



Rekomendacja nr 40/2017

z dnia 30 czerwca 2017 r.

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

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

Uzasadnienie rekomendacji

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

Mimo, że wytyczne kliniczne (odnaleziono 2 dokumenty uwzględniające wnioskowaną interwencję), potwierdzają miejsce sekukinumabu we wnioskowanych wskazaniach, należy podkreślić ograniczenia wnioskowania dot. przedstawionej analizy efektywności klinicznej, wynikające z braku badań bezpośrednich oraz przeprowadzenia porównań pośrednich przy znacznej heterogeniczności między badaniami włączonymi do oceny skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii. Heterogeniczność odnotowano szczególnie pod względem charakterystyki populacji, leczenia towarzyszącego czy okresów oceny poszczególnych punktów końcowych, co wpływa na znaczną niepewność przedstawionych



wyników. Włączono badania obejmujące pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni LMPCh/NLPZ, inhibitorami TNF α lub wymaganą liczbą tych leków, lub też mieli łagodniejsze nasilenie łuszczycy, w związku z czym istnieje niepewność, co do rzeczywistego efektu wnioskowanej technologii.

Wyniki analizy klinicznej wnioskodawcy dla subpopulacji pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF- α , przeprowadzonej na podstawie porównania sekukinumabu z placebo, wykazały istotne statystycznie: zwiększenie szansy i bezwzględnego prawdopodobieństwa wystąpienia odpowiedzi według kryteriów oceny zgodnych z klasyfikacją American College of Rheumatology ACR20, wskaźnika nasilenia łuszczycy PASI75, ustąpienia palców kielbaskowatych (dactylitis), 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 dla wskaźnika jakości życia wg SF36-PCS.

Należy dodatkowo zaznaczyć, że skala odpowiedzi American College of Rheumatology (ACR), powstała jako narzędzie służące do oceny pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów. Nie jest jasne, jaka odpowiedź ACR wskazuje na istotny klinicznie efekt leczenia u pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów, natomiast odpowiedź ta stanowiła w badaniach pierwszorzędowny punkt końcowy.

Na podstawie porównania pośredniego, wykonanego pomimo znacznej heterogeniczności klinicznej i metodologicznej badań wspomnianej powyżej, nie jest uprawnione wnioskowanie o tym, że wyniki zdrowotne między sekukinumabem a iTNF- α są terapeutycznie równorzędne.

Wykazano różnice znamienne statystycznie, choć nie dla obu analizowanych miar efektu (iloraz szans i ryzyko względne), między sekukinumabem i inhibitorami TNF- α pod względem wystąpienia niektórych punktów końcowych, tj.: zwiększenia bezwzględnego prawdopodobieństwa odpowiedzi ACR70 i PASI75 w porównaniu z etanerceptem, zmniejszenia szansy wystąpienia odpowiedzi PASI75 i PASI90 w porównaniu z infliksymabem oraz PASI75 w porównaniu z golimumabem, 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 oceny jakości życia wg SF36-PCS.

Wnioskowanie o kosztach i efektach terapii lekami biologicznymi jest także ograniczone - podstawowym ograniczeniem analizy ekonomicznej wnioskodawcy jest brak wysokiej jakości danych dotyczących dokładnie subpopulacji pacjentów uwzględnionych w przedmiotowym wniosku refundacyjnym.

Mimo braku wiarygodnych dowodów naukowych na porównywalność wyników zdrowotnych porównywanych technologii, wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej dla subpopulacji pacjentów z aktywnym, ciężkim ŁZS z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego przeprowadził analizę minimalizacji kosztów, która wykazała że stosowanie ocenianej technologii jest droższe od kosztów stosowania terapii z użyciem inhibitorów TNF-alfa.

Analiza kosztów-użyteczności wskazała, że stosowanie ocenianej technologii lekowej w populacji pacjentów z niezadowolającą odpowiedzią na leki z grupy inhibitorów TNF- α było nieopłacalne zarówno w wariancie bez, jak i z uwzględnieniem zaproponowanego RSS. Stosowanie sekukinumabu w miejsce leczenia standardowego jest skuteczniejsze, ale i droższe. Brak jest dowodów naukowych dla pacjentów zgodnych z wnioskowaną populacją (tj. podgrupy pacjentów po niepowodzeniu leczenia 2 lub 3 inhibitorami TNF- α), co powodowało konieczność zastosowania danych dla szerszej populacji chorych, co wpływa na obniżenie wiarygodności wyników.

Z uwagi na szereg zastrzeżeń w odniesieniu do wiarygodności wyników skuteczności terapii sekukinumabem uzyskanych w analizie klinicznej i możliwości uzyskania istotnych korzyści zdrowotnych we wnioskowanych populacjach, a co za tym idzie niską wiarygodność oszacowań analiz ekonomicznej i wpływu na budżet, wskazane wydaje się pogłębienie RSS, co najmniej tak, aby urzędowa cena zbytu produktu leczniczego Cosentyx uzyskała poziom, przy którym koszt stosowania Cosentyxu nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Przedmiot wniosku

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

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

Problem zdrowotny

Łuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS, ang. *psoriatic arthritis*, ICD-10: L40.5, M07.1, M07.2, M07.3) to przewlekła immunologiczna choroba zapalna stawów u chorych na łuszczycę, zaliczana do spondyloartropatii. ŁZS związane jest przede wszystkim z zapaleniem stawów obwodowych, stawów kręgosłupa, stawów krzyżowo-biodrowych oraz/lub przyczepów ścięgniastych, choć wyróżniane są także i inne, często nakładające się z wymienionymi, postacie choroby. Choroba ma przebieg zmienny, z okresami zaostrzeń i remisji, a z czasem prowadzi do inwalidztwa. U części pacjentów (ok. 5%) choroba ma przebieg agresywny, u 20% pacjentów ciężki i prowadzi do dużych deformacji stawów oraz niesprawności.

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

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

Alternatywna technologia medyczna

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

W populacji pacjentów z aktywnym, ciężkim ŁZS z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, refundowane w ramach programu lekowego „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 L40.05, M07.1, M07.2, M07.3)” są aktualnie inhibitory TNF- α (adalimumab, etanercept, inlifksymab i golimumab, certolizumab).

W populacji pacjentów z niezadowalającą odpowiedzią na leki z grupy inhibitorów TNF- α (brak skuteczności lub nietolerancja), rozumianą jako nieskuteczność leczenia w ramach aktualnie refundowanego programu lekowego dotyczącego ŁZS, alternatywą dla sekukinumabu jest leczenie standardowe/objawowe.

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

Opis wnioskowanego świadczenia

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

Zarejestrowane wskazania do stosowania dla sekukinumabu obejmują leczenie:

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

Wnioskowane wskazanie dotyczy leczenia 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) w ramach programu lekowego.

Do proponowanego programu kwalifikować się będzie pacjentów spełniających wszystkie poniższe kryteria:

- a) z ustalonym rozpoznaniem ŁZS postawionym na podstawie kryteriów CASPAR¹,
 - b) z aktywną i ciężką postacią choroby,
 - c) z niezadowalającą odpowiedzią na stosowane dotychczas leki zgodnie z rekomendacjami EULAR/GRAPPA/ASAS
- oraz co najmniej jedno z poniższych kryteriów:
- a) niezadowalająca odpowiedź na leki z grupy inhibitorów TNF-alfa (brak skuteczności lub nietolerancja),
 - b) łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.

¹ Kryteria klasyfikacyjne CASPAR - co najmniej 3 punkty według punktacji: łuszczycy obecnie – 2 pkt albo dodatni wywiad w kierunku łuszczycy potwierdzony przez lekarza specjalistę – 1 pkt, albo udokumentowany dodatni wywiad rodzinny w kierunku łuszczycy u krewnego I-go lub II-go stopnia – 1 pkt, b) dactylitis obecnie lub dodatni wywiad w kierunku dactylitis potwierdzony przez reumatologa – 1 pkt, c) brak czynnika reumatoidalnego (z wyłączeniem testu lateksowego) – 1 pkt, d) typowa dystrofia paznokci (liza paznokcia, objaw naporstka, bruzdowanie, hiperkeratoza) – 1 pkt, e) zmiany radiologiczne stawów dłoni lub stóp charakterystyczne dla ŁZS (okołostawowe tworzenie nowej kości z wyłączeniem osteofitów) – 1 pkt.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

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

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

W związku z brakiem badań bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo sekukinumabu z komparatorami wnioskodawca przeprowadził porównanie pośrednie sekukinumabu (SEK) z inhibitorami TNF- α poprzez wspólny komparator – placebo (PLC).

Wyniki porównania sekukinumabu z placebo zaczerpnięto z jedyne go dostępnego randomizowanego badania klinicznego:

- FUTURE 2 – z niskim ryzykiem błędu systematycznego wg Cochrane; hipotezą *superiority*; okresem obserwacji 24 tyg.; liczebność populacji: SEK 300 mg n=100, PLC n=98;

Dla komparatorów do porównania pośredniego wykorzystano:

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

Wnioskodawca nie przedstawił danych dotyczących skuteczności praktycznej wnioskowanej technologii.

Skuteczność kliniczna

Porównanie bezpośrednie sekukinumab vs placebo

Istotnie statystycznie różnice dla porównania sekukinumab vs placebo w podgrupie pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF- α wskazały:

- zwiększenie szansy i bezwzględnego prawdopodobieństwa wystąpienia odpowiedzi ACR20²:
 - ponad pięć- i półkrotne w 16 tyg. - OR (95% CI) = 5,65 (1,76; 18,14); RD (95% CI) = 34,20 (13,58; 54,82),
 - pięciokrotne w 24 tyg.- OR (95% CI) = 5,00 (1,55; 16,09); RD (95% CI) = 31,17 (10,60; 51,74);
- blisko dwudziestokrotne zwiększenie szansy i bezwzględnego prawdopodobieństwa wystąpienia odpowiedzi PASI³75 - OR (95% CI) = 19,25 (1,77; 209,55); RD (95% CI) = 55,30 (22,86; 87,75);
- trzynastokrotne zwiększenie szansy i bezwzględnego prawdopodobieństwa ustąpienia palców kielbaskowatych (*dactylitis*) - OR (95% CI) = 13,50 (1,34; 135,99); RD (95% CI) = 50,00 (19,01; 80,99);
- blisko dwunastokrotne zwiększenie szansy i bezwzględnego prawdopodobieństwa ustąpienia zapalenia przyczepów ścięgniowych (*enthesitis*) - OR (95% CI) = 11,67 (2,12; 64,33); RD (95% CI) = 43,94 (18,70; 69,17);
- zwiększenie bezwzględnego prawdopodobieństwa (nie wykazano takich różnic w parametrach względnych) wystąpienia odpowiedzi:
 - ACR50 (RD (95% CI) = 18,70 (0,90; 36,50)),
 - ACR70 (RD (95% CI) = 15,15 (2,20; 28,11));
- poprawę w ocenie aktywności choroby wg DAS28-CRP⁴ (MD (95% CI) = -0,70 (-1,36; -0,04));
- oceny stanu zdrowia wg HAQ-DI⁵ (MD (95% CI) = -0,30 (-0,58; -0,02)).

Nie wykazano różnic znamienych statystycznie między porównywanymi terapiami pod względem wystąpienia:

- PASI90;
- jakości życia wg SF36-PCS⁶.

Porównanie pośrednie sekukinumab vs inhibitoryTNF- α

Wykazano różnice istotne statystycznie między sekukinumabem a inhibitorami TNF- α pod względem wystąpienia niektórych punktów końcowych, tj.:

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

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

⁴ DAS28-CRP – aktywność choroby (ang. *Disease Activity Score using C-Reactive Protein*); Lek uważany jest za skuteczny, jeśli w okresie 3-6 miesięcy jego stosowania obniża wskaźnik DAS28 o ok.1,2 punktu;

⁵ HAQ-DI – ocena stanu zdrowia wg *Health Assessment Questionnaire Disability Index*;

⁶ SF36-PCS – kwestionariusz SF-36, komponenta aktywności fizycznej (ang. *physical component summary*);

- zwiększenia bezwzględnego prawdopodobieństwa odpowiedzi: ACR70 (RD (95% CI) = 12 (1; 22)) i PASI75 (RD (95% CI) = 28 (6; 49)) (brak różnic w parametrach względnych) w porównaniu z etanerceptem;
- zmniejszenia szansy wystąpienia odpowiedzi PASI75 (OR (95% CI) = 0,07 (0,01; 0,66)) i PASI90 (OR (95% CI) = 0,08 (0,004; 1,79)) w porównaniu z infliksymabem oraz PASI75 w porównaniu z golimumabem (OR (95% CI) = 0,10 (0,01; 0,94)) (nie wykazano takich różnic w parametrach bezwzględnych),
- poprawy po terapii sekukinumabem w ocenie zapalenia przyczepów ścięgniastych (*enthesitis*) w porównaniu z adalimumabem (WMD (95% CI) = -0,8 (-1,57; -0,03));
- pogorszenia w ocenie stanu zdrowia wg HAQ-DI w porównaniu z etanerceptem (WMD (95% CI) = 0,28 (0,05; 0,51)) i infliksymabem (WMD (95% CI) = 0,47 (0,19; 0,75));
- pogorszenia w ocenie aktywności choroby wg DAS28-CRP w porównaniu z golimumabem (WMD (95% CI) = 0,66 (0,20; 1,12)).

Między sekukinumabem i inhibitorami TNF- α nie wykazano różnic istotnych statystycznie odnośnie wystąpienia pozostałych, analizowanych punktów końcowych, takich jak:

- zmiana wyniku SF-36-PCS dla wszystkich iTNF- α ;
- zmiana wyniku HAQ-DI dla adalimumabu, golimumabu i certolizumabu;
- zmiana wyniku DAS28-CRP dla adalimumabu;
- ACR20 dla wszystkich iTNF- α w zakresie obu miar efektu: OR i RD;
- ACR50 dla wszystkich iTNF- α w zakresie obu miar efektu: OR i RD;
- ACR70 dla wszystkich iTNF- α w zakresie obu miar efektu: OR i RD z wyjątkiem RD dla etanerceptu;
- PsARC dla wszystkich iTNF- α w zakresie obu miar efektu: OR i RD;
- PASI75 dla adalimumabu i certolizumabu w zakresie obu miar efektu: OR i RD, dla etanerceptu w zakresie OR i dla infliksimabu i golimumabu w zakresie RD);
- PASI90 dla adalimumabu, certolizumabu i golimumabu w zakresie obu miar efektu: OR i RD oraz dla w zakresie obu miar efektu: OR i RD w zakresie RD; dla etanerceptu brak jest danych do porównania pośredniego);
- ustąpienie enthesitis (dane dostępne były tylko dla porównania z adalimumabem).

Wyniki z długookresowej obserwacji (52 tydzień w porównaniu z wynikami z 24 tygodnia) wykazały w grupie sekukinumabu:

- zwiększenie wyniku:
 - wg DAS28-CRP – wzrost aktywności choroby,
 - wg SF-36 PCS - pogorszenie jakości życia,
- zmniejszenie wyniku w ocenie stanu zdrowia wg HAQ-DI – poprawa w ocenie stanu zdrowia, ale nie niepełnosprawności,
- poprawę w odsetku odpowiedzi:
 - ACR20 - wzrost odsetka pacjentów osiągających tę odpowiedź,
 - PASI90 - wzrost odsetka pacjentów osiągających tę odpowiedź,
- ustąpienie dactylitis,
- utrzymanie odsetka odpowiedzi:
 - ACR50;
 - PASI75,
- zmniejszenie odsetka odpowiedzi ACR70 - spadek odsetka pacjentów osiągających tę odpowiedź,
- ustąpienie enthesitis.

Bezpieczeństwo

Porównanie bezpośrednie (dla 16 tyg.) między sekukinumabem a placebo w całkowitej populacji pacjentów włączonych do badania (33% pacjentów leczono wcześniej inhibitorami TNF- α , jednocześnie 49% miało łuszczycę w stopniu umiarkowanym-ciężkim wg PASI) nie wykazało różnic znamienych statystycznie pod względem częstości wystąpienia, takich jak:

- zdarzenia niepożądane ogółem,
- poważne zdarzenia niepożądane,
- przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych,
- infekcje lub zakażenia

Najczęstszym ($\geq 2\%$ pacjentów) zdarzeniem niepożądanym były zakażenia lub zarażenia.

Porównanie pośrednie (12-16-24 tyg.) między sekukinumabem a porównywanymi inhibitorami TNF- α nie wykazało różnic znamienych statystycznie pod względem ocenianych zdarzeń niepożądanych, takich jak:

- zdarzenia niepożądane ogółem,
- poważne zdarzenia niepożądane,
- przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych,
- infekcje lub zakażenia,
- infekcje górnych dróg oddechowych,
- zapalenie nosogardzieli,
- biegunka,
- ból głowy,
- nudności,
- zapalenie zatok,
- łuszczycowe artropatie,
- zakażenie dróg moczowych.

Ponieważ wnioskodawca nie przedstawił danych długookresowych, zgodnych z okresem leczenia wskazanym w proponowanym programie lekowym, Agencja przedstawia wyniki z abstraktu McInnes 2016 ze 104-tygodniowego okresu obserwacji badania FUTURE 2:

- SEK w dawce 300 mg w okresie 104 tygodni ukończyło 86/100 (86%) pacjentów;
- w podgrupie pacjentów leczonych wcześniej anty-TNF- α , a potem SEK w dawce 300 mg odpowiedź ACR20 osiągnęło 60,7% osób;
- częstość, typ i ciężkość zdarzeń niepożądanych przez cały okres leczenia (średnia 709 (SD: 210,99) ekspozycja na SEK w dniach) była zgodna z 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.

Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency, EMA) informuje, że najczęstsze działania niepożądane związane ze stosowaniem preparatu Cosentyx (występujące u od 1 do 10 pacjentów na 100) to: infekcje górnych dróg oddechowych (przeziębienia) przebiegające z zapaleniem nosa i gardła oraz nieżytem nosa. Większość działań niepożądanych ma charakter łagodny do umiarkowanego. Ze względu na fakt, że Cosentyx może zwiększać ryzyko wystąpienia infekcji, nie powinien być stosowany u pacjentów z poważnymi, aktywnymi infekcjami, np. takimi jak gruźlica.

Dane z Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) Cosentyx wskazują, że działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych we wskazaniach: łuszczycy plackowata, łuszczycowe zapalenie stawów i zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa, jak również zgłaszane po wprowadzeniu produktu do obrotu obejmują występowanie:

- często ($\geq 1/10$) - zakażenia górnych dróg oddechowych;
- często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) - opryszczka jamy ustnej, wodnisty wyciek z nosa, biegunka;

- niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$) - kandydoza jamy ustnej, grzybica stóp, zapalenie ucha zewnętrznego, neutropenia, zapalenie spojówek, pokrzywka;
- rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) - reakcje anafilaktyczne.

Ograniczenia analizy

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

- dla porównania sekukinumab z placebo w analizowanym wskazaniu zidentyfikowano tylko jedno badanie zgodne z założonymi kryteriami włączenia i wykluczenia;
- brak jest badań umożliwiających przeprowadzenie porównania bezpośredniego sekukinumabu z aktywnymi komparatorami (inhibitorami TNF-alfa refundowanymi w Polsce w analizowanym wskazaniu); przeprowadzono porównanie pośrednie, które cechuje się niższą wiarygodnością z uwagi na ograniczenia samej metody.
- brak jest randomizowanych, kontrolowanych badań, porównujących analizowane technologie w populacji pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów z występującą jednocześnie łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego; konieczne było przeprowadzenie analizy uzupełniającej niższej jakości dowodów, obarczonych większą niepewnością;
- pierwszorzędnym punktem końcowym w analizowanych badaniach 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 badaniach nie określono dokładnie leczenia standardowego;
- 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 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);
- nie zidentyfikowano kontrolowanych badań z randomizacją oceniających zastosowanie etanerceptu, spełniających założone kryteria;
- 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 progiem, powyżej którego publikowano dane dotyczące najczęstszych zdarzeń niepożądanych (progi wahają się od 2% do 5%);
- 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);
- brak jest badań obserwacyjnych oceniających skuteczność praktyczną wnioskowanej technologii lekowej czy jej długookresowe bezpieczeństwo;

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

- 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;

- 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.);
- populacja w badaniach włączonych do oceny skuteczności i bezpieczeństwa 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; włączono do nich także pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni LMPCh/NLPZ, inhibitorami TNF α lub wymaganą liczbą tych leków, lub też mieli łagodniejsze nasilenie łuszczycy:
 - Postać choroby: wynik PASI > 10, który w programie lekowym stanowi jedno z kryteriów dermatologicznych aktywnej i ciężkiej choroby, stwierdzono u 20% pacjentów badania FUTURE 2 (gdy według Agencji powinno być u 49% i 47%), odpowiednio w grupie sekukinumabu 300 mg i placebo; nie w każdym badaniu wskazano też, że pacjenci mieli konkretnie łuszczycę plackowatą;
 - wyniki dla porównania sekukinumab vs placebo uzyskano w szerszej populacji pacjentów niż wnioskowana (ok 47% pacjentów otrzymywało wcześniej tylko 1 inhibitor TNF- α);
 - analiza bezpieczeństwa w badaniu FUTURE 2 dotyczyła całej populacji przyjmujących sekukinumab 300 mg lub placebo; brak jest danych wydzielonych dla podgrupy pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa;
 - potencjalnie brakuje dostatecznie dużej populacji umożliwiającej wnioskowanie o istotności statystycznej różnic pomiędzy grupami w przypadku podgrupy leczonej wcześniej inhibitorami TNF-alfa z badania FUTURE 2 (wielkość populacji ustalano dla całej populacji leczonej sekukinumabem 300 mg w badaniu FUTURE 2)
- najstarsze badania dla komparatorów pochodzą z 2000 r.; obecnie prowadzone badania mogą przebiegać w odmiennych warunkach od prowadzonych w tak odległym czasie.

instrumentów dzielenia ryzyka



Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

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

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

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

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

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

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

Ocenę ekonomiczną wnioskowanej technologii przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia, NFZ), z zastosowaniem:

- analizy kosztów-użyteczności (CUA) w podgrupie pacjentów z wcześniejszą ekspozycją na inhibitory-TNF- α dożywnym horyzoncie czasowym, który tu wynosi 51 lat, porównując sekukinumabu 300 mg (SEK) z leczeniem standardowym ŁZS obejmującym kortykosteroidy (prednizon) oraz leki modyfikujące przebieg choroby (metotreksat, leflunomid, sulfasalazyna); wykorzystano koszty: leków, podania, kwalifikacji do programu, monitorowania leczenia, hospitalizacji z powodu ŁZS, koszty leczenia standardowego;
- analizy minimalizacji kosztów (CMA) w subpopulacji pacjentów z aktywną i postępującą postacią ŁZS z niezadowalającą odpowiedzią na tradycyjnie stosowane leki, leczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa lub z obecnością zmian tłuszczycowych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, porównując sekukinumab z: etanerceptem, adalimumabem, golimumabem, infliksymabem oraz certolizumabem, w 18 miesięcznym horyzoncie czasowym, zgodnym z zapisami wnioskowanego programu lekowego; uwzględniono koszty: leków biologicznych, koszty podania, kwalifikacji do programu, monitorowania leczenia, koszt leczenia standardowego.

Wyniki CUA

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie sekukinumabu w miejsce leczenia standardowego jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ICUR) wynosi:

- 275 807 zł/QALY bez RSS oraz
- [redacted] z RSS.

W jednoczynnikowej analizie wrażliwości żaden z wariantów symulacji nie wpłynął na zmianę kierunku wnioskowania. 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 [redacted] z RSS. W przypadku pozostałych wariantów zmiana ICUR zwykle nie przekraczała 30%.

Probabilistyczna analiza wrażliwości wykazała, że stosowanie SEK jest zawsze droższe od leczenia standardowego i w każdym przypadku (bez RSS) lub prawie każdym przypadku (z RSS) wiąże się również z przyrostem QALY. Prawdopodobieństwo, że stosowanie SEK w miejsce leczenia standardowego jest kosztowo efektywne wynosi około 0,1% bez RSS oraz 2,8% z RSS.

Cena zbytu netto leku Cosentyx, przy wartości inkrementalnego współczynnika użyteczności kosztów (ICUR) oszacowanej w analizie podstawowej, dla której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu opłacalności⁷, wynosi 2 320,34 zł. Oszacowana wartość progowa jest niższa od wnioskowanej ceny zbytu netto.

Obliczenia własne Agencji dot. CUA

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. ICUR wzrósł względem wariantu podstawowego CUA o mniej niż 10%. Obie wartości ICUR (z/bez RSS) znajdują się powyżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

⁷ 130 002 zł/QALY.

Ograniczenia CUA

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

Ponadto na wiarygodność wnioskowania na podstawie wyników CUA mają wpływ aspekty, które wymieniono poniżej:

- nie przewidziano możliwości ponownej terapii lekiem biologicznym u pacjenta, którego terapię przerwano z powodu wystąpienia działań niepożądanych, jednak zostały one wyleczone; może to wpłynąć na wzrost kosztów programu; zgodnie z przedmiotowym programem lekowym w powyższej sytuacji decyzję o ponownym leczeniu podejmuje lekarz prowadzący;
- należy zwrócić uwagę, że oszacowania ICUR są niedoszacowane ze względu na nieprawidłowe uwzględnienie parametru „dekrement użyteczności związany z brakiem leczenia biologicznego”; bardziej wiarygodny jest wariant testowany w analizie wrażliwości, w którym ICUR wyniósł 802 177 zł/QALY bez RSS i [redacted] z RSS.
- brak jest dowodów dla populacji pacjentów zgodnych z wnioskowaną populacją (tj. podgrupy pacjentów po niepowodzeniu leczenia 2 lub 3 inhibitorami TNF- α); spowodowało to konieczność zastosowania danych w tym wartości parametrów klinicznych oraz użyteczności stanów zdrowia, dla szerszej populacji chorych.

Na niepewność wnioskowania na podstawie wyników CUA ma wpływ fakt, że:

- dane dostępne są wyłącznie dla krótkich czasów obserwacji; modelowanie dla dożywotniego horyzontu czasowego należy uznać za ograniczenie.

Wyniki CMA

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy koszt stosowania wnioskowanej technologii lekowej był wyższy od kosztów komparatorów w wariancie:

- bez uwzględnienia zaproponowanego mechanizmu RSS wobec:
 - adalimumabu o [redacted];
 - etanerceptu o [redacted];
 - infliksymabu o [redacted];
 - golimumabu o [redacted];
 - certolizumabu pegol o [redacted]
- z uwzględnieniem zaproponowanego mechanizmu RSS wobec:
 - adalimumabu o [redacted];
 - etanerceptu o [redacted];
 - infliksymabu o [redacted];
 - golimumabu o [redacted];
 - certolizumabu pegol o [redacted]

Żaden z wariantów przeprowadzonej jednoczynnikowej analizy wrażliwości nie wpłynął na zmianę kierunku wnioskowania z analizy. Leczenie sekukinumabem zawsze jest droższe niż terapia refundowanymi w programie komparatorami.

Największy wpływ ma uwzględnienie odmiennej masy pacjentów, co powoduje spadek kosztu względem infliksimabu o około 20%. W większości pozostałych uwzględnionych wariantów zmiany kosztów nie przekraczały 10%.

Wartość ceny zbytu netto produktu leczniczego Cosentyx (sekukinumab), przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej wynosi: dla :

- adalimumabu [redacted];
- etanerceptu [redacted];
- infliksymabu [redacted];

- golimumabu [redacted];
- certolizumabu pegol [redacted].

Obliczenia własne Agencji dot. CMA

W celu zweryfikowania przyjętych założeń w modelu wnioskodawcy, analitycy Agencji uwzględnili w 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 wpływały na zmianę wnioskowania względem analizy podstawowej wnioskodawcy. Sekukinumab, z uwzględnieniem zaproponowanego mechanizmu RSS, pozostaje terapią droższą w stosunku do wszystkich uwzględnionych komparatorów.

Ograniczenia CMA

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

Ponadto na wiarygodność wnioskowania na podstawie wyników CMA mają wpływ aspekty, które wymieniono poniżej:

- przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów, w sytuacji braku dowodów naukowych potwierdzających, że wyniki zdrowotne między porównywanymi technologiami SEK vs iTNF- α są terapeutycznie równorzędne;

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

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

Brak jest randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości wnioskowanego produktu leczniczego nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi we wskazaniu dotyczącym populacji pacjentów z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym i ciężkim, po niepowodzeniu leczenia klasycznymi LMPCh/NLPZ.

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

Urzędowa cena zbytu Cosentyxu została oszacowana na poziomie [redacted] (wobec certolizumabu pegol).

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

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

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

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

wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

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

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

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

Liczebność populacji docelowej przyjęto na poziomie [redacted] refundacji 90 (min.63-max.112) w II roku refundacji.

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

Wyniki analizy inkrementalnej wskazują, że finansowanie sekukinumabu w ramach uzgodnionego programu lekowego spowoduje wzrost wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych:

- bez uwzględnienia RSS o:
 - 2,2 mln zł w I roku i
 - 4,7 mln zł w II roku;
- przy uwzględnieniu RSS
 - [redacted] i
 - [redacted].

Zgodnie z analizą scenariuszy skrajnych koszty te powinny mieścić się w przedziałach 4,3-9,7 mln zł w obu latach analizy bez uwzględnienia RSS i [redacted] przy uwzględnieniu RSS.

Ograniczenia analizy

Na wiarygodność wnioskowania na podstawie wyników analizy wpływu na budżet mają wpływ następujące aspekty:

- sposób modelowania odsetka pacjentów za pomocą regresji liniowej, co przy dłuższej prognozie może spowodować, że odsetek pacjentów byłby ujemny;

Na niepewność wnioskowania na podstawie wyników analizy wpływu na budżet ma wpływ:

- opinia eksperta klinicznego wskazuje, że oszacowania liczebności w II roku mieszczą się między wariantem prawdopodobnym a maksymalnym oszacowań populacji przez wnioskodawcę; natomiast wzrost liczebności populacji docelowej wpływa na wzrost kosztów płatnika;
- prognozy odnośnie rozwoju rynku leków biologicznych stosowanych w programie, które są nieprzewidywalne.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

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

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

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

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

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Z uwagi na szereg zastrzeżeń w odniesieniu do wiarygodności wyników skuteczności terapii sekukinumabem uzyskanych w analizie klinicznej i możliwości uzyskania istotnych korzyści zdrowotnych we wnioskowanych populacjach, wskazane wydaje się pogłębienie RSS, co najmniej tak, aby urzędowa cena zbytu produktu leczniczego Cosentyx uzyskała poziom, przy którym koszt stosowania Cosentyxu nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Uwagi do zapisów programu lekowego

1. W projekcie wnioskowanego programu lekowego brak jest dokładnej definicji łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, w związku z czym proponuje się ją dopisać.
2. Europejskie wytyczne EULAR 2015 i EULAR/ASAS 2016 zalecają rozważenie zastosowania inhibitora interleukiny 17, u chorych z obwodowym ŁZS z niewłaściwą odpowiedzią na ≥ 1 klasyczny LMPCh, u których nie jest wskazane stosowanie inhibitorów TNF- α (np. z powodu chorób współistniejących, infekcji w historii choroby lub niepreferowania leczenia inhibitorami TNF- α), bądź też z osiowym ŁZS po niepowodzeniu terapii pierwszym inhibitorem TNF- α .

Tymczasem do programu mają się kwalifikować pacjenci z aktywnym i ciężkim ŁZS z niezadowolającą odpowiedzią na stosowane dotychczas leki (≥ 2 klasycznych LMPCh z/bez kortykosteroidów lub 2 NLPZ) z co najmniej niezadowolającą odpowiedzią na leki z grupy inhibitorów TNF- α (maksymalnie 2 w przypadku nieskuteczności lub 3 – nietolerancji leczenia) lub z występującą jednocześnie łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.

3. Z uwagi na wyniki analizy efektywności klinicznej wnioskodawcy wskazujące, 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”, zastrzeżenia budzą odmienne czasy oceny adekwatnej odpowiedzi na leczenie oraz monitorowania terapii między inhibitorami TNF- α 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.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Tylko w niektórych wytycznych wspomniano o jednoczesnym występowaniu łuszczycy, ale należy pamiętać, że jest to objaw towarzyszący ok 30% przypadkom. Na zasadność stosowania sekukinumabu wskazują dwie rekomendacje:

- UpToDate 2017 - u pacjentów z obwodowym ŁZS z niewłaściwą odpowiedzią na konwencjonalne LMPCh zaleca stosowania leków biologicznych, takich jak: inhibitory TNF; pacjentom z niewłaściwą odpowiedzią na leczenie dwoma inhibitorami TNF zaleca podanie alternatywnego leku biologicznego, preferuje się sekukinumab, bardziej niż zastosowanie kolejnego inhibitora TNF; u pacjentów z osiowym ŁZS, którzy nie odpowiedzieli właściwie na dwa wcześniej zastosowane inhibitory TNF zaleca się: sekukinumab lub ustekinumab.
- British Association of Dermatology (BAD 2017) wskazuje, że dorosłym pacjentom z łuszczycą, którzy spełniają kryteria do terapii w ramach I linii można zaoferować ustekinumab; można też zaoferować adalimumab u osób z łuszczycą, szczególnie w sytuacji rozważania łuszczycowej artropatii lub sekukinumab u pacjentów z łuszczycą z lub bez z ŁZS; leki biologiczne (w tym sekukinumab, ustekinumab) mogą być rozważone u osób z ciężką łuszczycą i jednoczesnym ŁZS w sytuacji np. przeciwwskazań do metotreksatu.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 6 rekomendacji refundacyjnych, w tym:

2 pozytywne:

- Haute Autorité De Santé HAS 2014 - rekomenduje włączenia sekukinumabu (stosowanego w monoterapii lub skojarzeniu z metotreksatem) na listę leków refundowanych, w leczeniu aktywnego ŁZS u dorosłych pacjentów, u których odpowiedź na LMPCh okazała się niewystarczająca, przy czym korzyść z terapii lekiem Cosentyx 150 mg określono jako umiarkowaną (brak dodatkowych korzyści w stosunku do obecnie dostępnych leków). Opinie poparto poniższymi stwierdzeniami:
 - trudność oceny efektu terapeutycznego na podstawie badania FUTURE 2 ze względu na włączenie pacjentów niespełniających kryteriów włączenia do leczenia biologicznego (pacjenci dotychczas nieleczeni LMPCh);
 - brak możliwości porównania z inhibitorami TNF;
 - brak udowodnionej skuteczności w zakresie spowolnienia procesu uszkodzenia stawów (choć istnieją terapie pozwalające na osiągnięcie takiej korzyści).
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health CADTH 2016 rekomenduje refundację sekukinumabu w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym 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;

3 pozytywne z ograniczeniami:

- National Institute for Clinical Excellence NICE 2017 zaleca stosowanie sekukinumabu w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem, gdy:
 - jest on stosowany zgodnie z wytycznymi NICE;
 - u osób nieopowiadających na leczenie inhibitorami TNF-alfa przez 12 tygodni bądź u osób, które przestały odpowiadać na terapię po 12 tygodniach;
 - występują przeciwwskazania do terapii anty-TNF-alfa, ale leczenie nimi w przeciwnym razie byłoby brane pod uwagę.
- Scottish Medicines Consortium SMC 2016 - Sekukinumab został zaakceptowany w ograniczonym użytku w ramach NHS Scotland w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem w leczeniu aktywnej ŁZS u dorosłych pacjentów, jeśli odpowiedź na wcześniejszy LMPCh była nieodpowiednia. Ograniczenie SMC: użycie u pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na co najmniej dwa LMPCh w monoterapii lub skojarzeniu;
- Pharmaceutical Benefits Advisory Committee PBAC 2016 rekomenduje wprowadzenie sekukinumabu na listę leków refundowanych w leczeniu ciężkiej, aktywnej postaci ŁZS, 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;

i jedną negatywną:

- Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen IQWiG 2016 wskazuje, że nie wykazano dodatkowej korzyści terapii sekukinumabem w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym łuszczycowym zapaleniem stawów w przypadku niewystarczającej odpowiedzi na uprzednie leczenie LMPCh ze względu na brak przedstawienia odpowiednich dowodów; sekukinumab jest zarejestrowany i refundowany w Niemczech w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem (MTX) w leczeniu aktywnej postaci łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych pacjentów, u których odpowiedź na wcześniejsze leczenie lekami modyfikującymi przebieg choroby (DMARD) jest niewystarczająca.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę 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% (Finlandia), 75% (Belgia) lub 93% (Irlandia). W 4 krajach finansowanie wnioskowanego leku jest ograniczone do warunków szpitalnych (Holandia, Norwegia) lub konieczności uzyskania zgody (Austria, Belgia). W żadnym z nie są stosowane umowy podziału ryzyka.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia wplynięcia 12.04.2017 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLA.4600.670.2016.4.JT), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji w sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu leku Cosentyx, sekukinumabum, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/ml, 2 ampułko-strzykawki albo wstrzykiwacze, EAN 5909991203832 w ramach programu lekowego " Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (łZS) 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)", na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 66/2017 z dnia 26 czerwca 2017 roku w sprawie oceny leku Cosentyx (sekukinumab) kod EAN: 5909991203832, w ramach programu lekowego „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (łZS) 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)".

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 66/2017 z dnia 26 czerwca 2017 roku w sprawie oceny leku Cosentyx (sekukinumab) kod EAN: 5909991203832, w ramach programu lekowego „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (łZS) 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)".
2. 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.