

Instytut Arcana a Certara Company
ul. Kuklińskiego 17
30-720 Kraków
Tel/Fax. +48 12 26 36 038
www.inar.pl

Uzupełnienie do raportu HTA dla
produktu leczniczego Cosentyx[®]
(sekukinumab) w ramach
programu lekowego: „Leczenie
aktywnej postaci reumatoidalnego
zapalenia stawów i młodzieńczego
idiopatycznego zapalenia stawów
(ICD-10: M05, M06, M08)”
w odpowiedzi na uwagi AOTMiT
zawarte w piśmie
OT.4231.63.2022.MR.14

Kraków, marzec 2023

UWAGI ZAWARTE W PIŚMIE OT.4231.63.2022.MR.14 I ODPOWIEDZI INSTYTUTU ARCANA (INAR)

Ad. I.1.

UWAGA AOTMIT:

Uwaga do całości analiz:

1. *Przedłożone analizy nie odpowiadają w pełni aktualnym zapisom uzgodnionego programu lekowego (UPL).*

Wyjaśnienie: W toku uzgadniania treści programu lekowego w kryteriach kwalifikacji dodano zapisy dot. aktywnego zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych i przeciwwskazań do terapii konwencjonalnej, w związku z czym analizy nie spełniają wymagań określonych w: § 4 ust. 1-3 Rozporządzenia, § 5 ust. 1-12 Rozporządzenia, § 6 ust. 1-6 Rozporządzenia.

ODPOWIEDŹ INAR:

Przedstawiono wyjaśnienie dotyczące dodania zapisu dot. aktywnego zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych i przeciwwskazań do terapii konwencjonalnej w uzgodnionym programie lekowym.

Zgodnie z Międzynarodową Ligą Towarzystw Reumatologicznych (ILAR) wyróżnia się sześć typów klinicznych poszczególnych typów MIZS (analiza problemu decyzyjnego, rozdz. 2.5, str.16-17). Zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych stanowi jeden z objawów zawartych w definicji:

- młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów (MŁZS),
- zapalenia stawów z zapaleniem przyczepów ścięgien (ERA).

W analizach rozważano pacjentów z MŁZS oraz ERA. A zatem dodany do programu lekowego zapis **nie zmienia wskazania, a jedynie doprecyzowuje charakterystykę objawów docelowego pacjenta.**

W badaniu klinicznym JUNIPERA jednym z kryteriów włączenia jest potwierdzone rozpoznanie zapalenia stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych (ERA) lub młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów (MŁZS) zgodnie z kryteriami ILAR, które w swojej definicji zawierają objaw jakim jest zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych.

Biorąc pod uwagę powyższe, zapisy dodane w toku uzgadniania treści programu lekowego nie wpływają na wnioski płynące z analiz. Tym samym **przedłożone analizy odpowiadają** aktualnym zapisom uzgodnionego programu lekowego.

Ad. I.2.

UWAGA AOTMIT:

2. *Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych (§ 2 Rozporządzenia).*

Wyjaśnienie: W analizach posiłkowano się nieaktualnymi na dzień złożenia wniosku danymi NFZ. Na dzień złożenia wniosku refundacyjnego dostępna była Uchwała Rady NFZ Nr 12/2022/IV z 01.07.2022 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za I kwartał 2022 r.

Agencja zwraca się z prośbą, aby w analizach uwzględnić aktualne na dzień złożenia uzupełnień dane NFZ oraz Obwieszczenie MZ.

ODPOWIEDŹ INAR:

Przedstawiono wyjaśnienie dotyczące nieuwzględnienia Uchwały Rady NFZ Nr 12/2022/IV z 01.07.2022 r.

W analizie wpływu na budżet (BIA) wykorzystano najbardziej aktualne dane NFZ dotyczące liczby osób aktywnie leczonych w ramach programów lekowych B.47, B.35, B.36, B.82 dla pełnego roku (2021 r.) pozyskane z Uchwały Rady NFZ Nr 3/2022/IV. Wskazywana przez Agencję Uchwała Rady NFZ Nr 12/2022/IV z 01.07.2022 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za I kwartał 2022 r. nie zawiera załącznika IV.3.2 o liczbie pacjentów w ww. programach. W związku z powyższym analizy nie wymagają aktualizacji w przedmiotowym zakresie.

Zgodnie z Rozporządzeniem MZ o MW (§2 Rozporządzenia) „*Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposoby finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych (...)*”. Przedstawione w analizach dane NFZ oraz Obwieszczenie MZ na dzień złożenia wniosku były aktualne. Na prośbę Agencji w analizach uwzględniono jednak aktualne na dzień uzupełnień (2.03.2023 r.) dane NFZ oraz Obwieszczenie MZ (Załącznik 1.2).

Ad. II.1.

UWAGA AOTMIT:

W ramach analizy klinicznej (AKL):

1. *AKL zawiera opis problemu zdrowotnego uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku (§ 4 ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia).*

Wyjaśnienie: Opis problemu zdrowotnego zawarty w analizach nie uwzględnia współczynników rozpowszechnienia (chorobowości) stanu klinicznego wskazanego we wniosku.

ODPOWIEDŹ INAR:

Przedstawiono wyjaśnienie dotyczące przeglądu dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych oraz dokonano stosownych uzupełnień w ramach niniejszego pisma (Załącznik 1.1).

Opis problemu zdrowotnego, z uwzględnieniem współczynników rozpowszechnienia (chorobowości) stanu klinicznego wskazanego we wniosku, znajduje się w analizie problemu decyzyjnego (APD) stanowiącej załącznik do Analizy klinicznej (AKL) (APD, rozdział 2.7, str. 20-21). Ponadto, w APD wskazano, że: „*Szczegółowe informacje znajdują się w kalkulatorze dołączonym do analizy wpływu na budżet*”.

Zgodnie z uwagą Agencji w załączniku niniejszego pisma przedstawiono przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych (chorobowości) stanu klinicznego wskazanego we wniosku (Załączniku 1.1).

Ad. II.2.

UWAGA AOTMIT:

2. *Przegląd, o którym mowa w ust. 1 pkt 3, nie zawiera zestawienia wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w ust. 1 pkt 4 lit. c, w postaci tabelarycznej (§4 ust. 3 pkt 6 Rozporządzenia).*

Wyjaśnienie: W ramach AKL Wnioskodawcy wskazano, że „W przypadku sekukinumabu dane przedstawiono zbiorczo dla fazy wstępnej open-label (12 tyg.), podczas której wszyscy pacjenci otrzymywali sekukinumab, dla fazy double-blind (12-104 tyg.) oraz dla ostatniej fazy open label. W przypadku placebo przedstawiono wyniki dla fazy double-blind.”, jednakże na portalu clinicaltrials.gov przedstawiono informacje, że dane nt. bezpieczeństwa dla placebo pochodzą z wszystkich trzech faz badania. W kontekście powyższego należy ponownie rozpatrzyć możliwość przeprowadzenia analizy statystycznej punktów końcowych związanych z bezpieczeństwem zgodnie z opisem metodyki oceny bezpieczeństwa leczenia wskazanej w rozdziale 2.1 AKL Wnioskodawcy.

ODPOWIEDŹ INAR:

Przedstawiono wyjaśnienie dotyczące możliwości przeprowadzenia analizy statystycznej punktów końcowych związanych z bezpieczeństwem.

Zgodnie z danymi na stronie *ClinicalTrials.gov* dane na temat bezpieczeństwa dla placebo pochodzą z wszystkich trzech faz badania. Jednakże w grupie placebo uwzględniono również zdarzenia niepożądane, które wystąpiły podczas stosowania sekukinumabu z fazy wstępnej *open-label* (TP1) oraz w ostatniej fazie *open-label* (TP3): „Includes all participants who received placebo, i.e. were randomized to Placebo in TP2. In this arm, AEs are reported for all three treatment periods (TP1, TP2 and TP3) combined, i.e. also including AEs that occurred when treated with AIN457 in TP1 or TP3”.

Biorąc pod uwagę powyższe nie jest zasadne przeprowadzenie obliczeń statystycznych pomiędzy grupą otrzymującą sekukinumab a grupą otrzymującą placebo, ponieważ nie będą one pokazywać różnic pomiędzy interwencją a komparatorem.

Ad. II.3.

UWAGA AOTMiT:

3. *Analiza kliniczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwsze, art. 25a pkt 14 lit. a i art. 26 pkt 2 lit. h ustawy, nie zawiera opisu technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania (§4 ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia).*

Wyjaśnienie: W ramach analizy problemu decyzyjnego nie przedstawiono opisu leków biologicznych, które są stosowane w Polsce w ocenianym wskazaniu (zgodnie z wynikami ankiety Wnioskodawcy przeprowadzonej wśród ekspertów klinicznych).

ODPOWIEDŹ INAR:

Przedstawiono wyjaśnienie dotyczące opisu leków biologicznych, które są stosowane w Polsce w ocenianym wskazaniu.

Analiza problemu decyzyjnego (APD) uwzględnia opis wybranych do raportu HTA komparatorów (technologii alternatywnych), czyli leków modyfikujących przebieg choroby tj. metotreksat, sulfasalazyna oraz cyklosporyna (APD, rozdział 4.2 str. 47-50).

Wskazane przez analityków AOTMiT leki biologiczne zostały przedstawione w APD jako interwencje zalecane w wytycznych klinicznych i zarejestrowane w Polsce (ich opis znajduje się na str. 45). Leki te nie mogą być uznane za prawidłowe komparatory dla sekukinumabu, gdyż populacja docelowa (ERA, MŁZS) nie jest tożsama z populacją chorych, którzy kwalifikują się obecnie do terapii lekami biologicznymi w ramach obowiązującego programu lekowego B.33.

Eksperci podkreślają, że aktualny program lekowy B.33 nie zawiera refundowanych opcji terapeutycznych dla postaci ERA i MŁZS. Stosowanie leków biologicznych nie jest standardową, istniejącą praktyką kliniczną wśród omawianych chorych. Uzasadnienie wyboru komparatora zostało szerzej przedstawione w APD (rozdział 4.1, str. 43-47).

Ad. II.4.

UWAGA AOTMiT:

4. *Przegląd, o którym mowa w ust. 1 pkt 3, nie zawiera porównania z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych – z innymi technologiami opcjonalnymi (§4 ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia).*

Wyjaśnienie: Przeprowadzony w ramach analizy klinicznej przegląd nie zawiera porównania z lekami biologicznymi, które są stosowane w Polsce w ocenianym wskazaniu (zgodnie z wynikami ankiety Wnioskodawcy przeprowadzonej wśród ekspertów klinicznych u 31% pacjentów z ERA i 34% pacjentów z MŁZS).

ODPOWIEDŹ INAR:

Przedstawiono wyjaśnienie dotyczące nieuwzględnienia porównania z lekami biologicznymi, które są stosowane w Polsce w ocenianym wskazaniu.

Zgodnie z Rozporządzeniem (§4 ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia) porównanie z nierefundowanymi technologiami opcjonalnymi należy przeprowadzić w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych. W tym przypadku zapis ten nie ma zastosowania, gdyż istnieją refundowane technologie medyczne możliwe do zastosowania w rozważanym wskazaniu, czyli konwencjonalne leki modyfikujące przebieg choroby (cDMARDs). Leki biologiczne nie powinny zostać uznane za prawidłowe komparatory dla sekukinumabu, z uwagi na ich brak refundacji w ocenianym wskazaniu (ERA, MŁZS). Pacjenci z MIZS postaci ERA i MŁZS po otrzymaniu indywidualnej zgody mogą otrzymać leczenie biologiczne, nie jest to jednak standardowa praktyka kliniczna. A zatem nie ma podstaw, aby w ramach analizy klinicznej (AKL) przeprowadzać dodatkowe porównania.

Wychodząc naprzeciw oczekiwaniom Agencji zweryfikowano możliwość przeprowadzenia porównania skuteczności i bezpieczeństwa sekukinumabu z etanerceptem (ETA) i adalimumabem (ADA) w populacji wnioskowanej (odstąpiono od takiej weryfikacji w przypadku tofacytynibu ze względu na jego znikome zastosowanie w praktyce klinicznej). W wyniku przeglądu dostępnej literatury (w bazach Medline, Embase, Cochrane Library, rejestry badań klinicznych: clinicaltrials.gov i EU Clinical Trials Register) zidentyfikowano następujące badania:

- dla adalimumabu: *Burgos-Vargas 2015* – badanie RCT, ADA vs PL w ERA;
- dla etanerceptu: *REMINDER (Horneff 2015)* – badanie RCT, ETA vs PL w ERA; *CLIPPER i CLIPPER 2 (Constantin 2016, Foeldevari 2019)* – badanie *single-arm* w ERA i MŁZS.

W celu weryfikacji potencjalnych heterogeniczności względem badania *JUNIPERA* dla sekukinumabu przeanalizowano metodologię pod kątem projektu badania, punktów końcowych, okresu obserwacji, a także charakterystyki wyjściowej pacjentów włączonych do w/w badań. Zestawienie przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 1. Zestawienie heterogeniczności badań dla ADA i ETA względem badania *JUNIPERA* dla SEK

Badanie	Heterogeniczności
ADA: <i>Burgos-Vargas 2015</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Heterogeniczność kliniczna: tylko ERA; wcześniej zastosowane leczenie (metotreksat: ~40% w <i>Burgos-Vargas 2015</i> vs ~70% w <i>JUNIPERA</i>); liczba przyczepów ścięgniętych objętych zapaleniem w momencie kwalifikacji pacjentów do badania (~4,5 vs 3) ▪ Heterogeniczność metodologiczna: brak możliwości powiązania pomiędzy badaniami wyników dla wskaźników odpowiedzi ACR w MIZS w 12. tygodniu; niewielka liczba punktów końcowych zbieżnych z badaniem <i>JUNIPERA</i>
ETA: <i>REMINDER</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Heterogeniczność kliniczna: tylko ERA; liczba przyczepów ścięgniętych objętych zapaleniem w momencie kwalifikacji pacjentów do badania (~2 vs 3) ▪ Heterogeniczność metodologiczna: różnice w projekcie pierwszej fazy leczenia poprzedzającej ocenę odpowiedzi ACR 30; bardzo ograniczony zakres punktów końcowych zbieżnych w definicji i sposobie prezentacji wyników z punktami końcowymi w próbie <i>JUNIPERA</i> (tylko odpowiedź na leczenie zgodna z kryteriami ARC)
ETA: <i>CLIPPER i CLIPPER-2</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Heterogeniczność kliniczna: wcześniej zastosowane leczenie (metotreksat: ~50% w <i>CLIPPER</i> vs ~70% w <i>JUNIPERA</i>) ▪ Heterogeniczność metodologiczna: badanie jednoramienne; brak zbieżnych punktów końcowych z badaniem <i>JUNIPERA</i> w zakresie oceny profilu bezpieczeństwa

Nie zidentyfikowano badań RCT dla leków biologicznych (ETA i ADA) stosowanych w leczeniu MŁZS. W przypadku ERA z uwagi na zidentyfikowane heterogeniczności dotyczące metodologii badań (projekt badania, kryteria kwalifikacji, a także czas oceny punktów końcowych) przeprowadzenie wiarygodnej analizy pośredniej nie jest możliwe, a jakościowe zestawienie wyników (*naïve comparison*) dla porównań SEK vs inne leki biologiczne, w oparciu o dostępne badania RCT oraz *single-arm*, może prowadzić do błędnego wnioskowania.

Biorąc pod uwagę brak refundacji leków biologicznych oraz znaczne ograniczenia istniejących dowodów klinicznych dla ADA i ETA odstąpiono od przeprowadzenia porównania w analizie klinicznej.

Ad. III.1.

UWAGA AOTMIT:

W ramach analizy ekonomicznej (AE):

- 1. Analiza podstawowa nie zawiera zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii (§5 ust. 2 pkt 1 lit. b Rozporządzenia).*

Wyjaśnienie: W ramach przeprowadzonej AE nie uwzględniono wszystkich kryteriów wyłączenia z programu lekowego, w tym: niespełnienie kryteriów poprawy ACR Pediatric 50 po pierwszych 12 miesiącach (± 1 miesiąc) leczenia. A także, w modelu szacowane są koszty wystąpienia zdarzeń niepożądanych i jednocześnie nie uwzględniono dekrementu użyteczności związanych z ich występowaniem.

ODPOWIEDŹ INAR:

Przedstawiono wyjaśnienie dotyczące uwzględnienia kryteriów wyłączenia z programu lekowego oraz nieuwzględnienia dekrementu użyteczności związanych z występowaniem zdarzeń niepożądanych.

W modelu przeprowadzonej analizy ekonomicznej odwzorowano przebieg leczenia chorego z populacji docelowej, który otrzymuje leczenie konwencjonalne lub leczenie biologiczne. W przypadku stosowania leczenia biologicznego jest ono prowadzone zgodnie z zasadami opisanymi w programie lekowym, uwzględniającymi częstość monitorowania i poszczególne kryteria wykluczenia z terapii, a mianowicie chory jest wykluczany z leczenia w przypadku:

- braku adekwatnej odpowiedzi na leczenie ocenianej co 3 miesiące, definiowanej jako odpowiedź na poziomie poniżej ACR 30;
- niespełnienia kryteriów poprawy ACR 50 po pierwszych 12 miesiącach leczenia i następnie po każdym kolejnych 6 miesiącach leczenia (AE, rozdział 1.3.1, str. 12).

W ramieniu SEK±cDMARDs chory rozpoczyna leczenie w stanie „Lek biologiczny (Indukcja)”. Leczenie biologiczne jest kontynuowane w stanach „Podtrzymanie remisji 1 rok” oraz „Podtrzymanie remisji 2 rok i kolejne lata”. Chory stosujący lek biologiczny może otrzymywać również metotreksat lub sulfasalazynę zgodnie z zasadami opisanymi w programie lekowym. Przy przejściach pomiędzy stanami w regularnych odstępach czasu sprawdzane są kryteria wykluczenia z programu zgodnie z zasadami opisanymi powyżej. W ramieniu cDMARDs chory rozpoczyna leczenie w stanie „BSC (cDMARDs)”.

Biorąc pod uwagę powyższe w AE uwzględniono wszystkie kryteria wyłączenia z programu lekowego, w tym: niespełnienie kryteriów poprawy ACR 50 po pierwszych 12 miesiącach (± 1 miesiąc) leczenia.

W modelu szacowane są koszty wystąpienia zdarzeń niepożądanych (poważne zdarzenia niepożądane oraz pozostałe zdarzenia niepożądane). Uwzględnienie tych kosztów jest podejściem konserwatywnym z uwagi na wyższy koszt po stronie interwencji w stosunku do komparatora. Ponieważ w analizie klinicznej nie jest zasadne przeprowadzenie obliczeń statystycznych dla zdarzeń niepożądanych pomiędzy grupą otrzymującą sekukinumab a grupą otrzymującą placebo (brak możliwości wykazania różnic pomiędzy interwencją a komparatorem) w modelu nie uwzględniono dekrementu użyteczności związanych z ich występowaniem.

Ad. III.2.

UWAGA AOTMiT:

2. Analiza podstawowa nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6 pkt 1 i 2, oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3 (§5 ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: W AE wskazano, że w „ramieniu cDMARDs, z uwagi na fakt, że chorzy z populacji docelowej zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym i kryteriami włączenia do programu lekowego są po niepowodzeniu terapii konwencjonalnej przyjęto, że wszyscy znajdują się w stanie ACR 0-30.” Ze względu, iż założenie to ma kluczowy wpływ na wyniki analizy, należy gruntownie uzasadnić, wskazać źródło, takiego podejścia.

Dodatkowo Agencja zwraca się z prośbą o wyjaśnienie kwestii związanej z przyjętym w modelu podejściem do zaostrzeń choroby. W badaniu JUNIPERA wystąpienie zaostrzenia skutkowało zakończeniem terapii i przejściem pacjenta do fazy trzeciej badania (AKL opiera się w głównej mierze na wynikach fazy drugiej badania). Natomiast w modelu zaimplementowano prawdopodobieństwo wystąpienia zaostrzenia na cykl, naliczając koszt jego wystąpienia, jednak wydaje się, że nie wpływa to na kontynuowanie terapii.

ODPOWIEDŹ INAR:

Przedstawiono wyjaśnienie i uzasadnienie dotyczące założenia, że w ramieniu cDMARDs wszyscy chorzy znajdują się w stanie ACR 0-30. Dodatkowo wyjaśniono kwestie związane z przyjętym w modelu podejściem do zaostrzeń choroby.

Celem leczenia MIZS jest uzyskanie remisji klinicznej (całkowity brak aktywnej choroby). Agresywne wczesne leczenie ma na celu opanowanie stanu zapalnego, a tym samym objawów (np. bólu stawów), zmniejszenie liczby stawów objętych aktywną chorobą, aby zapobiec ich uszkodzeniu, utracie funkcji i niepełnosprawności; oraz utrzymanie lub poprawę jakości życia (QoL). Odpowiedź na leczenie jest oceniana w badaniach klinicznych na podstawie zwalidowanego podstawowego zestawu zmiennych, które zostały przyjęte przez American College of Rheumatology (ACR) w 1997 roku. Ta definicja odpowiedzi jest obecnie znana jako ACR Pediatric (ACR Pedi). Najniższy poziom poprawy znany jest jako ACR 30 (lub ACR Pedi-30). Odpowiedź na poziomie ACR 30 definiuje się jako poprawę trzech z dowolnych sześciu podstawowych zmiennych o co najmniej 30% i pogorszenie nie więcej niż jednej z pozostałych zmiennych o >30%. Oprócz ACR Pedi-30 można również zdefiniować wyższe poziomy odpowiedzi: poziomy odpowiedzi ACR -50, -70, -90 i -100 wymagają odpowiednio co najmniej 50%, 70%, 90% lub 100% poprawy, w co najmniej trzech z dowolnych sześciu zmiennych z zestawu podstawowego, przy czym nie więcej niż jedna z pozostałych zmiennych pogorszyła się o >30%. Należy zauważyć, że zgodnie z opiniami ekspertów, ACR 30 nie jest już akceptowane jako odpowiedź, ale jest uznawane za brak odpowiedzi lub odpowiedź nieadekwatną, przy czym w przypadku interwencji farmakologicznej należy dążyć do uzyskania poziomów odpowiedzi wynoszących co najmniej ACR 50 lub ACR 70. [10]

Biorąc pod uwagę powyższe w modelu ekonomicznym odwzorowano przebieg leczenia chorego z populacji docelowej, który otrzymuje leczenie konwencjonalne lub leczenie biologiczne sekukinumabem. Stan ACR 0-30 zgodnie z opiniami ekspertów oznacza brak adekwatnej odpowiedzi na leczenie. Populację docelową stanowią pacjenci, u których nie osiągnięto wystarczającej odpowiedzi na leczenie konwencjonalne, lub którzy nie tolerują leczenia konwencjonalnego bądź mają do niego przeciwwskazania (definicja niepowodzenia leczenia konwencjonalnego jest doprecyzowana w ramach kryteriów kwalifikacji do programu lekowego). A zatem są to pacjenci znajdujący się wyjściowo w stanie ACR 0-30.

Przebieg MIZS charakteryzuje się występowaniem zaostrzeń trwających od kilku dni do kilku miesięcy. Czas do wystąpienia zaostrzenia w trakcie stosowania SEK±cDMARDs lub cDMARDs został oceniony w badaniu JUNIPERA. Wykorzystując dane z badania JUNIPERA oszacowano przeciętną częstość zaostrzeń na cykl w zależności od stosowanej terapii. W badaniu JUNIPERA mediana czasu do zaostrzenia choroby w czasie stosowania cDMARDs wynosiła 435 dni. W ramieniu SEK±cDMARDs nie osiągnięto mediany, ale na podstawie dostępnych danych oszacowano współczynnik hazardu (HR, ang. *hazard ratio*) wynoszący 0,28. Zakładając, że ryzyko zaostrzeń w czasie pochodzi z rozkładu wykładniczego możemy wyznaczyć teoretyczną medianę wykorzystując fakt, że współczynnik hazardu dla rozkładu wykładniczego jest równy po prostu stosunkowi median. Wykorzystując powyższą proporcję oszacowano oczekiwaną medianę czasu do zaostrzenia w ramieniu SEK±cDMARDs. Następnie wyrażono medianę za pomocą liczby cykli modelu dzieląc jej wartość przez liczbę dni w cyklu i wyznaczono parametr λ dla obu rozkładów, a na jego podstawie ryzyko zaostrzenia na cykl. W modelu uwzględniono 3 miesięczną długość cyklu, która odpowiada długości okresu pomiędzy kolejnymi kontrolami odpowiedzi na leczenie w programie lekowym B.33. Prawdopodobieństwa przejścia pomiędzy stanami zdrowia oszacowano na podstawie danych z badania JUNIPERA. W określonych odstępach czasu, zgodnie z wynikającym z projektu programu lekowego harmonogramem kontroli, sprawdzany jest stan zdrowia pacjentów. W przypadku pacjentów znajdujących się w stanie ACR 0-30 stwierdza się niewystarczającą odpowiedź na leczenie. Jeżeli chorzy w tym stanie stosują leczenie biologiczne przerywają oni leczenie, a od początku kolejnego cyklu przechodzą do stanu „BSC (cDMARDs)”. Tym samym kontynuacja terapii biologicznej zostaje przerwana.

Ad. III.3.

UWAGA AOTMiT:

3. *Analiza wrażliwości zawiera oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej (§5 ust. 9 pkt 3 Rozporządzenia).*

Wyjaśnienie: W ramach przeprowadzonej probabilistycznej analizy wrażliwości nie przedstawiono oszacowania ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progę, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy.

ODPOWIEDŹ INAR:

Przedstawiono wyjaśnienie dotyczące wyników analizy wrażliwości oraz nieuwzględnienia analizy progowej w ramach PSA.

Zgodnie z §5 ust. 9 pkt 3 Rozporządzenia analiza wrażliwości powinna zawierać oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej.

Zapisy Rozporządzenia dotyczą wyłącznie prostej analizy wrażliwości (deterministycznej analizy wrażliwości). W ramach takiej analizy testowane są alternatywne wartości stanowiące granice zakresów zmienności kluczowych parametrów (wartość minimalna i maksymalna). Wyniki omawianej analizy wrażliwości wraz z analizą progową zostały przedstawione w rozdziale 1.8.2 analizy ekonomicznej (str. 32-45), a zatem analiza wrażliwości zawiera oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej (§5 ust. 9 pkt 3 Rozporządzenia).

Probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA) polega na przypisaniu parametrom modelu odpowiednich rozkładów prawdopodobieństwa, a następnie na przeprowadzeniu wielokrotnych symulacji (zazwyczaj ponad 1 000) dla zestawów parametrów każdorazowo losowanych z zadanych rozkładów prawdopodobieństwa. Biorąc pod uwagę złożoność czasową procesu generowania ceny progowej przy PSA, standardowo odstępuje się od takich obliczeń, a analizę progową wykonuje się dla prostej analizy wrażliwości.

Ad. IV.1.

UWAGA AOTMiT:

W ramach wskazania źródeł danych:

1. Przedłożone analizy nie zawierają wskazania innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz imion i nazwisk autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii (§ 8 pkt 2 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: W ramach złożonych analiz HTA nie przedstawiono imion i nazwisk ekspertów klinicznych w dziedzinie reumatologii, którzy wzięli udział w badaniu ankietowym oraz ekspertów klinicznych biorących udział w Advisory Board.

ODPOWIEDŹ INAR:

Przedstawiono imiona i nazwiska ekspertów klinicznych w dziedzinie reumatologii, którzy wzięli udział w badaniu ankietowym oraz ekspertów klinicznych biorących udział w Advisory Board.

Na potrzeby raportu HTA przeprowadzono konsultacje w formie badania ankietowego. W badaniu ankietowym wzięli udział następujący eksperci kliniczni:

[Redacted list of clinical experts]

W spotkaniu Komitetu Doradczego (Advisory Board) uczestniczyli:

[Redacted list of Advisory Board members]

UWAGA AOTMiT:

Dodatkowo Agencja zwraca uwagę, iż po dacie złożenia wniosku refundacyjnego opublikowano pełnotekstową publikację, w której przedstawiono wyniki badania JUNIPERA. Agencji prosi o uwzględnienie wyników ww. publikacji w ramach analiz Wnioskodawcy.

ODPOWIEDŹ INAR:

Na prośbę Agencji w załączniku 1.3 przedstawiono wyniki opublikowanej publikacji pełnotekstowej do badania JUNIPERA.

UWAGA AOTMIIT:

Ponadto, z uwagi na zmianę wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, w związku z obwieszczeniem Prezesa GUS z dnia 28 października 2022 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2018-2020, Agencja zwraca się z prośbą o aktualizację progu opłacalności oraz aktualizację pozostałych danych kosztowych uwzględnionych w analizie ekonomicznej.

ODPOWIEDŹ INAR:

Na prośbę Agencji w załączniku 1.2 przedstawiono wyniki uwzględniające aktualne na dzień uzupełnień (2.03.2023 r.) dane NFZ, Obwieszczenie MZ oraz obowiązujący próg opłacalności.

Na potrzeby aktualizacji wykorzystano następujące źródła danych:

- Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2023 r. w sprawie wykazu leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2023 r. [11],
- Komunikat DGL. Średni koszt rozliczenia wybranych substancji czynnych od stycznia 2018 r. do grudnia 2022 r. [12],
- Raport refundacyjny NFZ o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za styczeń–grudzień 2022 r. [13],
- Komunikat w sprawie obowiązującej od 28.10.2022 r. wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość [14].

[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

Wyniki analiz przedstawiono w załączniku 1.2. Dodatkowo, do niniejszego pisma załączono zaktualizowaną wersję modelu (**arkusz kalkulacyjny**).

ZAŁĄCZNIKI

1.1. Przegląd wskaźników epidemiologicznych

Istnieją znaczne różnice w danych epidemiologicznych dotyczących postaci ERA i MŁZS, które można przypisać różnicom w kryteriach diagnostycznych stosowanych w dużych badaniach populacyjnych [2]. Rozbieżności te mogą również wynikać z różnic w częstotliwości występowania i rozpowszechnieniu MŁZS wśród różnych grup etnicznych. W obserwacyjnym badaniu kohortowym *Consolaro 2019* [2], do którego włączono 9 081 pacjentów z JIA ze 130 ośrodków na całym świecie, pogrupowanych w osiem obszarów geograficznych odnotowano, że najwyższy odsetek ERA i MŁZS w ogólnej populacji MIZS występuje odpowiednio w Azji Południowo-Wschodniej i Ameryce Północnej.

W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące częstości występowania ERA i MŁZS, które zostały zidentyfikowane dla czterech krajów europejskich (w tym Polski) oraz Stanów Zjednoczonych. Szczegółowe informacje znajdują się w kalkulatorze dołączonym do analizy wpływu na budżet [3].

Tabela 2. Częstość występowania ERA i MŁZS wśród chorych z MIZS

Publikacja	Kraj	Populacja (N)	ERA	MŁZS
<i>Canovas 2020</i> [4]	Wielka Brytania, Stany Zjednoczone, Austria	3 216	8%	6%
<i>Jones 2020</i> [5]	Wielka Brytania	297	6%	4%
<i>Listing 2018</i> [6]	Niemcy	953	10%	4%
<i>Milatz 2019</i> [7]	Niemcy	5 879	18%	6%
<i>Shoop 2021</i> [8]	Wielka Brytania	1 184	6%	7%
<i>Żuber 2015</i> [9]	Polska	461	13%	2%
	Razem	11 990	13%	6%

Na podstawie powyższych danych częstość występowania ERA waha się w granicach od 6-18%, natomiast MŁZS 2-7%. Obliczona średnia częstość występowania ERA i MŁZS ważona liczebnością populacji w zidentyfikowanych badaniach wynosi odpowiednio 13% oraz 6%.

1.2. Wyniki aktualizacji

Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia

Tabela 3. Wyniki analizy wpływu na budżet w wersji z uwzględnieniem RSS

Wariant	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy		Wynik inkrementalny	
	I rok refundacji	II rok refundacji	I rok refundacji	II rok refundacji	I rok refundacji	II rok refundacji
Koszty całkowite						
Minimalny	278 224	473 512				
Prawdopodobny	607 034	1 033 116				
Maksymalny	1 189 493	2 036 473				

Tabela 4. Wyniki analizy wpływu na budżet w wersji bez uwzględnienia RSS

Wariant	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy		Wynik inkrementalny	
	I rok refundacji	II rok refundacji	I rok refundacji	II rok refundacji	I rok refundacji	II rok refundacji
Koszty całkowite						
Minimalny	278 224	473 512				
Prawdopodobny	607 034	1 033 116				
Maksymalny	1 189 493	2 036 473				

Wyniki analizy ekonomicznej

Tabela 5. Wyniki analizy użyteczności kosztów w perspektywie płatnika publicznego

Wynik	SEK±cDMARDs	cDMARDs	SEK±cDMARDs vs cDMARDs
QALY	3,06	2,17	0,89
Wyniki z uwzględnieniem RSS			
Koszt całkowity		14 409	
Koszt SEK		0	
CUR/ICUR		6 634	
Cena progowa (150 mg x 2)		n.d.	
Wyniki bez uwzględnienia RSS			
Koszt całkowity		14 409	
Koszt leku		0	
CUR/ICUR		6 634	
Cena progowa (150 mg x 2)		n.d.	

Tabela 6. Wyniki analizy użyteczności kosztów w perspektywie wspólnej

Wynik	SEK±cDMARDs	cDMARDs	SEK±cDMARDs vs cDMARDs
QALY	3,06	2,17	0,89
Wyniki z uwzględnieniem RSS			
Koszt całkowity		14 627	
Koszt SEK		0	
CUR/ICUR		6 735	
Cena progowa (150 mg x 2)		n.d.	
Wyniki bez uwzględnienia RSS			
Koszt całkowity		14 627	
Koszt leku		0	
CUR/ICUR		6 735	
Cena progowa (150 mg x 2)		n.d.	

1.3. Badanie JUNIPERA – publikacja pełnotekstowa [15]

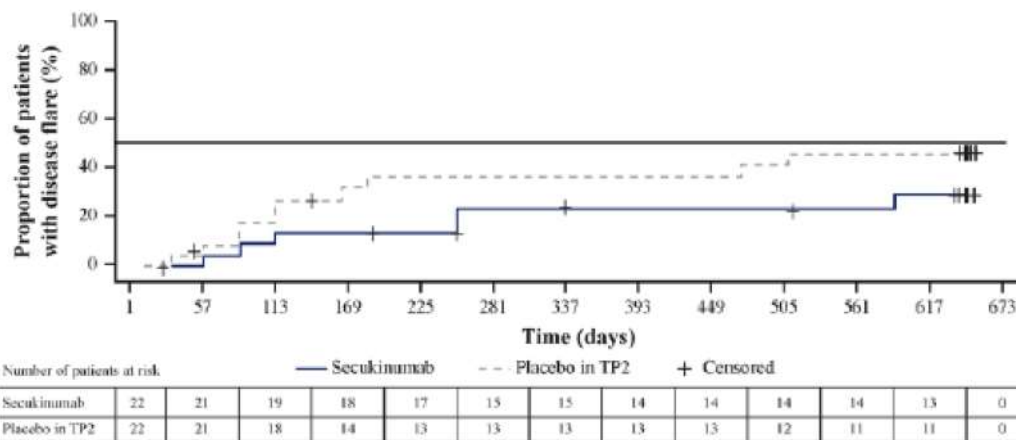
Skuteczność kliniczna

Czas do wystąpienia zaostrzenia choroby

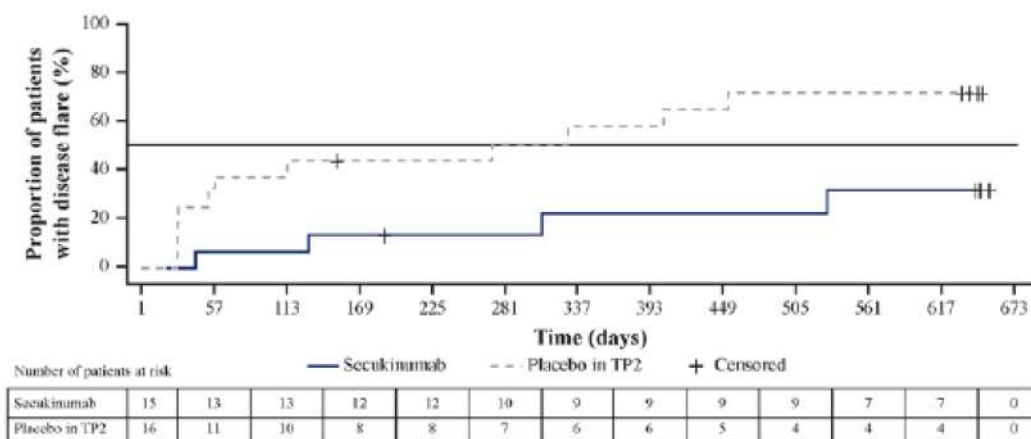
Oszacowane na podstawie metody Kaplana-Meiera prawdopodobieństwo pozostania wolnym od zaostrzeń choroby w populacji ogółem (ERA+MŁZS) po 1 roku wynosiło 76,7% (95% CI: 58,7; 87,6) w grupie leczonej sekukinumabem ± cDMARDs oraz 54,3% (95% CI: 37,1; 68,7) w grupie leczonej PLC±cDMARDs.

Na poniższych wykresach przedstawiono dane dotyczące czasu do wystąpienia zaostrzenia choroby w populacji z ERA oraz w populacji pacjentów z MŁZS.

Wykres 1. Czas do wystąpienia zaostrzenia choroby w populacji pacjentów z ERA (JUNIPERA)



Wykres 2. Czas do wystąpienia zaostrzenia choroby w populacji pacjentów z MŁZS (JUNIPERA)



Odpowiedź na leczenie według kryteriów JIA ACR 30, 50, 70, 90 i 100, status choroby nieaktywnej (ang. *inactive disease*) oraz ustąpienie zapalenia przyczepów ścięgniastych i zapalenia palców

W poniższej tabeli przedstawiono dane dotyczące odpowiedzi na leczenie wg kryteriów JIA ACR dla populacji pacjentów z MŁZS oraz dane dotyczące ustąpienia zapalenia przyczepów ścięgniastych oraz ustąpienia zapalenia palców dla populacji pacjentów z ERA oraz MŁZS (populacja ogółem), dla populacji pacjentów z ERA oraz dla populacji pacjentów z MŁZS. Niniejsze dane odnoszą się do II fazy badania (faza randomizowana *double-blind*) trwającej od 12 do 104 tyg.

Tabela 7. Odpowiedź na leczenie według kryteriów JIA ACR oraz ustąpienie zapalenia przyczepów ścięgniastych i zapalenia palców podczas fazy *double-blind* (JUNIPERA)

Punkt końcowy	Badanie (źródło)	Czas trwania leczenia	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI) *, p*	NNT (95% CI)*
Populacja ogółem (ERA + MŁZS)							
Ustąpienie zapalenia przyczepów ścięgniastych	JUNIPERA (Brunner 2023)	12-104 tyg.	SEK±cDMARDs	31	14 (45,2)	0,94 (0,34; 2,58) p=0,906	-
			PLC±cDMARDs	30	14 (46,7)		
Ustąpienie zapalenia palców			SEK±cDMARDs	12	3 (25,0)	1,17 (0,15; 9,01) p=0,882	-
			PLC±cDMARDs	9	2 (22,2)		
Populacja ERA							
Ustąpienie zapalenia przyczepów ścięgniastych	JUNIPERA (Brunner 2023)	12-104 tyg.	SEK±cDMARDs	bd	72,7	Brak możliwości przeprowadzenia obliczeń statystycznych	
			PLC±cDMARDs	bd	77,3		
Ustąpienie zapalenia palców			SEK±cDMARDs	bd	86,4	Brak możliwości przeprowadzenia obliczeń statystycznych	
			PLC±cDMARDs	bd	95,5		
Populacja MŁZS							
JIA ACR 30	JUNIPERA (Brunner 2023)	12-104 tyg.	SEK±cDMARDs	15	13* (86,7)	3,90 (0,64; 23,60) p=0,138	-
			PLC±cDMARDs	16	10* (62,5)		
JIA ACR 50			SEK±cDMARDs	15	11* (73,3)	2,14 (0,47; 9,70) p=0,324	-
			PLC±cDMARDs	16	9* (56,3)		
JIA ACR 70			SEK±cDMARDs	15	10* (66,7)	4,40 (0,28; 19,85) p=0,054	-
			PLC±cDMARDs	16	5* (31,3)		
JIA ACR 90			SEK±cDMARDs	15	9* (60,0)	4,50 (0,97; 20,83) p=0,054	-
			PLC±cDMARDs	16	4* (25,0)		
JIA ACR 100			SEK±cDMARDs	15	8* (53,3)	3,43 (0,75; 15,67) p=0,112	-
			PLC±cDMARDs	16	4* (25,0)		
Choroba nieaktywna (ang. <i>inactive disease</i>)			SEK±cDMARDs	15	7* (46,7)	3,79 (0,75; 19,05) p=0,106	-
			PLC±cDMARDs	16	3* (18,8)		
Ustąpienie zapalenia przyczepów			SEK±cDMARDs	bd	66,7	Brak możliwości przeprowadzenia obliczeń statystycznych	
			PLC±cDMARDs	bd	50,0		

Punkt końcowy	Badanie (źródło)	Czas trwania leczenia	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI) *, p*	NNT (95% CI)*
ścięgniętych							
Ustąpienie zapalenia przyczepów palców			SEK±cDMARDs	bd	93,3	Brak możliwości przeprowadzenia obliczeń statystycznych	
			PLC±cDMARDs	bd	62,5		

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

W przypadku chorych z MŁZS odsetki pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie według kryteriów JIA ACR 30, JIA ACR 50, JIA ACR 70, JIA ACR 90 oraz JIA ACR 100 były wyższe w grupie leczonej sekukinumabem w porównaniu do grupy otrzymującej placebo (86,7% vs 62,5%; 73,3% vs 56,3%; 66,7% vs 31,3%; 60,0% vs 25,0%; 53,3% vs 25,0%). Jednakże ze względu na małe liczebności analizowanych grup (N=15 w grupie SEK±cDMARDs oraz N=16 w grupie PLC±cDMARDs) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic dla analizowanych punktów końcowych (odpowiedź na leczenie według kryteriów JIA ACR 30, JIA ACR 50, JIA ACR 70, JIA ACR 90, JIA ACR 100). Również w przypadku spełnienia kryteriów choroby nieaktywnej oraz w przypadku ustąpienia zapalenia przyczepów ścięgniętych oraz ustąpienia zapalenia palców wyższe odsetki pacjentów zaobserwowano w grupie chorych otrzymujących ocenianą interwencję w porównaniu do komparatora. W przypadku populacji ogółem oraz populacji pacjentów z ERA odsetki pacjentów, u których odnotowano ustąpienie zapalenia przyczepów ścięgniętych oraz ustąpienie zapalenia palców były zbliżone pomiędzy analizowanymi grupami.

W tabeli poniżej przedstawiono dodatkowo dane pochodzące z pierwszej fazy badania JUNIPERA, podczas której wszyscy pacjenci otrzymywali leczenie przy zastosowaniu sekukinumabu w sposób otwarty (*open-label*). Pierwsza faza leczenia trwała 12 tygodni.

Tabela 8. Skuteczność kliniczna (JUNIPERA)

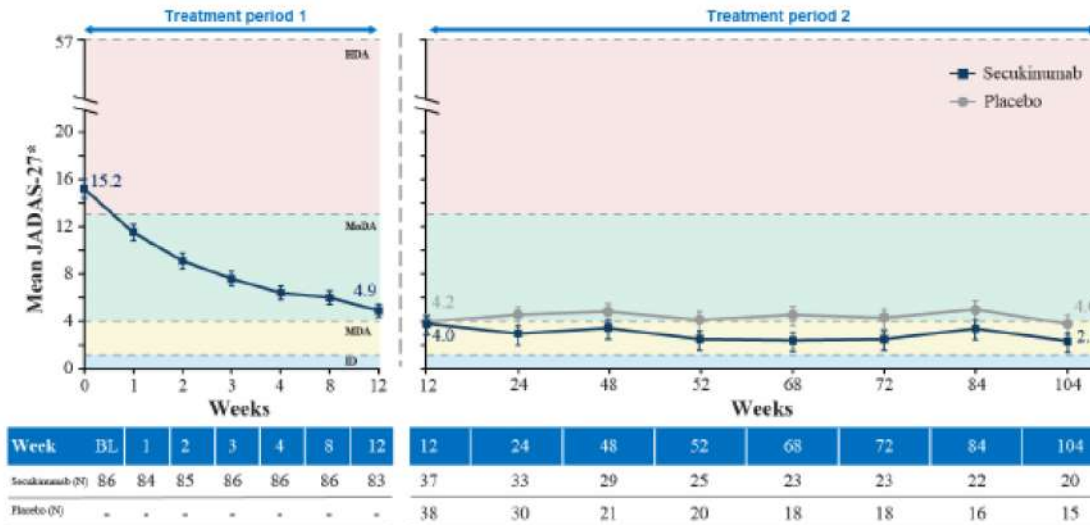
Punkt końcowy	Badanie (źródło)	Czas leczenia	Interwencja	N	n* (%)
Populacja ogółem (ERA i MŁZS)					
Ustąpienie zapalenia przyczepów ścięgniętych	JUNIPERA (Brunner 2023)	12 tyg.	SEK±cDMARDs	71	49 (69,0)
Ustąpienie zapalenia palców			SEK±cDMARDs	22	13 (59,1)
Populacja z ERA					
Ustąpienie zapalenia przyczepów ścięgniętych	JUNIPERA (Brunner 2023)	12 tyg.	SEK±cDMARDs	47	34 (72,3)
Ustąpienie zapalenia palców			SEK±cDMARDs	6	3 (50,0)
Populacja z MŁZS					
JIA ACR 30	JUNIPERA (Brunner 2023)	12 tyg.	SEK±cDMARDs	34	31 (91,2)
JIA ACR 50			SEK±cDMARDs	34	31 (91,2)
JIA ACR 70			SEK±cDMARDs	34	24 (70,6)
JIA ACR 90			SEK±cDMARDs	34	16 (47,1)
JIA ACR 100			SEK±cDMARDs	34	7 (20,6)
Choroba nieaktywna			SEK±cDMARDs	34	10 (29,3)
Ustąpienie zapalenia przyczepów ścięgniętych			SEK±cDMARDs	24	15 (62,5)
Ustąpienie zapalenia palców			SEK±cDMARDs	16	10 (62,5)

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

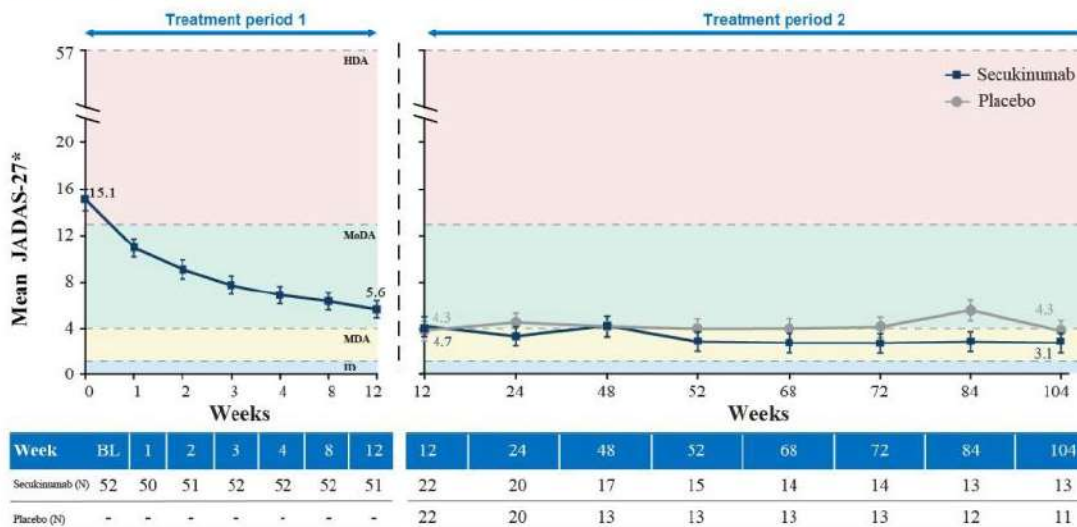
Poprawa w skali JADAS-27

Na poniższych wykresach przedstawiono dane dotyczące wyniku w skali JADAS-27 podczas pierwszej fazy badania JUNIPERA oraz podczas II fazy badania dla populacji ogółem (ERA + MŁZS), dla populacji pacjentów z ERA oraz dla populacji pacjentów z MŁZS.

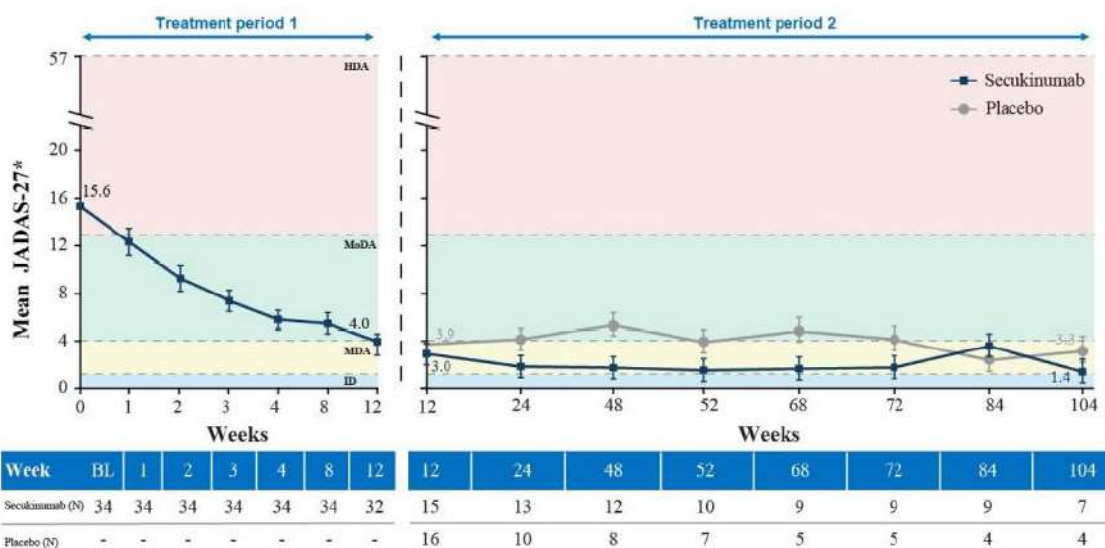
Wykres 3. Poprawa w skali JADAS-27 w populacji ogółem (JUNIPERA)



Wykres 4. Poprawa w skali JADAS-27 w populacji pacjentów z ERA (JUNIPERA)



Wykres 5. Poprawa w skali JADAS-27 w populacji pacjentów z MŁZS (JUNIPERA)



W populacji ogółem (ERA + MŁZS) zastosowanie sekukinumabu podczas 12-tygodniowej fazy *open-label* przyczyniło się znaczącej redukcji wskaźnika JADAS-27 osiągając umiarkowaną aktywność choroby, a następnie osiągając minimalną aktywność choroby zarówno w grupie leczonej sekukinumabem, jak i w grupie leczonej placebo podczas fazy *double-blind*.

W populacji pacjentów z ERA oraz w populacji pacjentów z MŁZS podczas 12-tygodniowej fazy *open-label*, podczas której wszyscy pacjenci otrzymywali sekukinumab wskaźnik JADAS-27 osiągnął umiarkowaną i minimalną aktywność choroby. Podczas fazy *double-blind* u pacjentów z ERA leczonych sekukinumabem osiągnięto minimalną aktywność choroby, u pacjentów z MŁZS w grupie leczonej sekukinumabem osiągnięto status choroby nieaktywnej. Natomiast w przypadku grupy pacjentów leczonych placebo osiągnięto umiarkowaną i minimalną aktywność choroby odpowiednio w populacji pacjentów z ERA oraz MŁZS.

Bezpieczeństwo

Ekspozycja prezentowanego profilu bezpieczeństwa wyniosła 141,5 pacjento-lat (sekukinumab: 71,3 pacjento-lat, placebo podczas fazy *double-blind*: 70,2 pacjento-lat).

Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono dla populacji pacjentów z ERA i MŁZS (populacja ogółem).

W poniższej tabeli przedstawiono dane dla fazy *double-blind* trwającej 12-104 tyg.

Tabela 9. Ocena bezpieczeństwa (JUNIPERA)

Punkt końcowy	Badanie	Okres leczenia	Interwencja	N	n (%)
Populacja ogółem (ERA + MŁZS)					
Zdarzenia niepożądane ogółem (AEs) (PT)	JUNIPERA (Brunner 2023)	12-104 tyg.	SEK±cDMARDs	37	34 (91,9)
			PLC±cDMARDs	38	29 (76,3)
SEK±cDMARDs			37	5 (13,5)	
PLC±cDMARDs			38	0	
Ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. SAEs) (PT)			SEK±cDMARDs	37	2 (5,4)

Punkt końcowy	Badanie	Okres leczenia	Interwencja	N	n (%)
AEs prowadzące do przerwania leczenia			PLC±cDMARDs	38	5 (13,2)
Zgony			SEK±cDMARDs	37	0
			PLC±cDMARDs	38	0
Najczęściej występujące TEAEs według podziału PT (ang. Preferred Term)					
Zapalenie nosogardzieli			SEK±cDMARDs	37	14 (37,8)
			PLC±cDMARDs	38	6 (15,8)
Nudności			SEK±cDMARDs	37	7 (18,9)
			PLC±cDMARDs	38	3 (7,9)
Zakażenie górnych dróg oddechowych			SEK±cDMARDs	37	6 (16,2)
			PLC±cDMARDs	38	6 (15,8)
Biegunka			SEK±cDMARDs	37	9 (24,3)
			PLC±cDMARDs	38	2 (5,3)
Kaszel	JUNIPERA (Brunner 2023)	12-104 tyg.	SEK±cDMARDs	37	7 (18,9)
			PLC±cDMARDs	38	4 (10,5)
Ból stawów			SEK±cDMARDs	37	6 (16,2)
			PLC±cDMARDs	38	3 (7,9)
Ból jamy ustnej i gardła			SEK±cDMARDs	37	4 (10,8)
			PLC±cDMARDs	38	2 (5,3)
Ból głowy			SEK±cDMARDs	37	3 (8,1)
			PLC±cDMARDs	38	3 (7,9)
Ból gardła			SEK±cDMARDs	37	6 (16,2)
			PLC±cDMARDs	38	2 (5,3)

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

U jednego pacjenta z ERA zarejestrowano w wywiadzie zapalenie błony naczyniowej oka, której nie odnotowano w trakcie trwania badania. U dwóch 16-letnich pacjentów z ERA odnotowano ostre zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej oka o nasileniu łagodnym bądź umiarkowanym, które nie zostało uznane przez badacza za związane z zastosowanym leczeniem i ustąpiło po zastosowaniu terapii miejscowej. W związku z powyższym dawka badanego leku pozostała niezmienna, a obaj pacjenci ukończyli badanie. U jednego pacjenta z MŁZS (2,7%) w grupie otrzymującej sekukinumab podczas trwania badania zdiagnozowano chorobę Leśniowskiego-Crohna. W rodzinie nie stwierdzono przypadków nieswoistego zapalenia jelit. U pacjenta wystąpiło zaostrzenie choroby, leczenie zostało przerwane z powodu choroby Leśniowskiego-Crohna w 127 dniu. Pacjent został włączony do okresu *post-treatment follow-up*. W trakcie trwania badania nie odnotowano przypadków zakażeń mykobakteryjnych, reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B, nowotworów złośliwych oraz zgonów. Wyłącznie u jednego pacjenta odnotowano wystąpienie reakcji w miejscu wstrzyknięcia.

W tabeli poniżej przedstawiono dodatkowo dane pochodzące z 12-tygodniowej pierwszej fazy badania, podczas której wszyscy pacjenci otrzymywali leczenie przy zastosowaniu sekukinumabu w sposób otwarty (*open-label*).

Tabela 10. Ocena bezpieczeństwa podczas pierwszego okresu leczenia sekukinumabem (JUNIPERA)

Punkt końcowy	Badanie (źródło)	Okres leczenia	Interwencja	N	n (%)
Populacja ogółem (ERA + MŁZS)					
Zdarzenia niepożądane ogółem (AEs)	<i>JUNIPERA (Brunner 2023)</i>	12 tygodni	SEK±cDMARDs	86	56 (65,1)
Zgony			SEK±cDMARDs	86	0
Ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. <i>serious AEs</i>)			SEK±cDMARDs	86	2 (2,3)
AEs prowadzące do przerwania leczenia			SEK±cDMARDs	86	1 (1,2)
Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane (>5%) według podziału PT (ang. <i>Preferred Term</i>)					
Zapalenie nosogardzieli	<i>JUNIPERA (Brunner 2023)</i>	12 tygodni	SEK±cDMARDs	86	5 (5,8)
Biegunka			SEK±cDMARDs	86	1 (1,2)
Nudności			SEK±cDMARDs	86	6 (7,0)
Zakażenie górnych dróg oddechowych			SEK±cDMARDs	86	6 (7,0)
Ból stawów			SEK±cDMARDs	86	2 (2,3)
Kaszel			SEK±cDMARDs	86	1 (1,2)
Ból jamy ustnej i gardła			SEK±cDMARDs	86	5 (5,8)
Ból głowy			SEK±cDMARDs	86	5 (5,8)
Gorączka			SEK±cDMARDs	86	2 (2,3)

SPIS TABEL

Tabela 1. Instrument dzielenia ryzyka	10
Tabela 2. Częstość występowania ERA i MŁZS wśród chorych z MIZS.....	11
Tabela 3. Wyniki analizy wpływu na budżet w wersji z uwzględnieniem RSS	11
Tabela 4. Wyniki analizy wpływu na budżet w wersji bez uwzględnienia RSS	11
Tabela 5. Wyniki analizy użyteczności kosztów w perspektywie płatnika publicznego	12
Tabela 6. Wyniki analizy użyteczności kosztów w perspektywie wspólnej.....	12
Tabela 7. Odpowiedź na leczenie według kryteriów JIA ACR oraz ustąpienie zapalenia przyczepów ścięgniastych i zapalenia palców podczas fazy <i>double-blind</i> (JUNIPERA)	14
Tabela 8. Skuteczność kliniczna (JUNIPERA).....	15
Tabela 9. Ocena bezpieczeństwa (JUNIPERA).....	17
Tabela 10. Ocena bezpieczeństwa podczas pierwszego okresu leczenia sekukinumabem (JUNIPERA)	19

REFERENCJE

1. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
2. Consolaro, A., Giancane, G., Alongi, A., van Dijkhuizen, E. H. P., Aggarwal, A., et al. (2019). Phenotypic variability and disparities in treatment and outcomes of childhood arthritis throughout the world: an observational cohort study. *Lancet Child Adolesc Health* 3(4): 255-263.
3. ████████ et al. Produkt leczniczy Cosentyx® (sekukinumab) w leczeniu chorych na młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych oraz młodzieńcze łuszczycowe zapalenie stawów – analiza wpływu na budżet. Instytut Arcana a Certara Company 2022 (praca niepublikowana).
4. Cánovas R, Cobb J, Brozyska M, Bowes J, Li YR, Smith SL, Hakonarson H, Thomson W, Ellis JA, Abraham G, Munro JE, Inouye M. Genomic risk scores for juvenile idiopathic arthritis and its subtypes. *Ann Rheum Dis*. 2020 Dec;79(12):1572-1579. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217421. Epub 2020 Sep 4. PMID: 32887683; PMCID: PMC7677485.
5. Jones AP, Clayton D, Nkhoma G, Sherratt FC, Peak M, Stones SR, Roper L, Young B, McErlane F, Moitt T, Ramanan AV, Foster HE, Williamson PR, Deepak S, Beresford MW, Baildam EM. Different corticosteroid induction regimens in children and young people with juvenile idiopathic arthritis: the SIRJIA mixed-methods feasibility study. *Health Technol Assess*. 2020 Jul;24(36):1-152. doi: 10.3310/hta24360. PMID: 32758350; PMCID: PMC7443738.
6. Listing M, Mönkemöller K, Liedmann I, Niewerth M, Sengler C, Listing J, Foell D, Heiligenhaus A, Klein A, Horneff G, Ganser G, Haas JP, Klotsche J, Minden K. The majority of patients with newly diagnosed juvenile idiopathic arthritis achieve a health-related quality of life that is similar to that of healthy peers: results of the German multicenter inception cohort (ICON). *Arthritis Res Ther*. 2018 May 30;20(1):106. doi: 10.1186/s13075-018-1588-x. PMID: 29848349; PMCID: PMC5977761.
7. Milatz F, Klotsche J, Niewerth M, Geisemeyer N, Trauzeddel R, Weißbarth-Riedel E, Kallinich T, Peitz J, Hartmann M, Minden K. Participation in school sports among children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis in the German National Paediatric Rheumatologic Database, 2000-2015: results from a prospective observational cohort study. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2019 Feb 11;17(1):6. doi: 10.1186/s12969-019-0306-9. PMID: 30744659; PMCID: PMC6371582.
8. Shoop-Worrall SJW, Hyrich KL, Wedderburn LR, Thomson W, Geifman N; CAPS the CLUSTER Consortium. Patient-reported wellbeing and clinical disease measures over time captured by multivariate trajectories of disease activity in individuals with juvenile idiopathic arthritis in the UK: a multicentre prospective longitudinal study. *Lancet Rheumatol*. 2020 Dec 4;3(2):e111-e121. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30269-1. Erratum in: *Lancet Rheumatol*. 2021 Mar 24;3(4):e250. PMID: 33554133; PMCID: PMC7843954.
9. Żuber Z, Turowska-Heydel D, Sobczyk M, Chudek J. Prevalence of HLA-B27 antigen in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Reumatologia*. 2015;53(3):125-130. doi:10.5114/reum.2015.53133
10. Shepherd J., Cooper K., Harris P., et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of abatacept, adalimumab, etanercept and tocilizumab for treating juvenile idiopathic arthritis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2016 Apr;20(34):1-222. doi: 10.3310/hta20340; <https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/hta/hta20340/#/abstract>
11. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2023 r. w sprawie wykazu leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2023 r.; <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-lutego-2023-r-w-sprawie-wykazu-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-na-1-marca-2023-r>
12. Komunikat DGL. Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do grudnia 2022 r. <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,8351.html>
13. Raport refundacyjny NFZ o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za styczeń–grudzień 2022 r. <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8350.html>
14. Komunikat w sprawie obowiązującej od 28.10.2022 r. wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość. <https://www.aotm.gov.pl/aktualnosci/najnowsze/komunikat-w-sprawie-obowiazujacej-od-28-10-2022-r-wysokosci-progu-kosztu-uzyskania-dodatkowego-roku-zycia-skorygowanego-o-jakosc/>
15. Brunner HI, Foeldvari I, Alexeeva E, et al. Secukinumab in enthesitis-related arthritis and juvenile psoriatic arthritis: arandomised, double-blind, placebo-controlled, treatment withdrawal, phase 3 trial. *Ann Rheum Dis*. 2023 Jan;82(1):154-160. doi: 10.1136/ard-2022-222849. Epub 2022 Aug 12.