



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Wydział Oceny Technologii Medycznych

Opracowanie dotyczące oceny zasadności wprowadzenia zmian w dotychczasowym opisie programu lekowego: „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L40.5, M07.1, M07.2, M07.3)”

Opracowanie nr: OT.4320.13.2019

Data ukończenia: 17 lipca 2019 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nazwa wnioskodawcy) 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 2016 r., poz.1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nazwa przedsiębiorców innych niż wnioskodawca) 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 2016 r., poz.1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe (nie dotyczy).

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 r., poz.1764 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

Wykaz skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AIAT	aminotransferaza alaninowa
ARC	American College of Rheumatology Criteria
ASDAS	Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score
AspAT	aminotransferaza asparaginianowa
AWA	Analiza weryfikacyjna Agencji
BASDAI	Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
DAS	Wskaźnik aktywności choroby (ang. <i>Disease Activity Score</i>)
DGL	Departament Gospodarki Lekami
EULAR	European League Against Rheumatism
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2017 r., poz. 2211)
LMPCh	leki modyfikujące przebieg choroby
ŁZS	Łuszczykowe zapalenie stawów
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NICE	The National Institute for Health and Care Excellence
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PL	Program lekowy
Technologia	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
TNF α	Czynnik martwicy guza α (ang. <i>Tumor Necrosis Factor α</i>)
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2018 poz. 1510)
Wnioskodawca	Wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	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.

Spis treści

1. Podstawowe informacje o opracowaniu	5
2. Problem decyzyjny	8
2.1.1. Proponowane zmiany w zapisach programu lekowego	8
3. Charakterystyka Produktu Leczniczego	11
4. Opinie ekspertów.....	11
5. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej.....	12
6. Dowody naukowe	13
7. Wpływ na wydatki płatnika publicznego	14
8. Podsumowanie	16
9. Piśmiennictwo	17

1. Podstawowe informacje o opracowaniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (DD.MM.RRRR)	9.07.2019
i znak pisma zlecającego	PLA.4604.669.2019.KŻ

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

„Leczenie łuszczykowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L40.5, M07.1, M07.2, M07.3)”

Typ zlecenia: art. 31n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2018 poz. 1510, z późn. zm.)

Podstawa zlecenia (w przypadku braku informacji pozostawić bez zaznaczenia):

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Oceniane technologie medyczne:

Tabela 1. Technologie medyczne refundowane w ramach ocenianego programu lekowego zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 27 czerwca 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Substancja czynna	Kod EAN	Podmiot odpowiedzialny
Amgevita, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg	1 amp.-strzyk. 0,4 ml	Adalimumabum	08715131019761	Amgen Europe B.V. Minervum 7061 NL-4817 ZK Breda Holandia
Amgevita, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg	2 amp.-strzyk. 0,8 ml		08715131019808	
	2 wstrzykiwacze 0,8 ml		08715131019792	
	6 amp.-strzyk. 0,8 ml		08715131019754	
	6 wstrzykiwaczy 0,8 ml		08715131019747	
Humira, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg	2 amp.-strz. + 2 gaziki nasączone alkoholem		05909990005055	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG Knollstrasse 67061 Ludwigshafen Niemcy
Hyrimoz, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-	2 amp. - strzyk. z zabezpieczeniem		07613421020897	Sandoz GmbH Biochemiestr. 10 6250 Kundl Austria

strzykawce, 40 mg	2 wstrzykiwacze		07613421020880	
Imraldi, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 40 mg	2 amp.-strzyk. 0,8 ml + 2 gaziki		08809593170150	Samsung Bioepis NL B.V. Olof Palmestraat 10 2616 LR Delft Holandia
	2 wstrzykiwacze 0,8 ml + 2 gaziki		08809593170167	
Cimzia, roztwór do wstrzykiwań w amp.-strz., 200 mg/ml	2 amp.-strz.	Certolizumabum pegol	05909990734894	UCB Pharma S.A. Allée de la Recherche 60 B-1070 Bruksela Belgia
Benepali, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 25 mg	4 amp.-strzyk. 0,51 ml	Etanerceptum	08809593170983	Samsung Bioepis NL B.V. Olof Palmestraat 10 2616 LR Delft Holandia
Benepali, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg	4 amp.-wstrz.po 1 ml		08809593170969	
	4 wstrz.po 1 ml		08809593170976	
Enbrel, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 25 mg/ml	4 fiol. + 4 amp.-strz. + 4 igły + 4 nasadki na fiol. + 8 gazików		05909990777938	
Enbrel, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg	4 amp.-strz.po 1 ml + 4 gaziki z alkoholem	05909990618255		
	4 wstrz.po 1 ml + 4 gaziki z alkoholem	05909990712755		
Erelzi, roztwór do wstrzykiwań, 25 mg	4 amp.-strzyk. 0,5 ml		09002260025770	Sandoz GmbH Biochemiestr. 10 A-6250 Kundl Austria
Erelzi, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg	4 amp.-strzyk.		09002260025794	

	4 wstrzykiwacze 1 ml		09002260025787	
Simponi, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg	1 wstrzykiwacz	Golimumabum	05909990717187	Janssen Biologics B.V. Einsteinweg 101 2333 CB Leiden Holandia
Flixabi, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	Infliximabum	05713219492751	Samsung Bioepis NL B.V. Olof Palmestraat 10 2616 LR Delft Holandia
Remicade, proszek do sporządzania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 0,1 g	1 fiol.po 20 ml		05909990900114	Janssen Biologics B.V. Einsteinweg 101 2333 CB Leiden Holandia
Remsima, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.		05909991086305	Celltrion Healthcare Hungary Kft. 1062 Budapest Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony Węgry
Zessly, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.		07613421020903	Sandoz GmbH Biochemiestr. 10 6250 Kundl Austria
Cosentyx, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/ml	2 amp.-strz.; 2 wstrz.	Sekukinumab	05909991203832	Novartis Europharm Limited Vista Building Elm Park, Merrion Road Dublin 4 Irlandia

Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny wymienione w zleceniu):

- Leczenie łuszczykowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L40.5, M07.1, M07.2, M07.3)

2. Problem decyzyjny

Pismem z dnia 7.07.2019 r., znak PLA.4604.669.2019.KŻ (data wpływu do AOTMiT: 7.07.2019 r.) Minister Zdrowia zlecił wydanie opinii Prezesa Agencji i Rady Przejrzystości, oceniających zasadność wprowadzenia zmian w dotychczasowym opisie programu lekowego „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L40.5, M07.1, M07.2, M07.3)”. Proponowana treść programu lekowego została przedstawiona w ramach zleceń dotyczących wniosków o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku: Taltz (ixekizumabum) i Xeljanz (tofacitinibum) przekazanych przy pismach PLR.4600.4647.2018.13.KŻ oraz PLR.4600.4596.2018.15.KŻ. W związku z faktem, iż treść zlecenia MZ nie jest zgodna z proponowanymi zmianami zaprezentowanymi w projektach programu, dnia 12.07.2019 r. skierowano do MZ pismo, w którym wskazano, iż zakres proponowanych zmian obejmuje zmianę czasu monitorowania i oceny skuteczności leczenia na 3 i 6 miesięcy (z 4 i 7 miesięcy) u pacjentów leczonych substancją czynną: sekukinumab. Tym samym w niniejszym opracowaniu odniesiono się do zmian wskazanych bezpośrednio w proponowanej treści programu lekowego, uznając jednocześnie, że w zleceniu MZ nastąpiła oczywista omyłka pisarska.

W kontekście proponowanych zmian w programie leczenia łuszczycowego zapalenia stawów nadmienić należy, iż lek sekukinumab jest również refundowany w ramach programu lekowego B.47 „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L.40.0)”, zgodnie z którym terapię sekukinumabem należy przerwać w przypadku nie uzyskania adekwatnej odpowiedzi na leczenie po 16 i 28 tygodniach (4 i 7 mies.) od podania pierwszej dawki. Ministerstwo Zdrowia nie zaproponowało adekwatnej zmiany w tym programie.

W ramach opracowania przedstawiono komentarz analityków do proponowanych zmian w programie lekowym łuszczycowego zapalenia stawów, podsumowano opinie ekspertów, a także proponowane zmiany skonfrontowano z odnalezionymi rekomendacjami klinicznymi, badaniami klinicznymi i treścią ChPL Cosentyx. Dodatkowo przeprowadzono proste oszacowanie wpływu proponowanych zmian na koszt NFZ w przeliczeniu na jednego pacjenta.

2.1. Zakres oceny

2.1.1. Proponowane zmiany w zapisach programu lekowego

W tabeli poniżej zestawiono aktualną treść programu lekowego B.35 „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L40.5, M07.1, M07.2, M07.3)” z treścią proponowaną.

W ramach programu lekowego B.35 stosowane są leki adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliksimab i sekukinumab. Proponowane zmiany dotyczą jedynie terapii sekukinumabem. W poniższej tabeli zaznaczono i skomentowano proponowane zmiany.

Tabela 2. Zestawienie aktualnej oraz proponowanej treści programu lekowego B.35 „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L40.5, M07.1, M07.2, M07.3)”

Zapis aktualny	Zapis proponowany	Komentarz Agencji
<p>BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU</p> <p>1) Monitorowanie terapii sekukinumabem - po 120 dniach (± 14 dni) i 210 dniach (± 28 dni) od pierwszego podania substancji czynnej należy wykonać:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) morfologię krwi; b) odczyn Biernackiego (OB); c) stężenie białka C-reaktywnego (CRP); d) stężenie kreatyniny w surowicy; e) AspAT i AlAT <p>oraz dokonać oceny skuteczności zastosowanej terapii.</p> <p>Jeżeli terapia jest kontynuowana powyższe powtarzać po każdym kolejnych 180 dniach (± 28 dni).</p>	<p>BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU</p> <p>1) Monitorowanie terapii sekukinumabem - po 90 dniach (± 14 dni) i 180 dniach (± 28 dni) od pierwszego podania substancji czynnej należy wykonać:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) morfologię krwi; b) odczyn Biernackiego (OB); c) stężenie białka C-reaktywnego (CRP); d) stężenie kreatyniny w surowicy; e) AspAT i AlAT <p>oraz dokonać oceny skuteczności zastosowanej terapii.</p> <p>Jeżeli terapia jest kontynuowana powyższe powtarzać po każdym kolejnych 180 dniach (± 28 dni).</p>	<p>Proponowane zmiany mają na celu ujednoczenie czasu monitorowania terapii, tj. czasu przeprowadzenia oceny adekwatnej odpowiedzi na leczenie lekami refundowanymi, w ramach analizowanego programu lekowego. Należy zauważyć, iż zgodnie z aktualnie obowiązującym programem, monitorowanie leczenia z zastosowaniem wszystkich leków z grupy inhibitorów TNF alfa (wszystkie leki refundowane w ramach programu lekowego poza sekukinumabem) następuje po 90 i 180 dniach. Jedyne terapia sekukinumabem monitorowana jest po 120 i 210 dniach. Należy przy tym zauważyć, iż brak uzyskania adekwatnej odpowiedzi na leczenie w badaniach wykonanych w ww. okresach stanowi kryterium wyłączenia pacjentów z programu. Analizowana zmiana wpływa, więc na skrócenie czasu do pierwszej i kolejnej oceny adekwatnej odpowiedzi na leczenie lekiem sekukinumab, a tym samym wpływa na skrócenie czasu leczenia pacjentów, u których nie uzyskano adekwatnej odpowiedzi na leczenie w ramach programu lekowego.</p>
<p>ŚWIADCZENIOBIORCY</p> <p>3. Adekwatna odpowiedź na leczenie:</p> <p>1) w przypadku postaci obwodowej ŁZS:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) wg zmodyfikowanych kryteriów PsARC: <ul style="list-style-type: none"> - po 3 miesiącach (± 14 dni) terapii inhibitorem TNF alfa lub po 4 miesiącach (± 14 dni) terapii sekukinumabem zmniejszenie o co najmniej 30% w stosunku do wartości sprzed leczenia łącznej liczby zajętych stawów i przyczepów ścięgniastych oraz zmniejszenie aktywności choroby wg skali Likerta o co najmniej jedną jednostkę, zarówno w ocenie chorego, jak i lekarza, - po 6 miesiącach (± 28 dni) terapii inhibitorem TNF alfa lub po 7 miesiącach (± 28 dni) terapii sekukinumabem osiągnięcie niskiej aktywności choroby definiowanej jako zmniejszenie o co najmniej 50% w stosunku do wartości sprzed leczenia łącznej liczby zajętych stawów i przyczepów ścięgniastych oraz aktywności choroby wg skali Likerta, zarówno w ocenie chorego, jak i lekarza, b) wg DAS 28 lub DAS: <ul style="list-style-type: none"> - po 3 miesiącach (± 14 dni) od pierwszego podania inhibitora TNF alfa lub po 4 miesiącach (± 14 dni) od pierwszego podania sekukinumabu uzyskanie co najmniej umiarkowanej aktywności choroby mierzonej wartością wskaźnika DAS 28 ≤ 5,1 albo DAS ≤ 3,7, - po 6 miesiącach (± 28 dni) od pierwszego podania inhibitora TNF alfa lub po 7 miesiącach (± 28 dni) od 	<p>ŚWIADCZENIOBIORCY</p> <p>3. Adekwatna odpowiedź na leczenie:</p> <p>1) w przypadku postaci obwodowej ŁZS:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) wg zmodyfikowanych kryteriów PsARC: <ul style="list-style-type: none"> - po 3 miesiącach (± 14 dni) terapii zmniejszenie o co najmniej 30% w stosunku do wartości sprzed leczenia łącznej liczby zajętych stawów i przyczepów ścięgniastych oraz zmniejszenie aktywności choroby wg skali Likerta o co najmniej jedną jednostkę, zarówno w ocenie chorego, jak i lekarza, - po 6 miesiącach (± 28 dni) terapii osiągnięcie niskiej aktywności choroby definiowanej jako zmniejszenie o co najmniej 50% w stosunku do wartości sprzed leczenia łącznej liczby zajętych stawów i przyczepów ścięgniastych oraz aktywności choroby wg skali Likerta, zarówno w ocenie chorego, jak i lekarza, b) wg DAS 28 lub DAS: <ul style="list-style-type: none"> - po 3 miesiącach (± 14 dni) od pierwszego podania uzyskanie co najmniej umiarkowanej aktywności choroby mierzonej wartością wskaźnika DAS 28 ≤ 5,1 albo DAS ≤ 3,7, - po 6 miesiącach (± 28 dni) od pierwszego podania uzyskanie co najmniej niskiej aktywności choroby mierzonej wartością wskaźnika DAS 28 ≤ 3,2 albo DAS ≤ 2,4; <p>2) w przypadku postaci osiowej ŁZS:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) po 3 miesiącach (± 14 dni) terapii zmniejszenie wartości 8 BASDAI ≥ 50% lub ≥ 2 jednostki a b zmniejszenie wartości ASDAS o 50% lub ≥ 1,1 jednostki w stosunku do wartości sprzed 	

Zapis aktualny	Zapis proponowany	Komentarz Agencji
<p>pierwszego podania sekukinumabu uzyskanie co najmniej niskiej aktywności choroby mierzonej wartością wskaźnika DAS $28 \leq 3,2$ a bo $DAS \leq 2,4$;</p> <p>2) w przypadku postaci osiowej ŁZS:</p> <p>a) po 3 miesiącach (± 14 dni) terapii inhibitorem TNF alfa lub po 4 miesiącach (± 14 dni) terapii sekukinumabem zmniejszenie wartości BASDAI $\geq 50\%$ lub ≥ 2 jednostki albo zmniejszenie wartości ASDAS o 50% lub $\geq 1,1$ jednostki w stosunku do wartości sprzed leczenia,</p> <p>b) po 6 miesiącach (± 28 dni) terapii inhibitorem TNF alfa lub po 7 miesiącach (± 28 dni) terapii sekukinumabem uzyskanie niskiej aktywności choroby mierzonej wartością BASDAI < 3 albo ASDAS $< 1,3$.</p>	<p>leczenia, po 6 miesiącach (± 28 dni) terapii uzyskanie niskiej aktywności choroby mierzonej wartością BASDAI < 3 albo ASDAS $< 1,3$.</p>	
<p style="text-align: center;">ŚWIADCZENIOBIORCY</p> <p>6. Czas leczenia w programie:</p> <p>5) Lekarz prowadzący może zwrócić się do Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych o wyrażenie zgody na kontynuację leczenia daną substancją czynną w uzasadnionych sytuacjach klinicznych w przypadku nieuzyskania przez chorego niskiej aktywności choroby zgodnie z pkt 3 ppkt 1 dla postaci obwodowej oraz pkt 3 ppkt 2 dla postaci osiowej po 6 miesiącach terapii inhibitorem TNF alfa lub 7 miesiącach terapii sekukinumabem, szczególnie u pacjentów z wyjściową bardzo dużą aktywnością choroby i/lub występowaniem czynników złej prognozy. Bez zgody Zespołu Koordynacyjnego dalsze leczenie daną substancją czynną w przypadku braku uzyskania niskiej aktywności choroby po 6 miesiącach terapii inhibitorem TNF alfa lub 7 miesiącach terapii sekukinumabem nie jest możliwe.</p>	<p style="text-align: center;">ŚWIADCZENIOBIORCY</p> <p>6. Czas leczenia w programie:</p> <p>5) Lekarz prowadzący może zwrócić się do Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych o wyrażenie zgody na kontynuację leczenia daną substancją czynną w uzasadnionych sytuacjach klinicznych w przypadku nieuzyskania przez chorego niskiej aktywności choroby zgodnie z pkt 3 ppkt 1 dla postaci obwodowej oraz pkt 3 ppkt 2 dla postaci osiowej po 6 miesiącach terapii, szczególnie u pacjentów z wyjściową bardzo dużą aktywnością choroby lub występowaniem czynników złej prognozy. Dalsze leczenie w programie nie jest możliwe bez uzyskania zgody Zespołu Koordynacyjnego w przypadku braku uzyskania niskiej aktywności choroby po 6 miesiącach terapii w ramach programu.</p>	

3. Charakterystyka Produktu Leczniczego

Zgodnie z ChPL Cosentyx we wszystkich wskazaniach refundacyjnych (m.in. łuszczykowe zapalenie stawów i łuszczyca plackowata) dostępne dane wskazują, że odpowiedź kliniczną zazwyczaj uzyskuje się w ciągu 16 tygodni leczenia. ChPL wskazuje również, iż należy rozważyć przerwanie leczenia u pacjentów, którzy nie wykazują odpowiedzi do 16. tygodnia terapii. Niektórzy pacjenci z odpowiedzią częściową na początku leczenia mogą później wykazywać poprawę w miarę kontynuowania terapii po upływie 16 tygodni.

4. Opinie ekspertów

W ramach prac nad analizami weryfikacyjnymi dla leków Taltz i Xeljanz zwrócono się do ekspertów klinicznych z prośbą o wskazanie zasadności przeprowadzenia oceny adekwatnej odpowiedzi na leczenie sekukinumabem po 3 miesiącach terapii (12 tyg.).

Zdaniem prof. dr hab. Joanny Narbutt (Konsultant Krajowy w dziedzinie Dermatologii i Wenerologii) powyższa zmiana jest zasadna, gdyż pozwala na ujednoczenie zapisów programu.

Prof. Witold Tlustochowicz (Kierownik Kliniki Chorób Wewnętrznych i Reumatologii) wskazał, iż *leki biologiczne* (np.: adalimumab, sekukinumab), *cechuje szybsze działanie w porównaniu z klasycznymi LMPCh* (leki modyfikujące przebieg choroby). Ekspert zaznaczył również, iż nie widzi uzasadnienia dla przeprowadzania oceny skuteczności sekukinumabu po 4 miesiącach, tzn. innego czasu niż dla pozostałych leków w programie. *Nie jest to także przewidziane w rekomendacjach leczenia choroby opierających się o leczenie do celu (treat to target strategy).*

Prof. Eugeniusz Kucharz (Konsultant Wojewódzki w dziedzinie Reumatologii) podkreślił, iż *dla większości leków biologicznych stosowanych u chorych na ŁZS pierwsza ocena przypada po 3 miesiącach. Wydaje się, że ujednoczenie tego terminu również dla (...) sekukinumabu ułatwiłoby proces organizacji leczenia. Dane naukowe wskazują, że (...) leki ujawniają działalność dość szybko i po trzech miesiącach można je ocenić.*

Zdaniem prof. Marzeny Olesińskiej (Konsultant Wojewódzki w dziedzinie Reumatologii) *brak jest jednoznacznych danych oceniających czy przesunięcie oceny o 4 tygodnie wcześniej mogłoby wiązać się z uzyskaniem przez pacjentów innych wyników. Jednak wg zaleceń EULAR dotyczących postępowania terapeutycznego w ŁZS z 2015 r. ocenę skuteczności leczenia należy przeprowadzić po 3-6 miesiącach leczenia. Na podstawie doświadczenia własnego w ocenie odpowiedzi na leczenie (i znając chorego) jesteśmy w stanie stwierdzić:*

- *po 12 tygodniach – czy wystąpiła poprawa,*
- *po 24 tygodniach – czy wystąpiła niska aktywność/ remisja choroby.*

Obecny program lekowy dotyczący sześciu innych leków biologicznych zaleca ocenę po 3-6 miesiącach leczenia, z tolerancją daty oceny aktywności +/- 14 dni (max 28 dni – jeśli np. infekcja). Aby nie wprowadzać zamieszania, zalecam pozostawienie oceny aktywności jak dotychczas (po 12 i 24 tygodniach; czyli po 3 i 6 miesiącach), co jest zgodne z zaleceniami europejskimi EULAR.

5. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej dotyczących omawianego problemu:

- Guidelines International Network, (<http://www.g-i-n.net/>);
- National Institute for Health and Care Excellence, (<http://guidance.nice.org.uk/CG>);
- National Guideline Clearinghouse, (www.guideline.gov);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network, (<http://www.sign.ac.uk/guidelines/index.html>);
- Medscape, (<http://emedicine.medscape.com/>);
- National Health and Medical Research Council, (<https://www.nhmrc.gov.au/>);
- Prescrire International, (<http://english.prescrire.org/en>);
- Belgian Health Care Knowledge Centre, (<https://kce.fgov.be/>);
- New Zealand Guidelines Group, (www.nzgg.org.nz/search);
- Trip, (<https://www.tripdatabase.com/>);
- Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), (www.ahrq.gov);
- Strony polskich i zagranicznych towarzystw naukowych, obejmujących swoją działalnością wnioskowane wskazanie:
 - Polskie Towarzystwo Dermatologiczne, PTD (www.ptderm.pl);
 - Polskie Towarzystwo Reumatologiczne, PTR (<http://www.reumatologia.ptr.net.pl/>);
 - National Psoriasis Foundation, NPF (www.psoriasis.org);
 - American College of Rheumatology, ACR (<https://www.rheumatology.org/>);
 - European League Against Rheumatism, EULAR (<http://eular.org>);
 - International Psoriasis Council, IPC (www.psoriasis-council.org);
 - Google.com.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 12 lipca 2019 r.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych odnośnie proponowanych zmian w programie lekowym B.35 „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L40.5, M07.1, M07.2, M07.3)” przedstawiono w tabeli poniżej.

W odnalezionych rekomendacjach NICE 2017 odnoszących się do terapii ŁZS prowadzonej z zastosowaniem m.in. sekukinumabu wskazano, iż skuteczność leczenia należy ocenić po 16 tygodniach od rozpoczęcia terapii. Natomiast w europejskich wytycznych EULAR z 2015 r., które nie odnoszą się do poszczególnych terapii zalecono monitorowanie w okresie od 1 miesiąca do 3 miesięcy.

Nie odnaleziono informacji dotyczących zalecanego czasu monitorowania leczenia lekami biologicznymi w polskich wytycznych PTD z 2014 i 2018 r.

Tabela 3. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>NICE 2017 (Wielka Brytania) Konflikt interesów: brak <u>Źródło finansowania:</u> środki własne</p>	<p><i>Certolizumab pegol i sekukinumab w leczeniu aktywnego łuszczycowego zapalenia stawów po niewystarczającej odpowiedzi na leczenie lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Odpowiedź na leczenie sekukinumabem należy ocenić po 16 tygodniach terapii. Kontynuacja leczenia może być prowadzona jedynie w przypadku istnienia dowodów na skuteczność, zdefiniowanych jako poprawa w przynajmniej dwóch z 4 kryteriów Psoriatic Arthritis Response.
<p>EULAR 2015 (Europa) Autorzy zadeklarowali potencjalny konflikt interesów <u>Źródło finansowania:</u> środki własne</p>	<p><i>Leczenie farmakologiczne łuszczycowego zapalenia stawów</i></p> <p>Sugeruje się monitorowanie chorych z aktywnym ŁZS co 1–3 miesiące. Nie ma pewności co do najlepszej metody monitorowania aktywności ŁZS. Zalecany zestaw wskaźników (Core Set) dla ŁZS obejmuje ocenę stawów obwodowych, bólu, ogólnego stanu pacjenta, stanu czynnościowego, jakości życia, zmęczenia i wskaźników ostrej fazy. W każdym przypadku należy wykorzystywać zwalidowane wskaźniki ilościowe.</p>

6. Dowody naukowe

W celu identyfikacji badań pierwotnych, które pozwoliłyby na określenie optymalnego czasu oceny adekwatnej odpowiedzi na leczenie sekukinumabem w dniu 15.07.2019 r. przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie w bazie Medline.

Podczas wyszukiwania wykorzystano kwerendy dotyczące ocenianej interwencji i populacji. Wyszukiwanie ograniczono do badań klinicznych. Selekcji abstraktów dokonało dwóch analityków. W przypadku niezgodności wątpliwości rozstrzygano z udziałem trzeciego analityka.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 5 badań klinicznych dotyczących stosowania sekukinumabu w populacji pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów (FUTURE 1, 2, 3, 4, 5).

W odnalezionych badaniach ocenę odpowiedzi na leczenie przeprowadzano najwcześniej w 16 tygodniu leczenia.

Tabela 4. Badania kliniczne sekukinumabu we wskazaniu łuszczycowe zapalenie stawów

Badanie	Interwencja	Czas oceny odpowiedzi na leczenie
FUTURE 1	Sekukinumab 150 mg Sekukinumab 75 mg Placebo	Odpowiedź oceniano w 24 i 52 tygodniu. Niemniej w 16 tyg. terapii pacjenci pozostających na placebo, u których nie uzyskano odpowiedzi (<20% poprawa w zakresie obrzęku i bólu stawów od stanu początkowego) rozpoczęli terapię sekukinumabem.
FUTURE 2	Sekukinumab 300 mg Sekukinumab 150 mg Sekukinumab 75 mg Placebo	Odpowiedź oceniano w 16, 24, 52 i 104 tygodniu.
FUTURE 3	Leki podawane za pomocą podajnika automatycznego: Sekukinumab 300 mg Sekukinumab 150 mg Sekukinumab 75 mg Placebo	Odpowiedź na leczenie oceniano w 24 i 52 tygodniu. W 16 tyg. terapii pacjenci pozostający na terapii placebo, u których nie uzyskano odpowiedzi (<20% poprawa w zakresie obrzęku i bólu stawów od stanu początkowego) rozpoczęli terapię sekukinumabem w dawce 300 lub 150 mg. Pacjenci, którzy odpowiedzieli na terapię placebo zostali włączeni do grup stosujących sekukinumab w 20 i 24 tygodniu badania.
FUTURE 4	Sekukinumab 150 mg Sekukinumab 150 mg z dawką wysycającą Sekukinumab 75 mg Placebo	Odpowiedź na leczenie oceniano w 16, 52 i 104 tygodniu. W 16 tyg. terapii pacjenci pozostający na terapii placebo, u których nie uzyskano odpowiedzi (<20% poprawa w zakresie obrzęku i bólu stawów od stanu początkowego) rozpoczęli terapię sekukinumabem. Pacjenci, którzy odpowiedzieli na terapię placebo zostali włączeni do grup stosujących sekukinumab w 24 tygodniu badania.
FUTURE 5	Sekukinumab 300 mg z dawką wysycającą Sekukinumab 150 mg z dawką wysycającą Sekukinumab 150 mg bez dawki wysycającej Placebo	Odpowiedź na leczenie oceniano w 16 i 24 tygodniu.

7. Wpływ na wydatki płatnika publicznego

Lek sekukinumab w analizowanym wskazaniu refundowany jest od listopada 2018 r. Krótki okres jego refundacji nie pozwala na pozyskanie wiarygodnych danych odnośnie ceny efektywnej, a także liczebności populacji, w której jest stosowany. Nie ma również możliwości stwierdzenia jaka jest populacja chorych, którzy przegrali jego stosowanie po pierwszej i kolejnej wizycie monitorującej. W związku z powyższym oraz biorąc pod uwagę fakt, iż proponowane zmiany programu lekowego mogą wpływać na skrócenie czasu leczenia sekukinumabem o 1 miesiąc w niniejszym opracowaniu przedstawiono oszacowanie miesięcznego kosztu leczenia 1 pacjenta.

Biorąc pod uwagę, że cena hurtowa brutto leku Cosentyx widniejąca na Obwieszczeniu MZ znacznie odbiega od ceny efektywnej tego leku określonej na podstawie danych DGL, a także krótki okres sprawozdawczości DGL w tym zakresie, efektywną cenę hurtową brutto sekukinumabu refundowanego w ramach programu lekowego B.35 oszacowano jako średnią ważoną cen z przetargów przeprowadzonych w 3 szpitalach w latach 2018 – 2019. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Cena sekukinumabu na podstawie cen z przetargów przeprowadzonych w 3 szpitalach w latach 2018 – 2019

Szpital	Rok	Łączna kwota zamówienia brutto (PLN)	Liczba opakowań (szt.)	CHB* za opakowanie (PLN)
Narodowy Instytut Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji im. Prof. Dr Hab. Med. Eleonory Reichert w Warszawie	2018	865 259,17	230	3 762,00
Pomorskie Centrum Reumatologiczne im. Dr Jadwigi Titz-Kosko w Sopocie		1 015 739,00	270	3 762,00
Wielkopolski Ośrodek Reumatologiczny w Śremie Samodzielny Publiczny Specjalistyczny Zespół Opieki Zdrowotnej	2019	1 143 633,77	304	3 761,95
Razem – średnia ważona liczbą opakowań				3 761,98

*efektywna

CHB – cena hurtowa brutto

Zużycie zasobów w postaci częstotliwości podawania leku wyznaczono w oparciu o zapisy programu lekowego i Charakterystykę Produktu Leczniczego Cosentyx.

Dawkowanie:

- pacjenci z ŁZS i łuszczycą plackowatą lub z niewystarczającą odpowiedzią na leki anty-TNF- α – 300 mg w tygodniu 0, 1, 2, 3, 4, a następnie co miesiąc;
- pozostali pacjenci – 150 mg w tygodniu 0, 1, 2, 3, 4, a następnie co miesiąc (dawkę można zwiększyć do 300 mg).

Zgodnie z proponowaną zmianą programu lekowego terapia pacjentów nieodpowiadających na leczenie uległaby skróceniu o 1 miesiąc tj. zakończenie terapii następowałoby po 12 tygodniach nie zaś po 16 tygodniach lub po 24, a nie po 28 tygodniach, a więc pacjenci otrzymaliby o 1 dawkę leku mniej. W przypadku pacjentów z ŁZS i łuszczycą plackowatą lub niewystarczającą odpowiedzią na leki anty-TNF- α dawka ta wyniosłaby 300 mg, natomiast w przypadku pozostałych pacjentów 150 mg. Biorąc pod uwagę fakt, iż opakowanie leku Cosentyx zawiera 2 ampułko-strzykawkę zawierające po 150 mg/ml u części pacjentów (stosujących dawkę 300 mg) nie zostanie wykorzystane jedno opakowanie leku, natomiast u części (stosujących dawkę 150 mg) 0,5 opakowania.

Tabela 6. Oszczędności NFZ wynikające ze skrócenia czasu do oceny adekwatnej odpowiedzi na leczenie o 1 miesiąc

Dawka	Liczba opakowań leku Cosentyx (szt.)	CHB* (PLN)
300 mg	1	3 761,98

Dawka	Liczba opakowań leku Cosentyx (szt.)	CHB* (PLN)
150 mg	0,5	1 880,99

*efektywna

CHB – cena hurtowa brutto

Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują, iż skrócenie czasu terapii sekukinumabem o 1 miesiąc u 1 pacjenta wiąże się z oszczędnościami w wysokości od 1 880,99 PLN brutto do 3 761,98 PLN brutto.

Ograniczenie analizy stanowi brak możliwości oszacowania populacji pacjentów, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie, a tym samym nie jest możliwe oszacowanie kwoty oszczędności uzyskiwanych przez NFZ w wyniku skrócenia czasu do oceny adekwatnej odpowiedzi na leczenie u wszystkich pacjentów stosujących terapię sekukinumabem.

8. Podsumowanie

Ministerstwo Zdrowia zaproponowało wprowadzenie zmian w programie lekowym B.35 „Leczenie łuszczykowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L40.5, M07.1, M07.2, M07.3)”, polegających na zmianie czasu monitorowania, a tym samym zmiany czasu oceny adekwatnej odpowiedzi na leczenie na 3 i 6 miesięcy (z 4 i 7 miesięcy) u pacjentów leczonych substancją czynną: sekukinumab. Proponowane zmiany mają na celu ujednoczenie czasu monitorowania terapii, tj. czasu przeprowadzenia oceny adekwatnej odpowiedzi na leczenie lekami refundowanymi w ramach analizowanego programu lekowego. Nadmienić należy, iż lek sekukinumab refundowany jest również w ramach programu lekowego B.47 „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczyki plackowatej (ICD-10 L.40.0)”, zgodnie z którym terapię sekukinumabem należy przerwać w przypadku nie uzyskania adekwatnej odpowiedzi na leczenie po 16 i 28 tygodniach (4 i 7 mies.) od podania pierwszej dawki. Ministerstwo Zdrowia nie zaproponowało adekwatnej zmiany w tym programie.

Poniżej zaprezentowano tabelę podsumowującą dane poddane analizie w celu oceny zasadności wprowadzenia proponowanych zmian w programie lekowym łuszczykowego zapalenia stawów.

Tabela 7. Podsumowanie danych analizowanych w celu oceny zasadności wprowadzenia zmian w PL

Proponowana zmiana	ChPL	Opinie ekspertów	Rekomendacje kliniczne	Dowody naukowe
Skrócenie czasu monitorowania w programie lekowym B.35 z 4 i 7 mies. na 3 i 6 mies.	- 4 mies.	+ Zasadność ujednoczenia czasu monitorowania w programie lekowym	+/- EULAR – wytyczne ogólne co 1-3 miesiące NICE – wytyczne dla sekukinumabu po 16 tyg.	- W badaniach FUTURE dot. sekukinumabu ocenę odpowiedzi na leczenie przeprowadzano najwcześniej po 16 tyg.

Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego została uproszczona i ograniczono ją jedynie do przedstawienia kosztów NFZ związanych z wprowadzeniem proponowanych zmian w przeliczeniu na 1 pacjenta. Powyższe podejście uzasadnione jest faktem, iż lek Cosentyx (sekukinumab) refundowany jest w ramach programu lekowego B.35 od 9 miesięcy, a tym samym nie ma możliwości określenia wiarygodnej liczebności populacji, w której lek będzie stosowany oraz odsetka chorych, którzy będą przerywali leczenie po pierwszej i kolejnej wizycie monitorującej. Zgodnie z proponowaną zmianą programu lekowego terapia pacjentów nieodpowiadających na leczenie uległaby skróceniu o 1 miesiąc tj. zakończenie terapii następowaloby po 12 tygodniach nie zaś po 16 tygodniach lub po 24, a nie po 28 tygodniach. Ze względu na fakt, iż lek podaje się co miesiąc, pacjenci otrzymaliby o 1 dawkę leku mniej. W zależności od przyjętego dawkowania (300 mg lub 150 mg) skrócenie czasu terapii sekukinumabem o 1 miesiąc u 1 pacjenta wiąże się z oszczędnościami dla płatnika publicznego w wysokości od 1 880,99 PLN brutto do 3 761,98 PLN brutto.

9. Piśmiennictwo

Rekomendacje kliniczne	
EULAR 2015	Gossec L et al. 2015. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. <i>Ann Rheum Dis</i> 2016;75:499–510.
NICE 2017	Certolizumab pegol and secukinumab for treating active psoriatic arthritis after inadequate response to DMARDs, Technology appraisal guidance, 24 may 2017, www.nice.org.uk/guidance/ta445
Badania kliniczne	
FUTURE 1	Kavanaugh A, McInnes IB, Mease PJ, Hall S, Chinoy H, Kivitz AJ, Wang Z, Mpfu S Efficacy of Subcutaneous Secukinumab in Patients with Active Psoriatic Arthritis Stratified by Prior Tumor Necrosis Factor Inhibitor Use: Results from the Randomized Placebo-controlled FUTURE 2 Study. <i>J. Rheumatol</i> 2016. DOI: 10.3899/jrheum.160275.
FUTURE 2	McInnes I, Mease P, Ritchlin C, et al., Secukinumab sustains improvement in signs and symptoms of psoriatic arthritis: 2 year results from the phase 3 FUTURE 2 study, <i>Rheumatology</i> 2017;56:1993–2003
FUTURE 3	Nash P, Mease P, McInnes I, et al., Efficacy and safety of secukinumab administration by autoinjector in patients with psoriatic arthritis: results from a randomized, placebo-controlled trial (FUTURE 3), <i>Arthritis Research & Therapy</i> (2018) 20:47
FUTURE 4	Kivitz A, Nash P, Tahir H, et al., Efficacy and Safety of Subcutaneous Secukinumab 150mg with or Without Loading Regimen in Psoriatic Arthritis: Results from the FUTURE 4 Study, <i>Rheumatol Ther</i> , 2019
FUTURE 5	Mease P, van der Heijde D, Landewe R, et.al, Secukinumab improves active psoriatic arthritis symptoms and inhibits radiographic progression: primary results from the randomised, double-blind, phase III FUTURE 5 study, <i>Ann Rheum Dis</i> , 2018;77:890–897.
Pozostałe publikacje	
ChPL Cosentyx	Charakterystyka Produktu Leczniczego Cosentyx