	–

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
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?	TAK	–
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	W AWB wnioskodawcy nie oszacowano kosztów leczenia standardowego, jednakże takie podejście należy uznać za konserwatywne.
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?	?	Opis wątpliwości znajduje się w rozdziale 6.3.1 niniejszej AWA.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	W AWB wnioskodawcy przeprowadzono analizę scenariuszy skrajnych.

### 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

„Do ograniczeń analizy należy niepewność szacowania rozwoju rynku leków oraz niepewność dotycząca liczebności populacji leczonej w kolejnych latach. Oba ograniczenia (liczebność docelowej populacji oraz rozwój rynku leków biologicznych stosowanych w programie) były przedmiotem analizy scenariuszowej”.

Wątpliwości budzi fakt szacowania populacji docelowej poprzez włączenie do niej pacjentów ze spełnieniem kryteriów dermatologicznych i po niepowodzeniu leczenia jednym inhibitorem TNF-alfa, podczas gdy sekukinumab, u tych pacjentów będzie mógł być stosowany już po niepowodzeniu co najmniej 2 LMPCh/NLPZ. Oszacowania wnioskodawcy są częściowo zgodne z danymi otrzymanymi od eksperta klinicznego, ankietowanego przez Agencję, tj.: w I roku są niższe w każdym z wariantów (80 pacjentów), a w II roku mieszczą się między wariantem prawdopodobnym a maksymalnym (96 pacjentów). Tym samym wydatki NFZ w poszczególnych latach przedstawione przez wnioskodawcę mogą być zaniżone (patrz uwaga roz. 6.3.3. niniejszej AWA).

Pomimo wnioskowania o refundację leku w ramach nowej grupy limitowej autorzy AWB 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 braku 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, odnośnie się do zapisów art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy o refundacji jest bezprzedmiotowe”. W istocie, zapisy w ramach tego artykułu nie mają charakteru wzajemnie się uzupełniającego, przez co w takiej jak przedmiotowa sytuacja, nie ma, zgodnie z zapisami ustawy, możliwości utworzenia wspólnej bądź nowej grupy limitowej.

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.



### 6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Tabela 51. Wyniki analiz wrażliwości

Kategoria kosztów [zł]	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
<b>Scenariusz istniejący (minimalny)</b>				
Koszty wnioskowanego leku	0	0	0	0
Koszty sumaryczne	19 964 579	22 480 382	19 964 579	22 480 382
<b>Scenariusz nowy (minimalny)</b>				
Koszty wnioskowanego leku	2 533 323	5 436 121		
Koszty sumaryczne	21 302 698	25 397 998		
<b>Koszty inkrementalne (minimalny)</b>				
Koszty wnioskowanego leku	2 533 323	5 436 121		
Koszty sumaryczne	1 338 118	2 917 615		
<b>Scenariusz istniejący (maksymalny)</b>				
Koszty wnioskowanego leku	0	0	0	0
Koszty sumaryczne	28 553 318	33 494 415	28 553 318	33 494 415
<b>Scenariusz nowy (maksymalny)</b>				
Koszty wnioskowanego leku	4 876 526	10 450 665		
Koszty sumaryczne	31 677 610	40 088 789		
<b>Koszty inkrementalne (maksymalny)</b>				
Koszty wnioskowanego leku	4 876 526	10 450 665		
Koszty sumaryczne	3 124 291	6 594 374		

### 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, wyjątkiem była liczba pacjentów z populacji docelowej (co omówiono w pkt 6.3.1. niniejszej AWA). Liczebność populacji wskazana przez eksperta klinicznego, ankietowanego przez Agencję, była zbliżona do tej ze scenariusza maksymalnego z dwóch lat. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

### 6.4. Komentarz Agencji

Objęcie refundacją leku Cosentyx spowoduje wzrost kosztów podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych o 6,9 mln zł w latach 2018-2019 bez uwzględnienia RSS oraz [ ] przy uwzględnieniu RSS. Zgodnie z analizą scenariuszy skrajnych koszty te powinny mieścić się odpowiednio w przedziałach 4,3-9,7 mln zł i [ ]. Główne ograniczenia analizy dotyczą niepewności szacowania rozwoju rynku leków oraz niepewności dotyczącej liczebności populacji leczonej w kolejnych latach

## 7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Celem AR wnioskodawcy była identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z refundacji sekukinumabu (Cosentyx) w dawce 300 mg w terapii dorosłych z aktywną i postępującą postacią ŁZS z niezadowolającą odpowiedzią na tradycyjnie stosowane leki, leczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa lub z obecnością zmian łuszczycowych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.

„W AR wnioskodawcy wykorzystano możliwość obniżenia limitu finansowania, które będzie wynikać z wprowadzenia na rynek tańszych odpowiedników obecnie stosowanych substancji. Ze względu na brak możliwości uwolnienia środków w pożądanej wysokości z grupy leków stosowanych w leczeniu ŁZS, w analizie przedstawiono możliwości uwolnienia środków w obrębie rynku innej grupy terapeutycznej. W analizie wykorzystano oszczędności wynikające z wprowadzenia odpowiedników dla rytuksymabu. Wybór leków wynika z terminu wygaśnięcia praw ochrony patentowej dla tej 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.

Logicznym 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 przejście całości rynku przez tańsze odpowiedniki.

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

**Tabela 52. Roczne koszty refundacji odpowiedników preparatów rytuksymabu**

Produkt leczniczy	Refundacja obecnych preparatów [zł]		Refundacja odpowiedników [zł]		Oszczędności wynikające z wprowadzenia odpowiedników [zł]		
	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	<b>0,00</b>
MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	46 103 839	46 103 839	43 614 522	43 614 522	2 489 317	2 489 317	<b>4 978 634</b>
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	<b>15 765 874</b>
<b>RAZEM</b>	<b>203 338 413</b>	<b>203 338 413</b>	<b>192 966 159</b>	<b>192 966 159</b>	<b>10 372 254</b>	<b>10 372 254</b>	<b>20 744 508</b>

„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 300 mg we wnioskowanym wskazaniu w perspektywie 2 kolejnych lat”.

## 8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Wnioskowany program lekowy jest nowym programem. Mimo to większość jego zapisów jest zbieżna z zapisami aktualnie obowiązującego programu lekowego „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L40.5, M07.1, M07.2, M07.3)” odnośnie: badań wykonywanych przy kwalifikacji i monitorowaniu, kryteriów stanowiących przeciwwskazania do udziału w programie, kryteriów ponownego włączenia do programu.

Programy różnią się między sobą: kryteriami włączenia (do ocenianego programu dodano: dodatkowe warunki, tj. spełnienie co najmniej jednego z następujących: niezadowolająca odpowiedź na leki z grupy inhibitorów TNF- $\alpha$  lub łuszczycy plackowata o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego oraz definicję niezadowolającej odpowiedzi na leki z grupy inhibitorów TNF- $\alpha$ ), częstością wykonywania badań monitorujących i oceny skuteczności leczenia (wydłużono je o 30 dni w porównaniu do aktualnego programu), co spowodowało zmianę definicji adekwatnej odpowiedzi na leczenie (czas, po którym jest oceniana wydłużono o 1 miesiąc w porównaniu do aktualnego programu), kryteriów wyłączenia (zakres utrzymywania się niskiej aktywności choroby skrócono o 1 miesiąc w porównaniu z aktualnym programem) i czasu leczenia (czas terapii, po którym ocenia się uzyskanie niskiej aktywności choroby, w szczególnych sytuacjach, wydłużono o 1 miesiąc). Ponadto wnioskowany program nie posiada kryteriów i warunków zmiany terapii na inną, jak aktualny program lekowy.

### Wg analityków Agencji

W projekcie programu lekowego brak jest dokładnej definicji łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, w związku z czym proponuje się ją dopisać.

Warto zwrócić uwagę na rozbieżności między populacją, która będzie się kwalifikować do wnioskowanego programu lekowego, a tą, u której zaleca się stosowanie SEK w wytycznych EULAR 2015 i EULAR/ASAS 2016. Do programu mają się kwalifikować pacjenci z aktywnym i ciężkim ŁZS z niezadowolającą odpowiedzią na stosowane dotychczas leki ( $\geq 2$  klasycznych LMPCh z/bez kortykosteroidów lub 2 NLPZ) z co najmniej niezadowolającą odpowiedzią na leki z grupy inhibitorów TNF- $\alpha$  (maksymalnie 2 w przypadku nieskuteczności lub 3 – nietolerancji leczenia) lub z występującą jednocześnie łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Natomiast europejskie wytyczne zalecają rozważenie inhibitora interleukiny 17 (tj. SEK), u chorych z obwodowym ŁZS z niewłaściwą odpowiedzią na  $\geq 1$  klasyczny LMPCh, u których nie jest odpowiednie zastosowanie inhibitorów TNF- $\alpha$  (np. z powodu chorób współistniejących, infekcji w historii choroby lub niepreferowania leczenia inhibitorami TNF- $\alpha$ ), bądź też z osiowym ŁZS po niepowodzeniu terapii pierwszym inhibitorem TNF $\alpha$ .

Biorąc pod uwagę wnioski, przedstawione w analizie efektywności klinicznej wnioskodawcy, tj. iż: „sekukinumab w dawce 300 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, leczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa lub ze współistniejącymi zmianami łuszczycowych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego”, wątpliwości mogą budzić odmienne czasy oceny adekwatnej odpowiedzi na leczenie oraz monitorowania terapii między inhibitorami TNF- $\alpha$  a terapią 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 ich na stosowanie nieoptymalnego leczenia i zwiększając koszty terapii ponoszone przez płatnika publicznego.

### Wg ekspertów klinicznych

Prof. J. Maj poinformowała, że „nie mam uwag. Program może zostać zaakceptowany w obecnej formie”.

## 9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Cosentyx (sekukinumab) we wskazaniu ŁZS 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](http://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 zwrócono uwagę na podobną skuteczność sekukinumabu w porównaniu do innych inhibitorów TNF-alfa. W rekomendacji negatywnej (IQWIG 2016) zwrócono uwagę na niewykazanie dodatkowej korzyści terapii secukinumabem. Na stronie walijskiej Agencji AWMSG odnaleziono informację, że AWMSG czeka na rekomendację NICE. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 53. 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: <ul style="list-style-type: none"> <li>• jest on stosowany zgodnie z wytycznymi NICE,</li> <li>• u osób nieopowiadających na leczenie inhibitorami TNF-alfa przez 12 tygodni bądź u osób które przestały odpowiadać na terapię po 12 tygodniach,</li> <li>• występują przeciwwskazania do terapii anty-TNF-alfa, ale leczenie nimi w przeciwnym razie byłoby brane pod uwagę.</li> </ul>
SMC (Szkocja) 2016	Pozytywna z ograniczeniem	Sekukinumab (Cosentyx) <u>zaakceptowano do ograniczonego stosowania</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 $\geq 2$ 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, przy czym korzyść z terapii lekiem Cosentyx określono jako umiarkowaną (brak dodatkowych korzyści w stosunku do obecnie dostępnych leków). Opinie poparto poniższymi stwierdzeniami: <ul style="list-style-type: none"> <li>• trudność oceny efektu terapeutycznego na podstawie badania FUTURE 2 ze względu na włączenie pacjentów niespełniających kryteriów włączenia do leczenia biologicznego (pacjenci dotychczas nieleczeni LMPCh);</li> <li>• brak możliwości porównania z inhibitorami TNF;</li> <li>• brak udowodnionej skuteczności w zakresie spowolnienia procesu uszkodzenia stawów (choć istnieją terapie pozwalające na osiągnięcie takiej korzyści).</li> </ul>

Organizacja, rok	Decyzja	Treść i uzasadnienie
IQWiG (Niemcy) 2016		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.
CADTH (Kanada) 2016	Pozytywna	CADTH <u>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.

## 10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 54. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

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

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt Cosentyx jest finansowany w 20 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). Najczęściej poziom refundacji ze środków publicznych wynosił 100%, w 3 przypadkach wynosił: 40%, 75% lub 93%. W 4 krajach finansowanie wnioskowanego leku jest ograniczone do warunków szpitalnych lub konieczności uzyskania zgody. W żadnym z nie są stosowane RSS. Szczegółowe warunki refundacji przedstawiono w tabeli powyżej.



## 11. Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów

### 11.1. Opinie ekspertów klinicznych

Tabela 55. 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><b>Prof. dr hab. n. med. Joanna Maj</b> Konsultant krajowa w dziedzinie dermatologii i wenerologii</p>	<p>„Lek jest skuteczny we wskazaniu podanym na początku formularza<sup>6</sup>. Biorąc pod uwagę ciężkość łuszczycowego zapalenia stawów, które może prowadzić do inwalidztwa, każda terapia, która jest w stanie zapobiec progresji tej choroby powinna być refundowana ze środków publicznych.</p> <p>Jednocześnie należy podkreślić, że sekukinumab jest jednym z najskuteczniejszych leków w terapii łuszczycy plackowatej, zatem stosowanie tego leku będzie wiązało się nie tylko z poprawą w zakresie zapalenia stawów, ale także w zakresie zamian skórnych”.</p>	<p>„nie ma takich przesłanek”</p>	<p>„Lek powinien być wpisany do programu lekowego „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD10 L40.5, M07.1, M07.2, M07.3)”.</p>

Ekspert kliniczny, ankietowany przez Agencję, jest za finansowaniem ze środków publicznych leku Cosentyx, ale w ramach innego programu lekowego (tj. aktualnie dostępnego B.35) niż ten wnioskowany.

### 11.2. Opinie organizacji reprezentujących pacjentów

W ramach niniejszej oceny nie występowało do organizacji pacjentów.

<sup>6</sup> Jako wskazanie podano „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) sekukinumabem u pacjentów z występującą jednocześnie łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego lub u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie inhibitorami TNF-alfa (ICD-10 L45.5, M07.1, M07.2, M07.3)”.

## 12. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Wniosek dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Cosentyx (sekukinumab), roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/ml (2 ampułko-strzykawkę albo 2 wstrzykiwacze), kod EAN 5909991203832 w ramach programu lekowego: „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) sekukinumabem u pacjentów z występującą jednocześnie łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego lub u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie inhibitorami TNF-alfa (ICD-10 L45.5, M07.1, M07.2, M07.3)”. Lek miałby utworzyć nową grupę limitową. Wnioskodawca zaproponował RSS.

### Problem zdrowotny

Łuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS) jest przewlekłą, autoimmunologiczną chorobą zapalną, zaliczaną do grupy spondyloartropatii. Choroba charakteryzuje się występowaniem zapalenia stawów obwodowych, kręgosłupa lub przyczepów ścięgniastych u osoby z łuszczycą skóry lub paznokci. Zapalenie stawów występuje u około 5-30% chorych na łuszczycę, stanowiących ok. 2% populacji. Choroba występuje równie często u kobiet i u mężczyzn, jednak postać z zajęciem stawów kręgosłupa występuje 3 razy częściej u mężczyzn. ŁZS rozpoczyna się zazwyczaj między 20. a 50. r.ż.

### Alternatywne technologie medyczne

W analizach wnioskodawcy jako komparatory dla sekukinumabu wybrano inhibitory TNF- $\alpha$ : adalimumab, etanercept, infliksymab, golimumab, certolizumab. Substancje te są aktualnie stosowane i finansowane w ramach programu lekowego leczenia pacjentów z ŁZS o przebiegu agresywnym, w tym z jednoczesną łuszczycą z PASI, DLQI, BSA >10, po wcześniejszym niepowodzeniu LMPCh/NLPZ. Dodatkowo sekukinumab porównano z leczeniem standardowym w przypadku pacjentów z ŁZS o przebiegu agresywnym i z niewystarczającą odpowiedzią na wcześniej zastosowane LMPCh/NLPZ i inhibitory TNF- $\alpha$ .

### Skuteczność kliniczna i praktyczna

#### Porównanie pośrednie (maksymalnie 24 tygodnie)

Wykazano różnice znamienne statystycznie między sekukinumabem (300 mg) a czterema inhibitorami TNF- $\alpha$  pod względem wystąpienia niektórych punktów końcowych, tj.:

- zwiększenia bezwzględnego prawdopodobieństwa odpowiedzi ACR70 i PASI75 (brak różnic w parametrach względnych) w porównaniu z etanerceptem,
- zmniejszenia szansy wystąpienia odpowiedzi PASI75 i PASI90 w porównaniu z infliksymabem oraz PASI75 w porównaniu z golimumabem (nie wykazano takich różnic w parametrach bezwzględnych),
- poprawy w ocenie zapalenia przyczepów ścięgniastych (enthesitis) w porównaniu z adalimumabem,
- pogorszenia w ocenie stanu zdrowia wg HAQ-DI w porównaniu z etanerceptem i infliksymabem,
- pogorszenia w ocenie aktywności choroby wg DAS28-CRP w porównaniu z golimumabem.

Między porównywanymi ww. terapiami nie wykazano różnic istotnych statystycznie odnośnie wystąpienia pozostałych, analizowanych punktów końcowych, m.in. jakości życia wg SF36-PCS.

Przy porównaniu sekukinumabu do certolizumabu nie wykazano różnic znamienych statystycznie dla wszystkich analizowanych punktów końcowych.

Ograniczeniem wiarygodności powyższych wyników jest samo porównanie pośrednie, które należy rozpatrywać jako porównanie wyników z badań obserwacyjnych oraz sposób jego przeprowadzenia, tj. wykonano go pomimo heterogeniczności badań (w zakresie populacji, leczenia towarzyszącego, okresów oceny punktów końcowych, projektów badań). Warto zwrócić uwagę, że do badania oceniającego sekukinumab 300 mg (FUTURE 2) włączono 49% pacjentów ze zmianami łuszczycowymi o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (wg PASI >10).

#### Porównanie bezpośrednie (maksymalnie 24 tygodnie)

Sekukinumab (300 mg) w porównaniu do placebo w podgrupie pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF- $\alpha$  wykazał istotne statystycznie: zwiększenie szansy i bezwzględnego prawdopodobieństwa wystąpienia odpowiedzi ACR20, PASI75, ustąpienia palców kielbaskowatych (dactylities), ustąpienia zapalenia przyczepów ścięgniastych (enthesitis) oraz bezwzględnego prawdopodobieństwa wystąpienia odpowiedzi ACR50 i ACR70 (nie wykazano takich różnic w parametrach względnych), a także poprawienie oceny aktywności choroby wg DAS28-CRP i oceny stanu zdrowia wg HAQ-DI. Między porównywanymi terapiami nie wykazano różnic znamienych statystycznie pod względem wystąpienia PASI90 i jakości życia wg SF36-PCS.

Powyższe wyniki uzyskano w szerszej populacji pacjentów niż wnioskowana (ok 47% pacjentów otrzymywało wcześniej tylko 1 inhibitor TNF- $\alpha$ ).

Wyniki z dłuższego okresu obserwacji (52 tygodni) wykazały w grupie sekukinumabu (300 mg) poprawę w odsetku odpowiedzi ACR20, PASI90, ustąpienia dactylitis, utrzymanie odsetka odpowiedzi ACR50 i PASI75, zmniejszenie odsetka odpowiedzi ACR70 i ustąpienia enthesitis w porównaniu z wynikami z 24 tygodnia. Obserwowano także zwiększenie wyniku w ocenie: aktywności choroby wg DAS28-CRP, jakości życia wg SF-36 PCS oraz zmniejszenie wyniku w ocenie stanu zdrowia wg HAQ-DI w porównaniu do wartości z 24 tygodnia.

W ramach AKL wnioskodawcy nie odnaleziono dowodów naukowych dotyczących skuteczności praktycznej wnioskowanej technologii lekowej, które spełniałyby kryteria selekcji.

### **Analiza bezpieczeństwa**

#### Porównanie pośrednie (maksymalnie 24 tygodnie)

Między sekukinumabem (300 mg) a porównywanymi inhibitorami TNF- $\alpha$  nie wykazano różnic znamienych statystycznie pod względem ocenianych zdarzeń niepożądanych. Warto mieć na uwadze ograniczenia opisane w powyższym punkcie dotyczącym skuteczności klinicznej i praktycznej.

#### Porównanie bezpośrednie (maksymalnie 16 tygodni)

Między sekukinumabem (300 mg) a placebo w całkowitej populacji pacjentów włączonych do badania (33% pacjentów leczono wcześniej inhibitorami TNF- $\alpha$ , jednocześnie 49% miało łuszczycę w stopniu umiarkowanym-ciężkim wg PASI) nie wykazano różnic znamienych statystycznie pod względem częstości wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Najczęstszym zdarzeniem niepożądanym były zakażenia lub zarażenia zarówno w 16 tygodniu, jak i 52 tygodniu obserwacji.

### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa**

#### Analiza kosztów-użyteczności

Celem analizy wnioskodawcy była ocena efektywności kosztowej sekukinumabu 300 mg w terapii dorosłych pacjentów z ŁZS o przebiegu agresywnym z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie inhibitorami TNF-alfa. Analizę wykonano w dożywotnim horyzoncie czasowym z perspektywy NFZ, tożsamej z perspektywą wspólną.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie ocenianej technologii lekowej było nieopłacalne zarówno w wariantcie bez, jak i z uwzględnieniem zaproponowanego RSS. Oszacowana wartość ICUR wynosiła: 275 807 zł/QALY bez RSS oraz [redacted] z RSS. Oszacowana cena progowa wnioskowanego leku wynosiła: [redacted]. Warto zauważyć, że w powyższych oszacowaniach nieprawidłowo zastosowano „dekrement użyteczności związany z brakiem leczenia biologicznego”. Pominięcie tego parametru powoduje wzrost ICUR do 802 177 zł/QALY bez RSS i [redacted] z RSS.

Ponadto ograniczeniem tej analizy był brak dowodów naukowych dla pacjentów zgodnych z wnioskowaną populacją (tj. podgrupy pacjentów po niepowodzeniu leczenia 2 lub 3 inhibitorami TNF- $\alpha$ ), co powodowało konieczność zastosowania danych dla szerszej populacji chorych.

#### Analiza minimalizacji kosztów

Celem analizy było porównanie kosztów zastosowania sekukinumabu 300 mg w stosunku do: etanerceptu, adalimumabu, golimumabu, infliksymabu oraz certolizumabu w terapii dorosłych chorych z aktywną i postępującą postacią ŁZS z niezadowalającą odpowiedzią na tradycyjnie stosowane leki i z obecnością zmian łuszczycowych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.

Analizę wykonano w 18-miesięcznym horyzoncie czasowym z perspektywy NFZ, tożsamej ze wspólną.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy koszty wnioskowanej technologii lekowej były wyższe od kosztów komparatorów zarówno w wariantcie bez, jak i z RSS. Sekukinumab 300 mg był droższy o: [redacted] od adalimumabu, o [redacted] od etanerceptu, [redacted] od infliksymabu, o [redacted] od golimumabu i o 47,49 tys. zł od certolizumabu w przypadku nieuwzględnienia RSS oraz odpowiednio [redacted] w przypadku uwzględnienia RSS.

Cena maksymalna wnioskowanego leku wynosiła: [redacted] (przy, której CUR dla SEK nie jest wyższy od CUR dla CRT) i [redacted] (przy, której koszt stosowania SEK nie jest wyższy od kosztu stosowania CRT).

Ograniczeniem analizy było wykonanie analizy minimalizacji kosztów, w sytuacji braku dowodów naukowych potwierdzających, że wyniki zdrowotne między porównywanymi technologiami są terapeutycznie równorzędne.

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Celem analizy wnioskodawcy była ocena wpływu na budżet NFZ związanego z refundacją terapii sekukinumabem (Cosentyx) w dawce 300 mg w populacji dorosłych z aktywną i postępującą postacią ŁZS z niezadowalającą odpowiedzią na tradycyjnie stosowane leki, leczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa lub z obecnością zmian łuszczycowych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Analiza została przeprowadzona z perspektywy NFZ

w 2-letnim horyzoncie czasowym (lata 2018-2019). Lek miałby być wydawany bezpłatnie i miałby się znaleźć w odrębnej grupie limitowej.

Objęcie refundacją leku Cosentyx spowoduje wzrost kosztów podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych o 6,9 mln zł w obu latach analizy bez uwzględnienia RSS oraz [REDACTED] przy uwzględnieniu RSS. Zgodnie z analizą scenariuszy skrajnych koszty te powinny mieścić się odpowiednio w przedziałach 4,3-9,7 mln zł i [REDACTED].

Główne ograniczenia analizy dotyczą niepewności szacowania rozwoju rynku leków oraz niepewności dotyczącej liczebności populacji leczonej w kolejnych latach.

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

Do wnioskowanego programu lekowego proponuje się dodać dokładną definicję łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.

Wątpliwości mogą wzbudzać rozbieżności między wnioskowaną populacją, a tą, w której zaleca się do zastosowania sekukinumabu w europejskich wytycznych klinicznych. Ponadto biorąc pod uwagę stwierdzenie wnioskodawcy o równoważności sekukinumabu z refundowanymi obecnie inhibitorami TNF- $\alpha$  zastosowanie odmiennych punktów czasowych oceny i monitorowania leczenia między porównywanymi technologiami może być niekorzystne dla pacjenta i płatnika publicznego.

#### **Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej**

W wyniku wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych odnaleziono ich 6, w tym 2 pozytywne, 3 pozytywne z ograniczeniami i jedną negatywną. Rekomendacje odnosiły się do leczenia ŁZS po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia LMPCh, w tym inhibitorami TNF- $\alpha$ .

W rekomendacjach pozytywnych zwrócono uwagę, że koszty sekukinumabu nie powinny być większe od kosztów najtańszego, refundowanego leku biologicznego lub też nie powinny być wyższe od ustekinumabu i certolizumabu (leki te mogą być traktowane wymiennie), bądź też na trudności w porównaniu sekukinumabu z inhibitorami TNF- $\alpha$ . W rekomendacji negatywnej zwrócono uwagę na brak wystarczających dowodów, wykazujących dodatkową korzyść ze stosowania wnioskowanego leku.

#### **Uwagi dodatkowe**

Przedstawione w analizach wnioskodawcy badania naukowe, otrzymano wśród populacji pacjentów nie w pełni zgodnej z wnioskowaną lub były niższej wiarygodności (np. abstrakty, podgrupy pacjentów, brak bezpośredniego porównania), w związku z czym istnieje niepewność, co do rzeczywistego efektu wnioskowanej technologii.

## 13. Źródła

### Badania pierwotne i wtórne

ADEPT	Mease PJ., et al. Adalimumab for the Treatment of Patients With Moderately to Severely Active Psoriatic Arthritis Results of a Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. <i>ARTHRITIS &amp; RHEUMATISM</i> Vol. 52, No. 10, October 2005, pp 3279–3289
CLEAR	Rubel D. Thaci D. Blauvelt A. Reich K. Tsai T.F. Vanaclocha F. Kingo K. Ziv M. Pinter A. Hugot S. You R. Augustin M. Milutinovic M. Secukinumab delivers greater improvement in health-related quality of life compared to ustekinumab in subjects with moderate to severe plaque psoriasis: 16 week data from the CLEAR study. <i>Australasian Journal of Dermatology</i> (2016) 57 SUPPL. 1 (71). Date of Publication: May 2016.
ERASURE FIXTURE	Gottlieb AB, Langley RG, Philipp S, Sigurgeirsson B, Blauvelt A, Martin R, Papavassilis C, Mpofu S. Secukinumab Improves Physical Function in Subjects With Plaque Psoriasis and Psoriatic arthritis: Results from Two Randomized, Phase 3 Trials. <i>J Drugs Dermatol.</i> 2015 Aug;14(8):821-33
FUTURE 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• McInnes IB., et al., 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>The Lancet</i> June 29, 2015</li> <li>• Kavanaugh A., et al. 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;43;1713-1717</li> </ul>
Genovese 2007	Genovese MC., et al., Safety and Efficacy of Adalimumab in Treatment of Patients with Psoriatic Arthritis Who Had Failed Disease Modifying Antirheumatic Drug Therapy. <i>J Rheumatol</i> First Release April 15 2007
GO-REVEAL	Kavanaugh A., et al., Golimumab, a New Human Tumor Necrosis Factor $\alpha$ Ant body, 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 &amp; RHEUMATISM</i> Vol. 60, No. 4, April 2009, pp 976–986
IMPACT	Antoni CE., et al., 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 &amp; RHEUMATISM</i> Vol. 52, No. 4, April 2005, pp 1227–1236
IMPACT2	Antoni C., et al. Infliximab improves signs and symptoms of psoriatic arthritis: results of the IMPACT 2 trial. <i>Ann Rheum Dis</i> 2005;64:1150–1157
Kirkham 2016	Kirkham B., et al., Secikinumab provides rapid and sustained reductions in dactylitis and enthesitis in patiens with psoriatic arthritis: analysis of data from the phase 3 randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled FUTURE 2 study. Friday, 10 June 2016
McInness 2016	McInnes IB., et al. Secukinumab Provides Sustained Imprivements in the Signs and Symptoms of Active Psoriatic Arthritis: 104 weeks results from a phase 3 trial. 2016 ACT/ARHP Annual Meeting, September 28, 2016
Mease 2000	Mease PJ., et al., Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomised trial. <i>The Lancet</i> ; Jul 29; 2000; 356: 385-90
Mease 2004	Mease PJ., et al., Etanercept Treatment of Psoriatic Arthritis. Safety, Efficacy, and Effect on Disease Progression. <i>ARTHRITIS &amp; RHEUMATISM</i> Vol. 50, No. 7, July 2004, pp 2264–2272
PRESTA	Gniadecki R, Robertson D, Molta CT, Freundlich B, Pedersen R, Li W, Boggs R, Zbrozek AS. Self-reported health outcomes in patients with psoriasis and psoriatic arthritis randomized to two etanercept regimens. <i>J Eur Acad Dermatol Venereol.</i> 2012 Nov;26(11):1436-43. doi: 10.1111/j.1468-3083.2011.04308.x. Epub 2011 Oct 31
PRISTINE	Noppakun N, Amaya-Guerra M, Robertson D, Yang S, Witcombe D, Thirunavukkarasu K, Molta C,T, Boggs R. Subjects with psoriatic arthritis have worse quality of life and greater quality-of-life improvement on Etanercept therapy than subjects with psoriasis alone: The PRISTINE trial. <i>Australasian Journal of Dermatology</i> (2012) 53 SUPPL. 1 (55). Date of Publication: May 2012.
Rahman 2015	Rahman P., et al., Secukinumab improves physical function quality of life, fatigue and work productivity in patients with active psoriatic arthritis in FUTURE 2, a phase 3 trial, 11 June 2015
RAPID-PsA	Mease PJ., et al., Effect of certolizumab pegol on signs and symptoms in patients with psoriatic arthritis: 24-week results of a Phase 3 double-blind randomised placebo-controlled study (RAPID-PsA). <i>Ann Rheum Dis</i> 2014;73:48–55
SPIRIT-P1	Mease PJ., et al., Ixekizumab, an interleukin-17A specific monoclonal antibody, for the treatment of biologic-naive patients with active psoriatic arthritis: results from the 24-week randomised, double-blind, placebocontrolled and active (adalimumab)-controlled period of the phase III trial SPIRIT-P1. <i>Ann Rheum Dis</i> 2017;76:79–87.
Torii 2012	Torii H, Sato N, Yoshinari T, Nakagawa H; Japanese Infliximab Study Investigators. Dramatic impact of a Psoriasis Area and Severity Index 90 response on the quality of life in patients with psoriasis: an analysis of Japanese clinical trials of infliximab. <i>J Dermatol.</i> 2012 Mar;39(3):253-9. doi: 10.1111/j.1346-8138.2011.01459.x. Epub 2011 Dec 29
Ungprasert 2016	Ungprasert P., et al. Indirect comparisons of the efficacy of biological agents in patients with psoriatic arthritis with an inadequate response to traditional disease-modifying anti-rheumatic drugs or to non-steroidal anti-inflammatory drugs: A meta-analysis. <i>Seminars in Arthritis and Rheumatism</i> (2015)

### Rekomendacje kliniczne i finansowe

AAD 2011	<p>Menter A., et al., Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis</p> <p>Section 6. Guidelines of care for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: Case-based presentations and evidence-based conclusions. <i>J Am Acad Dermatol</i> 2011;65:137-74.</p>
----------	--



BAD 2017	Smith CH., et al., British Association of Dermatologists guidelines for biologic therapy for psoriasis 2017. Br J Dermatol. 2017 May 17. doi: 10.1111/bjd.15665
BSR/BHPR 2012	Coates LC., et al., The 2012 BSR and BHPR guideline for the treatment of psoriatic arthritis with biologics. Rheumatology 2013;52:1754-1757
CADTH 2016	SECUKINUMAB (Cosentyx — Novartis Pharmaceuticals Canada Inc.) Indication: Psoriatic Arthritis March 2016. <a href="https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0476_complete_Cosentyx_PsA_Aug-25-16.pdf">https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0476_complete_Cosentyx_PsA_Aug-25-16.pdf</a> [Dostęp: 26.05.2017].
EULAR 2015	Gossec L., et al. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. Ann Rheum Dis 2015;0:1–12. doi:10
EULAR 2016	Heijde D., et al., 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. Ann Rheum Dis 2017;76:978–991
FGE 2014	Richard MA., et la., Evidence-based recommendations on the role of dermatologists in the diagnosis and management of psoriatic arthritis: systematic review and expert opinion. JEADV 2014, 28 (Suppl. 5), 3–12
HAS 2016	Brief summary of the transparency committee opinion cosentyx (secukinumab), anti-interleukin-17A immunosuppressant. May 2016. <a href="http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2633888/fr/cosentyx-rhumatisme-psoriasique">http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2633888/fr/cosentyx-rhumatisme-psoriasique</a> [Dostęp: 26.05.2017].
HGE 2014	Canete JD., et al., Recommendations for the Coordinated Management of Psoriatic Arthritis by Rheumatologists and Dermatologists: A Delphi Study. Actas Dermosifiliogr. 2014;105(3):216-232
IQWiG 2016	Secukinumab (new therapeutic indication) – Benefit assessment according to §35a Social Code Book V1. March 2010. <a href="https://www.iqwig.de/en/press/pressemitteilungen/press-releases/secukinumab-in-active-ankylosing-spondylitis-or-psoriatic-arthritis-added-benefit-not-proven.7210.html">https://www.iqwig.de/en/press/pressemitteilungen/press-releases/secukinumab-in-active-ankylosing-spondylitis-or-psoriatic-arthritis-added-benefit-not-proven.7210.html</a> [Dostęp: 26.05.2017].
ISR 2011	Salvarani C., et al., Recommendations for the use of biologic therapy in the treatment of psoriatic arthritis: update from the Italian Society for Rheumatology. Clin Exp Rheumatol 2011; 29 (Suppl. 66): S28-S41.
NICE 2017	Certolizumab pegol and secukinumab for treating active psoriatic arthritis after inadequate response to DMARDs. May 2017. <a href="http://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-tag521">www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-tag521</a> [Dostęp: 26.05.2017].
PBAC 2016	SECUKINUMAB, 150 mg/1 mL pre-filled pen, Cosentyx®, Novartis Pharmaceuticals Australia Pty Ltd. <a href="http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2016-03/positive-recommendations-2016-03.docx">www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2016-03/positive-recommendations-2016-03.docx</a> . March 2016 [Dostęp: 26.05.2017].
PSR 2015	Vieira-Soisa E., et al., Portuguese recommendations for the use of biological therapies in patients with psoriatic arthritis – 2015 update, acta reumatol port. 2015;40:275-290
PTD 2010	Szepietowski J., et al. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego dotyczące stosowania leków biologicznych w łuszczycy zwyczajnej i stawowej (łuszczycowym zapaleniu stawów). Przegł Dermatol 2010, 97, 1–13
SMC 2016	Secukinumab 150mg solution for injection in pre-filled pen and pre-filled syringe (Cosentyx®) SMC No. (1167/16). July 2016. <a href="https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/secukinumab_Cosentyx_sA_FINAL_July_2016_for_website.pdf">https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/secukinumab_Cosentyx_sA_FINAL_July_2016_for_website.pdf</a>
SSR 2011	Sueiro JLF., Consensus statement of the Spanish Society of Rheumatology on the management of biologic therapies in psoriatic arthritis, Reumatol Clin. 2011;7(3):179-188
UpToDate 2017	Gladman DD. et al., Treatment of psoriatic arthritis, UpToDate, 2017

### Pozostałe publikacje

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
Araujo 2015	Araujo EG, Finzel S, Englbrecht M, Schreiber DA, Faustini F, Hueber A, Nas K, Rech J, Schett G. High incidence of disease recurrence after discontinuation of disease-modifying antirheumatic drug treatment in patients with psoriatic arthritis in remission. Ann Rheum Dis. 2015 Apr;74(4):655-60. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204229. Epub 2013 Dec 12.
ChPL Benepali	Charakterystyka Produktu Leczniczego Benepali (etanercept) <a href="http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004007/WC500200378.pdf">http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004007/WC500200378.pdf</a>
ChPL Cimzia	Charakterystyka Produktu Leczniczego Cimzia (certolizumab) <a href="http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001037/WC500069763.pdf">http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001037/WC500069763.pdf</a>
ChPL Cosentyx	Charakterystyka Produktu Leczniczego Cosentyx (sekukinumab) <a href="http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003729/WC500183129.pdf">http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003729/WC500183129.pdf</a>
ChPL Enbrel	Charakterystyka Produktu Leczniczego Enbrel (etanercept) <a href="http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000262/WC500027361.pdf">http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000262/WC500027361.pdf</a>
ChPL Humira	Charakterystyka Produktu Leczniczego Humira (adalimumab) <a href="http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000481/WC500050870.pdf">http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000481/WC500050870.pdf</a>
ChPL Inflectra	Charakterystyka Produktu Leczniczego Inflectra (infliksymab) <a href="http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002778/WC500151489.pdf">http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002778/WC500151489.pdf</a>
ChPL Methotrexat-Ebewe	Charakterystyka Produktu Leczniczego Methotrexat-Ebewe (metotreksat) <a href="http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=9044">http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=9044</a>



ChPL Remicade	Charakterystyka Produktu Leczniczego Remicade (infliksymab) <a href="http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000240/WC500050888.pdf">http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR - Product Information/human/000240/WC500050888.pdf</a>
ChPL Remsima	Charakterystyka Produktu Leczniczego Remsima (infl ksymb) <a href="http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002576/WC500150871.pdf">http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR - Product Information/human/002576/WC500150871.pdf</a>
ChPL Simponi	Charakterystyka Produktu Leczniczego Simponi (golimumab) <a href="http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000992/WC500052368.pdf">http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR - Product Information/human/000992/WC500052368.pdf</a>
EMA 2016	European Medicines Agency, Opinions on safety variations/PSURs. Adopted at the CHMP meeting of 19-22 October 2015
EMA 2017	European Medicines Agency, Committee for medicinal products for human use (CHMP). Minutes of the meeting on 23-26 January 2017,
Gajewski 2015	Gajewski P. (red), Interna Szczeklika 2015, Szechliński J., Kucharz E., Łuszczycowe zapalenie stawów, Medycyna Praktyczna, Kraków, 2015, str. 1983-1988
Gliński 2015	Gliński W (red. Wydania polskiego), Braun-Falco. Dermatologia, Trznadel-Budżko E. (tłum), Łuszczycyca, Wydawnictwo Czelej, Lublin, 2010, wydanie II, tom I, str. 543-544
Puszczewicz 2010	Puszczewicz M. (red.) Reumatologia. Warszawa: Medical Tribune Polska, 2010
Rodgers 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, Spiegel-halter D, Sutton A, Sculpher M, Woolacott N. Etanercept, infliximab and adalimumab for the treatment of psoriatic ar-thritis: a systematic re-view and economic evaluation. Health Technol Assess. 2011 Feb;15(10):i-xxi, 1-329.
RP 27/2016	Rekomendacja nr 27/2016 z dnia 29 kwietnia 2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Cosentyx (sekukinumab), roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/ml, 2 amp-strz.; 2 wstrzykiwacze w ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)”
SRP 42/2016	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 42/2016 z dnia 25 kwietnia 2016 roku w sprawie oceny leku Cosentyx (sekukinumabum) kod EAN: 5909991203832, we wskazaniu: leczenie łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych spełniających kryteria rozpoczęcia leczenia ogólnego
Stanisławska-Biernat 2012	Stanisławska-Biernat E., Świerkot J., Tlustochowicz W., Spondyloartropatie, Reumatologia 2012; 50, 2: 93–102
Zarządzenie nr 100/2016/DGL	Załącznik nr 1 do zarządzenia Nr 100/2016/DGL Prezesa NFZ z dnia 21 września 2016 roku. Katalog świadczeń i zakresów – leczenie szpitalne – programy zdrowotne (lekowe). <a href="http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-1002016dgl,6529.html">http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-1002016dgl,6529.html</a>
Zarządzenie nr 62/2016/DGL	Załącznik nr 5a do zarządzenia nr 62/2016/DGL Prezesa NFZ z dnia 29 czerwca 2016 roku w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna. <a href="http://nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-622016dsoz,6502.html">http://nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-622016dsoz,6502.html</a>

## 14. Załączniki

- Załącznik 1. Analiza problemu decyzyjnego dla leku Cosentyx (sekukinumab) w dawce 300 mg w leczeniu łuszczykowego zapalenia stawów, [REDACTED] Warszawa, wrzesień 2016;
- Załącznik 2. Analiza efektywności klinicznej dla leku Cosentyx (sekukinumab) w dawce 300 mg w leczeniu łuszczykowego zapalenia stawów, [REDACTED] Warszawa, październik 2016;
- Załącznik 3. Analiza ekonomiczna – minimalizacji kosztów dla leku Cosentyx (sekukinumab) 300 mg w leczeniu łuszczykowego zapalenia stawów, [REDACTED] Warszawa, październik 2016;
- Załącznik 4. Analiza ekonomiczna – efektywności kosztów dla leku Cosentyx (sekukinumab) 300 mg w leczeniu łuszczykowego zapalenia stawów, [REDACTED] Warszawa, listopad 2016;
- Załącznik 5. Analiza wpływu na system ochrony dla leku Cosentyx (sekukinumab) w dawce 300 mg w leczeniu łuszczykowego zapalenia stawów, [REDACTED] Warszawa, październik 2016;
- Załącznik 6. Analiza racjonalizacyjna dla leku Cosentyx (sekukinumab) w dawce 300 mg w leczeniu łuszczykowego zapalenia stawów, [REDACTED] Warszawa, październik 2016;
- Załącznik 7. Uzupełnienie minimalnych wymagań do raportu HTA dla Cosentyx (sekukinumab) w dawce 300 mg w leczeniu łuszczykowego zapalenia stawów, [REDACTED] Warszawa, 2017.