



## Rekomendacja nr 28/2023

z dnia 21 marca 2023 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
w sprawie oceny leku Cosentyx (sekukinumab)  
w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z aktywną  
postacią reumatologicznego zapalenia stawów i młodzieńczego  
idiopatycznego zapalenia stawów (ICD-10: M05, M06, M08)”**

**Prezes Agencji rekomenduje** objęcie refundacją produktu leczniczego Cosentyx (sekukinumab), w istniejącej grupie limitowej i wydawanie go bezpłatnie w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z aktywną postacią reumatologicznego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (ICD-10: M05, M06, M08)” **pod warunkiem** pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka.

### Uzasadnienie rekomendacji

Aktualnie terapia sekukinumabem jest finansowana w czterech programach lekowych (B.35, B.36, B.47, B.82). Zgodnie z proponowanym wskazaniem sekukinumab miałby być dostępny w leczeniu młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów: w zapaleniu stawów z zapaleniem przyczepów ścięgien (ERA) i młodzieńczym łuszczycowym zapaleniem stawów (MŁZS).

Porównanie skuteczności sekukinumabu (SEK) i placebo (PLC), stosowanych ± terapia standardowa konwencjonalnymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (cDMARDs), w leczeniu aktywnego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) (ERA oraz MŁZS) przeprowadzono na podstawie wyników randomizowanego badania JUNIPERA.

W zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego jakim był czas do wystąpienia zaostrzenia choroby wykazano statystycznie istotne różnice na korzyść sekukinumabu w populacji ogólnej badania (ERA i MŁZS łącznie, HR=0,28 (95% CI: 0,13; 0,63) oraz w populacji z MŁZS (HR=0,15 (95% CI: 0,04; 0,57)). Nie wykazano znamienych różnic w przypadku oceny wyników tylko dla populacji z ERA.

Zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej stosowanie sekukinumabu w miejsce cDMARDs jest [redacted] Oszacowany współczynnik ICUR [redacted], o którym mowa w ustawie o refundacji.

Pod uwagę wzięto również wnioski płynące z analizy wpływu na budżet, które wskazują, że objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej będzie prowadzić do [redacted], a ponadto zmiana wskazań skutkuje docelowo zwiększeniem populacji pacjentów dorosłych wymagających

leczenia. W związku z powyższym instrument dzielenia ryzyka powinien być pogłębiony w taki sposób, aby oszczędności z jego zastosowania były równe co najmniej wysokości wpływu na budżet płatnika.

W rekomendacjach refundacyjnych wydanych w 2022 i 2023 roku pozytywnie oceniono zastosowanie SEK w leczeniu ERA i MŁZS zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami. W dokumencie HAS uznano, że SEK stanowi postęp terapeutyczny w leczeniu pacjentów w wieku od 6 do 12 lat z aktywnym młodzieńczym łuszczycowym zapaleniem stawów.

Niemniej, należy mieć jednak na uwadze, że dowody w analizie klinicznej są ograniczone, gdyż są to wyniki pochodzące z jednego badania, w którym uczestniczyła nieliczna populacja pacjentów. Ponadto dla części punktów końcowych nie wykazano istotnych różnic świadczących o przewadze stosowania sekukinumabu względem komparatora. Z tego względu dążenie do obniżenia ceny produktu leczniczego jest dodatkowo uzasadnione.

### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Cosentyx (sekukinumab), Roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 150 mg/ml, 2, amp.-strzyk. 1 ml, kod EAN: 05909991203832; cena zbytu netto [REDACTED]

w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z aktywną postacią reumatologicznego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (ICD-10: M05, M06, M08)”.

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie w programie lekowym (PL), w istniejącej grupie limitowej 1180,0, sekukinumab.

Wnioskodawca przedstawił propozycję instrumentu dzielenia ryzyka.

### **Problem zdrowotny**

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS) należy do chorób tkanki łącznej o podłożu immunologicznym. MIZS definiuje się jako heterogenną grupę przewlekłych zapaleń stawów, o zróżnicowanym obrazie klinicznym, przebiegu i rokowaniu oraz o nie w pełni wyjaśnionej etiologii, które wystąpiło u pacjenta poniżej 16. r.ż., trwa co najmniej 6 tyg. i w którego przypadku wykluczono inne przyczyny zapalenia stawów.

Na rozwój MIZS mają wpływ złożone interakcje między predysponującymi czynnikami genetycznymi (geny układu HLA [ang. human leukocyte antigen] i non-HLA), czynnikami środowiskowymi (m.in. niektóre zakażenia, urazy, stres) oraz zmianami w układzie immunologicznym (zaburzenia układu odporności wrodzonej i nabytej).

MIZS jest najczęściej rozpoznawaną przewlekłą artropatią dzieci i młodzieży. Pomimo że dane epidemiologiczne dotyczące występowania omawianego schorzenia są niejednorodne i często odmienne, to przyjmuje się, że częstość występowania omawianej artropatii waha się od około 4 do 14 zachorowań na 100 tysięcy dzieci ogólnopopulacyjnej populacji. Zgodnie z najnowszymi danymi, w Polsce rozpoznaje się rocznie 5–6 nowych zachorowań na 100 tysięcy dzieci.

### **Alternatywna technologia medyczna**

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne oraz technologie aktualnie finansowane ze środków publicznych za komparator dla wnioskowanej technologii uznano konwencjonalne leki modyfikujące przebieg choroby (cDMARDs) tj. metotreksat, sulfasalazyna, cyklosporyna.

Wybór komparatora uznano za zasadny. Należy jednak podkreślić, że do stosowania we wnioskowanej populacji zalecane są również inhibitory TNF-alfa.

## Opis wnioskowanego świadczenia

Sekukinumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG1/ $\kappa$ , które selektywnie wiąże się i neutralizuje prozapalną cytokinę, interleukinę-17A (IL-17A).

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Cosentyx jest wskazany m.in. w leczeniu młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS):

- w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem (MTX) jest wskazany w leczeniu aktywnego zapalenia stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniętych u pacjentów w wieku 6 lat i starszych, u których nie osiągnięto wystarczającej odpowiedzi na leczenie konwencjonalne, lub którzy nie tolerują leczenia konwencjonalnego;
- w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem (MTX) jest wskazany w leczeniu aktywnego młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 6 lat i starszych, u których nie osiągnięto wystarczającej odpowiedzi na leczenie konwencjonalne, lub którzy nie tolerują leczenia konwencjonalnego.

Wnioskowane wskazanie dotyczy wskazania zarejestrowanego.

Aktualnie terapia sekukinumabem jest finansowana w ramach czterech programów lekowych (B.35, B.36, B.47, B.82). Zgodnie z proponowanym wskazaniem sekukinumab miałby być stosowany w leczeniu młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (rozszerzenie wskazań refundacyjnych sekukinumabu), podtypy: zapalenie stawów z zapaleniem przyczepów ścięgien (ERA) i młodzieńcze łuszczycowe zapalenie stawów (MŁZS).

## 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.*

Przeprowadzono porównanie efektywności klinicznej sekukinumabu (SEK) i placebo (PLC), stosowanych ± terapia standardowa konwencjonalnymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (cDMARDs), w leczeniu dzieci i młodzieży z aktywnym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów (MIZS) z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniętych (ERA) oraz aktywnym młodzieńczym łuszczycowym zapaleniem stawów (MŁZS).

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa SEK±cDMARDs w porównaniu z PLC±cDMARDs przeprowadzono na podstawie wyników jednego pierwotnego, randomizowanego badania JUNIPERA, które było podzielone na fazy (I faza open-label, II faza randomizowana double-blind, III faza open-label, obserwacja bez leczenia). W badaniu uczestniczyło 86 pacjentów w wieku od 2 do < 18 lat z czynnym ERA lub MŁZS. Pierwszorzędownym punktem końcowym był czas do wystąpienia zaostrzenia choroby.

Wyniki pochodzą z abstraktów konferencyjnych (Brunner 2021, Ruperto 2021a, Ruperto 2021b, Ruperto 2022), raportu EMA z 2021 r., danych ClinicalTrials.gov oraz nieopublikowanych materiałów wnioskodawcy. W uzupełnieniach uwzględniono publikację pełnotekstową Brunner 2023.

Ocenę wiarygodności badania JUNIPERA przeprowadzono z wykorzystaniem kryteriów skali opisowej Cochrane Collaboration. Ryzyko błędu systematycznego oceniono na niskie w każdej z domen.


Nie odnaleziono opracowań wtórnych spełniających kryteria włączenia do analizy. Z kolei w ramach oceny efektywności praktycznej przedstawiono dane z badania retrospektywnego Baer 2022.

### Skuteczność

Pomiędzy porównywanymi grupami (SEK±cDMARDs vs PLC±cDMARDs) nie odnotowano statystycznie istotnych różnic w zakresie:

- czasu do wystąpienia zaostrzenia choroby (w populacji pacjentów z ERA);
- odpowiedzi na leczenie według kryteriów JIA ACR 30, JIA ACR 50, JIA ACR 70, JIA ACR 90, JIA ACR 100 oraz choroby nieaktywnej (ERA);
- odpowiedzi na leczenie według kryteriów JIA ACR 50, JIA ACR 90, JIA ACR 100 oraz choroby nieaktywnej (w populacji pacjentów z ERA i MŁZS);
- oceny aktywności choroby w skali JADAS-27 (ERA i MŁZS);
- liczby przyczepów ścięgniastych objętych zapaleniem (ERA i MŁZS);
- liczby zaatakowanych czynną chorobą stawów (ERA i MŁZS);
- liczby palców objętych stanem zapalnym (ERA i MŁZS).

Pomiędzy porównywanymi grupami (SEK±cDMARDs vs PLC±cDMARDs) wykazano statystycznie istotne różnice na korzyść sekukinumabu w zakresie:

- czasu do wystąpienia zaostrzenia choroby: HR=0,28 (95% CI: 0,13; 0,63); (ERA i MŁZS):  

- odpowiedzi na leczenie wg kryteriów JIA ACR 30 (OR=4,47 [95% CI: 1,30; 15,41], p=0,018), JIA ACR 70 (OR=2,73 [95% CI: 1,06; 7,05] p=0,021), (ERA i MŁZS);
- liczby przyczepów ścięgniastych objętych zapaleniem: różnica średniej zmiany liczby przyczepów ścięgniastych objętych zapaleniem względem wartości wyjściowych: -1,20 (95% CI: -2,36; -0,04); (ERA);

### Bezpieczeństwo

Podczas trwania badania *JUNIPERA* nie odnotowano żadnego przypadku zgonu.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych w grupie SEK±cDMARDs wynosiła odpowiednio 91,7% oraz 14,6%.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych w grupie PLC±cDMARDs wynosiła odpowiednio 92,1% oraz 10,5%.

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych podczas stosowania sekukinumabu przez cały okres leczenia należały: zapalenie nosogardzieli (33,3%), biegunka (22,9%), nudności (22,9%) oraz zakażenia górnych dróg oddechowych.

### Dodatkowe informacje

Według ChPL Cosentyx profil bezpieczeństwa SEK jest spójny we wszystkich ocenianych dotychczas wskazaniach. Do bardzo częstych ( $\geq 1/10$ ) działań niepożądanych SEK należą: zakażenia górnych dróg oddechowych. Natomiast częstymi ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) są: opryszczka jamy ustnej, grzybica stóp, ból głowy, wodnisty wyciek z nosa, biegunka, nudności, zmęczenie.

Na stronie EMA odnaleziono informacje o ważnych, zidentyfikowanych zagrożeniach związanych z produktem leczniczym Cosentyx, do których należą zakażenia i zarażenia oraz reakcje nadwrażliwości.

### Ograniczenia

Analiza kliniczna opiera się na jednym badaniu o niewielkiej liczebności pacjentów (ogółem 86). Ponadto uwzględnione wyniki pochodzą z abstraktów konferencyjnych, co uzupełniono danymi z EMA, rejestru badań ClinicalTrials.gov oraz materiałów wnioskodawcy. (W uzupełnieniach minimalnych uwzględniono publikację pełnotekstową Brunner 2023).

Wskazanie rejestracyjne, zgodne z ChPL produktu Cosentyx obejmuje pacjentów w wieku 6 lat i starszych, natomiast do badania JUNIPERA włączano dzieci i młodzież w wieku od 2 do 17 lat.

### Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

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

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

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

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

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

*Aktualnie próg opłacalności wynosi 175 926 PLN/QALY (3 x 58 642 PLN).*

*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.*

Przeprowadzono analizę użyteczności kosztów (CUA) w horyzoncie czasowym obejmującym czas od momentu rozpoczęcia leczenia w ramach programu do osiągnięcia przez pacjenta pełnoletności (w modelu 6 lat), z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej, tj. NFZ i pacjenta.

Ocenianą interwencję SEK±cDMARDs porównano ze stosowaniem cDMARDs.

W analizie uwzględniono m.in. następujące kategorie kosztów medycznych:

- koszty leków i ich podania,
- koszty kwalifikacji do programu, diagnostyki i monitorowania leczenia,
- koszt zaostreń MIZS,
- koszty zdarzeń niepożądanych.

Inkrementalny wskaźnik użyteczności kosztów (ICUR) z perspektywy NFZ wyniósł odpowiednio:

[Redacted]

[Redacted]

Stosowanie stosowanie SEK  $\pm$  cDMARDs jest [redacted] cDMARDs. Oszacowane wartości ICUR [redacted] progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej wartość progowa ceny zbytu netto leku (CZN), wynosi [redacted]

Przeprowadzone warianty analizy wrażliwości potwierdzają wnioski z analizy podstawowej.

Wyniki analizy probabilistycznej wykazały, że prawdopodobieństwo opłacalności terapii SEK [redacted]

#### Ograniczenia

Modelowanie efektów zdrowotnych na dłuższy, niż uwzględniony w badaniu, horyzont czasowy.

Wybór komparatora w poszczególnych analizach załączonych do wniosku nie jest spójny. W analizach AKL i AE jako komparator uwzględniono cDMARDs. W ramach analizy wpływu na budżet założono, że SEK będzie zastępował cDMARDs i u części pacjentów również będzie zastępował inhibitory TNF-alfa.

Ocenianą technologię należałoby porównać także z inhibitorami TNF-alfa, które są stosowane w Polsce w ocenianym wskazaniu. Według ekspertów klinicznych iTNF-alfa są stosowane u 31% pacjentów z ERA i 34% pacjentów z MŁZS.

**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 2022 r., poz. 2555 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.*

W opinii Agencji, nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

#### **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.*

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy zostały przedstawione w dwuletnim horyzoncie czasowym. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

W analizie uwzględniono koszty leków i ich podania, koszty kwalifikacji do programu, diagnostyki i monitorowania leczenia oraz koszty zaostrzeń i zdarzeń niepożądanych.

Wnioskodawca oszacował populację pacjentów, którzy będą stosować wnioskowaną technologię na:

[REDACTED]

Wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy wskazują, że objęcie refundacją ocenianej technologii we wnioskowanym wskazaniu, w wariancie z RSS, wiązać się będzie [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

### *Ograniczenia*

Główne ograniczenia analizy dotyczą założeń związanych z oszacowaniem udziałów w rynku technologii wnioskowanej. Wielkość udziałów określono na podstawie opinii eksperckich (badanie ankietowe). Ponadto w przyjęto, że sekukinumab przejmując oprócz udziałów cDMARDs również udziały w rynku bDMARDs (anty-TNF etanercept i adalimumab) w podgrupie nowych pacjentów wcześniej nieleczonych bDMARDs. Z uwagi na powyższe, założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków nie są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej, gdzie komparatorem są jedynie cDMARDs.

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

Nie wskazano dodatkowych uwag do programu.

### **Uwagi do programu lekowego**

Zapisy uzgodnionego programu lekowego mogą nie reprezentować optymalnej ścieżki terapeutycznej dla pacjentów z ERA i MŁZS w kontekście odnalezionych wytycznych klinicznych.

U pacjentów z postacią osiową ERA, zaleca się stosowanie inhibitorów TNF-alfa, w przypadku nieskuteczności NLPZ. Natomiast terapią biologiczną zalecaną po niepowodzeniu NLPZ i cDMARDs są inhibitory TNF-alfa (dot. ERA i MŁZS).

### **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.*

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

[REDACTED]

[REDACTED]

### **Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii**

Odnaleziono wytyczne amerykańskie (ACR 2019), niemieckie (GKJR 2022) oraz 3 publikacje wydane przez towarzystwa naukowe (UpToDate 2022a, UpToDate 2022b i PTR HCS 2022).

Zalecany schemat postępowania w przypadku leczenia zapalenia stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych (ERA) to:

- w pierwszej linii NLPZ, a następnie pomimo leczenia NLPZ warunkowo zaleca się stosowanie iTNF-alfa zamiast metotreksatu (MTX) lub sulfasalazyny (ACR 2019);
- w pierwszej linii NLPZ; a następnie sulfasalazyna, która może być stosowana w obwodowym zapaleniu stawów w przebiegu ERA (nie zaleca się stosowania MTX w izolowanym zapaleniu stawów osiowych związanych z ERA); dalej sugeruje się stosowanie iTNF-alfa w przypadku niewystarczającej odpowiedzi lub nietolerancji na terapię klasycznymi DMARD - dla ERA wśród iTNF-alfa wymieniono: adalimumab, etanercept i golimumab (GKJR 2022).

W dokumencie UpToDate 2022a wskazano, że u pacjentów z obwodowym zapaleniem stawów w przebiegu ERA można zastosować NLPZ, następnie metotreksat oraz sulfasalazynę (nie wykazano, aby metotreksat był skuteczny u dzieci z chorobą osiową). Biologiczny DMARD, w szczególności inhibitor TNF-alfa, jest zwykle dodawany, jeśli stan pacjenta nie poprawił się po terapii dostawowej lub próbie konwencjonalnej niebiologicznej terapii DMARD. U pacjentów z ERA i chorobą osiową leczeniem pierwszego rzutu są NLPZ. W przypadku nieskuteczności NLPZ zaleca się stosowanie inhibitorów TNF-alfa (w tym etanerceptu, adalimumabu i infliksymabu). Jako opcję terapeutyczną dla pacjentów opornych na inhibitory TNF, szczególnie u osób z łuszczycą i zapaleniem stawów, wskazuje się sekukinumab.

W dokumencie UpToDate 2022b dotyczącym leczenia młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów, w pierwszej linii leczenia wymienia się NLPZ, a następnie leki modyfikujące przebieg choroby metotreksat i sulfasalazynę. Nieosiągnięcie remisji rozwiązuje się przez zastąpienie lub dodanie drugiego doustnego DMARD, takiego jak leflunomid lub częściej przez włączenie terapii anty-TNF dowolnym z dostępnych leków. W pracy zaznaczono, że sekukinumab jest skuteczny u dzieci z łuszczycowym zapaleniem stawów, nie wskazując jednak jego miejsca w algorytmie terapeutycznym.

W publikacji PTR HCS 2022 wskazano schemat leczenia analogiczny jak w wytycznych ACR 2019, zaznaczając, że w 2021 r. w USA i w 2022 r. w Europie zarejestrowano sekukinumab w ocenianym wskazaniu, co prawdopodobnie będzie podstawą do zmiany rekomendacji podczas kolejnej aktualizacji.

W dokumentach wskazuje się także możliwość krótkoterminowej terapii ogólnoustrojowej za pomocą GKS.

#### *Rekomendacje refundacyjne*

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 rekomendacje refundacyjne wydane w 2022 i 2023 roku (HAS, IQWiG/G-BA).

W rekomendacji HAS pozytywnie oceniono zastosowanie SEK w leczeniu ERA i MŁZS zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami. W rekomendacji określono, że SEK stanowi postęp terapeutyczny w leczeniu pacjentów w wieku od 6 do 12 lat z aktywnym młodzieńczym łuszczycowym zapaleniem stawów.

Niemiecki IQWiG wskazał w 2022 roku na brak udowodnienia dodatkowej korzyści terapeutycznej w analizowanych obszarach. Jednocześnie to G-BA ostatecznie decyduje o dodatkowej korzyści. W styczniu 2023 roku G-BA wydała pozytywną opinię na temat finansowania SEK w ocenianych wskazaniach.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Cosentyx jest finansowany w [REDAKTOWANE] UE i EFTA (na 31 wskazanych).



### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 04.06.2021 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.1698.2022.16.RBO), w sprawie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku: Cosentyx (sekukinumab) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z aktywną postacią reumatologicznego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (ICD-10: M05, M06, M08)” 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 2022 r., poz. 2555 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 28/2023 z dnia 20 marca 2023 roku w sprawie oceny leku Cosentyx (sekukinumab) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z aktywną postacią reumatologicznego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (ICD-10: M05, M06, M08)”

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 28/2023 z dnia 20 marca 2023 roku w sprawie oceny leku Cosentyx (sekukinumab) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z aktywną postacią reumatologicznego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (ICD-10: M05, M06, M08)”
2. Raport nr OT.4231.63.2022 Wniosek o objęcie refundacją leku Cosentyx (sekukinumab) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z aktywną postacią reumatologicznego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (ICD-10: M05, M06, M08)” Data ukończenia: 9 marca 2023 r.