Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją leku Cosentyx (sekukinumab) w ramach programu lekowego:

„Leczenie chorych z ropnym zapaleniem apokrynowych gruczołów potowych (HS) (ICD-10: L73.2)”

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.423.1.41.2023

Data ukończenia: 27 grudnia 2023 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

*Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Novartis Poland Sp. z o.o.).*

***Zakres wyłączenia jawności**: dane objęte oświadczeniem (Novartis Poland Sp. z o.o.) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.*

***Podstawa prawna wyłączenia jawności**: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art.. 35 ust. 4a – 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.).*

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

***Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności**: (Novartis Poland Sp. z o.o.).*

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

***Zakres wyłączenia jawności**: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) 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 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i , art.. 35 ust. 4a – 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)[1)] i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.).*

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

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

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

***Zakres wyłączenia jawności**: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) 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 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i , art. 35 ust. 4a – 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)[1)] i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.).*

***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.*

***Podstawa prawna wyłączenia jawności**: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) 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**: osoba fizyczna.*

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ADRs	działania niepożądane (adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
AESIs	zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania (ang. adverse events special interest)
AKL	analiza kliniczna
ALT	aminotransferaza alaninowa
AN50	co najmniej 50% zmniejszenie całkowitej liczby ropni i guzków zapalnych
AR	analiza racjonalizacyjna
AS	zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ang. ankylosing spondylitis)
AST	aminotransferaza asparginianowa
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
BAD	British Association of Dermatologists
BSC	najlepsza terapia wspomagająca (ang. best supportive care)
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CD	cena detaliczna
CEA	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
CER	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CHSF	Canadian Hiradenitis Suppurativa Foundation
CI	przedział ufności (confidence interval)
CRP	białka C-reaktywnego
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
D	zgon (ang. death).
DLQI	wskaźnik jakości życia zależny od dolegliwości skórnych (ang. Dermatology Life Quality Index)
EADV	European Academy of Dermatology and Venereology
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
ERA	zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HiSCR	odpowiedź na leczenie HS (ang. Hidradenitis Suppurativa Clinical Response)
HS	ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych (ang. hidradenitis suppurativa)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)

ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. incremental cost utility ratio)
IHS4	skala nasilenia HS
IL-17A	interleukina 17A
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2022 poz. 2301)
MD	różnica średnich (ang. mean difference)
MedDRA	Słownik opisujący kryteria klasyfikacji zdarzeń niepożądanych (ang. medical dictionary for regulatory activities);
MHRA	Brytyjska Agencja ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia
MIZS	młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów
MŁZS	młodzieńcze łuszczycowe zapalenie stawów
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NR	brak odpowiedzi na leczenie (ang.non-responder)
Nr-axSpA	spondyloartropatia osiowa bez zmian radiograficznych charakterystycznych
NRS	skala opisująca redukcję skali bólu (ang. numeric rating scale)
OR	iloraz szans (ang. odds ratio)
pCODR	pan-Canadian Oncology Drug Review
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PL	program lekowy
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (ang. Periodic Safety Update Report)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)
R	osiągniecie odpowiedzi na leczenie (ang. responder)
RACGP	The Royal Australian College of General Practitioners
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 11 kwietnia 2022 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2022 poz. 836)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	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, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2021 poz. 74)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme)
SD	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
SE	błąd standardowy (ang. standard error)
SEAs	Ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. serious adverse events)

SEC	sekukinumab
SMC	Scottish Medicines Consortium
SOC	klasyfikacja narządów i organów (ang. system organ class)
SoC	terapia standardowa
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
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
US/CHSF	US and Canadian Hiradenitis Suppurativa Foundation
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2022 poz. 463, z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2021 poz. 1285, z późn. zm.)
VAS	wizualna skala analogowa (ang. Visual Analogic Scale)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
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

Wykaz wybranych skrótów ... 3
Spis treści ... 6
1. Informacje o wniosku ... 8
2. Przedmiot i historia zlecenia ... 9
2.1. Korespondencja w sprawie ... 9
2.2. Kompletność dokumentacji ... 9
3. Problem decyzyjny ... 10
3.1. Technologia wnioskowana ... 10
3.1.1. Informacje podstawowe ... 10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie ... 10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii ... 12
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii ... 12
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją ... 13
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania ... 13
3.1.2.2. Ocena analityków Agencji ... 13
3.2. Problem zdrowotny ... 13
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej ... 15
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne ... 17
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne ... 17
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych ... 24
3.5. Refundowane technologie medyczne ... 25
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę ... 25
4. Ocena analizy klinicznej ... 26
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy ... 26
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia ... 26
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania ... 28
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy ... 29
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy ... 29
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy ... 31
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy ... 32
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa ... 33
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy ... 33
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności ... 33
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa ... 40
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł ... 45
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa ... 45
4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne ... 45

4.3. Komentarz Agencji ... 46
5. Ocena analizy ekonomicznej ... 47
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy ... 47
5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy ... 47
5.1.2. Dane wejściowe do modelu ... 48
5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy ... 51
5.2.1. Wyniki analizy podstawowej ... 51
5.2.2. Wyniki analizy progowej ... 52
5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości ... 52
5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy ... 54
5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy ... 55
5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu ... 56
5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej ... 56
5.3.4. Obliczenia własne Agencji ... 58
5.4. Komentarz Agencji ... 58
6. Ocena analizy wpływu na budżet ... 59
6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy ... 59
6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy ... 59
6.1.2. Dane wejściowe do modelu ... 59
6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy ... 62
6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy ... 63
6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy ... 63
6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości ... 65
6.3.3. Obliczenia własne Agencji ... 66
6.4. Komentarz Agencji ... 66
7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę ... 67
8. Uwagi do zapisów programu lekowego ... 68
9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych ... 70
10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach ... 71
11. Kluczowe informacje i wnioski ... 73
12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych ... 76
13. Źródła ... 77
14. Załączniki ... 79

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami	20.10.2023 r. PLR.4500.1061.2023.11.RBO, PLR.4500.1063.2023.10.RBO

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
  - Cosentyx (sekukinumab), roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/ml, 2, amp.-strzyk. 1 ml; 2 wstrzykiwacze 1 ml, GTIN: 05909991203832;
  - Cosentyx (sekukinumab), roztwór do wstrzykiwań, 300 mg, 1, wstrzykiwacz, GTIN: 07613421040130
- Wnioskowane wskazanie:

  leczenie czynnej umiarkowanej lub ciężkiej postaci hidradenitis suppurativa u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie ogólne lub mają przeciwwskazania, lub nie tolerują innych metod leczenia ogólnego

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto:

- Cosentyx (sekukinumab), roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/ml, 2, amp.-strzyk. 1 ml; 2 wstrzykiwacze 1 ml, GTIN: 05909991203832:
- Cosentyx (sekukinumab), roztwór do wstrzykiwań, 300 mg, 1, wstrzykiwacz, GTIN: 07613421040130:

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
- analiza racjonalizacyjna
- analiza problemu decyzyjnego

Podmiot odpowiedzialny
Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4, Irlandia

Wnioskodawca
Novartis Poland Sp. z o.o.
ul. Marynarska 15
02-674, Warszawa, Polska

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 20.10.2023 r., znak PLR.4500.1061.2023.11.RBO, PLR.4500.1063.2023.10.RBO (data wpływu do AOTMiT 20.10.2023 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2023 poz. 826, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Cosentyx (sekukinumab), roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/ml, 2, amp.-strzyk. 1 ml; 2 wstrzykiwacze 1 ml, GTIN: 05909991203832;
- Cosentyx (sekukinumab), roztwór do wstrzykiwań, 300 mg, 1, wstrzykiwacz, GTIN: 07613421040130.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 23.11.2023 r. znak OT.423.1.41.2023.2.KDe. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji pismem z dnia 15.12.2023 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Cosentyx (sekukinumab) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z hidradenitis suppurativa, [redacted], Kraków, czerwiec 2023;
- Analiza efektywności klinicznej dla leku Cosentyx (sekukinumab) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z hidradenitis suppurativa, [redacted] Kraków, czerwiec 2023;
- Analiza ekonomiczna dla leku Cosentyx (sekukinumab) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z hidradenitis suppurativa, [redacted] Kraków, czerwiec 2023;
- Analiza wpływu na system ochrony dla leku Cosentyx (sekukinumab) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z hidradenitis suppurativa, [redacted] Kraków, czerwiec 2023;
- Analiza racjonalizacyjna dla leku Cosentyx (sekukinumab) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z hidradenitis suppurativa, [redacted] Kraków, czerwiec 2023;
- Uzupełnienie do raportu HTA dla Cosentyx zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie AOTMiT OT.423.1.41.2023.2.KDe

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	• Cosentyx (sekukinumab), roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/ml, 2, amp.-strzyk. 1 ml; 2 wstrzykiwacze 1 ml, GTIN: 05909991203832; • Cosentyx (sekukinumab), roztwór do wstrzykiwań, 300 mg, 1, wstrzykiwacz, GTIN: 07613421040130
Kod ATC	L04AC10 (grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunusupresyjne, inh bitory interleukiny)
Substancja czynna	sekukinumab
Droga podania	podanie podskórne
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Sekukinumab jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG1/κ, które selektywnie wiąże się i neutralizuje prozapalną cytokinę, interleukinę-17A (IL-17A). Działanie sekukinumabu jest ukierunkowane na IL-17A i hamuje interakcję IL-17A z receptorem dla IL-17, znajdującym się na różnych typach komórek, w tym keratynocytach. W konsekwencji sekukinumab hamuje uwalnianie prozapalnych cytokin, chemokin i mediatorów uszkodzenia tkanek oraz zmniejsza udział IL-17A w wywoływaniu chorób autoimmunologicznych i zapalnych. Sekukinumab dociera do skóry w klinicznie istotnych stężeniach i obniża miejscowe markery zakażenia. IL-17A jest naturalnie występującą cytokiną uczestniczącą w prawidłowych odpowiedziach zapalnych i immunologicznych. IL-17A odgrywa kluczową rolę w patogenezie łuszczycy plackowatej, hidradenitis suppurativa, łuszczycowego zapalenia stawów i spondyloartropatii osiowej (zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa i spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla AS), a jej stężenie jest podwyższone w zmienionej chorobowo skórze w przeciwieństwie do niezmienionych fragmentów skóry pacjentów z łuszczycą plackowatą oraz w tkance maziowej pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów. Stężenie IL-17A jest także podwyższone w zmianach występujących w hidradenitis suppurativa, a u pacjentów z tą chorobą obserwowano podwyższone stężenia IL-17A w surowicy.
Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Zgodne z kryteriami selekcji do programu lekowego „Leczenie chorych z ropnym zapaleniem apokrynowych gruczołów potowych (HS) (ICD-10: L73.2)”
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	Do programu kwalifikowani są pacjenci spełniający łącznie następujące kryteria: 1) Pacjenci w wieku ≥ 18 lat. 2) Obecność czynnej umiarkowanej lub ciężkiej postaci hidradenitis suppurativa definiowanej jako: a) występowanie co najmniej 5 zmian zapalnych w postaci ropni lub guzków zapalnych w co najmniej dwóch lokalizacjach (co najmniej 1 lokalizacja w II lub III stopniu Hurley), lub b) nasilenie choroby w skali IHS4≥4, u pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie ogólne lub mają przeciwwskazania, lub nie tolerują innych metod leczenia ogólnego, zgodnie z aktualnie obowiązującymi rekomendacjami leczenia HS. 3) W przypadku kobiet wymagana jest zgoda na świadomą kontrolę urodzeń, zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego leku, którym odbywa się leczenie w programie lekowym. 4) Nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną ChPL. 5) Brak przeciwwskazań do stosowania określonej w aktualnej ChPL substancji czynnej ujętej w programie lekowym. Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni substancją czynną finansowaną w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii (za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków), pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalif kacji do programu lekowego.
Czas leczenia w programie	1) Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia. 2) W przypadku istotnej czasowej przerwy w leczeniu daną substancją czynną, schemat monitorowania ulega modyfikacji z uwzględnieniem okresu przerwy w podawaniu leku. 3) Do programu mogą być ponownie włączone pacjentki, które zostały wyłączone z programu w związku z ciążą, a w momencie wyłączenia spełniały pozostałe kryteria przedłużenia leczenia.

Kryteria wyłączenia z programu	1) Brak uzyskania adekwatnej odpowiedzi na leczenie po 16 tygodniach terapii rozumianej jako co najmniej 50 % redukcja liczby zmian zapalnych (guzków lub ropni) i bez wzrostu liczby ropni lub sączących przetok w porównaniu do okresu sprzed leczenia. 2) Utrata adekwatnej odpowiedzi na leczenie potwierdzona w trakcie dwóch kolejnych wizyt monitorujących oznaczająca wzrost liczby zmian zapalnych (guzków lub ropni) lub IHS4 powyżej poziomu z wizyty kwalif kacyjnej do programu. 3) Wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia. 4) Wystąpienie objawów nadwrażliwości na którąkolwiek substancję czynną lub substancję pomocniczą. 5) Wystąpienie toksyczności wymagającej zakończenia leczenia w opinii lekarza prowadzącego zgodnie z aktualną ChPL. 6) Pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza. 7) Brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym zwłaszcza dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ze strony świadczeniobiorcy lub jego opiekuna prawnego.
Dawkowanie	1) sekukinumab a) dawka początkowa maksymalna to podanie 300 mg, podawana w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4; b) dawka podtrzymująca maksymalna to podanie 300 mg co miesiąc. Na podstawie odpowiedzi klinicznej dawkę podtrzymującą można zwiększyć do 300 mg co 2 tygodnie Leczenie może być kontynuowane w warunkach domowych, jeśli lekarz i pacjent uznają to za właściwe. Pacjent odbywa w ośrodku minimum cztery wizyty w odstępach zgodnych z punktami monitorowania leczenia. Wizyty mają też na celu edukację pacjenta w zakresie administrowania leku – samodzielnego lub przez opiekuna prawnego. Pacjent lub opiekunowie prawni pacjenta muszą być poinstruowani odnośnie techniki podawania leku, prowadzenia dziennika leczenia oraz rozpoznawania działań niepożądanych (ciężkich reakcji alergicznych) i czynności, które należy podjąć w przypadku ich wystąpienia. Pacjent otrzymuje leki dla celów terapii domowej w ośrodku prowadzącym terapię hidradenitis suppurativa danego pacjenta na okres pomiędzy wizytami w ośrodku.
Badania przy kwalifikacji	1) morfologia krwi; 2) oznaczenie stężenia białka C-reaktywnego (CRP); 3) test quantiferon; 4) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT); 5) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AST); 6) oznaczenie stężenia bilirubiny; 7) obecność antygenu HBs; 8) przeciwciała anty-HCV; 9) obecność antygenu wirusa HIV (HIV Ag/Ab Combo); 10) test ciążowy.
Monitorowanie leczenia	Po 16 tygodniach (+/- 14 dni) od pierwszego podania substancji czynnej należy wykonać: 1) morfologię krwi; 2) oznaczenie stężenia białka Creaktywnego (CRP); 3) ocenę skuteczności zastosowanej terapii wg wskaźników zgodnych z pkt 1) lub 2) kryteriów wyłączenia: a) ocenę liczby zmian zapalnych (guzków lub ropni) i wzrostu liczby ropni lub sączących przetok; b) ocenę nasilenia choroby wg skali IHS4. Według ChPL Cosentyx: Sekukinumab nie jest zalecany u pacjentów z nieswoistymi zapaleniami jelit. Jeśli u pacjenta wystąpią objawy przedmiotowe i podmiotowe choroby zapalnej jelit lub wystąpi zaostrzenie wcześniej istniejącej choroby zapalnej jelit, należy przerwać stosowanie seukinumabu i rozpocząć odpowiednie postępowanie medyczne.
Monitorowanie skuteczności i bezpieczeństwa	Jeżeli terapia jest kontynuowana należy wykonać co najmniej raz na 6 miesięcy (± 30 dni): 1) morfologię krwi; 2) oznaczenie stężenia białka C-reaktywnego (CRP); 3) ocenę skuteczności zastosowanej terapii wg wskaźników zgodnych z pkt 1) lub 2) kryteriów wyłączenia: a) ocenę liczby zmian zapalnych (guzków lub ropni) i wzrostu liczby ropni lub sączących przetok; b) ocenę nasilenia choroby wg skali IHS4. Możliwe jest, po wyrażeniu zgody przez lekarza prowadzącego terapię, przeprowadzenie wizyty w programie w formie zdalnej konsultacji i przesunięcie wykonania badań w programie na późniejszy okres o ile nie stanowi to zagrożenia dla zdrowia pacjenta i pozostaje bez wpływu na skuteczność i bezpieczeństwo prowadzonej terapii. W takiej sytuacji możliwe jest wydanie leków osobie przez niego upoważnionej w ilości każdorazowo nie większej niż niezbędna do zabezpieczenia 4-6 miesięcy terapii (w zależności od indywidualnego dawkowania). Opisane powyżej postępowanie, w tym wynik zdalnej konsultacji i ocena stanu zdrowia dokonana przez lekarza prowadzącego, powinno zostać odnotowane w dokumentacji medycznej pacjenta oraz elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych. Osobiste stawiennictwo pacjenta w ośrodku prowadzącym terapię nie może być jednak rzadsze niż 2 razy w ciągu każdych kolejnych 12 miesięcy z wyjątkiem sytuacji nadzwyczajnych, w tym zjawisk epidemicznych, kiedy dopuszcza się osobiste stawiennictwo w ośrodku prowadzącym terapię nie rzadziej niż 1 raz w ciągu każdych kolejnych 12 miesięcy.

Poza wnioskowanymi prezentacjami produktu leczniczego Cosentyx (sekukinumab) dopuszczone do obrotu są również inne wielkości opakowań:

- Cosentyx (sekukinumab) roztwór do wstrzykiwań 300 mg, 1 amp.-strzyk. 2 ml (150 mg/ml);
- Cosentyx (sekukinumab) roztwór do wstrzykiwań 300 mg, 3 amp.-strzyk. (3x1) á 2 ml (150 mg/ml);
- Cosentyx (sekukinumab) roztwór do wstrzykiwań 300 mg, 3 wstrzykiwacze (3x1) á 2 ml (150 mg/ml);
- Cosentyx (sekukinumab) roztwór do wstrzykiwań 150 mg, 1 amp.-strzyk. á 1 ml (150 mg/ml);
- Cosentyx (sekukinumab) roztwór do wstrzykiwań 150 mg, 6 amp.-strzyk. (6 (3x1), opakowanie zbiorcze) á 1 ml (150 mg/ml);
- Cosentyx (sekukinumab) roztwór do wstrzykiwań 150 mg, 1 wstrzykiwacz SensoReady á 1 ml (150 mg/ml);
- Cosentyx (sekukinumab) roztwór do wstrzykiwań 150 mg, 2 wstrzykiwacze SensoReady á 1 ml (150 mg/ml);
- Cosentyx (sekukinumab) roztwór do wstrzykiwań 150 mg, 6 wstrzykiwaczy SensoReady (6 (3x2), opakowanie zbiorcze) á 1 ml (150 mg/ml);
- Cosentyx (sekukinumab) roztwór do wstrzykiwań 75 mg, 1 amp.-strzyk. á 0,5 ml (150 mg/ml);
- Cosentyx (sekukinumab) roztwór do wstrzykiwań 75 mg, 3 amp.-strzyk. (3x1) á 0,5 ml (150 mg/ml);
- Cosentyx (sekukinumab) proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań 150 mg, fiolka 150 mg.

Źródło: ChPL Cosentyx, strona EMA (dostęp dnia 24.11.2023 r.)

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15 stycznia 2015 r. (EMA) Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 3 września 2019 r. Rejestracja we wnioskowanym wskazaniu: 26 kwietnia 2023 r.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	• Łuszczyca plackowata u dorosłych • Łuszczyca plackowata u dzieci i młodzieży • Hidradenitis suppurativa (HS) Produkt leczniczy Cosentyx jest wskazany w leczeniu czynnego hidradenitis suppurativa (trądzik odwrócony) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych z niewystarczającą odpowiedzią na konwencjonalną terapię HS o działaniu ogólnoustrojowym • Łuszczycowe zapalenie stawów • Spondyloartropatia osiowa (ang. axial spondyloarthritis, axSpA) o Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ang. ankylosing spondylitis, AS, postać spondyloartropatii osiowej ze zmianami radiograficznymi charakterystycznymi dla AS) o Spondyloartropatia osiowa bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla AS (nr-axSpA) • Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS) • Zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych (ERA) • Młodzieńcze łuszczycowe zapalenie stawów (MŁZS)
Status leku sierocego	nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)

Źródło: ChPL Cosentyx, strona EMA (dostęp dnia 24.11.2023 r.)

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Cosentyx (sekukinumab) nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT we wnioskowanym aktualnie wskazaniu, tj. leczeniu hidradenitis suppurativa (HS).

Natomiast lek Cosentyx (sekukinumab) był wielokrotnie przedmiotem oceny AOTMiT w innych wskazaniach, m.in. w leczeniu łuszczycy plackowatej (w 2016 r.).

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	• Cosentyx (sekukinumab), roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/ml, 2, amp.-strzyk. 1 ml; 2 wstrzykiwacze 1 ml, GTIN: 05909991203832: • Cosentyx (sekukinumab), roztwór do wstrzykiwań, 300 mg, 1, wstrzykiwacz, GTIN: 07613421040130:
Kategoria dostępności refundacyjnej	lek stosowany w ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	bezpłatnie
Grupa limitowa	istniejąca grupa limitowa 1180.0, sekukinumab

3.1.2.2. Ocena analityków Agencji

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją leku Cosentyx (sekukinumab) w ramach nowego programu lekowego „Leczenie chorych z ropnym zapaleniem apokrynowych gruczołów potowych (HS) (ICD-10: L73.2)", w ramach którego miałby być dostępny dla dorosłych pacjentów z czynną umiarkowaną lub ciężką postacią hidradenitis suppurativa, którzy przestali reagować na leczenie ogólne lub mają przeciwwskazania, lub nie tolerują innych metod leczenia ogólnego.

Wnioskowane wskazanie jest zawężone względem wskazania rejestracyjnego leku Cosentyx (sekukinumab). Zawężenie obejmuje zdefiniowanie czynnej umiarkowanej lub ciężkiej postaci HS oraz leczenia ogólnego (zgodnego z aktualnie obowiązującymi rekomendacjami leczenia HS).

Ustalona kategoria refundacyjna, poziom odpłatności (szczegóły w rozdz. 3.1.2. i 6.3.1. niniejszej AWA) oraz kwalifikacja do grupy limitowej nie budzą zastrzeżeń. Według analityków Agencji

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

ICD-10 L73.2 Ropnie mnogie gruczołów apokrynowych pachy

Hidradenitis suppurativa, czyli trądzik odwrócony jest ropną chorobą skóry, która zajmuje okolice zawierające gruczoły potowe apokrynowe. Zwykle pojawia się po okresie dojrzewania płciowego i objawia się występowaniem bolesnych, głęboko umiejscowionych zmian zapalnych w okolicach ciała zawierających apokrynowe gruczoły potowe, najczęściej w obrębie pach, pachwin i okolicy anogenitalnej. Etiologia schorzenia jest nie do końca poznana. Większość przypadków choroby ma łagodny przebieg, jednak nierzadko ciężkie postacie stają się przyczyną znacznego obniżenia jakości życia pacjenta, a nawet jego niepełnosprawności. Niski status społeczno-ekonomiczny i związany z nim niezdrowy styl życia może być czynnikiem ryzyka rozwoju HS.

Czynnikami ryzyka rozwoju HS są płeć żeńska, pochodzenie inne niż rasy kaukaskiej, palenie tytoniu, otyłość i uwarunkowania genetyczne. Jedna trzecia pacjentów z HS ma dodatni wywiad rodzinny w kierunku opisywanej choroby, jest to czynnik częściej występujący w przypadku kobiet niż mężczyzn. Około 90% pacjentów są to byli lub nadal aktywni palacze.

Źródło: Matusiak 2017, Trądzik odwrócony: Poradnik dla pacjentów 2021

Klasyfikacja i ocena nasilenia objawów

Spośród rozmaitych systemów klasyfikacji HS (m.in. PGA, HSS, HSSI, AISI) system oceny zaawansowania choroby wg Hurley jest nadal najpowszechniej stosowany w codziennej praktyce lekarskiej, gdyż jest intuicyjny i nieczasochłonny. Zostanie on także niejednokrotnie użyty na potrzeby niniejszej pracy, więc wymaga krótkiego scharakteryzowania. W 1989 r. Hurley jako pierwsza zaproponowała klasyfikację nasilenia objawów HS: stadium I to tworzenie się ropni, pojedynczych lub mnogich, bez przetok i bliznowacenia, stadium II to jeden ropień lub większa liczba nawracających, wyraźnie wykształconych ropni z wytworzeniem przetok i bliznowaceniem, a stadium III – liczne ropnie, połączone między sobą przetokami, zajmujące obszar całej określonej lokalizacji. Stadium I choroby obserwuje się najczęściej (68% pacjentów), stadium II występuje u 28% pacjentów, natomiast stadium III u 4% pacjentów z HS. Dziś klasyfikacja wg Hurley, jak wspomniano powyżej, jest nadal powszechnie używana, a ponadto kolejne stadia (I, II, III) utożsamia się odpowiednio z łagodnym, umiarkowanym i ciężkim HS (nie ma innej 3-stopniowej, zwalidowanej skali).

Tabela 4. Klasyfikacja nasilenia objawów HS wg skali Hurley

Stadium I	Pojedyncze lub mnogie ropnie bez przetok i bliznowacenia
Stadium II	Nawracające ropnie z przetokami i bliznowaceniem, pojedyncze lub mnogie zmiany, zajmują rozległy obszar danej lokalizacji anatomicznej
Stadium III	Liczne ropnie połączone ze sobą przetokami, zajmują obszar całej określonej lokalizacji, obecne bliznowacenie

Źródło: Matusiak 2017, raport AOTMiT: AWA_OT4331.38.2019, Trądzik odwrócony: Poradnik dla pacjentów 2021

Epidemiologia

Szacuje się, że HS na całym świecie występuje u 0,00033–4,1% populacji ogółem, natomiast w populacji Europy i Stanów Zjednoczonych chorobowość wynosi najprawdopodobniej 0,7–1,2%. Warto zauważyć, że HS nie jest zaklasyfikowana jako choroba rzadka w Europie wg Orphanet.

Chorobowość HS w krajach zachodnich waha się w szerokim zakresie i wynosi od 0,053% do 4,1%. Najniższa odnotowana chorobowość HS, wynosząca 0,053%, została określona w oparciu o retrospektywne badanie przeprowadzone w Stanach Zjednoczonych, w którym wykorzystano obszerne bazy danych dot. świadczeń zdrowotnych. Chorobowość w badaniach europejskich jest na ogół wyższa niż w badaniach przeprowadzonych w Stanach Zjednoczonych. Raportowana chorobowość HS w Europie wynosi : 4,1%[1] oraz 2,1% w Danii, 1,82% na Malcie, 1,4% w Irlandii, 1% we Francji, 0,77% w Wielkiej Brytanii, 0,14% w Szwecji oraz od 0,09% do 0,1% w Niemczech. Większy współczynnik chorobowości uzyskano w badaniach prospektywnych oraz badaniach własnych (ang. self-reported studies), natomiast niższe wartości uzyskano w badaniach opartych na rejestrach. Z uwagi na to, że niedostateczne raportowanie oraz błędne diagnozowanie HS jest częste, badania te prawdopodobnie zaniżają chorobowość trądziku odwróconego w populacji.

Wiek zachorowania waha się pomiędzy 11 a 50 r.ż. (według badań średnio przypada na 23 r.ż.). Mniej niż 2% pacjentów doświadcza rozwoju choroby przed ukończeniem 11 lat. Rozpoznanie HS często jest stawiane z dużym opóźnieniem ze względu na złożony charakter kliniczny oraz niską świadomość na temat HS.

Źródło: Matusiak 2017, Mokos 2023, Nguyen 2021, Orphanet 2023

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego znajduje się w rozdziale 2 AKL wnioskodawcy.

[1] Chorobowość odnotowana w kohorcie osób z chorobami przenoszonymi drogą płciową, jest wartością odstającą.

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Dane NFZ

Według danych NFZ w latach 2014-2022 liczebność pacjentów ogółem wynosiła od 384 do 1524 osób w skali roku z rozpoznaniem ropnie mnogie gruczołów apokrynowych pachy (ICD-10: L73.2), liczebność pacjentów dorosłych wyniosła natomiast od 359 do 1424 osób. Wielkość populacji stopniowo ulegała wzrostowi – sprawozdana liczba pacjentów ogółem w 2022 roku była około 3,8-krotnie wyższa względem liczby odnotowanej w 2014 roku, w przypadku dorosłej populacji odnotowany wzrost był 4-krotny. Powyższy trend wynika najprawdopodobniej z większej sprawozdawczości jak i rozpoznawalności HS aniżeli ze zwiększonej chorobowości w polskiej populacji. W 2022 r. chorobowość rejestrowana w populacji dorosłej w oparciu o dane NFZ wynosiła 0,005%[2].

Należy również zauważyć, że rozpoznanie w języku polskim wg ICD-10 L73.2 – ropnie mnogie gruczołów apokrynowych pachy może być mylące, ponieważ nie uwzględnia zmian w innych, typowych dla choroby lokalizacjach.

Dane NFZ nie pozwalają na pełną weryfikację liczebności populacji docelowej z uwagi na to, że kryteria kwalifikacji do PL wskazują m.in. na obecność czynnej umiarkowanej lub ciężkiej postaci hidradenitis suppurativa oraz brak reakcji na leczenie ogólne lub wystąpienie przeciwwskazań lub brak tolerancji innych metod leczenia ogólnego.

Tabela 5. Liczba pacjentów z rozpoznaniem ropnie mnogie gruczołów apokrynowych pachy [hydradenitis suppurativa] (ICD-10: L73.2) w okresie 2014 r. – I poł. 2023 r. (źródło: baza SWIAD)

Pacjenci (unikalne numery PESEL)		2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	I poł. 2023
u których sprawozdano kod (główny lub współwystępujący) wg ICD-10: L73.2	Ogółem	389	410	495	583	605	852	855	1133	1524	1236
	<18 lat	30	17	21	32	29	51	51	73	105	100
	≥ 18 lat	359	393	475	551	576	802	807	1063	1424	1137

Dane epidemiologiczne

Uwzględniając dane dot. chorobowości HS w Europie (Mokos 2023)[3] wynoszące od 0,09% (Niemcy) do 2,1% (Dania) oraz dane GUS za 2023 r. dot. liczebności osób dorosłych w Polsce[4] oszacowana wielkość populacji wieku ≥ 18 lat z ropnym zapaleniem apokrynowych gruczołów potowych wynosi od ok. 28 tys. do 0,6 mln osób.

Należy przy tym zaznaczyć, że brak jest opublikowanych danych dot. wskaźnika chorobowości w populacji polskiej (innych niż dane NFZ) oraz w powyższych oszacowaniach wykorzystano dane dla innych krajów europejskich, niemniej jednak zgodnie z danymi literaturowymi chorobowość w populacji Europy i Stanów Zjednoczonych wynosi najprawdopodobniej 0,7–1,2% (Nguyen 2021).

Uwzględniając dane z trzech polskich badań Rymaszewska 2023, Rymaszewska 2023a oraz Jastrząb 2023 (szczegóły AWB wnioskodawcy, s.15) w analizach wnioskodawcy oszacowano, że umiarkowana postać HS dotyczy średnio 36,43% chorych, natomiast ciężka postać HS jest obecna u 41,09% pacjentów. Łącznie 77,52% (min.: 75,09%; 82,11%) chorych ma postać umiarkowaną i ciężką wg skali IHS4. Dodatkowo na podstawie publikacji Matusiak 2017 oszacowano, że 59,52% chorych, z umiarkowaną i ciężką postacią HS, dotychczasowe leczenie zachowawcze (ogólne) było nieskuteczne. Uwzględniając powyższe, liczba dorosłych pacjentów z umiarkowaną lub ciężką postacią HS, u której leczenie ogólne jest nieskuteczne mogłaby wynosić od 12,7 tys. do 298,3 tys. osób. Należy przy tym zaznaczyć, że badania Rymaszewska 2023 oraz Jastrząb 2023 określające charakterystykę pacjentów z HS zostały przeprowadzone odpowiednio w dwóch ośrodkach oraz jednym ośrodku i dotyczą niewielkiej liczby pacjentów tj. 114 oraz 30. Należy również zaznaczyć, że pacjenci, trafiający do szpitali klinicznych znajdują się najprawdopodobniej w stanie cięższym HS niż osoby z populacji ogólnej. Biorąc pod uwagę powyższe oraz wysoki odnotowany odsetek pacjentów z ciężką postacią HS tj. 41%, powyższe oszacowania nie odzwierciedlają najprawdopodobniej rzeczywistej charakterystyki polskiej populacji z HS i należy je traktować z daleko idącą ostrożnością.

[2] Populacja dorosła w 2022 r. 30 853 160
[3] Z oszacowań wyłączono chorobowość 4,1% odnotowaną w kohorcie osób z chorobami przenoszonymi drogą płciową stanowiącą wartość odstającą.
[4] Populacja dorosła 30 786 593. Źródło: https://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/Tables.aspx (data dostępu: 19.12.2023 r.)

Opinie ekspertów

Wystąpiono o opinię do 5 ekspertów, uzyskano 3 opinie, które mogły zostać wykorzystane w raporcie.

Zgodnie z opinią prof. Witolda Owczarka, Konsultanta Krajowego w dziedzinie dermatologii i wenerologii, liczba osób, u których oceniania technologia byłaby stosowania po objęciu refundacją wynosi 200 zarówno w I jak i II roku. W opinii prof. Ireny Waleckiej-Herniczek, Konsultant Wojewódzkiej w dziedzinie dermatologii i wenerologii, liczba pacjentów, u których sekukinumab będzie stosowany to 160 w I oraz 250 w II roku, natomiast zgodnie z opinią prof. Doroty Krasowkiej, Konsultant Wojewódzkiej w dziedzinie dermatologii i wenerologii, oszacowana liczba około 100 pacjentów w I i II roku refundacji.

Tabela 6. Oszacowanie liczebności wnioskowanej populacji według opinii eksperta klinicznego

Wskazanie		Prof. dr hab. n. med. Irena Walecka-Herniczek Konsultant Wojewódzka w dziedzinie dermatologii i wenerologii	Prof. dr hab. n. med. Dorota Krasowska Konsultant Wojewódzka w dziedzinie dermatologii i wenerologii	Prof. dr hab. n. med. Witold Damian Owczarek Konsultant Krajowy w dziedzinie dermatologii i wenerologii
Dorośli pacjenci z obecnością czynnej umiarkowanej lub ciężkiej postaci hidradenitis suppurativa definiowanej jako: a)występowanie co najmniej 5 zmian zapalnych w postaci ropni lub guzków zapalnych w co najmniej dwóch lokalizacjach (co najmniej 1 lokalizacja w II lub III stopniu Hurley),lub b) nasilenie choroby w skali IHS4≥ 4, którzy przestali reagować na leczenie ogólne lub mają przeciwwskazania, lub nie tolerują innych metod leczenia ogólnego, zgodnie z aktualnie obowiązującymi rekomendacjami leczenia HS.	obecna liczba chorych w Polsce	„400-500”	„Takie informacje można uzyskać na podstawie zgłaszanych przez placówki opieki medycznej kody ICD-10 73.2 do NFZ. Dane szacunkowe zgodnie z epidemiologią 377,5 osób”	„400-450”
	liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	„60”	„Według danych Departamentu Świadczeń Opieki Zdrowotnej NFZ, Centrala w Warszawie w latach 2014– 2016 r. odnotowano odpowiednio 367, 373 i 440 pacjentów z HS (L73.2), co daje średnią częstość występowania na poziomie 0,001%. Przekłada się to średnio na 110 pacjentów w stadium II nasilenia choroby wg Hurley i 16 pacjentów w stadium III w ciągu każdego roku (estymacja na pod- stawie European S1 guideline)”	„50”
	odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	„I rok 150” „II rok 250”	„I rok szacunkowo ok 100” „II rok ok 100”	„I rok 200” „II rok 200”
	źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi	„szacunki własne”	„Epidemiologia hidradenitis suppurativa w Polsce na tle danych światowych Łukasz Matusiak, Andrzej Kaszuba, Dorota Krasowska, Waldemar Placek, Jacek Szepietowski, Dermatol Rev/Przegl Dermatol 2017, 104, 377–384 Polskie Towarzystwo Dermatologiczne”	„szacunki własne”

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:
W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej, przeszukano następujące źródła:

- American Academy of Dermatology (AAD), https://www.aad.org/;
- Canadian Hiradenitis Suppurativa Foundation, https://hsfoundation.ca/;
- Belgian Federal Health Care Knowledge Centre (KCE), https://kce.fgov.be/;
- British Association of Dermatologists (BAD), http://www.bad.org.uk;
- European Dermatology Foundation (EDF), https://www.euroderm.org/;
- European Academy of Dermatology and Venereology (EADV), https://www.eadv.org;
- Guidelines Central (GC), http://www.guidelinecentral.com;
- Medycyna Praktyczna (MP), http://www.mp.pl;
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE), https://www.nice.org.uk;
- National Health and Medical Research Council (NHRMC), https://www.nhmrc.gov.au;
- National Guideline Clearinghouse (NGC), https://www.guideline.gov/;
- New Zealand Guidelines Group (NZGG), https://www.health.govt.nz/;
- Polskie Towarzystwo Dermatologiczne (PTD), http://www.ptderm.pl;
- Prescrire International, http://english.prescrire.org/en;
- The Royal Australian College of General Practitioners (RACGP), https://www.racgp.org.au/;
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network, http://www.sign.ac.uk;
- Trip Database, https://www.tripdatabase.com/.

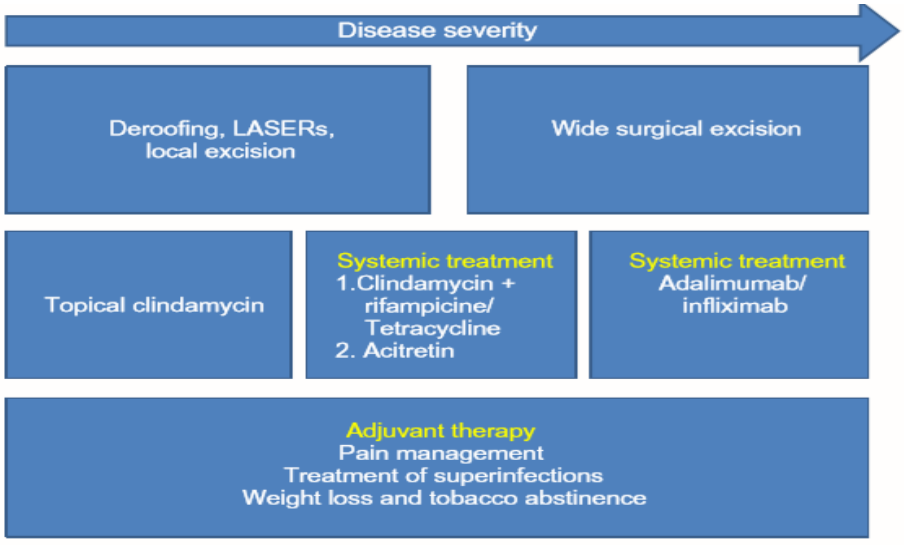
Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 27.11.2023 r. W wyniku wyszukiwania na powyższych stronach odnaleziono 5 dokumentów stanowiących wytyczne europejskich i krajowych stowarzyszeń dermatologicznych (CHSF 2022, EADV 2015, BAD 2018, US/CHSF 2019 oraz RACGP 2017) dotyczące zasad postępowania w przypadku ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych (Hidradenitis Suppurativa, HS) oraz 2 wytyczne pozaeuropejskie z Chin (Expert Consensus Statement, Fang 2021) oraz z Brazylii (Brazilian Society of Dermatology 2019). Wszystkie odnalezione wytyczne kliniczne zostały opublikowane przed datą rozszerzenia rejestracji wnioskowanej technologii we wnioskowanym wskazaniu przez EMA (26 kwietnia 2023), dlatego większość z nich nie wskazuje na możliwość zastosowania SEC w HS. Jedynie dokument CHSF 2022 wskazuje na możliwość stosowania sekukinumabu jako opcję leczenia III linii, zaznaczając skuteczność leku w badaniach klinicznych. Wytyczne brazylijskie oraz chińskie wskazują jedynie na trwające badania dotyczące stosowania SEC w leczeniu HS.

Wybór terapii uzależniony jest od stopnia zaawansowania choroby (najczęściej stosowana skala Hurley I-III) oraz oporności na poprzednie linie leczenia. W przypadku łagodnego przebiegu HS (stadium Hurley I), wytyczne wskazują na zasadność stosowania miejscowo klindamycyny. Przy braku odpowiedzi na leczenie jako systemowe leki pierwszej linii najczęściej zalecane są: tetracykliny (łagodna do umiarkowanej postać choroby), klindamycyna+ryfampicyna doustnie (umiarkowana postać choroby, stany zapalne, brak odpowiedzi na monoterapię tetracyklinami, również w II linii), leki biologiczne – adalimumab i infliksymab (umiarkowana i ciężka postać choroby). W przypadku niepowodzenia terapii, lekami II linii są: dapson (łagodna do umiarkowanej postać choroby, w przypadku braku odpowiedzi na antybiotyki, również w III linii), leki immunosupresyjne – cyklosporyny (nawroty choroby umiarkowanej do ciężkiej, również linie III-IV), rezorcyna (w przypadku nawracających zmian stadium Hurley I i II), iniekcje doogniskowe kortykosteroidami (stany ostre i zapalne), kortykosteroidy systemowe (terapia krótkoterminowa), retinoidy – acytretyna (przebieg łagodny i stany przewlekłe). Oprócz leków stosowanych również we wcześniejszych liniach (takich jak dapson i leki immunosupresyjne) niektóre wytyczne wskazują na możliwość stosowania w trzeciej linii: toksyny botulinowej, retinoidów – izotretynoiny, hormonoterapii (choroba łagodna lub umiarkowana albo terapia skojarzona w przypadku ciężkiego przebiegu), ryfampicynę+moksyfloksacynę+metronidazol (choroba umiarkowana i ciężka oraz oporna) oraz leki biologiczne – ustekinumab, anakinra i sekukinumab (po niepowodzeniu leków biologicznych w II linii).

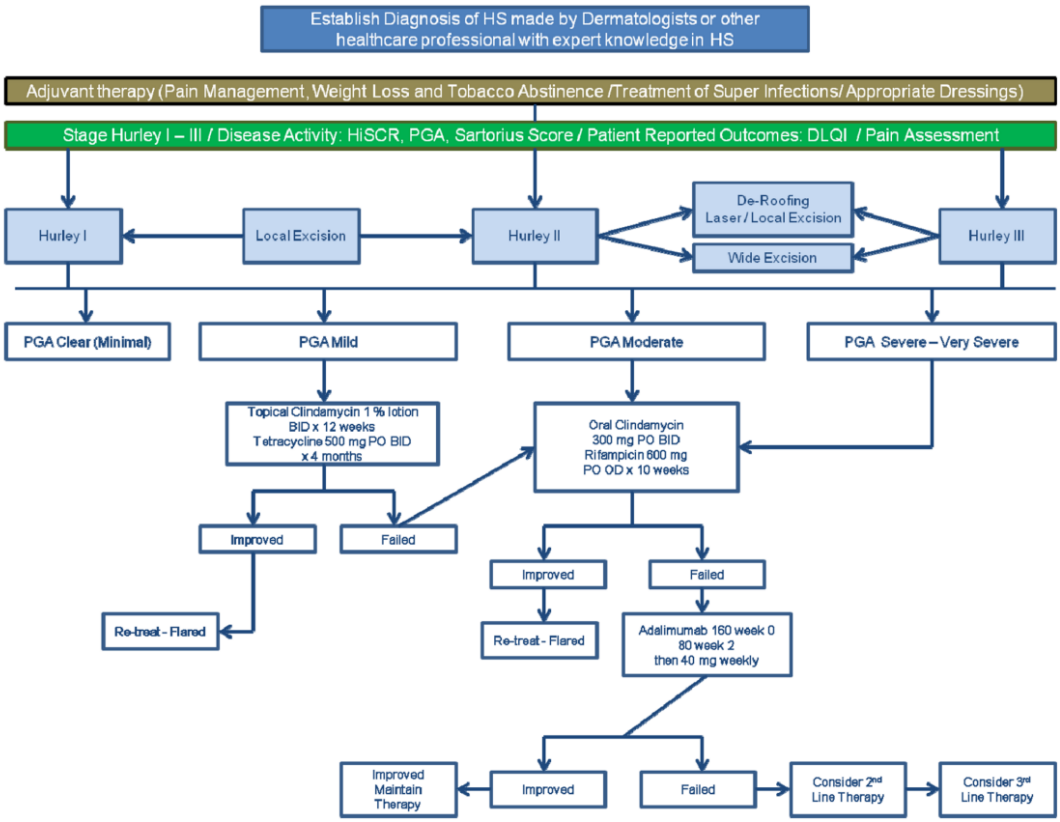
Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

<table>
<tr><th>Organizacja, rok (kraj/region)</th><th>Rekomendowane interwencje</th></tr>
<tr><td>CHSF 2022</td><td>
Wytyczne opisują postępowanie w ropnym zapaleniu apokrynowych gruczołów potowych (ang. Hidradenitis Suppurativa, HS).
<u>Leczenie miejscowe (w przypadku choroby o przebiegu łagodnym lub jako dodatek do terapii systemowej w HS o przebiegu ciężkim)</u>
• Środki przeciwbakteryjne lub przeciwzapalne, np. rezorcyna (15%) – stadium Hurley I i II;
• Antybiotyki: klindamycyna (1%) oraz dapson – łagodna do umiarkowanej HS;
<u>Leki doustne</u>
• Leki hormonalne: dwuskładnikowa antykoncepcja hormonalna (w leczeniu pacjentek w wieku rozrodczym); antagoniści receptorów androgenowych – spironolakton, inhibitor 5α-reduktazy testosteronu – finasteryd;
• Leki hipogl kemizujace: metformina;
• Antybiotyki: tetracyklina (łagodna do umiarkowanej HS), klindamycyna+ryfampicyna (ciężka HS), moksyfloksyna+metronidazol+ryfampicyna, dapson;
o Czas trwania terapii do 12 tygodni
o Duże prawdopodobieństwo nawrotu
• Retinoidy: acytretyna, alitretynoina, izotretynoina
<u>Iniekcje w miejscu zmiany (podskórnie)</u>
• Kortykosteroidy (zaostrzenia choroby)
• Toksynowa botulinowa
• Leki biologiczne: adalimumab (umiarkowanea do ciężkiej HS), infliksymab (w przypadku niepowodzenia terapii adalimumabem, w II linii), ustekinumab i anakinra (III linia leczenia) oraz potencjalnie brodalumab, sekukinumab i bimekizumab (III linia leczenia).

Tabela 8. Leki biologiczne stosowane w leczeniu HS.
<table>
<tr><th>Leki biologiczne</th><th>Linia leczenia</th><th>Dawkowanie</th></tr>
<tr><td>Adalimumab</td><td>1</td><td>Początkowa dawka 160 mg, 80 mg w drugim tygodniu, następnie 40 mg co tydzień od 4 tygodnia.
Możliwość zwiększenia dawki do 80 mg co tydzień w przypadku niesatysfakcjonującej odpowiedzi.</td></tr>
<tr><td>Infl ksymab (dożylnie)</td><td>2</td><td>Początkowa dawka 5 mg/kg, kolejne dawki w 2 tygodniu oraz 6 tygodniu, a następnie co 8 tygodni.
Możliwość zwiększenia dawki do 7,5- 10 mg/kg co 4-6 tygodni.</td></tr>
<tr><td>Ustekinumab</td><td>3</td><td>Początkowa dawka 45 mg (lub 90 mg w przypadku wagi > 100 kg) następnie w 4 tygodniu i co 8-12 tygodni.</td></tr>
<tr><td>Anakinra</td><td>3</td><td>100 mg dziennie.</td></tr>
<tr><td>Brodalumab</td><td>3</td><td>Początkowa dawka 210 mg, kolejne dawki w 1 i 2 tygodniu, a następnie co dwa tygodnie.</td></tr>
<tr><td>Sekukinumab</td><td>3</td><td>Początkowa dawka 300 mg oraz przez tygodnie 1-4, a następnie co 4 tygodnie.</td></tr>
<tr><td>Bimekizumab</td><td>3</td><td>Początkowa dawka 640 mg, następnie 320 mg co 2 tygodnie.</td></tr>
</table>
Siła zaleceń i jakość dowodów nie zostały przedstawione.
</td></tr>
<tr><td>EADV 2015 (Europa)</td><td>
Wytyczne EADV (European Academy of Dermatology and Venereology) dotyczą leczenia pacjentów cierpiących na HS.
<u>Leczenie miejscowe:</u>
• <u>Nieantybiotykowe:</u> rezorcyna (nawracające zmiany w stadium I, II wg Hurley) na podstawie opisu 12 przypadków. Na podstawie jedynie opinii ekspertów wymienia się też adapalen oraz kwas azelainowy, ale stosowanie tych opcji należy uznać za eksperymentalne;
• Antybiotykowe: jedyne dostępne dane dotyczą miejscowego stosowania klindamycyny (zmiany w stadium I, umiarkowanym stadium II wg Hurley);
<u>Leczenie systemowe:</u>
• W przypadku zmian poważnych lub rozsianych zalecana jest antybiotykoterapia: tetracykliny (zmiany rozsiane w stadium I, umiarkowanym stadium II wg Hurley), klindamycyna + ryfampicyna (każde stadium choroby z aktywnym stanem zapalnym), ryfampicyna + moksyfloksacyna + metronidazol (oporne stadium II lub III);
<u>Terapia przeciwzapalna:</u>
</td></tr>
</table>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	• Iniekcje doogniskowe (ang. intralesional) kortykosteroidami (acetonid triamcynolonu) w przypadku ostrych/opornych stanów zapalnych; • Kortykosteroidy podawane systemowo mogą skutecznie zredukować ostry stan zapalny (ale istnieją ty ko ograniczone dowody na stosowanie w leczeniu HS, rutynowe stosowanie długoterminowe nie jest obecnie zalecane). Doustny prednizolon jest zalecany w krótkotrwałej terapii ostrych zaostrzeń choroby; • Dapson może być stosowany w przypadku zmian łagodnych do umiarkowanych (stadium I lub II wg Hurley). Ta terapia może być stosowana w przypadku niepowodzenia standardowego leczenia I lub II linii; • Cyklosporyna (należy stosować po niepowodzeniu standardowej terapii I, II i III linii); • Terapia hormonalna – antyandrogenowa (octan cyproteronu, estrogeny – dla kobiet z zaburzeniami cyklu, objawami hiperandrogenizmu oraz podwyższonym poziomem wybranych hormonów); <u>Leczenie biologiczne:</u> Na podstawie obecnych dowodów adalimumab i infliksymab są skuteczne w terapii umiarkowanej i ciężkiej postaci HS oraz podnoszą jakość życia pacjentów, przy czym adalimumab jest lekiem lepiej tolerowanym. • Pozostałe inhibitory TNF-α: raportowano przypadki oraz jedno badanie kliniczne, w którym stosowano etanercept; • Pozostałe leki biologiczne: raportowano przypadki stosowania ustekinumabu; <u>Retinoidy:</u> • Nie zaleca się stosowania izotretynoiny w leczeniu HS – dane literaturowe są niespójne; • Acytretyna/etretynat (stadium I lub łagodne II wg Hurley, a także stany przewlekłe z nawracającymi ropniami i/lub bliznowaceniem); <u>Analgetyki – leczenie przeciwbólowe:</u> • Brak dowodów klinicznych na skuteczność niesteroidowych leków przeciwzapalnych w łagodzeniu stanów zapalnych u pacjentów z HS; • Brak dowodów klinicznych dotyczących użycia opioidów w łagodzeniu bólu u pacjentów z HS; <u>Inne</u> Glukonian cynku (jako terapia podtrzymująca w stadium I i II wg Hurley), domięśniowe podanie gamma-globuliny (niezalecane), kolchicyna (niezalecana), terapie eksperymentalne (toksyna botulinowa), leczenie chirurgiczne, terapia laserowa. Rekomenduje się, aby leczenie HS opierało się na subiektywnym odczuciu chorego odnośnie wpływu schorzenia na funkcjonowanie oraz obiektywnym stopniu zaawansowania choroby. Powracające zmiany miejscowe mogą być leczone chirurgicznie. W przypadku zmian rozsianych zaleca się stosowanie leczenia w postaci monoterapii lub w połączeniu z leczeniem chirurgicznym. W leczeniu można stosować antybiotyki lub leki immunosupresyjne. Na rysunku poniżej przedstawiono opcje terapeutyczne stosowane w HS wg wytycznych EADV 2015.  Rys. 1. Możliwe terapie HS w zależności od nasilenia choroby. W publikacji Gulliver 2016 (w tworzeniu pracy brali udział także autorzy wytycznych EADV 2015) dokonano oceny terapii stosowanych w HS zawartych w wytycznych EADV z 2015 r. wg zasad medycyny opartej na dowodach naukowych (ocena wg GRADE*). Na rysunku poniżej przedstawiono algorytm postępowania, a w tabeli dostępne terapie w podziale na linie leczenia stosowane w leczeniu HS przedstawione w publ kacji Gulliver 2016.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje



Rys. 2. Postępowanie terapeutyczne w HS zależne od stopnia nasilenia choroby.

I linia leczenia	II linia leczenia	III linia leczenia
Klindamycyna (miejscowo) [IIb, możliwe B]	Glukonian cynku [III, C]	Kolchicyna [IV, D]
Klindamycyna / ryfampicyna (doustnie) [III, C]	Rezorcyna [III, C]	Toksyna botulinowa [IV, D]
Adalimumab (podskórnie) [Ib, A]	Iniekcje doogniskowe kortykosteroidami [IV, D]	Izotretynoina [IV, D]
Tetracyklina (doustnie) [IIb, B]	Kortykosteroidy podawane systemowo [IV, D]	Dapson [IV, D]
	Infliksymab [Ib/IIa, B]	Cyklosporyna [IV, D]
	Acytretyna / Etretynat [III, C]	Hormonoterapia [IV, D]

Poziomy zaleceń:

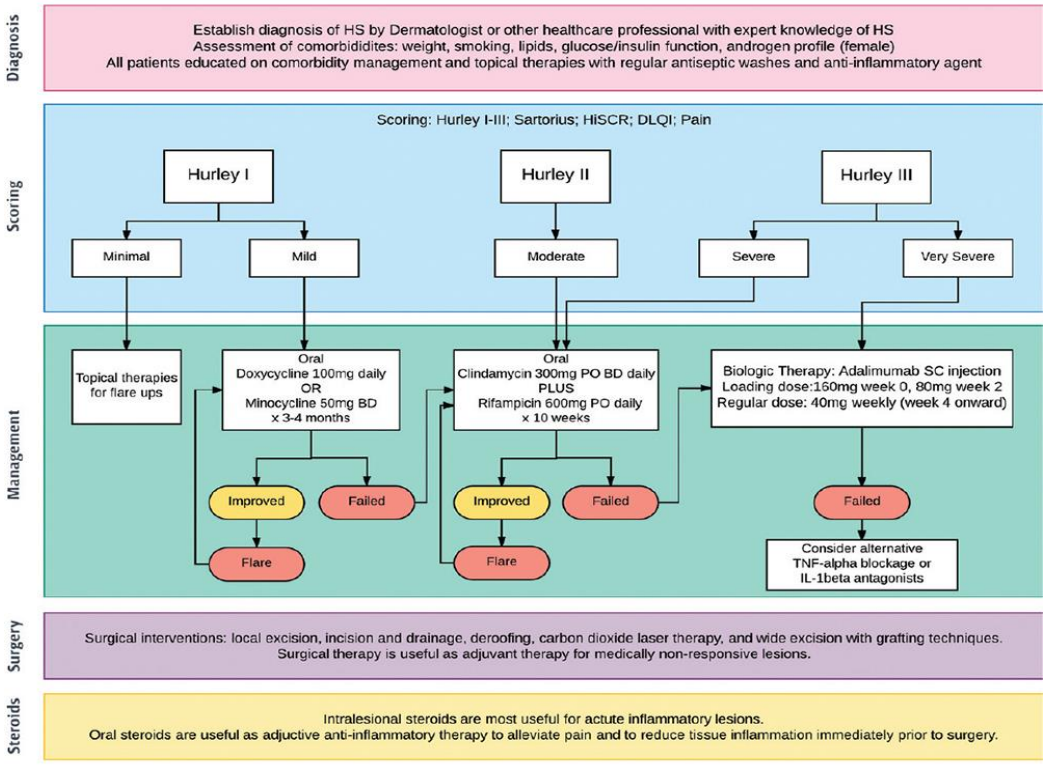
I – dowody oparte o 1 duże badanie RCT o wysokiej jakości (niskie ryzyko błędu systematycznego) lub metaanaliza badań RCT bez heterogeniczności; II – małe badanie RCT lub duża randomizowana próba z podejrzeniem stronniczości (niska jakość metodologiczna) lub metaanaliza badań wykazujących heterogeniczność; III – prospektywne badania kohortowe; IV – retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne; V – badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów.

Siła rekomendacji:

A – mocne dowody na skuteczność przy znacznych korzyściach klinicznych, zdecydowanie zalecane; B – silne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, ogólnie zalecane; C – niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przeważają nad ryzykiem (zdarzenia niepożądane, koszty), opcjonalne; D – umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystne skutki, ogólnie niezalecane; E – silne dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystne skutki, nigdy niezalecane

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
BAD 2018 (Wielka Brytania)	Chorym z ropnym zapaleniem apokrynowych gruczołów potowych należy zaoferować doustne tetracykliny, takie jak doksycyklina lub limecyklina, przez co najmniej 12 tygodni, rozważając jednocześnie przerwy w terapii aby obniżyć ryzyko rozwoju oporności na środki przeciwbakteryjne (↑↑). Chorym nieodpowiadającym na tetracykliny należy zaś zaoferować leczenie skojarzone doustną klindamycyną w dawce 300 mg dwa razy dziennie oraz ryfampicyną w dawce 300 mg dwa razy dziennie przez 10-12 tygodni (↑↑). U mężczyzn i niepłodnych kobiet można rozważyć acytretynę (0,3-0,5 mg kg^{-1} na dzień) w sytuacji braku odpowiedzi na antybiotyki (↑). Osobom nieodpowiadającym na antybiotyki można też oferować dapson (↑). Adalimumab (zarejestrowany dla dorosłych oraz dzieci i młodzieży w wieku 12-17 lat) w dawce 40 mg na tydzień należy oferować pacjentom z umiarkowaną do ciężkiej postaci choroby w przypadku braku odpowiedzi na konwencjonalną terapię systemową (↑↑). Infliksymab w dawce 5 mg kg^{-1} co 8 tygodni można rozważyć u osób z umiarkowanym do ciężkiego HS nieodpowiadających na terapię adalimumabem (↑). U osób z HS można też rozważyć roztwór klimdamycyny (1%) (↑). W fazie ciężkiej choroby, na miejsca zaognione, można stosować kortykosteroidy (↑). *Siła rekomendacji i poziom zaleceń:* ↑↑- *silna rekomendacja – korzyści z podania interwencji przewyższają ryzyko; większość pacjentów wybrałaby interwencję, a tylko niewielka część nie; dla klinicystów większość ich pacjentów otrzymałaby interwencję; dla decydentów byłby to przydatny wskaźnik wydajności.* ↑- *słaba rekomendacja- ryzyko i korzyści związane z interwencją są precyzyjnie wyważone; większość pacjentów wybrałaby interwencję, ale wielu nie; klinicyści musieliby rozważyć zalety i wady dla pacjenta w kontekście dowodów; dla decydentów byłby to słaby wskaźnik wydajności, w którym oczekuje się zmienności w praktyce.* ↓↓- *brak rekomendacji, silna rekomendacja, aby nie stosować interwencji. Niewystarczające dowody na poparcie jakiegokolwiek zalecenia Ryzyko wynikające z interwencji przeważa nad korzyściami; większość pacjentów nie wybrałaby interwencji, a tylko niewielki odsetek; dla klinicystów większość ich pacjentów nie otrzymałaby interwencji*
US/CHSF 2019 (Kanada, Stany Zjednoczon)	<u>Zalecenia dla leczenia miejscowego i śródskórnego</u> Leczenie miejscowe obejmuje stosowanie środków oczyszczających skórę, środków keratolitycznych i miejscowych antybiotyków • Klindamycyna stosowana miejscowo może zmniejszać stany zapalne w HS, ale wiąże się z wysokim ryzykiem antybiotykooporności bakterii. (II/III, C) • Zaleca się stosowanie kremu z rezorcyną 15%, ale może on wywoływać kontaktowe zapalenie skóry.(III, C) • Mycie chlorheksydyną, pirytionianem cynku lub innymi środkami antybakteryjnymi jest zalecane przez ekspertów. (III, opinia ekspertów) • Zaleca się stosowanie kortykosteroidów śródskórnie na zmiany zapalne na podstawie słabych dowodów dla krótkoterminowej kontroli zaostrzeń HS. <u>Zalecenia dotyczące leczenia antybiotykami ogólnoustrojowymi</u> • Tetracykliny zalecane są w leczeniu HS o nasileniu łagodnym do umiarkowanego w terapii 12 tygodniowej lub jako długotrwałe leczenie podtrzymujące. (II/III, C) • Klindamycyna i ryfampicyna w skojarzeniu są skuteczne jako leczenie drugiego rzutu w przypadku choroby o nasileniu łagodnym do umiarkowanego lub jako leczenie pierwszego rzutu lub leczenie wspomagające w przypadku ciężkiego przebiegu choroby. (II, B) • Moksyfloksacyna, metronidazol i ryfampicyna w skojarzeniu są zalecane jako leczenie drugiego lub trzeciego rzutu w przypadku choroby o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego. (II, C) • Dapson może być skuteczny u pacjentów z chorobą Hurleya w stadium I lub II jako długoterminowa terapia podtrzymująca. (III, C) • Dożylny ertapanem jest zalecany w przypadku ciężkiej choroby jako 1-krotna terapia ratunkowa lub jako pomost do zabiegu chirurgicznego lub innego długoterminowego leczenia podtrzymującego. (III, C) • Określenie czasu trwania i częstotliwości stosowania antybiotyków powinno równoważyć korzyści otrzymywane przez każdego pacjenta z ryzykiem oporności na antybiotyki. Nawrót choroby po zaprzestaniu stosowania antybiotyków jest częsty. <u>Zalecenia dotyczące leczenia hormonalnego</u> • U niektórych pacjentek należy rozważyć zastosowanie środków hormonalnych, w tym złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych zawierających estrogeny, spironolakton, octan cyproteronu, metforminę i finasteryd, zarówno w monoterapii w przypadku łagodnego do umiarkowanego HS, jak i w połączeniu z innymi środkami w przypadku cięższego przebiegu choroby. (III, C) <u>Zalecenia dotyczące leczenia retinoidami</u> • Stosowanie izotretynoiny powinno być rozważane ty ko jako leczenie drugiego lub trzeciego rzutu lub u pacjentów z ciężkim współistniejącym trądz kiem ze względu na niejednoznaczne wyniki badań. (II, B) • Acytretyna może być lepsza od izotretynoiny w leczeniu HS, ale brak jest jakościowych badań porównawczych. Należy ją traktować jako lek drugiego lub trzeciego rzutu. (II, B) • Alitretynoina wydaje się być skuteczna w pojedynczych badaniach przeprowadzonych na kobietach. Jest dostępna w Kanadzie i wielu innych krajach, ale nie w Stanach Zjednoczonych. (II, B)

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	Zalecenia dotyczące leków immunosupresyjnych • Na podstawie dostępnych dowodów (ograniczonych) nie zaleca się stosowania metotreksatu lub azatiopryny w leczeniu HS. (III, brak rekomendacji) • Słabe dowody potwierdzają stosowanie kolchicyny w skojarzeniu z minocykliną w opornej na leczenie chorobie o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego, ale nie w stosowaniu w monoterapii. (III, C (tylko w połączeniu z miocykliną)) • Cyklosporynę można rozważyć u pacjentów z nawracającym HS o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, u których nie powiodła się standardowa terapia lub którzy nie kwalifikują się do jej zastosowania. (III, C). • W przypadku silnych zaostrzeń lub w celu przejścia pacjentów na inne leczenie można rozważyć krótkotrwałą terapię steroidami podawanymi pulsacyjnie. (III, C) • Długotrwałe stosowanie kortykosteroidów ogólnoustrojowych w dawce zmniejszonej do najniższej można rozważyć w przypadku ciężkiego HS, jako terapię uzupełniającą u pacjentów z nieoptymalną odpowiedzią na leczenie standardowe. Zalecenia dotyczące leków biologicznych: • Adalimumab w zatwierdzonym dawkowaniu w HS jest zalecany w celu poprawy nasilenia choroby i jakości życia u pacjentów z HS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. (I, A) • Infliksymab jest zalecany w przypadku choroby o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, jednak w celu określenia optymalnej dawki do leczenia konieczne są badania z zastosowaniem różnych dawek. (II, B) • Anakinra w dawce 100 mg na dobę może być skuteczna w leczeniu HS; konieczne są jednak badania z zastosowaniem różnych dawek w celu określenia optymalnej dawki w leczeniu. (II, B) • Ustekinumab w dawce 45-90 mg podawanej co 12 tygodni może być skuteczny w leczeniu HS; konieczne są jednak badania z zastosowaniem różnych dawek kontrolowane placebo w celu określenia optymalnej dawki w leczeniu. (II, B) • Dostępne dowody nie potwierdzają stosowania etanerceptu w leczeniu HS. (II, C) Zalecenia dla pacjentów pediatrycznych i ciężarnych: • Przeprowadzić ocenę laboratoryjną pod kątem przedwczesnego dojrzewania płciowego u pacjentów pediatrycznych z HS w wieku 11 lat lub młodszych, jeśli występują inne podejrzane wynikające z badania fizykalnego. • Unikać tetracyklin u dzieci w wieku poniżej 9 lat i acytretyny u pacjentek w okresie rozrodczym. • Unikać retinoidów, środków hormonalnych, większości antybiotyków ogólnoustrojowych i większości leków immunosupresyjnych u pacjentek w ciąży. • Stosować miejscowe zabiegi, procedury i bezpieczne środki ogólnoustrojowe u pacjentek w ciąży. *Siła rekomendacji:* *A- Zalecenie oparte na dobrej jakości dowodach* *B- Zalecenie oparte na niespójnych lub z ograniczoną jakością dowodach* *C- Zalecenie oparte opiniach ekspertów, opisach przypadków* *Poziom powodów:* *I- Dowody dobrej jakości, ukierunkowane na pacjenta* *II- Dowody ograniczonej jakości, ukierunkowane na pacjenta* *III- Inne dowody, w tym wytyczne, opinie ekspertów, opisy przypadków i dowody ukierunkowane na chorobę*

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
RACGP 2017 (Australia)	Wytyczne dotyczą leczenia, monitorowania oraz chorób towarzyszących HS. W przypadku łagodnego HS można zastosować roztwór klindamycyny 0,1% miejscowo. U osób nieodpowiadających na leczenie miejscowe stosuje się terapię systemową, zalecaną w przypadku choroby umiarkowanej do ciężkiej. Terapię pierwszej linii stanowią antybiotyki stosowane ogólnoustrojowo, w linii drugiej stosuje się kortykosteroidy doustnie lub doogniskowo oraz leczenie biologiczne. Leczenie w zależności od zaawansowania HS wg skali Hurley: <u>Hurley I:</u> • Zaawansowanie zn kome: leczenie miejscowe zaostrzeń • Zaawansowanie łagodne: doustnie doksocyklina 100 mg dziennie lub miocyklina 50 mg dwa razy dziennie (3- 4 miesiące) <u>Hurley II:</u> • Zaawansowanie średnie: klindamycyna 300 mg dwa razy dziennie + ryfampicyna 600 mg dziennie x 10 tyg. <u>Hurley III:</u> • Stadium ciężkie: klindamycyna 300 mg dwa razy dziennie + ryfampicyna 600 mg dziennie x 10 tyg. • Stadium bardzo ciężkie: leczenie biologiczne: adalimumab podany wstrzyknięciem podskórnym: o dawka początkowa 160 mg w tygodniu 0, następnie 80 mg w tygodniu 2; o dawka podtrzymująca: 40 mg tygodniowo (rozpoczynając od tygodnia 4) o w przypadku niepowodzenia rozważyć alternatywne leczenie blokerami TNF-α lub antagonistami IL- 1beta. Przed wdrożeniem terapii lekami anty-TNF-α należy rozważyć zwiększone ryzyko infekcji w związku z ich stosowaniem, zwłaszcza *Mycobacterium tuberculosis*. Pacjentów leczonych należy monitorować na oddziałach dermatologicznych. Osobom stosującym leki anty-TNF-α nie należy podawać „żywych" szczepionek. Pozostałe możliwości leczenia: • Leczenie chirurgiczne: miejscowe wycięcie, nacięcie i drenaż, deroofing i wycięcie z przeszczepem. Leczenie chirurgiczne jest przydatne jako terapia uzupełniająca dla przypadków nie odpowiadających na standardowe leczenie. • Leczenie sterydowe: sterydy doogniskowe są najbardziej przydatne w leczeniu ostrych zapalnych zmian. Doustne sterydy są pomocne jako czynniki przeciwzapalne, żeby złagodzić ból i aby zredukować stan zapalny tkanek bezpośrednio przed operacją.  *<u>Poziom dowodów i siła rekomendacji: nie wskazano</u>*

HS – hidradenitis suppurativa; EADV – European Academy of Dermatology and Venereology; BD – dwa razy dziennie; CHSF – Canadian Hidradenitis Suppurativa Foundation SC injection – podanie podskórne; TNF-alfa – czynn k martwicy nowotworów (ang. tumor necrosis factor α); IL-1beta- Interleukina -1 beta; US/CHSF – US and Canadian Hiradenitis Suppurativa Foundations

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 5 ekspertów klinicznych. Otrzymano 3 opinie, która mogły zostać wykorzystana w opracowaniu. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Irena Walecka-Herniczek Konsultant Wojewódzka w dziedzinie dermatologii i wenerologii	Prof. dr hab. n. med. Dorota Krasowska Konsultant Wojewódzka w dziedzinie dermatologii i wenerologii	Prof. dr hab. n. med. Witold Damian Owczarek Konsultant Krajowy w dziedzinie dermatologii i wenerologii
Aktualnie stosowane technologie medyczne we wnioskowanym wskazaniu	„Klindamycyna – 80% łącznie z rifampicyną” „Rifampicyna – 80% łącznie z klindamycyną” „Acytretyna – 20% „ (odsetki nie zmianiają się niezależnie od objęcia refundacją SEK)	„Klindamycyna – 80%” „Rifampicyna – 80%” „Acytretyna – 20% „ (odsetki nie zmianiają się niezależnie od objęcia refundacją SEK)	„Antybiotyki: Klindamycyna i/lub z rifampicyną lub doksycyklina – 79%”. „Acytrecyna – 20%” „Terapie objęte refundacją. Wprowadzenie SoC nie wpłynie na odsetek pacjentów ze względu na zastosowanie po nieskuteczności ww technologii” „Adalimumab – 1% Brak refundacji ew. RDTL”
Technologia najtańsza	„Klindamycyna, Rifampicyna”	„Klindamycyna, Rifampicyna”	„Antybiotyki: Klindamycyna i/lub z rifampicyną lub doksycyklina”
Technologia najskuteczniejsza	„Klindamycyna, Rifampicyna”	„Klindamycyna, Rifampicyna – terapie skuteczna krótkoterminowo”	„Adalimumab”
Proszę wskazać czy (i o ile) w związku ze stosowaniem sekukinumabu może zmniejszyć się konieczność przeprowadzania zabiegów laseroterapii oraz interwencji chirurgicznych?	„Spodziewam się ok 30% spadku liczby zabiegów chirurgicznych, dane z badań klinicznych skuteczność sekukinumab na poziomie 60-65%”.	„Leczenie zachowawcze ma na celu opanowanie stanu zapalnego, zmniejszenie co najmniej o 50% i przygotowanie chorego do zabiegu chirurgicznego. Łączenie różnych metod terapeutycznych ma szanse dać lepsze rezultaty. Leczenie sekukinumabem poprzez zmniejszenie towarzyszącego zmianom HS stanu zapalnego znacząco zmniejszy potrzebę doraźnych interwencji chirurgicznych takich jak nacinanie i drenaż zmian ropnych, co często wiąże się z koniecznością hospitalizacji, nagłych wizyt w SOR/na Izbach przyjęć szpitali”.	„Zmniejszenie liczby wykonywanych zabiegów chirurgicznych związana zwykazaną w badaniach 60–70% skutecznością kliniczną sekukinumabu w ww. wskazaniu”
Uprzejmie proszę o wskazanie, czy są podstawy do przyjęcia założenia, że skuteczność terapii sekukinumabem po 52. tyg. utrzyma się w dłuższej perspektywie?	„W badaniach SUNSHINE i SUNRISE wykazano skuteczność sekukinumab do 52 tygodni. Patrząc poprzez pryzmat leczenia sekukinumabem	„Podwyższone poziomy IL17A są obecne w surowicy chorych na HS i korelują z nasileniem i ciężkością choroby. IL-17 stymuluje neutrofile i makrofagi do wydzielania IIL-1beta, IL-6 i TNF-alfa, kaspaz i metaloproteinaz w mieszku włosowym i otaczającej tkance, jest jednym z czynn ków mocno zaangażowanych w patogenezę choroby. Mając powyższe na uwadze prowadzone leczenie sekukinumabem z założenia będzie zmniejszało jej poziom i oddziaływanie na tkanki i w dłuższej perspektywie ma szanse utrzymać pozytywne efekty terapii (co najmniej 50% poprawę) pod warunkiem, że będzie kontunuowane”.	„Aktualne wyniki badań wskazują na skuteczność 52 tygodniowej terapii. Dane z innych wskazań w przewlekłych chorobach zapalnych, że można przyjąć założenie o skuteczności ww. terapii w dłuższej perspektywie”.

3.5. Refundowane technologie medyczne

Obwieszczenie MZ

Brak jest w Polsce leczenia biologicznego finansowanego w ramach Wykazu leków refundowanych (Obwieszczenia MZ) opcji terapeutycznych zarejestrowanych ściśle w leczeniu HS, a dostępne terapie chirurgiczne i laserowe mogą być związane ze znacznym upośledzeniem stanu zdrowia chorych po zabiegu i niepewną długotrwałą kontrolą choroby.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

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

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
PLC + SoC	„Obecnie żaden lek biologiczny nie jest finansowany dla pacjentów z HS, co wskazuje na niezaspokojoną potrzebę zdrowotną w tej grupie pacjentów. Przy wyborze komparatora analizowano leki możliwe do zastosowania w ocenianym wskazaniu z uwzględnieniem aktualnych zaleceń postępowania, wskazań rejestracyjnych, statusu refundacyjnego w Polsce, jak również opinii ekspertów klinicznych.”	Wybór zaakceptowany. W ramach definiowania SoC uwzględniono wyłącznie antybiotyki, pominięto laseroterapię oraz zabiegi chirurgiczne. Obecnie w analizowanym wskazaniu nie jest refundowane leczenie biologiczne.

W ramach SoC wnioskodawca uwzględnił jedynie antybiotykoterapię, pominięto laseroterapię oraz zabiegi chirurgiczne. W dokumencie NICE TA935 wskazano, iż w ramach komparatora jakim było BSC uwzględniono zabiegi chirurgiczne, antybiotyki, retinoidy, dapsona, cyklosporynę oraz leki antyandrogenowe.

Ankietowany przez Agencję ekspert. prof. dr hab. n. med. Witold Damian Owczarek w swojej opinii wskazał, iż w ramach SoC stosowane są:

- antybiotyki: klindamycyna, rifampicyna, doksycyklina,
- retinoidy: acytrecyna, isotretionina
- leczenie chirurgiczne.

Natomiast prof. dr hab. n. med. Irena Walecka-Herniczek w ramach SoC wskazała także:

- klindamycyna, rifampicyna, doksycyklina,
- retinoidy - acytrecyna,
- dapson, chirurgia, laseroterapia, terapia fotodynamiczna.

Nieuwzględnienie m.in. interwencji chirurgicznych wnioskodawca argumentował przyjęciem założenia, dotyczącego braku różnic w zakresie stosowania SoC między pacjentami stosującymi SEC + SoC vs SoC. Należy mieć jednak na uwadze, iż może się to wiązać z ograniczeniem wiarygodności oszacowań uzyskiwanych efektów zdrowotnych oraz ponoszonych kosztów w analizach wnioskodawcy.

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

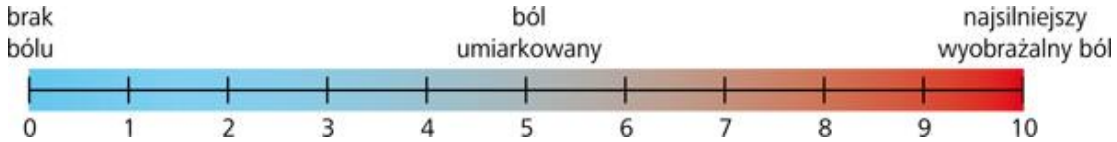
Celem AKL wnioskodawcy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Cosentyx (sekukinumab) w leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej postaci hidradenitis suppurativa u dorosłych pacjentów.

Tabela 11. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli pacjenci z obecnością umiarkowanej lub ciężkiej postaci hidradenitis suppurativa definiowanej jako występowanie co najmniej 5 zmian zapalnych w postaci ropni i/lub guzków zapalnych w co najmniej dwóch lokalizacjach, lub nasilenie choroby w skali IHS4 ≥ 4, którzy przestali reagować na leczenie lub mają przeciwwskazania, lub nie tolerują innych metod leczenia ogólnego.	Niezgodna z założeniami.	Brak uwag.
Interwencja	Produkt leczniczy Cosentyx (sekukinumab) w dawce 300 mg podawany we wstrzyknięciu podskórnym; schemat dawkowania zgodny z ChPL • SEC stosowany w schemacie co 4 tygodnie (q4w) + SOC – analiza główna; • SEC stosowany w schemacie co 2 tygodnie (q2w) + SOC – analizy dodatkowe, stanowiące uzupełnienie analizy głównej w zakresie wybranych, kluczowych punktów końcowych z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa terapii m.in dla porównania SECq4w vs SEC q2w.	Niezgodne z założeniami.	Wnioskodawca włączył badania charakteryzujące się stosowaniem SEC zgodnie z ChPL.
Komparatory	Placebo + terapia standardowa.	Niezgodne z założeniami.	Wnioskodawca w ramach AKL przedstawił porównanie skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii z placebo + terapia standardowa. Patrz też rozdz. 3.6. niniejszej AWA.
Punkty końcowe	Dotyczące skuteczności klinicznej: ▪ Odpowiedź na leczenie wg skali HiSCR; ▪ Odpowiedź na leczenie AN50; ▪ Zmiana liczby ropni i/lub guzków zapalnych; ▪ Zaostrzenia choroby; ▪ Redukcja nasilenia bólu skóry wg skali NRS 30 (ang. Numeric Rating Scale);	Niezgodne z założeniami.	Brak uwag.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	▪ Poprawa jakości życia wg skali DLQI (ang. Dermatology Life Quality Index); ▪ Jakości życia pacjentów wg EQ-5D VAS (ang. European Quality of Life Working Group Health Status Measure 5 Dimensions, 3 Levels, visual analogue scale) Dotyczące bezpieczeństwa: ▪ Utrata z badania ogółem, jak również utrata z powodu zdarzeń niepożądanych (AEs); ▪ Ciężkie lub istotne klinicznie zdarzenia niepożądane Zmiana liczby ropni i/lub guzków zapalnych; ▪ Ciężkie zdarzenia niepożądane wg PT (ang. serious adverse events by preffered term; SAEs) ogółem, jak również najczęstsze SAEs występujące conajmniej 2-krotnie w którejkolwiek z grup (hidradenitis-zaostrzenie choroby); ▪ Zdarzenia niepożądane wg PT ogółem (ang. any adverse events by preferred term; AEs); ▪ Najczęstsze zdarzenia niepożądane wg PT (ang. most common adverse events by preferred term): ból głowy, zapalenie nosogardzili, hidradenitis (zaostrzenie choroby); ▪ Zdarzenia niepożądane wg PT (ang. preffered term), występujące u ≥ 4% pacjentów w którejkolwiek z grup pacjentów; ▪ Zdarzenia niepożądane wg klasyfikacji narządów i organów SOC (ang. system organ class); ▪ Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania (ang. adverse events special interest, AESI); ▪ Zdarzenia niepożądane wg klasyfikacji MedDRA (ang. Medical Dictionary for Regulatory Activities); ▪ Zakażenia grzybicze (Candida).		
Typ badań	Badania RCT.	Niezgodne z założeniami.	Brak uwag.
Inne kryteria	▪ Publikacje w języku polskim lub angielskim. ▪ Badania opublikowane w wersji pełnotekstowej.	Niezgodne z założeniami.	Brak uwag.

Tabela 12. Skale wykorzystane do oceny punktów końcowych badań SUNRISE i SUNSHINE

Skala	Definicja
NRS – skala numeryczna (ang. Numerical Rating Scale) do oceny stopnia bólu skóry	Skala zawiera 11 stopni nasilenia bólu – od 0 do 10, gdzie 0 oznacza całkowity brak bólu, natomiast 10 najgorszy wyobrażalny ból.  Opracowanie: na podstawie https://www.mp.pl/bol/wytyczne/91404,skale-oceny-bolu, dostęp: 06.12.2023
DLQI- wskaźnik jakości życia zależny od dolegliwości skórnych (ang. Dermatology Life Quality Index) skala do oceny jakości życia pacjentów	W skali analizowano 6 obszarów funkcjonowania pacjenta takich jak: 1. objawy i odczucia, 2. codzienne czynności, 3. czas wolny, 4. praca i szkoła, 5. relacje osobiste, 6. leczenie. Punktacja DLQI: • 0-1 pkt. – normalna jakość życia (no effect on patient QoL) • 2-5 pkt. – nieznacznie obniżona jakość życia (small effect) • 6-10 pkt. – umiarkowanie obniżona jakość życia (moderate effect) • 11-20 pkt. – mocno obniżona jakość życia (very large effect) • 21-30 pkt. – bardzo mocno obniżona jakość życia (extremely large effect) Skala: • Bardzo mocno – 3 pkt. • Bardzo – 2 pkt. • Trochę – 1 pkt. • Wcale – 0 pkt.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

Autorzy przeglądu systematycznego wnioskodawcy w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych przeszukali następujące bazy informacji medycznych: Medline, Embase oraz Cochrane Library. W procesie wyszukiwania korzystano również z rejestrów badań klinicznych: ClinicalTrials.gov oraz EU Clinical Trials Register. W ramach oceny bezpieczeństwa wnioskodawca wykonał również wyszukiwanie na stronach internetowych takich jak: EMA, FDA, URPLWMiPB, MHRA oraz WHO UMC.

Jako datę ostatniego wyszukiwania wskazano 22 marca 2023 r. W opinii analityków Agencji przegląd był aktualny. Zdaniem Analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone w sposób prawidłowy pod względem doboru haseł, wykorzystanych baz oraz czułości wyszukiwania.

Selekcji badań na wszystkich etapach dokonywało dwóch niezależnie pracujących analityków. W przypadku niezgodności decyzje były podejmowane w drodze konsensusu z udziałem trzeciego analityka. Nie stwierdzono niezgodności pomiędzy analitykami podczas selekcji pełnych tekstów publikacji.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne i aktualizujące (data wyszukiwania: 22.11.2023 r.) w bazach Medline (Pubmed), Embase (Ovid) oraz The Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących ocenianej interwencji oraz przedmiotowej jednostki chorobowej. W wyniku wyszukiwań własnych Analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 2 pierwotne badania z randomizacją porównujące SEC+SoC z PLC+SoC:

- 1 pierwotne badanie z randomizacją porównujące bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo SEC+SoC względem PL+SoC wśród dorosłych pacjentów z HS w stopniu od umiarkowanego do ciężkiego: badanie SUNRISE;
- 1 pierwotne badanie z randomizacją porównujące bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo SEC+SoC względem PL+SoC wśród dorosłych pacjentów z HS w stopniu od umiarkowanego do ciężkiego: badanie SUNSHINE.

Wnioskodawca uwzględnił także badania dotyczące bezpieczeństwa stosowania sekukinumabu: 3 badania obserwacyjne, 2 badania jednoramienne oceniające bezpieczeństwo terapii oraz 6 opisów przypadków,

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 13. Skrótowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
SUNSHINE *NCT03713619* *(Kimball 2023)* *Źródło finansowania:* *Novartis Pharmaceuticals*	Wieloośrodkowe (219 ośrodków), międzynarodowe (30 krajów: Argentyna, Australia, Austria, Belgia, Bułgaria, Kanada, Czechy, Francja, Niemcy, Grecja, Węgry, Indie, Izrael, Włochy, Japonia, Korea, Republika, Meksyk, Filipiny, Polska, Portugalia, Federacja Rosyjska, Słowacja, Hiszpania, Szwecja, Szwajcaria, Tajwan, Turcja, Wielka Brytania, Stany Zjednoczone), prospektywne badanie III fazy, podwójnie zaślepione, z randomizacją w stosunku 1:1. • typ hipotezy: superiority; • okres obserwacji:I okres obserwacji: 16 tyg., II okres obserwacji: 36 tyg.; • interwencje: • SECq4w + SoC: o dawka początkowa: 300 mg sekukinumabu w tygodniu: 1, 2, 3 oraz 4; o następnie:300 mg co 4 tyg. (od 8 do 48 tyg.) • SECq2w + SoC: o dawka początkowa: 300 mg sekukinumabu w tygodniu: 1, 2, 3 oraz 4; o następnie:300 mg co 2 tyg. (od 6 do 50 tyg.) • PLC + SoC (q4w): o iniekcja początkowa: w tygodniu: 1, 2, 3 oraz 4; o następnie co 4 tyg. (od 6 do 14 tyg.) • PLC + SoC (q2w): o iniekcja początkowa: w tygodniu: 1, 2, 3 oraz 4;	Kryteria włączenia: • dorośli pacjenci (≥ 18 lat) którzy wyrazili zgodę na udział w badaniu; • rozpoznanie HS w stopniu od umiarkowanego do ciężkiego co najmniej 1 rok przed kwalifikacją pacjentów do udziału w badaniu; • HS w stopniu od umiarkowanego do ciężkiego zdefiniowano jako obecność ≥ 5 zmian zapalnych w postaci ropni i/lub guzków zapalnych w co najmniej dwóch różnych obszarach anatomicznych; • pacjenci którzy wyrazili zgodę stosowanie podczas badania środków antyseptycznych.; Kryteria wykluczenia (wybrane): • liczba sączących się przetok >20 przed rozpoczęciem badania; • każda inna choroba lub stan skóry który może zakłócić prawidłową ocenę HS; • choroby zapalane inne niż HS, wymagające zastosowania leczenia zabronionego protokołem badania uczestnictwo w badaniach klinicznych dla innych leków, które mogą bezpośrednio wpływać na proces ślinienia lub wchodzą w interakcje z lekami, stosowanymi w terapii ślinienia; • choroby takie jak m.in. choroby metaboliczne, hematologiczne, nerek, wątroby, płuc, choroby neurologiczne, endokrynologiczne, serca, zakaźne oraz choroby żołądkowo-jelitowe takie jak nieswoiste zapalenie jelit, które zdaniem badacza istotnie obniżają odporność pacjenta i /lub narażają pacjenta na pojawienie się nieakceptowalnego ryzyka dla	Pierwszorzędowy: • odpowiedź na leczenie wg HiSCR; Pozostałe (wybrane): • odpowiedź na leczenie AN50; • zmiana liczby ropni i guzków zapalnych; • zaostrzenia choroby; • redukcja nasilenia bólu skóry wg NRS 30; • Poprawa jakości życia wg DLQI; • jakość życia wg EQ-5D-3L (VAS); • utrata pacjentów z badania, rezygnacja z leczenia, ciężkie zdarzenia niepożądane wg PT; • zdarzenia niepożądane wg PT; • zdarzenia niepożądane wg klasyfikacji narządów i organów SOC (ang. System Organ Class); • zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania (ang. adverse events special interest, AESIs); • zdarzenia niepożądane wg klasyfikacji MedDRA (ang. medical dictionary for regulatory activities); • zakażenia grzybicze.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	○ następnie 2 tyg. (od 6 do 50 tyg.)	zdrowia w związku ze stosowaniem terapii biologicznej; • obecność ciężkich, postępujących lub niekontrolowanych chorób, które uniemożliwiają stosowanie ocenianego leczenie pacjenta lub zwiększają ryzyko wystąpienia m. in. zaburzeń w stanie zdrowia lub zaburzeń psychicznych. Niniejsze zaburzenia zdaniem badacza uniemożliwiałyby by pacjentowi przestrzeganie protokołu badania oraz zakończenie udziału w badaniu; • stosowanie leczenia zabronionego zgodnie z protokołem badania; • w przypadku pacjentów nie leczonych antybiotykami: antybiotykoterapia ogólnoustrojowa w ciągu 28 dni przed włączeniem pacjentów do badań; • w przypadku pacjentów leczonych antybiotykami: stosowanie antybiotykoterapii dozwolonej protokołem badania w ustabilizowanej dawce zdefiniowanej jako dawka lub schemat leczenia który nie uległ zmianie w ciągu ostatnich 28 dni przed rozpoczęciem udziału w badaniu i jest rozważany jako taki który prawdopodobnie nie ulegnie zmianie podczas I okresu badania (16 tygodni); <u>Liczba pacjentów:</u> • SECq4w + SoC: 180 • SECq2w + SoC: 181 • PLC + SoC: 180	
SUNRISE *NCT03713632 (Kimball 2023)* *<u>Źródło finansowania:</u>* *Novartis Pharmaceuticals*	Wieloośrodkowe (219 ośrodków), międzynarodowe (32 kraje: Argentyna, Belgia, Bułgaria, Kanada, Kolumbia, Chorwacja, Czechy, Dania, Francja, Niemcy, Grecja, Gwatemala, Węgry, Indie, Izrael, Włochy, L ban, Litwa, Malezja, Holandia, Filipiny, Polska, Federacja Rosyjska, Singapur, Słowacja , Republika Południowej Afryki, Hiszpania, Szwajcaria, Turcja, Wielka Brytania, Stany Zjednoczone, Wietnam), prospektywne badanie III fazy, podwójnie zaślepione, z randomizacją w stosunku 1:1; • typ hipotezy: superiority; • okres obserwacji:I okres obserwacji: 16 tyg., II okres obserwacji: 36 tyg. • interwencje: • SECq4w + SoC: ○ dawka początkowa: 300 mg sekukinumabu w tygodniu: 1, 2, 3 oraz 4; ○ następnie:300 mg co 4 tyg. (od 8 do 48 tyg.) • SECq2w + SoC: ○ dawka początkowa: 300 mg sekukinumabu w tygodniu: 1, 2, 3 oraz 4;	<u>Kryteria włączenia:</u> • dorośli pacjenci (≥ 18 lat) którzy wyrazili zgodę na udział w badaniu; • rozpoznanie HS w stopniu od umiarkowanego do ciężkiego co najmniej 1 rok przed kwalifikacją pacjentów do udziału w badaniu; • HS w stopniu od umiarkowanego do ciężkiego zdefiniowano jako obecność ≥ 5 zmian zapalnych w postaci ropni i/lub guzków zapalnych w co najmniej dwóch różnych obszarach anatomicznych; • pacjenci którzy wyrazili zgodę stosowanie podczas badania środków antyseptycznych.; <u>Kryteria wykluczenia (wybrane):</u> • liczba sączących się przetok >20 przed rozpoczęciem badania; • każda inna choroba lub stan skóry który może zakłócić prawidłową ocenę HS; • choroby zapalane inne niż HS, wymagające zastosowania leczenia zabronionego protokołem badania uczestnictwo w badaniach klinicznych dla innych leków, które mogą bezpośrednio wpływać na proces ślinienia lub wchodzą w	<u>Pierwszorzędowy:</u> • odpowiedź na leczenie wg HiSCR; <u>Pozostałe (wybrane):</u> • odpowiedź na leczenie AN50; • zmiana liczby ropni i guzków zapalnych; • zaostrzenia choroby; • redukcja nasilenia bólu skóry wg NRS 30; • poprawa jakości życia wg DLQI; • jakość życia wg EQ-5D-3L (VAS); • utrata pacjentów z badania, rezygnacja z leczenia, ciężkie zdarzenia niepożądane wg PT; • zdarzenia niepożądane wg PT; • zdarzenia niepożądane wg klasyfikacji narządów i organów SOC (ang. System Organ Class); • zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania (ang.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	○ następnie:300 mg co 2 tyg. (od 6 do 50 tyg.) • PLC + SoC (q4w): ○ iniekcja początkowa: w tygodniu: 1, 2, 3 oraz 4; ○ następnie co 4 tyg. (od 6 do 14 tyg.) • PLC + SoC (q2w): ○ iniekcja początkowa: w tygodniu: 1, 2, 3 oraz 4; ○ następnie 2 tyg. (od 6 do 50 tyg.)	interakcje z lekami, stosowanymi w terapii ślinienia; • choroby takie jak m.in. choroby metaboliczne, hematologiczne, nerek, wątroby, płuc, choroby neurologiczne, endokrynologiczne, serca, zakaźne oraz choroby żołądkowo-jelitowe takie jak nieswoiste zapalenie jelit, które zdaniem badacza istotnie obniżają odporność pacjenta i /lub narażają pacjenta na pojawienie się nieakceptowalnego ryzyka dla zdrowia w związku ze stosowaniem terapii biologicznej; • obecność ciężkich, postępujących lub niekontrolowanych chorób, które uniemożliwiają stosowanie ocenianego leczenie pacjenta lub zwiększają ryzyko wystąpienia m. in. zaburzeń w stanie zdrowia lub zaburzeń psychicznych. Niniejsze zaburzenia zdaniem badacza uniemożliwiałyby by pacjentowi przestrzeganie protokołu badania oraz zakończenie udziału w badaniu; • stosowanie leczenia zabronionego zgodnie z protokołem badania; • w przypadku pacjentów nie leczonych antybiotykami: antybiotykoterapia ogólnoustrojowa w ciągu 28 dni przed włączeniem pacjentów do badań; • w przypadku pacjentów leczonych antybiotykami: stosowanie antybiotykoterapii dozwolonej protokołem badania w ustabilizowanej dawce zdefiniowanej jako dawka lub schemat leczenia który nie uległ zmianie w ciągu ostatnich 28 dni przed rozpoczęciem udziału w badaniu i jest rozważany jako taki który prawdopodobnie nie ulegnie zmianie podczas I okresu badania (16 tygodni); <u>Liczba pacjentów:</u> • SECq4w + SoC: 180; • SECq2w + SoC: 180; • PLC + SoC: 183	adverse events special interest, AESIs); • zdarzenia niepożądane wg klasyfikacji MedDRA (ang. medical dictionary for regulatory activities); • zakażenia grzybicze

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale 10.3 AKL wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W analizie klinicznej wnioskodawcy badania randomizowane oceniono z wykorzystaniem procedury oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane (patrz rozdz. 10.7.2. AKL wnioskodawcy). Ocenę badań jednoramiennych przeprowadzono w skali NICE. Wyniki oceny jakości badań wg wnioskodawcy, zweryfikowanej przez analityków Agencji zostały przedstawione w poniżej tabeli.

Tabela 14. Ocena ryzyka popełnienia błędu systematycznego wg Cochrane Handbook

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i uczestników	Zaślepienie oceny efektów leczenia	Kompletność danych	Raportowanie selektywne	Ogólne ryzyko
SUNSHINE	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
SUNRISE	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie

Wnioskodawca w ramach AKL ocenił ryzyko popełnienia błędu w badaniach SUNSHINE i SUNRISE jako niskie we wszystkich domenach. Zdaniem Analityków Agencji ocena wnioskodawcy jest prawidłowa.

Badanie Fernandez- Crehuet 2023 zostało ocenione na 5/8 punktów w skali NICE, badanie Reguiaï 2020 na 2/8 punktów w skali NICE, Ribero 2021 na 3/8 w skali NICE, Prussick 2019 na 3/8 w skali NICE, Casseres 2020 na 4/8 w skali NICE, Ramos 2021 na 4/8 w skali NICE.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- „Sposób zaprojektowania badań SUNSHINE/SUNRISE, umożliwia bezpośrednie porównanie efektywności klinicznej oraz bezpieczeństwa terapii SEC+SOC vs PL+SOC, natomiast w przypadku dłuższego okresu obserwacji (52 tyg.) nie przedstawiono danych dla ramienia PL+SOC, uniemożliwiając tym samym ocenę efektywności klinicznej SEC+SOC z wybranym komparatorem (PL+SOC) w dłuższym okresie czasu. Niemniej jednak sposób przedstawienia danych w obu badaniach pozwala na ocenę wpływu długości terapii SEC na podtrzymanie efektów terapeutycznych uzyskanych podczas pierwszych 16 tygodni leczenia";
- „We wszystkich ramionach terapeutycznych analizowanych w badaniach SUNSHINE/SUNRISE dozwolone było zastosowanie terapii standardowej (SOC), autorzy publikacji nie podają jednak u jakiej części populacji w każdej z ocenianych grup pacjentów konieczne było zastosowanie terapii standardowej (SOC)";
- „Sposób przedstawienia danych dla punktu końcowego jakość życia wg EQ-5D-3L (VAS) uniemożliwiał przeprowadzenie statystycznej agregacji danych";
- „Metaanaliza danych pochodzących z badania SUNSHINE/SUNRISE wskazuje na heterogeniczność wyników";
- „w zakresie następujących punktów końcowych z zakresu bezpieczeństwa: hidradenitis (zaostrzenie choroby), ból pleców, infekcje grzybicze, infekcje Candida. Nie zidentyfikowano przyczyn heterogeniczności wyników";
- „W przypadku źródeł danych dostępnych wyłącznie w postaci abstraktu odstąpiono od przeprowadzenia oceny wiarygodności doniesień z uwagi na brak informacji pozwalających na przeprowadzenie niniejszej oceny (abstrakt Becherel 2019)."

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Ograniczeniem badań jest również brak dalszej obserwacji pacjentów stosujących SEC i możliwość długoterminowej oceny efektywności wnioskowanej technologii.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- Nie podano.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Wnioskodawca w ramach przedstawienia wyników punktu końcowego (tab. 3 AKL wnioskodawcy) redukcja nasilenia bólu wg skali NRS30 zaznaczył, że przedstawione wyniki dotyczą badania SUNSHINE jednak w publikacji Kimbell 2023 opisano, że wyniki dla tego punktu końcowego są zbiorcze. Ponadto liczba pacjentów określona przez wnioskodawcę w ramach tego punktu końcowego przewyższała liczbę pacjentów biorących udział w badaniu SUNSHINE (dla SEC+SoC: 222 vs 180; dla PLC+SoC: 230 vs. 180), w związku z czym wyniki przedstawione dla redukcji nasilenia bólu były zbiorcze dla badań SUNRISE i SUNSHINE.
- W ramach analizy wyników punktu końcowego dotyczącego odpowiedzi na leczenie wg HiSCR dla dłuższego okresu obserwacji (52 tyg.) wnioskodawca w AKL zaznacza, że „W badaniu SUNSHINE

odpowiedź na leczenie wg HiSCR zaobserwowano u 44/58 (76%) pacjentów w grupie SECq2w+SoC oraz u 42/52 (81%) pacjentów w grupie stosującej schemat SECq4w+SoC. W badaniu SUNRISE odpowiedź na leczenie wg HiSCR zaobserwowano u 51/61 (84%) pacjentów w grupie SECq2w+SoC oraz u 77% pacjentów w grupie stosującej schemat SECq4w+SoC." Analitycy Agencji nie odnaleźli wymienionych wyników w ramach publikacji Kimbell 2023 opisującej wymienione badania SUNRISE i SUNSHINE. Zgodnie z wykresami zamieszczonymi w publikacji % pacjentów stosujących SEC niezależnie od dawkowania jest mniejszy.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Wszystkie poniższe dane sprawdzono z publikacjami źródłowymi, a ich wyniki zostały zweryfikowane przez analityka Agencji. W przypadku rozbieżności podawano wynik oszacowany przez analityka Agencji.

Wyniki, dla których między porównywanymi technologiami wykazano różnice istotne statystycznie zaznaczono pogrubioną czcionką.

W ramach AKL wnioskodawca przedstawił wyniki badań randomizowanych porównujących SEC + SOC z PLC +SOC (badania SUNRISE oraz SUNSHINE). Szczegółowy opis skuteczności klinicznej znajduje się w rozdziale 4.3 AKL wnioskodawcy.

Oba badania zostały przeprowadzone 2-etapowo. Etap pierwszy stanowił okres badania 16 tyg., a etap drugi 36 tyg. Łącznie długość okresu obserwacji badań wynosił 52 tygodnie.

Wyniki dla etapu I (do 16 tyg. okresu obserwacji):

Odpowiedź na leczenie wg HiSCR

Pierwszorzędowy punkt końcowy badań SUNSHINE i SUNRISE stanowiła odpowiedź na leczenie wg HiSCR zdefiniowana jako co najmniej 50% zmniejszenie całkowitej liczby ropni i guzków zapalnych, przy jednoczesnym braku zwiększenia się liczby ropni i/lub sączących się przetok podczas 16 tygodni okresu obserwacji.

Pacjenci w grupie SECq4q+SoC częściej wykazywali odpowiedź na leczenie wg HiSCR (42-46%) niż pacjenci stosujący PLC+SoC (31-34%) w 16 tyg. okresie obserwacji.

Iloraz szans wystąpienia odpowiedzi na leczenie wg HiSCR wynosi 1,64 (95% CI: 1,21; 2,21). Wynik jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów w grupie SEC+ SoC.

Odpowiedź na leczenie AN50

Punkt końcowy odpowiedź na leczenie AN50 oznacza częstość występowania ≥ 50% odpowiedzi na leczenie zdefiniowane jako co najmniej 50% zmniejszenie całkowitej liczby ropni i guzków zapalnych.

Pacjenci w grupie SECq4q+SoC częściej wykazywali odpowiedź na leczenie AN50 (53,9-58,5%) niż pacjenci stosujący PLC+SoC (38,8-40,6%) w 16 tyg. okresie obserwacji.

Iloraz szans wystąpienia ≥ 50% odpowiedzi na leczenie podczas 16 okresu obserwacji wynosi 1,94 (95%CI: 1,45; 2,61). Wynik jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów w grupie SEC+ SoC.

Zaostrzenia choroby

Punkt końcowy dotyczący zaostrzenia choroby definiowano jako ≥ 25% zwiększenie liczby ropni i guzków zapalnych (AN) przy założeniu iż, minimalny wzrost w zakresie AN wynosi ≥ 2 względem wartości wyjściowej.

Iloraz szans wystąpienia zaostrzeń choroby obliczony w metaanalizie wynosi 0,61 (95% CI: 0,43; 0,87) i jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów w grupie SEC+ SoC.

Redukcja nasilenia bólu skóry w skali NRS 30

Poziom nasilenia bólu skóry wśród pacjentów mierzony był za pomocą skali NRS (Skala została opisana w rozdziale 4.1.1. niniejszej AWA) przy czym wartość 0 oznacza brak bólu natomiast wartość 10 – najsilniejszy, możliwy do wyobrażenia ból.

Zarówno w badaniu SUNSHINE jak i SUNRISE obserwowano redukcję odczuwanego bólu skóry o ≥ 30% lub o ≥ 2 jednostki, względem wartości wyjściowej, u chorych z początkowym wynikiem NRS wynoszącym ≥3.

Iloraz szans dotyczący redukcji odczuwanego przez pacjentów bólu skóry wg NRS30 wynosi 1,50 (95% CI: 1,00; 2,40) a wynik nie jest istotny statystycznie.

Poprawa jakości życia wg skali DLQI

Jakość życia pacjentów oceniano za pomocą skali DLQI (Skala została opisana w rozdziale 4.1.1. niniejszej AWA). Poprawa jakości życia pacjentów oznaczała spadek liczby punktów w skali o ≥ 5 punktów względem wartości wyjściowej.

Iloraz szans poprawy jakości życia wg DLQI wynosi 2,09 (95% CI: 1,47; 2,98) i jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów w grupie SEC+ SoC.

Wyniki dotyczące wymienionych punktów końcowych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 15. Wyniki analizy skuteczności dla dychotomicznych punktów końcowych; porównanie SEC + SOC względem PLC+SOC; okres obserwacji 16 tyg. [Kimball 2023]

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		OR (95% CI)
		SECq4w + SoC	PLC+ SoC	
Odpowiedź na leczenie wg HiSCR	SUNSHINE	76/180 (42)	61/180 (34)	1,43 (0,93; 2,19)
	SUNRISE	84/180 (46)	58/183 (31)	1,89 (1,23; 2,89)
	Metaanaliza; Model efektów stałych, I^2 = 0,00%			**1,64 (1,21; 2,22) p=0,001**
Odpowiedź na leczenie AN50	SUNSHINE	97/180 (53,9)	73/180 (40,6)	8 (5; 34)
	SUNRISE	105/180 (58,5)	71/183 (38,8)	6 (4; 11)
	Metaanaliza; Model efektów stałych, I^2 = 0,00%			**1,94 (1,45; 2,61) p<0,001**
Zaostrzenia choroby	SUNSHINE	42/180 (23)	52/180 (29)	0,74 (0,46; 1,19)
	SUNRISE	28/180 (16)	50/183 (27)	0,49 (0,29; 0,82)
	Metaanaliza; Model efektów stałych, I^2 = 29,04%			**0,61 (0,43; 0,87) p=0,006**
Redukcja nasilenia bólu skóry w skali NRS 30	SUNSHINE	80/222 (36)	62/230 (27)	-
	Obliczono przez autorów badań *SUNSHINE/SUNRISE*			**1,50 (1,00; 2,40) p=0,025***
Poprawa jakości życia wg skali DLQI	SUNSHINE	62/128 (48)	37/128 (29)	2,31 (1,38; 3,87)
	SUNRISE	67/142 (47)	46/145 (32)	1,92 (1,19; 3,11)
	Metaanaliza; Model efektów stałych, I^2 = 0,00%			**2,09 (1,47; 2,98) p<0,001**

*** W AKL Wnioskodawcy wynik opisano jako znamienny statystycznie.**

Zmiana liczby ropni i guzków zapalnych względem wartości wyjściowej (%)

W badaniach SUNSHINE i SUNRISE analizowano zmianę w liczbie ropni i guzków zapalnych po 16 tygodniach leczenia względem wartości wyjściowej.

W grupie leczonej SECq4w+SoC odnotowano znaczącą redukcją liczby ropni oraz guzków zapalnych wynoszącą od 42,4-45,5% w grupie SECq4w względem 22,4-24,3% redukcji w grupie stosującej PL+SOC.

Różnica średnich zmian w zakresie liczby ropni i guzków zapalnych po 16 tyg. leczenia względem wartości wyjściowej wynosi -20,43 (95% CI: -28,56; -12,29). Uzyskany wynik jest znamienny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych sekukinumabem (p<0,001).

Jakość życia wg EQ-5D-3L (VAS) [pkt.]

W ocenie jakości życia wg EQ-5D-3L zastosowano wizualno-analogową skalę (VAS). Wizualna skala analogowa (ang. *Visual Analogic Scale*, VAS) ma na celu ocenę bieżącego stanu zdrowia uczestnika badania w skali od 0 do 100, gdzie 0 oznacza najgorszy możliwy stan zdrowia, a 100 oznacza najlepszy możliwy stan zdrowia (im wyższy wynik liczbowy, tym lepszy poziom funkcjonowania i ocena stanu zdrowia).

W obu badaniach grupa pacjentów stosująca SECq4w + SoC była związana z poprawą jakości życia wg EQ-5D-3L (VAS) względem pacjentów leczonych PL+SOC, wyrażoną w postaci średniej zmiany liczby punktów w niniejszej skali po zakończeniu leczenia, względem wartości początkowej. Sposób przedstawienia danych dla punktu końcowego, uniemożliwiał przeprowadzenie statystycznej analizy danych.

Wyniki dotyczące wymienionych punktów końcowych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 16. Wyniki analizy skuteczności dla ciągłych punktów końcowych; porównanie SEC + SOC względem PLC+SOC; okres obserwacji 16 tyg. [Kimball 2023]

Punkt końcowy	Badanie	Średnia zmiana LSM (SE)^				Różnica efektu (MD) (95% CI)
		SECq4w+SoC	N	PLC+SoC	N	
Zmiana liczby ropni i guzków zapalnych względem wartości wyjściowej (%)	SUNSHINE	-42,4 (4,0)	180	-24,3 (4,3)	180	-18,5 (-29,3; -7,6) p=0,0004**
	SUNRISE	-45,5 (4,1)	180	-22,4 (4,8)	183	-22,9 (-35,2; -10,6) p=0,0001**
	Metaanaliza; Model efektów stałych, I^2 = 0,00%					**-20,43 (-28,56; -12,29) p<0,001**
Jakość życia wg EQ-5D-3L (VAS) (pkt.)	SUNSHINE	67,6 (bd)	139	63,4 (bd)	143	-
	SUNRISE	67,6 (bd)	155	63,2 (bd)	149	-

Wyniki dla etapu II (od 16-52 tyg. okresu obserwacji):

W publikacji Kimball 2023 analizowano również długoterminową ocenę efektywności klinicznej SEC stosowanym w schemacie co 2 oraz co 4 tyg. aż do 52 tyg. obserwacji.

Pacjenci leczeni uprzednio (do 16 tyg.) stosujący SEC kontynuowali leczenie, natomiast pacjenci stosujący w etapie I PLC otrzymali w II etapie leczenie aktywne SEC w dawce co 2 lub 4 tygodnie. Czas trwania II etapu to 36 tygodni – łączny czas okresu obserwacji wynosił 52 tygodnie. Wnioskodawca nie przeprowadził metaanalizy wyników dla dłuższego okresu obserwacji.

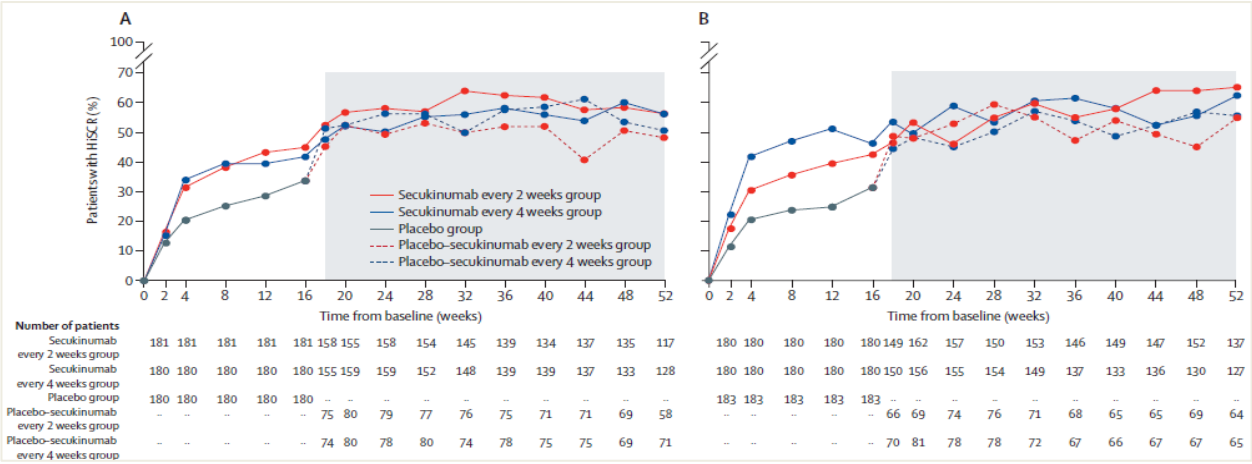
Wyniki uzyskane podczas analizy długoterminowej punktów końcowych uwzględnionych w badaniach SUNRISE oraz SUNSHINE wskazują na korzystny efekt terapeutyczny u pacjentów stosujących schematy leczenia SECq4w+SoC i SECq2w +Soc w odpowiedzi na leczenie wg HiSCR, odpowiedzi na leczenie AN50, zaostrzeniu choroby, redukcji nasilenia bólu skóry wg NRS 30 oraz poprawy jakości życia wg DLQI względem wartości początkowych.

Odpowiedź na leczenie wg HiSCR

W najdłuższym dostępnym okresie obserwacji zaobserwowano korzystny efekt terapeutyczny w grupie pacjentów SECq4w+SoC oraz SECq2w+SoC.

W badaniu SUNSHINE odpowiedź na leczenie wg HiSCR zaobserwowano u 44/58 (76%) pacjentów w grupie SECq2w+SoC oraz u 42/52 (81%) pacjentów w grupie stosującej schemat SECq4w+SoC.

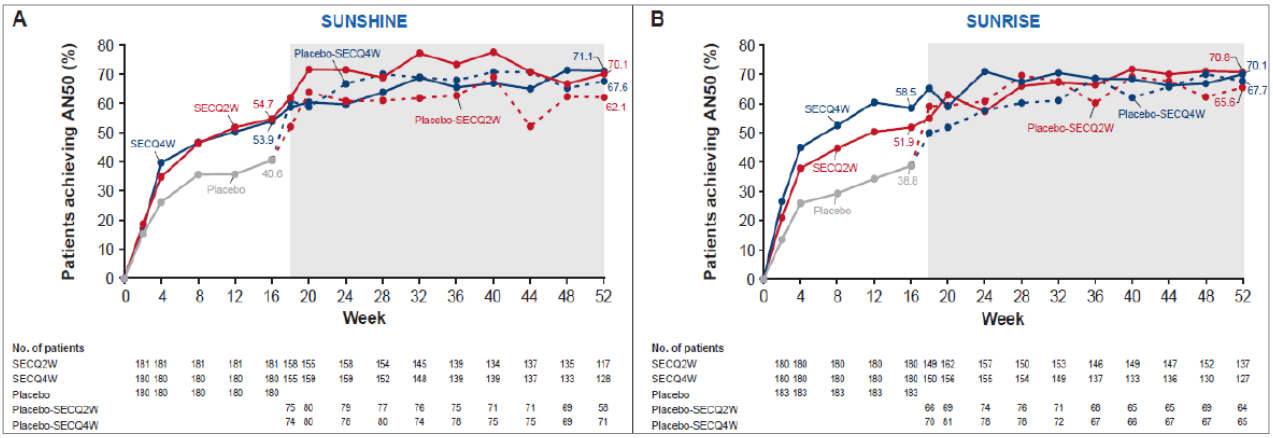
W badaniu SUNRISE odpowiedź na leczenie wg HiSCR zaobserwowano u 51/61 (84%) pacjentów w grupie SECq2w+SoC oraz u 50/65 (77%) pacjentów w grupie stosującej schemat SECq4w+SoC.



Ryc. 1. Długoterminowa odpowiedź na leczenie wg HiRSC; badania SUNRISE (B) i SUNSHINE (A); okres obserwacji: 52 tyg. [Kimball 2023]

Odpowiedź na leczenie AN50

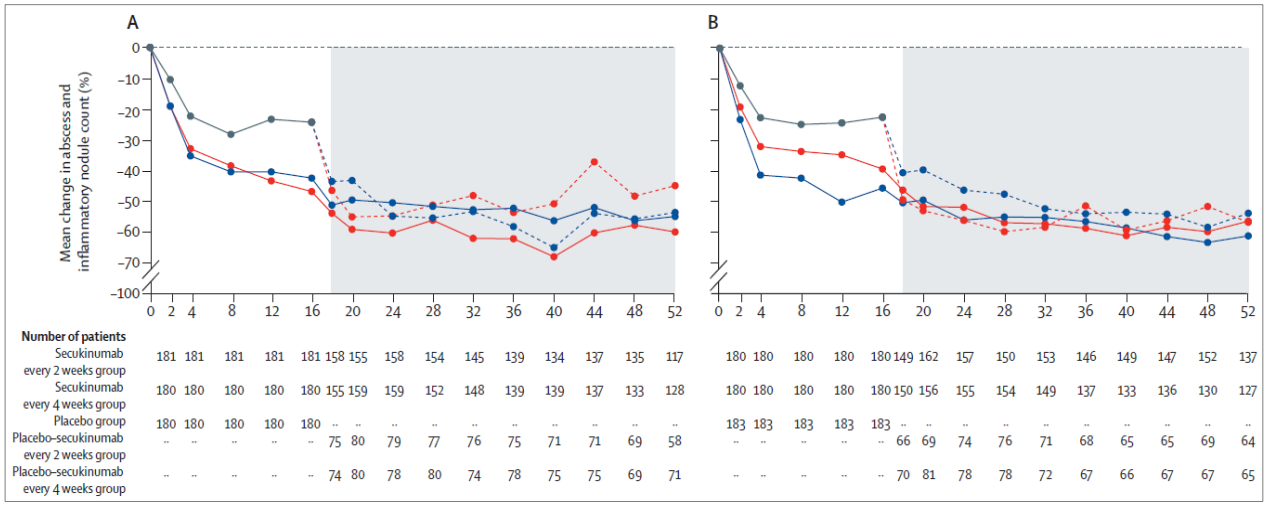
W najdłuższym dostępnym okresie obserwacji zaobserwowano korzystny efekt terapeutyczny w odpowiedzi na leczenie AN50 w grupie pacjentów SECq4w+SoC oraz SECq2w+SoC.



Ryc. 2. Długoterminowa odpowiedź na leczenie AN50; badania SUNRISE i SUNSHINE; okres obserwacji: 52 tyg. [Kimball 2023]

Zmiana liczby ropni i guzków zapalnych (AN)

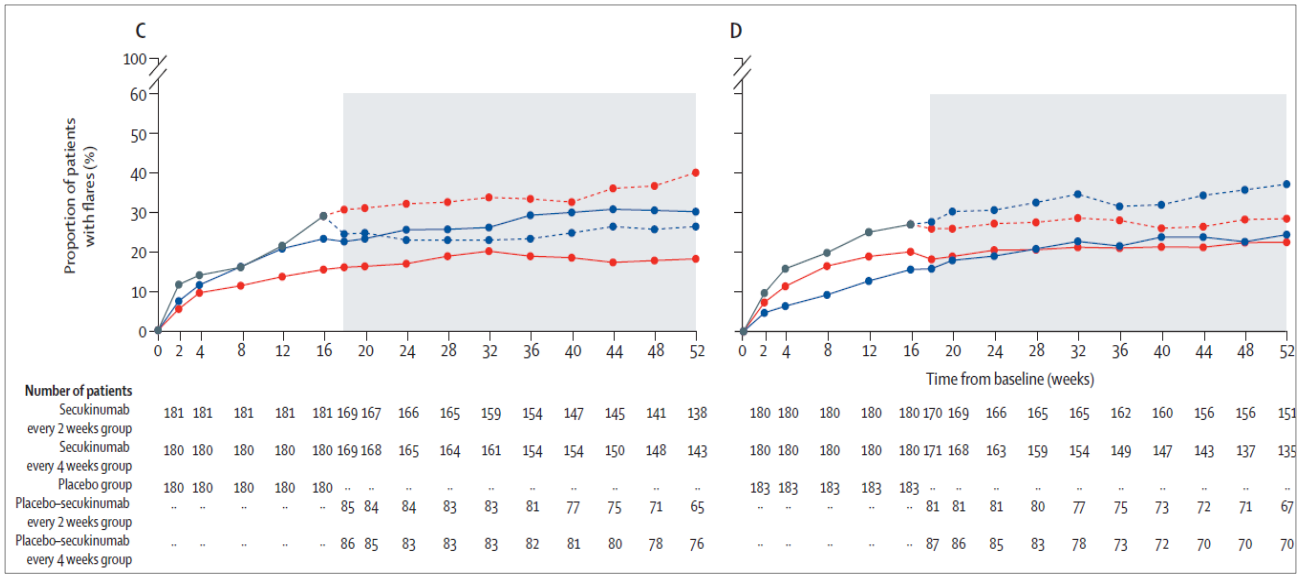
W najdłuższym dostępnym okresie obserwacji zaobserwowano utrzymanie korzystnego efektu terapeutycznego w zmianie liczby ropni i guzków zapalnych (AN) w grupie pacjentów SECq4w+SoC oraz SECq2w+SoC względem wyników uzyskanych w etapie I (16 tyg. leczenia).



Ryc. 3. Długoterminowa zmiana liczby ropni i guzków zapalnych względem wartości wyjściowej; badania SUNRISE (B) i SUNSHINE (A); okres obserwacji: 52 tyg. [Kimball 2023]

Zaostrzenia choroby

W najdłuższym dostępnym okresie obserwacji zaobserwowano utrzymanie korzystnego efektu terapeutycznego w punkcie końcowym dotyczącym zaostrzenia choroby w grupie pacjentów SECq4w+SoC oraz SECq2w+SoC względem wyników uzyskanych w etapie I (16 tyg. leczenia).

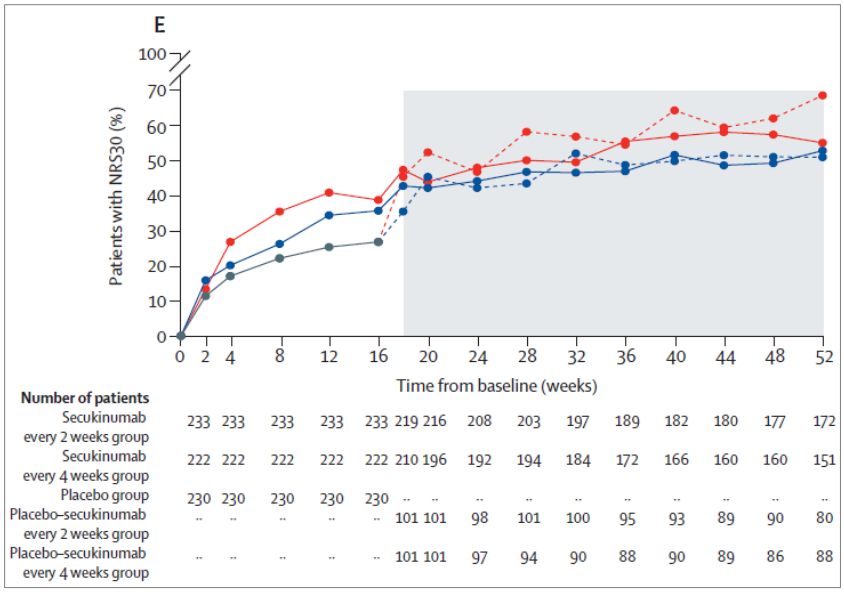


Ryc. 4. Długoterminowa analiza zaostrzenia choroby; badania SUNRISE (D) i SUNSHINE (C); okres obserwacji: 52 tyg. [Kimball 2023]

Redukcja nasilenia bólu skóry wg NRS 30

W najdłuższym dostępnym okresie obserwacji zaobserwowano utrzymanie korzystnego efektu terapeutycznego w redukcji nasilenia bólu skóry NRS 50 w grupie pacjentów SECq4w + SoC oraz SECq2w + SoC względem wyników uzyskanych w etapie I (16 tyg. leczenia).

Korzystny wpływ leczenia na redukcję bólu wg NRS30 obserwowano bez względu na zastosowane dawkowanie sekukinumabu (SECq4w i SECq2w), natomiast po 52 tygodniach leczenia odsetek pacjentów, u których obserwowano wystąpienie ocenianego punktu końcowego był zbliżony. W grupach pacjentów, u których podczas I okresu badania (16 tyg.) stosowano PLC+SoC, a następnie leczenie SEC+SOC co 2 lub co 4 tyg. korzystniejsze efekty terapii obserwowano w grupie leczonej co 2 tygodnie.

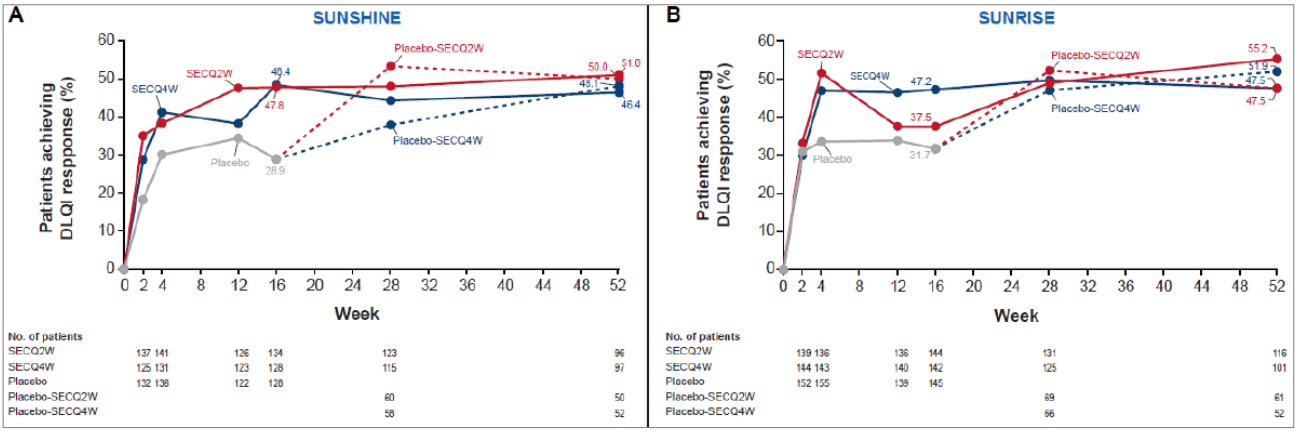


Ryc. 5. Długoterminowa analiza redukcji nasilenia bólu skóry wg NRS 30; badania SUNRISE/SUNSHINE (E); okres obserwacji: 52 tyg. [Kimball 2023]

Poprawa jakości życia wg DLQI

W okresie obserwacji 56 tyg. zaobserwowano utrzymanie korzystnego efektu terapeutycznego poprawie jakości życia wg DLQI w grupie pacjentów SECq4w+ SoC oraz SECq2w + SoC względem wyników uzyskanych w etapie I (16 tyg. leczenia).

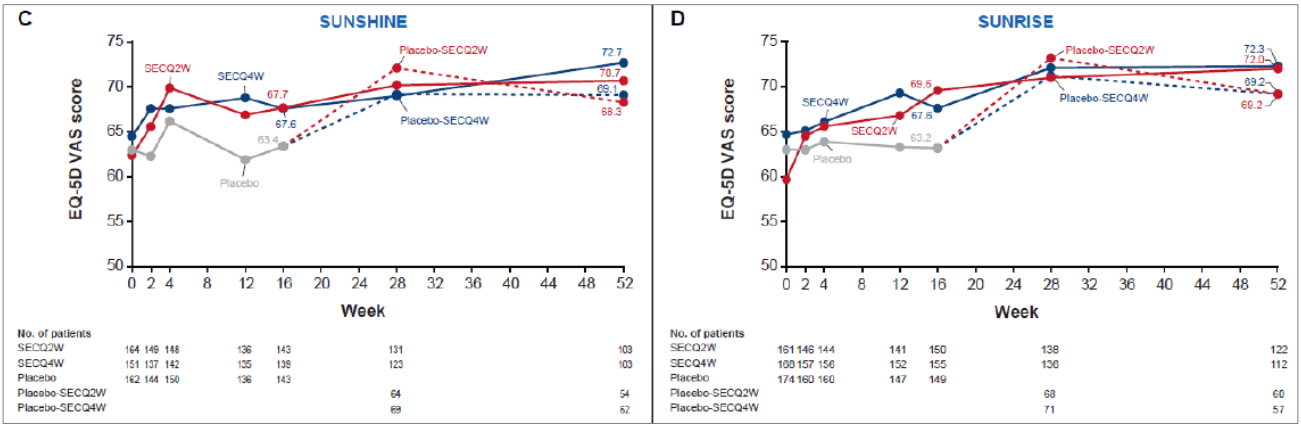
Niezależnie od schematu dawkowania (SECq2w oraz SECq4w) poprawa jakości życia wg DLQI wystąpiła u 48% pacjentów po 16 tyg. obserwacji natomiast w okresie obserwacji wynoszącym 52 tygodnie wykazano podtrzymanie korzystnego efektu leczenia uzyskanego w ramach analizy pierwotnej (16 tygodni leczenia).



Ryc. 6. Długoterminowa analiza poprawy jakości życia DLQI; badania SUNRISE i SUNSHINE; okres obserwacji: 52 tyg. [Kimball 2023]

Jakość życia wg EQ-5D-3L (VAS)

Niezależnie od dawkowania (SEC co 4 lub co 2 tygodnie) zaobserwowano korzystny wpływ na jakość życia wg EQ-5D-3L w tej grupie pacjentów w okresie obserwacji 16 tyg. Efekt ten został podtrzymany podczas dłuższego okresu obserwacji wynoszącego 52 tygodnie.



Ryc. 7. Długoterminowa analiza zmiany w jakości życia wg EQ-5D-3L (VAS) badania SUNRISE i SUNSHINE; okres obserwacji: 52 tyg. [Kimball 2023]

Ponadto w ramach analizy efektywności praktycznej wnioskodawca odnalazł 3 badania: Fernandez-Crehuet 2023, Ribero 2021 oraz Reguiaï 2020. W wszystkich wymienionych badaniach obserwowano redukcję nasilenia objawów HS oraz wzrost odpowiedzi na leczenie u pacjentów stosujących SEC w dawce 300 mg. Schematy dawkowania różniły się w poszczególnych badaniach. Szczegóły znajdują się w rozdz. 5 AKL Wnioskodawcy.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w oparciu o badania RCT SUNSHINE i SUNSHINE. Sekukinumab stosowany był w schemacie 300 mg co 4 tyg+ SoC. Grupę kontrolną stanowili pacjenci stosujący PLC +SoC.

Analizowane punkty końcowe:

- utrata z badania ogółem, jak również utrata z powodu zdarzeń niepożądanych (AEs);
- ciężkie lub istotne klinicznie zdarzenia niepożądane (ang. patients with serious or significant events) obejmujące: zgony, ciężkie zdarzenia niepożądane nie prowadzące do zgonu (sAEs) oraz rezygnację z leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych (AEs);
- ciężkie zdarzenia niepożądane wg PT (ang. serious adverse events by preffered term; SAEs) ogółem, jak również najczęstsze sAEs występujące co najmniej 2-krotnie w którejkolwiek z grup (hidradenitis-zaostrzenie choroby);
- zdarzenia niepożądane wg PT ogółem (ang. any adverse events by preferred term; AEs);

- najczęstsze zdarzenia niepożądane wg PT (ang. most common adverse events by preferred term): ból głowy, zapalenie nosogardzili, hidradenitis (zaostrzenie choroby);
- zdarzenia niepożądane wg PT (ang. preffered term), występujące u ≥ 4% pacjentów w którejkolwiek z grup pacjentów;
- zdarzenia niepożądane wg klasyfikacji narządów i organów SOC (ang. system organ class);
- zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania (ang. adverse events special interest, AESI);
- zdarzenia niepożądane wg klasyfikacji MedDRA (ang. Medical Dictionary for Regulatory Activities);
- zakażenia grzybicze (Candida).

W żadnych z badań SUNSHINE/SUNRISE nie odnotowano przypadków wystąpienia zgonów w trakcie 16-tygodniowego okresu obserwacji.

Najczęstsze zdarzenia niepożądane wg PT stanowiły ból głowy, zapalenie nosogardzieli oraz zaostrzenie choroby. W żadnej z ocenianych opcji leczenie nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w szansie na wystąpienie któregoś z wymienionych zdarzeń.

Pomiędzy porównywanymi grupami (SECq4w +SoC vs. PLC+SoC) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w szansie wystąpienia zdarzeń niepożądanych w klasyfikacji narządów i organów (SOC) w kategoriach:

- zakażenia i zarażenia pasożytnicze;
- zaburzenia skóry i tkanki podskórnej;
- zaburzenia żołądkowo-jelitowe;
- zaburzenia układu nerwowego;
- zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania;
- zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej;
- zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia;
- zakażenia pasożytnicze;
- zaburzenia metaboliczne oraz zaburzenia odżywiania;
- urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach;
- zaburzenia psychiczne;
- zaburzenia krwi i układu chłonnego;
- zaburzenia oczne;
- zaburzenia układu rozrodczego i piersi;
- zaburzenia nerek i układu moczowego;
- zaburzenia naczyniowe;
- zaburzenia wątroby i dróg żółciowych;
- zaburzenia immunologiczne;
- zaburzenia serca;
- zaburzenia ucha i błędnika;
- nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone;
- problemy z produktem (ang. product issue).

W ramach analizy bezpieczeństwa badań SUNRISE i SUNSHINE przeprowadzono również analizę zdarzeń niepożądanych wg klasyfikacji MedDRA (nadwrażliwość, nowotwory złośliwe lub niespecyficzne, większe sercowo-naczyniowe zdarzenia niepożądane) oraz analizę zakażeń grzybiczych (zakażenia grzybicze sromu i pochwy, zakażenia grzybicze, zakażenia grzybicze skóry, grzybica jamy ustnej, zakażenia grzybicze penisa). W żadnym z punktów końcowych nie wykazano istotnych statystycznie różnic w szansie wystąpienia zdarzeń pomiędzy porównywanymi opcjami terapeutycznymi (SECq4w +SoC vs. PLC+SoC).

Nie wykazano również istotnych statystycznie różnic w szansie wystąpienia zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania (AESIs) takich jak infekcje oraz zakażenia, infekcje górnych dróg oddechowych, zakażenia grzybiczne (HLGT) oraz zakażenia grzybicze (Candida).

Wyniki metaanalizy analizy bezpieczeństwa znajdują się w tab.5 rozdziału 4.4 AKL wnioskodawcy.

Analiza bezpieczeństwa dla 16 tyg. okresu obserwacji

Wybrane wyniki z zakresu analizy bezpieczeństwa stosowania sekukinumabu w dawce 300 mg co 4 tygodnie + SOC vs placebo + SOC w populacji dorosłych z HS w stopniu od umiarkowanego do ciężkiego w oparciu o dwie

randomizowane próby kliniczne SUNSHINE i SUNRISE przedstawiono w poniższej tabeli. Szczegółowa analiza wszystkich punktów końcowych uwzględnionych w ramach analizy bezpieczeństwa znajduje się w Tab. 5 rozdz. 4.4 AKL Wnioskodawcy.

W wyniku przeprowadzonej metaanalizy badań SUNSHINE i SUNRISE nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania utraty z badania ogółem, utraty z powodu zdarzeń niepożądanych pomiędzy badanymi grupami SECq4w+SoC vs. PLC+SoC.

Tabela 17. Wyniki analizy bezpieczeństwa- utrata pacjentów z badań; porównanie SEC + SOC względem PLC+SOC; okres obserwacji 16 tyg. [Kimball 2023]

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		OR (95% CI)
		SECq4w + SoC	PLC+ SoC	
Utrata z badania ogółem	SUNSHINE	11/180 (6,11)	8/180 (4,44)	1,40 (0,55; 3,57)
	SUNRISE	11/180 (6,11)	16/183 (8,74)	0,68 (0,31; 1,51)
	Metaanaliza; Model efektów stałych, I^2 = 24,75%			0,92 (0,51; 1,67) p=0,787
Utrata z powodu zdarzeń niepożądanych	SUNSHINE	0/180 (0)	1/180 (0,56)	0,33 (0,01; 8,19)
	SUNRISE	4/180 (2,22)	4/183 (2,20)	1,02 (0,25; 4,13)
	Metaanaliza; Model efektów stałych, I^2 = 0,00%			0,83 (0,24; 2,90) p= 0,766

W wyniku przeprowadzonej metaanalizy badań SUNSHINE i SUNRISE nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych nieprowadzących do zgonu (sAES), rezygnacji z leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych (AEs), ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem (SAEs) oraz zdarzeń niepożądanych ogółem (AEs) pomiędzy badanymi grupami SECq4w+SoC vs. PLC+SoC.

Tabela 18. Wyniki analizy bezpieczeństwa- ciężkie zdarzenia niepożądane nieprowadzące do zgonu, rezygnacja z leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych, ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem, zdarzenia niepożądane ogółem; porównanie SEC + SOC względem PLC+SOC; okres obserwacji 16 tyg. [Kimball 2023]

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		OR (95% CI)
		SECq4w + SoC	PLC+ SoC	
Ciężkie zdarzenia niepożądane (sAES) nieprowadzące do zgonu	SUNSHINE	3/180 (2)	6/180 (3)	0,49 (0,12; 2,00)
	SUNRISE	6/180 (3)	5/183 (3)	1,23 (0,37; 4,10)
	Metaanaliza; Model efektów stałych, I^2 = 0,00%			0,82 (0,34; 2,01) p=0,665
Rezygnacja z leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych (AEs)	SUNSHINE	3/180 (1,7)	1/180 (1)	1,00 (0,06; 16,11)
	SUNRISE	4/180 (2)	4/183 (2)	1,02 (0,25; 4,13)
	Metaanaliza; Model efektów stałych, I^2 = 0,00%			1,01 (0,29; 3,54) p=0,983
Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem (SAEs)	SUNSHINE	3/180 (1,7)	6/180 (3,3)	0,49 (0,12; 2,00)
	SUNRISE	6/180 (3,3)	5/183 (2,7)	1,23 (0,37; 4,10)
	Metaanaliza; Model efektów stałych, I^2 = 0,00%			0,82 (0,34; 2,01) p=0,663
Zdarzenia niepożądane ogółem (AEs)	SUNSHINE	118/180 (65,6)	120/180 (66,7)	0,95 (0,62; 1,47)
	SUNRISE	114/180 (63,3)	116/183 (63,4)	1,00 (0,65; 1,53)
	Metaanaliza; Model efektów stałych, I^2 = 0,00%			0,97 (0,72; 1,32) p=0,87

Analiza bezpieczeństwa dla 52 tyg. okresu obserwacji

W ramach długoterminowej (52 tyg.) analizy bezpieczeństwa uwzględniono pacjentów stosujących schemat SECq4w + SoC oraz SECq2w+SoC.

Odnotowano jeden przypadek zgonu w subpopulacji stosującej SECq4w+SoC w okresie obserwacji 52 tyg. Zgon nie był związany z zastosowanym leczeniem (u pacjenta ze zwężeniem zastawki aortalnej w 219 dniu leczenia wystąpił zawał).

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem podczas dłuższego okresu obserwacji (52 tyg.) była częstsza względem krótszego okresu obserwacji (16tyg.), jednak nie było znaczących różnic pomiędzy dawkowaniem q2w a q4w.

Profil bezpieczeństwa SEC zarówno w dawkowaniu q4w jak i q2w w dłuższym okresie obserwacji (52 tyg.) był porównywalny względem krótszego okresu obserwacji (16 tyg.).

Tabela 19. Wyniki długoterminowej analizy bezpieczeństwa: SECq4w + SoC/SECq2w+SCC; okres obserwacji 52 tyg., dane dychotomiczne [Kimball 2023].

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)	
		SECq4w+SoC	SECq2w+SoC
Zgony	SUNSHINE	0/180 (0)	0/181 (0)
	SUNRISE	1/180 (0,6)	0/180 (0)
Ciężkie zdarzenia nieprowadzące do zgonu	SUNSHINE	9/180 (5)	13/181 (7,2)
	SUNRISE	14/180(7,8)	19/180 (10,6)
Rezygnacja z leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	SUNSHINE	5/180 (2,8)	10/181 (5,5)
	SUNRISE	9/180 (5,0)	7/180 (3,9)
Zdarzenia niepożądane ogółem	SUNSHINE	154/180 (85,6)	154/181 (85,1)
	SUNRISE	153/180 (85,0)	147/180 (81,7)
Infekcje grzybicze (HLGT)*	SUNSHINE	15/180 (8,3)	28/181 (15,5)
	SUNRISE	18/180 (10,0)	22/180 (12,2)
Choroba zapalna jelit	SUNSHINE	0/180 (0)	0/181 (0)
	SUNRISE	1/180 (0,6)	1/180 (0,6)

*HLGT – high level group term

Wnioskodawca przeprowadził dodatkowo ocenę bezpieczeństwa sekukinumabu w oparciu o dodatkowe dowody naukowe pochodzące z 3 badań obserwacyjnych (Fernandez-Crehuet 2023, Ribero 2021 oraz Reguiaï 2020), 2 badań jednoramiennych (Prussick 2019; Casseres 2018) oraz 6 opisów przypadków (Ramos 2021, Głowaczewska 2020, Schuch 2018, Thorlacius 2017, Jorgensen 2018, Konda 2022.

W badaniu Fernandes-Crehuet 2023 zdarzenia niepożądane wystąpiły u około 7% badanych pacjentów, a utrata pacjentów z powodu zdarzeń niepożądanych dotyczyła około 4% badanych.

Tabela 20. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla badań obserwacyjnych, jednoramiennych, opisów przypadków [Fernandez-Crehuet 2023, Ribero 2021, Reguiaï 2020, Prussick 2019, Casseres 2018, Ramos 2021, Głowaczewska 2020, Schuch 2018, Thorlacius 2017, Jorgensen 2018, Konda 2022]

Badanie	Okres obserwacji	Punkt końcowy	n/N (%)
Badania obserwacyjne			
Fernandez-Crehuet 2023	16 tyg.	Zdarzenia niepożądane	3/47 (6,82)
		Utrata pacjentów z powodu zdarzeń niepożądanych	2/47 (4,3%)
Ribero 2021	28 tyg.	▪ Podczas 28 tyg. leczenia krostki na twarzy przypominające trądzik były jedynym zarejestrowanym zdarzeniem niepożądanym.	

Badanie	Okres obserwacji	Punkt końcowy	n/N (%)
		▪ Około 50% pacjentów (17/31 pacjentów) ukończyło udział w 28 tyg. badaniu. Nie podano przyczyn utraty pacjentów z badania.	
Reguiaï 2020	16 tyg.	▪ U 2 pacjentów odnotowano wystąpienie choroby Crohna po 3-5 miesiącach leczenia. U pacjentów nie obserwowano uprzednio lub nie stwierdzono w rodzinie choroby zapalnej jelit. ▪ Nie rejestrowano wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych.	
Badania jednoramienne			
Prussick 2019	24 tyg.	▪ Nie odnotowano wystąpienia żadnych ciężkich zdarzeń niepożądanych takich jak choroba zapalna jelit. ▪ U 5 pacjentów wystąpiły infekcje górnych dróg oddechowych. ▪ 2 pacjentów nie zakończyło udziału w badaniu z powodu braku skuteczności leczenia w 8 i 12 tyg. obserwacji. ▪ U jednego pacjenta, u którego wystąpiła pełna odpowiedź na leczenie przerwano terapię z powodu planowanej operacji blizny z powodu HS, ograniczającej ruch pacjentowi. Niniejszy pacjent po zabiegu operacyjnym kontynuował leczenie. ▪ 2 pacjentów przedwcześnie ukończyło udział w badaniu pomimo osiągnięcia odpowiedzi na leczenie wg HiSCR (jeden pacjent w 20 tygodniu badania z powodu nasilenia potwierdzonej niedokrwistości z niedoboru żelaza, drugi natomiast w 4 tyg. z powodu przypadkowego użycia zabronionego leku, tj. acetonidu trimacynolonu).	
Casseres 2020	24 tyg.	▪ 63% pacjentów (13/20) ukończyło udział w badaniu; ▪ Leczenie sekukinumabem było dobrze tolerowane przez pacjentów; ▪ Nie odnotowano przypadków wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych.	
Opisy przypadków			
Ramos 2021 – opis serii przypadków	52 tyg.	▪ Nie odnotowano poważnych zdarzeń niepożądanych; ▪ W przypadku 4 pacjentów, odnotowano wystąpienie miejscowo bólu o łagodnym nasileniu, który nie prowadził do wycofania pacjentów z badania.	
Głowaczewska 2020	24 tyg.	▪ Nie odnotowano wystąpienia zdarzeń niepożądanych u pacjenta.	
Schuch 2017	28 tyg.	▪ Nie odnotowano wystąpienia zdarzeń niepożądanych u pacjenta.	
Thorlacius 2017	3 m-ce	▪ U pacjenta rozpoznano kandydozę jamy ustnej w 12 tyg. leczenia; nie odnotowano innych zdarzeń niepożądanych.	
Jorgensen 2018	6 m-cy	▪ U pacjentki odnotowano wystąpienie infekcji gardła oraz gorączki.	
Konda 2022	Brak informacji	▪ U 30 letniej pacjentki zaobserwowano wysypkę, świąd obejmujący uszy, tułów i kończyny, trwające od około 6 tygodni (zmiany pojawiły się kilka dni po zastosowaniu 2 dawki SEC 300 mg);	

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

W wyniku aktualizacji przeglądu systematycznego wnioskodawcy nie odnaleziono żadnych nowych badań pierwotnych dotyczących ocenianej technologii.

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

Dodatkowe informacje na podstawie danych URPL/EMA/FDA

W analizie klinicznej wnioskodawcy wskazano, iż przeprowadzono wyszukanie dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania SEC na stronach Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (European Medicines Agency, EMA)/EudraVigilance oraz amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration, FDA)/MedWatch, a także Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (MHRA) i WHO Uppsala Monitoring Centre. Jako datę ostatniego dostępu do ww. źródeł wskazano 22.03.2023 r. Nie odnaleziono żadnych dodatkowych informacji, które nie zostały ujęte w Charakterystyce Produktu Leczniczego Cosentyx, aktualnej na dzień zakończenia prac nad niniejszą AWA. Szczegóły przedstawiono w rozdz. 6.2 AKL wnioskodawcy.

Analitycy Agencji w dniu 11 grudnia 2023 r. przeprowadzili weryfikująco-aktualizujące wyszukiwanie na stronach URPL i EMA. Nie odnaleziono nowych komunikatów dotyczących stosowania SEC.

Profil bezpieczeństwa na podstawie ChPL Cosentyx (ostatnia aktualizacja: 30.08.2023 r.)

Według Charakterystyki Produktu Leczniczego Cosentyx, do bardzo często występujących działań niepożądanych (≥ 1/10) występujących po leczeniu sekukinumabem należą:

- zakażenia i zarażenia pasożytnicze: zakażenia górnych dróg oddechowych;

Natomiast do często działań niepożądanych (≥ 1/100 do < 1/10) występujących po leczeniu sekukinumabem należą:

- zakażenia i zarażenia pasożytnicze: opryszczka jamy ustnej;

- zaburzenia układu nerwowego: ból głowy;
- zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: wodnisty wyciek z nosa;
- zaburzenia żołądka i jelit: biegunka, nudności;
- zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: zmęczenie.

4.3. Komentarz Agencji

Wnioskodawca w ramach weryfikacji skuteczności i bezpieczeństwa SEC wykorzystał dwa badania: SUNRISE i SUNSHINE porównujące bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo SEC+SoC względem PL+SoC wśród dorosłych pacjentów z HS w stopniu od umiarkowanego do ciężkiego. Wnioskodawca uwzględnił także badania dotyczące bezpieczeństwa stosowania sekukinumabu: 3 badania obserwacyjne, 2 badania jednoramienne oceniające bezpieczeństwo terapii oraz 6 opisów przypadków,

Wyniki w okresie indukcji wykazywały istotną statystycznie przewagę SEC+SoC nad PLC+SoC w ramach pierwszorzędowego punktu końcowego (odpowiedź na leczenie wg HiSCR) oraz w ramach innych punktów końcowych takich jak odpowiedź na leczenie AN50 oraz zaostrzenie choroby. Wyniki uzyskane w ramach 16-tygodniowego okresu indukcji utrzymywały się w 52-tygodniowym okresie fazy przedłużonej.

Główne ograniczenie analizy stanowi brak danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa w dłuższym okresie czasu niż 52-tygodniowy.

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania weryfikująco-aktualizującego, analitycy Agencji nie odnaleźli innych przeglądów systematycznych niż włączone do AKL wnioskodawcy.

5. Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Celem Analizy Ekonomicznej (AE) wnioskodawcy była ocena opłacalności ekonomicznej wprowadzenia do refundacji terapii sekukinumabem w leczeniu Hidradenitis suppurativa (HS) o nasileniu umiarkowanym i ciężkim (ICD-10 L73.2) u dorosłych spełniających kryteria do proponowanego programu lekowego.

Wnioskodawca przeprowadził analizę z perspektywy NFZ, dodatkowo wskazał, iż ze względu na brak kosztów różniących, wyniki z perspektywy wspólnej (NFZ i pacjenta) są tożsame z wynikami z perspektywy NFZ.

Jako typ analizy wnioskodawca wybrał analizę użyteczności kosztów (CUA), w ramach której dokonano porównania terapii sekukinumabem wraz ze standardowym postępowaniem (SEC+SoC) vs SoC. W ramach SoC uwzględniono antybiotykoterapię jako standard leczenia HS. Brak uwzględnienia laseroterapii oraz zabiegów chirurgicznych w ramach SoC wnioskodawca argumentował stosowaniem wyłącznie jako środek tymczasowy w ostrej fazie choroby lub w przypadku pacjentów nie odpowiadających na leczenie farmakologiczne.

Analizę przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym (do 100 r. ż., średni wiek wejściowy przyjęto na ok 36 lat). W ramach analizy wrażliwości testowane były także krótsze horyzonty (10, 20 i 30 lat).

W AE wykorzystano model Markowa dostarczony przez zleceniodawcę skonstruowany w programie Microsoft Office Excel. Wnioskodawca wskazał, iż model został dostosowywany do „lokalnych uwarunkowań i zapisów programu lekowego dla HS". Wnioskodawca nie wskazał w swojej analizie dokładnego zakresu, w jakim model został dostosowany.

W analizie podstawowej, uwzględniono roczne stopy dyskontowe na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych. W ramach analizy wrażliwości testowano dyskontowanie na poziomie 0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych.

W modelu wyróżniono następujące stany zdrowia:

- Responder (R) – osiągnięcie odpowiedzi na leczenie tzn. HiSCR≥50,
- Non-responder (NR) – brak odpowiedzi na leczenie tzn. HiSCR<50,
- Death (D) – zgon, stan terminalny.

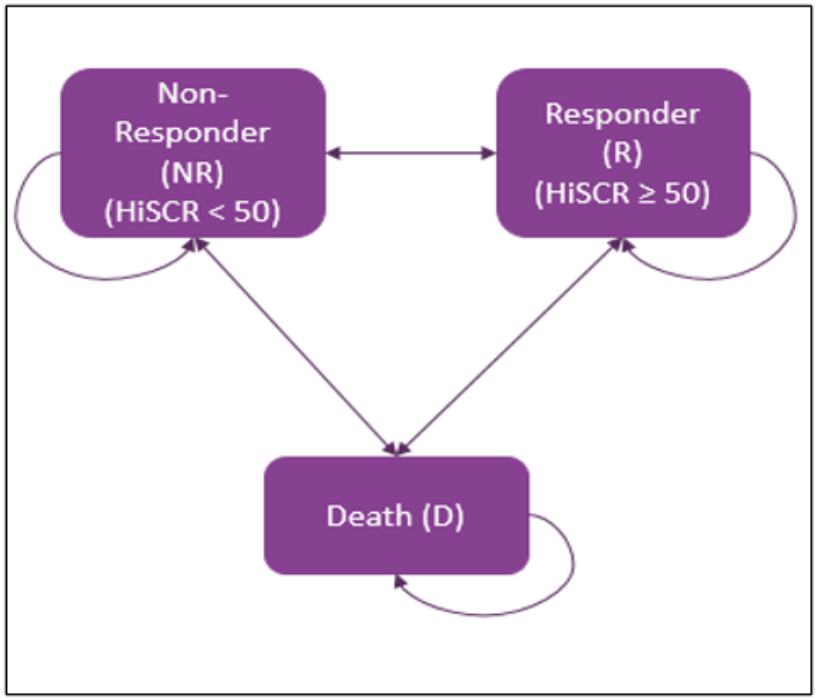
Pacjenci rozpoczynają symulacje od leczenia SEC+SOC lub SOC w fazie indukcji. Czas trwania fazy indukcyjnej jest zgodny z okresem wystąpienia pierwszorzędowego punktu końcowego dla rozważanych interwencji. Wszyscy pacjenci są stale oceniani pod kątem odpowiedzi na leczenie co 4 tygodnie (tj. na koniec każdego cyklu), zgodnie z punktem czasowym pomiaru odpowiedzi w badaniach klinicznych, lecz kontynuują leczenie niezależnie od uzyskanej kategorii odpowiedzi do 16 tygodnia.

„Zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego dla HS kontynuacja leczenia SEC uzależniona jest od uzyskanych efektów klinicznych. Po 16 tygodniach terapii następuje ocena adekwatnej odpowiedzi na leczenie. Adekwatną odpowiedź na leczenie, warunkującą dalsze leczenie w programie, określono jako co najmniej 50% redukcja liczby zmian zapalnych (guzków i/lub ropni) i bez wzrostu liczby ropni i/lub sączących przetok w porównaniu do okresu sprzed leczenia. Dodatkowy zapis o możliwości utraty odpowiedzi na leczenie w przypadku wzrostu IHS-4 powyżej poziomu z wizyty kwalifikacyjnej do programu nie został zaimplementowany do modelu z uwagi na brak takich danych klinicznych. Nie stanowi to jednak znacznego ograniczenia, gdyż można przypuszczać, że pacjenci ze wzrostem nasilenia choroby będą zawierać się w grupie osób z brakiem odpowiedzi na leczenie".

„Pod koniec okresu indukcji pacjenci uznani za odpowiadających na leczenie SEC (w stanie HiSCR≥50) kontynuują leczenie w fazie podtrzymującej. Osoby niereagujące na leczenie (tj. osiągające HiSCR<50) przerywają leczenie i przechodzą na leczenie standardowe (SOC). Wszyscy pacjenci, którzy rozpoczęli leczenie SOC, po okresie indukcji przechodzą do stanu NR".

„W fazie podtrzymującej pacjenci, którzy pozostają w trakcie leczenia biologicznego SEC, przechodzą między stanami zdrowia do 52 tygodnia (nie wpływa to na decyzję o kontynuacji leczenia). W 52 tygodniu następuje kolejna ocena odpowiedzi warunkująca pozostanie w terapii. Jest to zgodne z zapisami wnioskowanego programu lekowego, według których, jeżeli terapia SEC jest kontynuowana to ocenę skuteczności klinicznej należy powtarzać co najmniej raz na 6 miesięcy (± 30 dni), a utrata odpowiedzi na leczenie potwierdzona w trakcie dwóch kolejnych wizyt monitorujących stanowi kryterium wyłączenia z programu. Przyjęcie 52 tyg. jako kluczowego punktu czasowego podyktowane jest również dostępnością danych klinicznych. Po 52 tygodniach osoby spełniające warunek adekwatnej odpowiedzi w ramieniu SEC pozostają w tym stanie do końca horyzontu czasowego (terapia ciągła) lub do momentu przerwania leczenia".

„U pacjentów, u których w momencie oceny efektów (16 i 52 tydz.) zastosowanego leczenia stwierdzono brak adekwatnej odpowiedzi, terapia jest przerywana, a pacjenci przechodzą do SOC (tzn. do stanu zdrowia HiSCR ≤50). Leczenie standardowe (SOC) dedykowane jest również dla pacjentów wycofanych z leczenia (np. z powodu wystąpienia działań niepożądanych). Wycofanie z terapii SEC (niezależnie od kategorii odpowiedzi HiSCR) możliwe jest w każdym cyklu modelu. Pacjenci wycofani z leczenia SEC przechodzą do stanu SOC. U pacjentów z tej grupy nie uwzględniono możliwości ponownego podjęcia terapii sekukinumabem. W każdym cyklu w modelu (w obu ramionach) możliwy jest zgon pacjenta. Przyjęto, że rozważana choroba oraz sposób jej leczenia nie ma wpływu na śmiertelność (ryzyko zgonu związane z wiekiem określono na podstawie tablic trwania życia populacji ogólnej)".



Ryc. 1. Struktura modelu wnioskodawcy – schemat modelu Markowa

Pojedynczy cykl modelu trwa 4 tygodnie, wnioskodawca przyjął upraszczające założenie, że 1 rok = 52 tygodnie (13 cykli). Nie uwzględniono korekty połowy cyklu.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Dane dotyczące skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa wnioskodawca zaczerpnął z badań klinicznych włączonych do AKL, tj. SUNRISE i SUNSHINE. Wnioskodawca wskazał, iż w modelu przyjęto wartości na danych zbiorczych (pooled analysis), na podstawie publikacji Kimball 2023 oraz niepublikowanych danych dostarczonych przez wnioskodawcę.

Do analizy włączono dane dla:

- odpowiedzi na leczenie (z podziałem na okres indukcji – do 16 tyg. oraz okres terapii podtrzymującej 16-52 tyg.).

Uwzględniono wyniki skuteczności porównywanych terapii w punktach czasowych, w których następują oceny adekwatnej odpowiedzi zdefiniowane jako uzyskanie HiSCR ≥ 50;

- wycofania z leczenia / przerwania leczenia.

  Model uwzględnia możliwość wycofania z leczenia biologicznego. Wykorzystano odsetek pacjentów, którzy przerwali leczenie SEC podczas 52 tyg. okresu obserwacji w badaniu SUNSHINE/SUNRISE przeliczono na 4-tygodniowe prawdopodobieństwo przerwania leczenia dla pierwszego roku. Dla kolejnych lat zastosowano wskaźnik przerwania leczenia pochodzący z modelu York dla leków biologicznych (4-tygodniowy wskaźnik przerwania leczenia w pierwszym roku: 2,02%; w drugim roku 0,47%. W przypadku SOC przyjęto, że wskaźnik przerwania leczenia po okresie indukcji (po 16 tyg.) wynosi 100%.

Prawdopodobieństwo zgonu w modelu obliczono w oparciu o tablice trwania życia w Polsce (dane GUS). W badaniach klinicznych SUNSHINE/SUNRISE włączonych do analizy efektywności klinicznej nie odnotowano zgonów (brak różnic w ryzyku śmiertelności między ocenianymi ramionami). Nie zidentyfikowano również danych, które wskazywałyby na zwiększone ryzyko zgonu w populacji dorosłych z HS".

Uwzględnione koszty

W AE wnioskodawcy uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- SEC,
- podania leku biologicznego,
- kwalifikacji do leczenia,
- monitorowania.

W analizie wnioskodawcy pominięto koszty związane z AE's związanych ze stosowaniem zarówno wnioskowanej terapii, jak i terapii alternatywnych. Jako uzasadnienie takiego podejścia wnioskodawca wskazał, iż wyniki Analizy Klinicznej nie wskazały na obecność istotnych statystycznie różnic w zakresie wszystkich analizowanych punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa, wskazując na podobieństwo porównywanych interwencji.

Pozostałe koszty wnioskodawca uznał za nieróżniące. W AE wnioskodawcy założono, iż SoC będzie stosowane niezależnie od terapii SEC, a także, że nie wystąpią różnice w wykorzystaniu zasobów w ramach SoC. Tym samym koszty w ramieniu SoC uwzględniono jedynie dla pierwszych 16 tyg – ograniczając je jedynie do kwalifikacji i monitorowania leczenia antybiotykami.

Należy mieć na uwadze, iż w piśmie dot. niespełnienia wymagań minimalnych, wskazano, iż niezasadne wydaje się pominięcie w analizie kosztów leczenia AE's, a także ze względu na nieuwzględnienie w ramach technologii opcjonalnych zabiegów laseroterapii oraz interwencji chirurgicznych, w AE pominięte zostały koszty tych zabiegów oraz koszty im towarzyszące, co stanowi ograniczenie analizy. Wnioskodawca w ramach odpowiedzi na ww. pismo brak uwzględnienia kosztów leczenia AE's argumentował wskazując, że AKL wykazała brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy porównywanymi grupami SEC+SoC vs SoC w zakresie wszystkich analizowanych punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa, wskazując na podobieństwo porównywanych interwencji. Ponadto uwzględnienie serious AEs disutility w modelu spowoduje wzrost ICUR o zaledwie 0,47%.

Wnioskodawca założył 100% compliance, co oznacza pełne stosowanie się pacjentów do wskazań terapii, mając na uwadze specyfikę rozważanego problemu (leczenie w ramach programu lekowego), a także ciężkość i skłonność do nawrotów HS.

Użyteczności stanów zdrowia

„W analizie podstawowej przyjęto użyteczności oszacowane na podstawie danych zbiorczych z badań klinicznych dla sekukinumabu (badania SUNSHINE/SUNRISE, dane dla 16 tyg.). Wartości te są dopasowane do stanów zdrowia wyróżnionych w modelu i charakterystyki analizowanej populacji. Ponadto zostały uzyskane metodami pośrednimi, przy pomocy rekomendowanego przez wytyczne kwestionariusza EQ-5D. W dokumencie HS utility report szczegółowo opisano metody ich otrzymania. Wykorzystanie niepublikowanych danych pochodzących z badania klinicznego ocenianej technologii medycznej jako źródło danych o wartościach użyteczności jest zgodne z Wytycznymi HTA". Ponadto w ramach analizy wrażliwości uwzględniono alternatywne wartości zaproponowane przez Willems 2020 (oparte o raport NICE 2016).

Tabela 22. Wybrane koszty i założenia w analizie podstawowej – podsumowanie

<table>
<tr><th colspan="3">Parametr</th><th>Wartość / założenie</th><th>Źródło</th></tr>
<tr><td colspan="3">Odsetek kobiet</td><td>56,3%</td><td rowspan="2">SUNSHINE;
SUNRISE</td></tr>
<tr><td colspan="3">Wiek</td><td>36,2 lat</td></tr>
<tr><td colspan="3">Horyzont</td><td>dożywotni (do 100 r. ż.)</td><td rowspan="2">Założenie wnioskodawcy</td></tr>
<tr><td colspan="3">Długość cyklu</td><td>28 dni</td></tr>
<tr><td colspan="3">Prawdopodobieństwo zgonu</td><td>Śmiertelność w populacji ogólnej.</td><td>Tablice GUS</td></tr>
<tr><td rowspan="3">SEC</td><td colspan="2">dawkowanie</td><td><u>wariant podstawowy:</u>
• 300 mg tydzień 0., 1., 2., 3., 4.,
• następnie 300 mg co miesiąc (co 4 tygodnie) (SECq4w)
<u>wariant alternatywny:</u>
• 300 mg tydzień 0., 1., 2., 3., 4.,
• następnie 300 mg co miesiąc (co 2 tygodnie) (SECq2w)</td><td>ChPL Cosentyx</td></tr>
<tr><td colspan="2">koszt</td><td></td><td>założenie wnioskodawcy, obwieszczenie MZ</td></tr>
<tr><td colspan="2">skuteczność</td><td>
Tabela 23. Rozkład pacjentów z uwagi na uzyskaną odpowiedź HiSCR – okres indukcji
<table>
<tr><th rowspan="2">Leczenie</th><th rowspan="2">HiSCR</th><th colspan="4">Odsetek pacjentów w danym stanie</th></tr>
<tr><th>Tydzień 4</th><th>Tydzień 8</th><th>Tydzień 12</th><th>Tydzień 16</th></tr>
<tr><td rowspan="2">SEC+SOC</td><td>HiSCR ≥ 50</td><td>37,80%</td><td>43,10%</td><td>45,30%</td><td>43,90%</td></tr>
<tr><td>HiSCR < 50</td><td>62,20%</td><td>56,90%</td><td>54,70%</td><td>56,10%</td></tr>
<tr><td rowspan="2">SOC</td><td>HiSCR ≥ 50</td><td>20,44%</td><td>24,40%</td><td>26,69%</td><td>32,44%</td></tr>
<tr><td>HiSCR < 50</td><td>79,56%</td><td>75,60%</td><td>73,31%</td><td>67,56%</td></tr>
</table>
Tabela 24. Odpowiedź na leczenie u pacjentów, którzy uzyskali HiSCR ≥ 50 w 16 tyg. – faza podtrzymująca
<table>
<tr><th rowspan="2">SEC+SOC</th><th colspan="2">Odsetek pacjentów w danym stanie</th></tr>
<tr><th>HiSCR < 50</th><th>HiSCR ≥ 50</th></tr>
<tr><td>Tydzień 20</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Tydzień 24</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Tydzień 28</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Tydzień 32</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Tydzień 36</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Tydzień 40</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Tydzień 44</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Tydzień 48</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Tydzień 52</td><td></td><td></td></tr>
</table>
Dodatkowo wnioskodawca przyjął założenie, iż efekt uzyskany w 52. tygodniu zostanie utrzymany do końca horyzontu czasowego analizy.
</td><td>SUNSHINE;
SUNRISE;</td></tr>
<tr><td colspan="2">czas stosowania</td><td>4-tygodniowy wskaźnik przerwania leczenia
• I rok: 2,02%
• II rok: 0,47%</td><td>SUNSHINE/SUNRISE
Model York</td></tr>
<tr><td>SoC</td><td>koszty</td><td>leków/terapii w ramach SOC</td><td>0 PLN</td><td>Założenie wnioskodawcy</td></tr>
</table>

Parametr			Wartość / założenie	Źródło
		pozostałe	Koszt monitorowania pacjenta z HS (poza programem) [redacted] Średni roczny koszt monitorowania SOC wynosi [redacted]. Koszt w przeliczeniu na cykl modelu (4 tygodnie) wynosi [redacted].	
	czas stosowania		„Osoby niereagujące na leczenie (tj. osiągające HiSCR<50) przerywają leczenie i przechodzą na leczenie standardowe (SoC). Chorzy, którzy przerwali leczenie biologiczne z jakiegokolwiek innego powodu również przechodzą na SoC i otrzymują SoC aż do śmierci".	Założenie wnioskodawcy
Koszt diagnostyki w programie lekowym			778,75 PLN (59,90 PLN/cykl)	Założenie wnioskodawcy na podstawie aktualnego świadczenia w programie lekowym B.47.
Koszt podania/ wydania leku w programie lekowym			108,16 PLN (33,28 PLN/cykl) W modelu uwzględniono samodzielne podawanie SEC przez pacjenta po odpowiednim przeszkoleniu	
Koszt kwalifikacji do programu lekowego			338,00 PLN	
Wartości użyteczności (wykorzystane w modelowaniu)			Wariant podstawowy: [redacted] Warianty alternatywne: [redacted]	HS utility report SUNSHINE/SUNRISE Willems 2020

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Należy mieć na uwadze, iż w AE wnioskodawcy w ramach uzupełnienia analiz złożonych przez wnioskodawcę, nie zaktualizowano wyników, aktualne wyniki AE wnioskodawcy zostały dołączone w załączniku 1.2 (Zaktualizowane wyniki AE i AWB) do dokumentu z „Uzupełnienie do raportu HTA dla produktu leczniczego Cosentyx (sekukinumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych z ropnym zapaleniem apokrynowych gruczołów potowych (HS) (ICD-10: L73.2)" w odpowiedzi na uwagi AOTMiT zawarte w piśmie OT.423.1.41.2023.2.KD".

Tabela 25. Wyniki analizy podstawowej z perspektywy NFZ z RSS (bez RSS)

Parametr	SEC + SoC	SoC
Koszt leczenia [zł]	[redacted]	2 990
Koszt inkrementalny [zł]	[redacted]	
Efekt [QALY]	12,78	12,34
Efekt inkrementalny [QALY]	0,44	
ICUR [zł/QALY]	[redacted]	

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie SEC w miejsce SoC jest [redacted] i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR wyniósł w przypadku uwzględnienia RSS [redacted] oraz [redacted] w przypadku braku uwzględnienia RSS. Wartości ta znajdują się [redacted] progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku Cosentyx (sekukinumab), przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość lub dodatkowego roku życia, jest równy wysokości progu[5], o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi . Oszacowana wartość progowa jest

W związku z wykazaniem wyższości SEC + SoC nad SoC w ramach RCT przedstawionych w AKL wnioskodawcy w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W AE wnioskodawcy przeprowadzono deterministyczną oraz probabilistyczną analizy wrażliwości. W ramach analizy deterministycznej, wnioskodawca testował testowano skrajne wartości parametrów:

- Analiza podstawowa,
- Brak dyskontowania (0% koszty oraz 0% efekty) zgodnie z wytycznymi AOTMiT,
- Horyzont czasowy: 10 lat,
- Horyzont czasowy: 20 lat,
- Alternatywne wartości użyteczności: SEC 0-52 tyg.,
- Alternatywne wartości użyteczności: Willems 2020,
- Wiek startowy: 18 lat,
- Koszty diagnostyki oraz monitorowania leczenia +10%,
- Maksymalny koszt monitorowania pacjenta z HS poza programem lekowym (6 wizyt u specjalisty/rok).

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 26. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości

Wariant	ICUR [PLN/ QALY]	zmiana względem scenariusza podstawowego
Z uwzględnieniem RSS		
Analiza podstawowa		-
Brak dyskontowania		
Horyzont czasowy: 10 lat		
Horyzont czasowy: 20 lat		
Użyteczności: SEC 0-52 tyg.		
Użyteczności: Willems 2020		
Wiek startowy: 18 lat		
Koszty diagnostyki oraz monitorowania leczenia +10%		
Max koszt monitorowania pacjenta z HS poza programem lekowym		
Bez uwzględnienia RSS		
Analiza podstawowa		-
Brak dyskontowania		
Horyzont czasowy: 10 lat		
Horyzont czasowy: 20 lat		
Użyteczności: SEC 0-52 tyg.		
Użyteczności: Willems 2020		

[5] 190 380 zł

Wariant	ICUR [PLN/ QALY]	zmiana względem scenariusza podstawowego
Wiek startowy: 18 lat		
Koszty diagnostyki oraz monitorowania leczenia +10%		
Max koszt monitorowania pacjenta z HS poza programem lekowym		

Należy mieć na uwadze, iż pomimo możliwości stosowania SEC w fazie podtrzymującej w ramach wnioskowanego programu lekowego w schemacie dawkowania 300 mg co 2 tyg. taki schemat nie został testowany w ramach analizy wrażliwości, co stanowi ograniczenie.

Analiza probabilistyczna

Zgodnie z przeprowadzoną przez wnioskodawcę analizą probabilistyczną prawdopodobieństwo opłacalności terapii SEC w porównaniu z SoC w populacji z umiarkowaną do ciężkiej postacią HS, przy założonym progu opłacalności .

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 27. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	**TAK**	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	**TAK**	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	**TAK**	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	**?**	Wątpliwości budzi ograniczenie SoC jedynie do antybiotykoterapii.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	**TAK**	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	**TAK**	-
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	**TAK**	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	**TAK**	Horyzont dożywotni (do 100 r.ż.), dodatkowo testowano krótsze horyzonty czasowe (10 oraz 20 lat).
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	**TAK**	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	**TAK**	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	**TAK**	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	**TAK**	Wartości użyteczności zaczerpnięto z badań, na podstawie których przeprowadzono ocenę skuteczności i bezpieczeństwa w analizach, ponadto uwzględniono alternatywne wartości w ramach analizy wrażliwości.
Czy przeprowadzono analizy wrazliwości?	**TAK**	Przeprowadzono deterministyczną oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

„?" w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK" i „NIE" równoważą się a bo brak danych umożliwiających weryfikację)

Ograniczenia według wnioskodawcy (na podst. rozdz. 1.8. AE wnioskodawcy):

„Model stanowi pewne uproszczenie rzeczywistości i w sposób przybliżony prognozuje schemat terapii w ramach programu lekowego (bazując na wytycznych AOTMiT zaleca się, aby model był możliwie prosty i przejrzysty). Wiąże się to z różnymi założeniami, które mogą stanowić ograniczenia analizy:

- Kluczowe dane do modelu opierały się na wynikach badań klinicznych SUNSHINE/SUNRISE dla 16 i 52-tygodniowego okresu obserwacji. Dane dotyczące skuteczności SEC dla 16-52 tyg. oparto na imputacji typu non-responder (konserwatywna metoda uzupełnienia braków danych). W analizie założono, że efekt uzyskany w 52. tygodniu terapii zostanie zachowany do końca horyzontu czasowego. Utrzymywanie się skuteczności SEC z 16 tyg. leczenia w dłuższym w czasie (do 52 tyg.) została wykazana. Nie ma podstaw, aby twierdzić, że podczas długotrwałego leczenia biologicznego wystąpi istotna zmiana. W przypadku SOC wszyscy pacjenci przechodzą do stanu brak odpowiedzi po fazie indukcji (16 tyg.), ponieważ długoterminowe dane dla SOC nie są dostępne.
- W analizie nie uwzględniono kosztów leków/terapii stosowanych w ramach SOC. Terapia standardowa stosowana w leczeniu HS obejmuje przede wszystkim antybiotykoterapię doustną dobraną indywidualnie dla danego pacjenta. Antybiotyki nie są refundowane dla pacjentów z populacji docelowej, a zatem koszty standardowego postępowania odnoszą się jedynie do perspektywy wspólnej. Należy również zauważyć, że koszty te stanowią koszty nieróżniące porównywane technologie medyczne (koszty wspólne dla rozważanych ramion SEC+SOC oraz PL+SOC), a zatem uwzględnienie ich nie wpłynie na wnioski płynące z analizy".

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Powołując się na wyniki AKL, dla porównania SEC + SoC vs SoC wnioskodawca wykonał analizę kosztów-użyteczności. Zdaniem analityków wybrano prawidłowy typ analizy.

W modelu wnioskodawcy uwzględniono koszty monitorowania terapii SoC, jednocześnie powołując się na prawdopodobny brak różnic zakresie stosowania SoC niezależnie od terapii SEC odstąpiono od uwzględniania kosztów SoC w modelowaniu. Również wskazując na brak istotnych różnic dla porównania SEC + SoC vs SoC w zakresie występowania zdarzeń niepożądanych uznano je za koszt nieróżniący i nie uwzględniono w modelowaniu. Dodatkowo należy mieć na uwadze, iż ankietowani przez Agencję eksperci w swojej opinii wskazał, iż w ramach SoC jest obecnie stosowane m.in. leczenie chirurgiczne oraz fototerapia. Wnioskodawca, dodatkowo w ramach odpowiedzi na pismo ws. Wymagań minimalnych argumentował „Zgodnie z Wytycznymi HTA zaleca się, aby model był możliwie prosty i przejrzysty, a założenia dobrze uzasadnione. Z uwagi na brak analiz wpływu stosowania terapii biologicznej na zmianę częstości przeprowadzania laseroterapii lub zabiegów chirurgicznym nie ma możliwości przypisania zużycia zasobów do rozważanych ramion. Model pozwala na uwzględnienie zużycia zasobów jedynie w zależności od stanów modelu, ale jest ono określone na podstawie brytyjskiej publikacji. Nie zidentyfikowano danych odpowiednich dla warunków polskich. A zatem uwzględnienie wskazanych przez Agencję zmian zużycia zasobów mogłoby się wiązać z wieloma ograniczeniami".

Dodatkowo należy mieć na uwadze, iż ankietowany przez Agencję ekspert. prof. dr hab. n. med. Witold Damian Owczarek w swojej opinii wskazał, iż leczenie chirurgiczne jest stosowane w ramach SoC.

Należy mieć jednak na uwadze, iż wątpliwości budzi przyjęcie przez wnioskodawcę założenia o utrzymaniu efektu uzyskanego w 52. tygodniu do końca horyzontu czasowego analizy. W ramach analizy wrażliwości nie testowano alternatywnego założenia. W ramach odpowiedzi na pismo ws. wymagań minimalnych uzupełnienia wnioskodawca wskazał „Dane dotyczące długoterminowej skuteczności SEC w leczeniu HS nie są dostępne – nie ma dostępnych dowodów sugerujących, że wystąpi zmiana skuteczności podczas długotrwałego leczenia, a dane z badań SUNSHINE/SUNRISE wskazują na utrzymanie efektu w okresie podtrzymującym, o czym świadczą względnie stałe odsetki pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie. W analizie założono zatem, że efekt uzyskany w 52. tygodniu terapii zostanie zachowany do końca horyzontu czasowego analizy".

Struktura modelowanie nie odpowiada w pełni zapisom programu lekowego w zakresie czasu leczenia do oceny skuteczności terapii. Należy mieć na uwadze, iż zgodnie w wnioskowanym programem lekowym pierwsza ocena skuteczności leczenia w programie będzie miała miejsce w 16. tyg., kolejna w okolicach 42 tyg. (zakres: 38-46) leczenia. Tym samym modelowana w 52. tygodniu ocena odpowiedzi nie odpowiada czasowo ocenie jaka będzie miała miejsce w programie lekowym. Tym samym, w przeprowadzonym modelowaniu pacjenci mogą później

przerywać leczenie SEC z powodu braku odpowiedzi na leczenie w porównaniu do założeń programu lekowego, a także może u nich dochodzić do zmiany stanu (z braku odpowiedzi, na stan osiągnięcie odpowiedzi na leczenie i tym samym pozostanie w programie lekowym w 52. tyg. leczenia), co może prowadzić do zawyżenia oszacowania ICUR w AE wnioskodawcy.

W ramach AE wnioskodawcy uwzględniono jedynie schemat dawkowania SEC uwzględniający stosowanie SEC w dawce 300 mg co 2 tyg. mimo, iż wnioskowany program lekowy oraz ChPL umożliwiają zastosowanie częstszego dawkowania. Założenie dot. częstszego dawkowania nie zostało także testowane w ramach analizy wrażliwości, co budzi zastrzeżenia i stanowi ograniczenie analizy, w szczególności może prowadzić do niedoszacowania kosztów stosowania SEC.

Wymienione ograniczenia mogą wpływać na ograniczenie wiarygodności oszacowanych wyników CUA.

Nie zidentyfikowano istotnych błędów z strukturze ani formułach w dostarczonym modelu ekonomicznym. Uwzględniono właściwy horyzont czasowy analizy oraz prawidłowy rodzaj i zakres pozostałych danych wejściowych do modelu. Omówiono poszczególne włączane do modelu dane i ich źródła. W AE wnioskodawcy przedstawiono właściwe uzasadnienia dla uwzględnienia poszczególnych pozostałych danych oraz założeń.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

W ramach danych kosztowych uwzględniono jedynie

- koszty SEC
- koszty monitorowania w programie oraz poza programem lekowym
- koszty włączenia do programu lekowego
- koszty podania/wydania leku w ramach programu lekowego

Przyjęte wartości ww. kosztów nie budzą zastrzeżeń.

W analizie podstawowej uwzględniono użyteczności stanów zdrowia pochodzące z badań klinicznych SUNSHINE/SUNRISE. Dodatkowo analizie wrażliwości rozważono alternatywne wartości zaproponowane przez Willems 2020.

Brak innych analiz ekonomicznych oraz badań długoterminowych dla SEC, które umożliwiałyby odniesienie do wykorzystanych wartości parametrów oraz wyników modelowania.

Dnia 11 grudnia 2023 r. ukazało się obwieszczenie MZ, jednak ze względu na brak zmiany ceny SEC, nie zaszła konieczność przeprowadzenia oszacowań aktualizujących.

Dane dotyczące skuteczności w AE zostały zaczerpnięte z badań uwzględnionych w AKL, tym samym ograniczenia AKL mają również zastosowanie do AE.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca w analizach wskazuje, iż w celu zapewnienia wiarygodności modelu przeprowadzono walidacje wewnętrzną, zewnętrzną oraz ocenę konwergencji.

Walidacja wewnętrzna

„Zgodnie z dokumentem HS Global CE Model Report struktura modelu, kluczowe założenia i wartości parametrów wejściowych zostały zweryfikowane przez wewnętrznych ekspertów ds. modelowania. Ponadto model został poddany walidacji przez niezależnego analityka ekonomicznego firmy Novartis nie biorącego udziału w tworzeniu modelu. Walidacja obejmowała zarówno sposób modelowania, jak i weryfikację wszystkich danych wejściowych z ich oryginalnymi źródłami. Przeprowadzono szereg testów diagnostycznych w celu sprawdzenia poprawności działania formuł”.

„W celu ujawnienia ewentualnych błędów związanych ze zmianami podczas adaptacji modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu poprzez wprowadzanie zerowych i skrajnych wartości oraz testowanie powtarzalności wyników przy wielokrotnym wprowadzeniu tych samych danych do modelu. Walidacja wewnętrzna nie wykazała błędów”.

„Dodatkowym elementem walidacji wewnętrznej modelu była również analiza wrażliwości, której wyniki przedstawiono w rozdziale 1.6.2. W ramach deterministycznej analizy wrażliwości sprawdzano, czy przy

założeniu skrajnych wartości pojedynczych parametrów uzyskuje się oczekiwany kierunek zmian kosztów i efektów zdrowotnych. Wyniki analizy wrażliwości wskazują, że wpływ zmiany testowanych parametrów na koszty i efekty jest logicznie uzasadniony tzn.:

- przyjęcie minimalnych/maksymalnych parametrów kosztowych prowadziło do zmniejszenia/ zwiększenia kosztu całkowitego;
- przyjęcie minimalnych/maksymalnych parametrów dotyczących zużycia zasobów prowadziło do zmniejszenia/ zwiększenia kosztów całkowitych;
- modyfikacja parametrów kosztowych nie wpływała na zmianę wyników zdrowotnych;
- skrócenie horyzontu czasowego analizy wpływało na zmniejszenie kosztów oraz efektów porównywanych terapii".

Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. Zakres przeprowadzonej walidacji można uznać za wystarczający. W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu.

Walidacja zewnętrzna

„Skuteczność terapii wykazana podczas 16 tygodni leczenia (I okres badania) została podtrzymana w dłuższym, tj. 52-tygodniowym okresie obserwacji. Profil bezpieczeństwa sekukinumabu w 52-tyg. okresie obserwacji można uznać za porównywalny względem 16-tyg. okresu leczenia. Podczas dłuższego okresu terapii nie wystąpiły nowe lub niespodziewane zdarzenia niepożądane związane ze stosowanym leczeniem".

„W analizie ekonomicznej wykorzystano dane kliniczne dla 52-tyg. okresu obserwacji (faza podtrzymująca). Niemniej jednak walidacja zewnętrzna modelu, odnosząca się do zgodności wyników modelowania > 52 tyg. Z bezpośrednimi dowodami empirycznymi, nie była możliwa do przeprowadzenia ze względu na brak opublikowanych długoterminowych badań klinicznych oceniających skuteczność komparatora w porównaniu z ocenianą interwencją".

W ramach wyszukiwania weryfikującego, przeprowadzonego 21.11.2023 r. analitycy Agencji nie odnaleźli nieuwzględnionych w analizach wnioskodawcy publikacji przedstawiających dane dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania SEC w HS, w tym dla dłuższego okresu obserwacji niż 52 tygodnie.

Walidacja konwergencji – przegląd analiz ekonomicznych

W celu dokonania walidacji konwergencji wnioskodawca przeprowadził wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania sekukinumabu w rozpatrywanym wskazaniu. Przeszukano następujące bazy medyczne:

- Medline przez PubMed,
- Embase,
- The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, The Cochrane Controlled Trials Register).

„Ostatecznie w wyniku przeprowadzonego wyszukiwania wnioskodawca nie zidentyfikował analiz ekonomicznych dla sekukinumabu w leczeniu HS. W związku z tym, w ramach wyszukiwania dodatkowego dokonano przeglądu systematycznego Biuletynu Informacji Publicznej AOTMiT w celu odnalezienia polskich analiz ekonomicznych obejmujących populację docelową (bez ograniczenia do interwencji). Pominięto opracowania analityczne oceny technologii medycznych w ramach Funduszu Medycznego. Zidentyfikowano jedną ocenę ekonomiczną – dla leku Humira (adalimumab). W zidentyfikowanym raporcie HTA dla adalimumabu stosowanego w leczeniu HS, analogicznie jak w przypadku niniejszej analizy, wyniki wskazują, że leczenie biologiczne jest strategią droższą w porównaniu z SoC, ale pozwala na uzyskanie dodatkowych lat życia skorygowanych o jakość (QALY)".

W ramach wyszukiwania weryfikującego, przeprowadzonego 7.12.2023 r. analitycy Agencji nie odnaleźli nieuwzględnionych przez wnioskodawcę analiz ekonomicznych dla SEC w leczeniu HS.

W publikacji NICE TA 935, dotyczącej stosowania SEC w leczeniu HS wskazano, iż przedstawiony model zawierał 5 stanów zdrowia (brak odpowiedzi, odpowiedź częściowa, odpowiedź, silna odpowiedź oraz zgon). W ramieniu komparatora uwzględniono BSC w skład, którego wchodziły zabiegi chirurgiczne, antybiotyki, retinoidy, dapsona, cylkosporynę oraz leki antyandrogenowe.

Koszty w ramieniu SoC zostały uwzględnione zgodne z zakresem stosowania leczenia w ramieniu PLC w badaniach SUNRISE oraz SUNSHINE.

W publikacji wskazano także, iż w związku z brakiem danych dotyczących skuteczności powyżej 16 tyg. względem komparatora, istnieje niepewność dotycząca długoterminowej skuteczności i tym samym niepewności oszacowań efektywności kosztowej. Należy mieć jednak na uwadze, iż dłuższe stosowanie PLC budzi wątpliwości natury etycznej.

Należy mieć również na uwadze, iż w przypadku oceny przeprowadzonej przez NICE, SEC był pozycjonowany jako terapia po nieskuteczności/nietolerancji lub przeciwwskazaniach do stosowania adalimumabu, który w Polsce nie jest finansowany ze środków publicznych w leczeniu HS.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

5.4. Komentarz Agencji

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie SEC+SoC jest i skuteczniejsze niż stosowanie SoC Wyniki przeprowadzonej analizy wrażliwości . Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości wskazują na .

Głównymi ograniczeniami AE wnioskodawcy były:

- brak danych długoterminowych dotyczących skuteczności SEC we wnioskowanym wskazaniu,
- brak uwzględnienia kosztów SoC,
- brak uwzględnienia możliwości częstszego dawkowania SEC w ramach analizy wrażliwości.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na budżet (AWB) wnioskodawcy było oszacowanie „skutków finansowych dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) wprowadzenia do finansowania terapii sekukinumabem (SEC) (…) w leczeniu hidradenitis suppurativa (HS) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u osób dorosłych, spełniających kryteria do proponowanego programu lekowego (…)".

Analizę wnioskodawcy wykonano z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w 2-letnim horyzoncie czasowym (obejmującym okres: od stycznia 2025 r. do końca grudnia 2026 r.). Wnioskodawca wskazał, iż w AWB „nie rozróżniono osobnych wyników dla uwzględnionych perspektyw, a koszty całkowite oszacowano jedynie z perspektywy płatnika publicznego". W AWB uwzględniono finansowanie wnioskowanej technologii medycznej w istniejącej grupie limitowej.

W AWB wnioskodawcy rozpatrywano dwa scenariusze: istniejący oraz nowy. Scenariusz istniejący odzwierciedlał sytuację, w której sekukinumab nie jest refundowany przez płatnika publicznego w analizowanym wskazaniu (założono brak stosowania wnioskowanej technologii oraz stosowanie leczenia standardowego (SoC)). W scenariuszu nowym założono, że SEC będzie finansowany ze środków publicznych dla pacjentów z analizowanej populacji i będzie stosowany razem z SoC, w ramach wnioskowanego programu lekowego. Przyjęto, że wszyscy pacjenci kwalifikujący się do wnioskowanego programu lekowego zaczną korzystać z nowej terapii, z tym, że pacjenci będą wchodzić stopniowo do programu lekowego, a docelowy udział SEC (tj. 100%) zostanie osiągnięty w drugim roku od rozpoczęcia refundacji.

Dla każdego ze scenariuszy rozpatrywano 3 alternatywne warianty w zależności od oszacowanej liczebności populacji docelowej: prawdopodobny, minimalny oraz maksymalny. Dodatkowo przeprowadzono analizę wrażliwości.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z umiarkowaną lub ciężką czynną postacią hidradenitis suppurativa, którzy przestali reagować na leczenie ogólne lub mają przeciwwskazania, lub nie tolerują innych metod leczenia ogólnego.

Oszacowanie liczebności populacji docelowej wykonano na podstawie opinii ekspertów, ankietowanych przez wnioskodawcę (szczegóły: Tabela 28). Jako uzasadnienie takiego podejścia wskazano, iż nie wszyscy pacjenci z populacji docelowej, oszacowanej na podstawie innych źródeł (tj. dane GUS, dane NFZ), będą objęci leczeniem w ramach proponowanego programu lekowego: „Warto tutaj zwrócić uwagę na liczby ośrodków specjalizujących się w terapii tej jednostki chorobowej. (…) Duża odległość od wyspecjalizowanych ośrodków może stanowić barierę dla części pacjentów z HS co m.in. może ograniczyć liczbę pacjentów leczonych w programie lekowym. Biorąc pod uwagę powyższe, wielkość populacji docelowej została oszacowana w oparciu o wskazania polskich ekspertów klinicznych udzielonych w ramach badania ankietowego dotyczącego zastosowania sekukinumabu w leczeniu HS w ramach programu lekowego"(szczegóły: AWB wnioskodawcy, s. 19).

Przepływ pacjentów w modelu oraz liczebność populacji w poszczególnych scenariuszach zostały przedstawione w tabelach poniżej (Tabela 30 oraz Tabela 31).

Tabela 28. Populacja docelowa kwalifikująca się do leczenia sekukinumabem – opinie ekspertów (na postawie uzupełnienia do raportu wnioskodawcy, s. 9)

Liczba pacjentów włączonych do programu lekowego dla HS	Odpowiedź			
	Ekspert 1	Ekspert 2	Ekspert 3	Ekspert 4
1 rok refundacji				
2 rok refundacji				
Łącznie				

Oszacowanie udziałów

„W scenariuszu „istniejącym" założono, że wszyscy pacjenci z populacji docelowej (…) będą stosować standardową terapię (SoC)". „W scenariuszu „istniejącym" uwzględniono tylko tych chorych, którzy w przypadku zaistnienia scenariusza „nowego", znajdowaliby się w programie lekowym".

Udziały SEC w scenariuszu nowym oszacowano na podstawie opinii ekspertów, ankietowanych przez wnioskodawcę. Założono, że pacjenci będą włączani do programu stopniowo. „Biorąc pod uwagę liczbę pacjentów kwalifikujących się do terapii biologicznej w ramach proponowanego programu lekowego wskazaną przez ekspertów klinicznych w pierwszych dwóch latach od jego uruchomienia (…) skalkulowano tempo włączania nowych pacjentów do PL". Założono, że „docelowy udział sekukinumabu (tj. 100%) zostanie osiągnięty w drugim roku od rozpoczęcia refundacji w ramach PL".

Tabela 29. Oszacowania udziałów poszczególnych terapii w populacji nowych pacjentów w programie

Terapia	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy	
	I rok	II rok	I rok	II rok
SEC + SoC	0%		40%	60%
SoC	100%		60%	40%

Następnie oszacowano liczbę pacjentów kontynuujących terapię w ramach programu lekowego w kolejnych okresach, a także uwzględniono pacjentów wykluczanych z programu z powodu braku odpowiedzi na leczenie (definiowanej jako uzyskanie po 16 tyg. terapii ≥ 50% redukcji liczby zmian zapalnych (guzków i/lub ropni) i bez wzrostu liczby ropni i/lub sączących przetok w porównaniu do okresu sprzed leczenia):

- odsetek pacjentów, u których wystąpiła adekwatna odpowiedź na leczenie po 16 tyg. w ramieniu SEC: 43,90% (źródło: AE wnioskodawcy).

Przyjęto, że „w przypadku braku uzyskania adekwatnej odpowiedzi na leczenie sekukinumabem po 16 tygodniach, pacjenci przechodzą na SOC".

Wnioskodawca założył, analogicznie do założeń poczynionych w ramach AE, że „efekt uzyskany w 16 tygodniu terapii zostanie utrzymany do końca horyzontu czasowego analizy".

Tabela 30. Przepływ pacjentów – założenia wnioskodawcy

Refundacja		Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy				
		SoC		SoC		SEC+SoC		
Rok	Miesiąc	nowi pacjenci	kontynuujący	nowi pacjenci	kontynuujący	nowi pacjenci	kontynuujący	przerywający
I	1 miesiąc							
	2 miesiąc							
	3 miesiąc							
	4 miesiąc							
	5 miesiąc							
	6 miesiąc							
	7 miesiąc							
	8 miesiąc							
	9 miesiąc							

Refundacja		Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy				
		SoC		SoC		SEC+SoC		
Rok	Miesiąc	nowi pacjenci	kontynuujący	nowi pacjenci	kontynuujący	nowi pacjenci	kontynuujący	przerywający
	10 miesiąc							
	11 miesiąc							
	12 miesiąc							
II	1 miesiąc							
	2 miesiąc							
	3 miesiąc							
	4 miesiąc							
	5 miesiąc							
	6 miesiąc							
	7 miesiąc							
	8 miesiąc							
	9 miesiąc							
	10 miesiąc							
	11 miesiąc							
	12 miesiąc							

Tabela 31. Zestawienie populacji w porównywanych scenariuszach – założenia wnioskodawcy

Parametr		Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy	
Terapia	Pacjenci	I rok	II rok	I rok	II rok
SoC	Wszyscy stosujący terapię				
SEC+SoC	Wszyscy stosujący terapię				
	rozpoczynający terapię – nowi				
	kontynuujący terapię				
	przerywający terapię SEC				

„Wszyscy pacjenci z populacji docelowej stosują SOC, z tym, że monitorowanie pacjentów poza programem lekowym dotyczy tych chorych, którzy przerwali leczenie biologiczne z uwagi na brak adekwatnej odpowiedzi oraz tych, którzy nie zostali jeszcze włączeni do programu lekowego".

Koszty

Kategorie kosztów uwzględnione w AWB zaczerpnięto z AE wnioskodawcy (patrz rozdz. 5.1.2. niniejszej AWA), uwzględniono koszty różniące oceniane technologie medyczne:

- wnioskowanej technologii,
- koszty kwalifikacji do programu lekowego,
- koszty podania/wydania leku Cosentyx (sekukinumab),
- koszty monitorowania (koszty badań diagnostycznych dla pacjenta leczonego SEC oraz pacjenta poza programem).

„Pozostałe kategorie kosztów bezpośrednich, czyli koszty leków/terapii wchodzących w skład SOC ponoszone jedynie przez pacjenta uznano za nieróżniące. Rozpoczęcie terapii SEC w ramach programu lekowego nie wyklucza stosowania dotychczasowego leczenia z zastosowaniem antybiotykoterapii. Można przypuszczać, że częstość podania antybiotyków w ramach SEC+SOC oraz w ramach terapii standardowej+SOC może nie być tożsama, ale potencjalną różnicę w kosztach antybiotykoterapii uznano za nieznaczną i nie mającą wpływu na

wyniki analizy (niewielki koszt SOC w stosunku do kosztów terapii biologicznej). W związku z powyższym koszty SOC nie zostały uwzględnione w obliczeniach".

„Analiza kliniczna wykazała brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy porównywanymi grupami SEC+SOC vs PLC+SOC w zakresie wszystkich analizowanych punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa, wskazując na podobieństwo porównywanych interwencji. (…), stąd w ramach niniejszej analizy nie uwzględniono dodatkowych kosztów związanych z leczeniem ewentualnych zdarzeń niepożądanych".

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 32. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana*		
Pacjenci kwalifikujący się do leczenia we wnioskowanym programie lekowym		
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym**	)	

* We wnioskowanym wskazaniu
** Liczba nowych pacjentów w programie, bez uwzględnienia pacjentów kontynuujących leczenie SEC+SoC
*** Liczebność populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, uwzględniająca tempo włączania chorych do proponowanego programu lekowego: .

Tabela 33. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (z RSS)		Perspektywa NFZ (bez RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe	73 480	73 480	73 480	73 480
Koszty sumaryczne	73 480	73 480	73 480	73 480
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				

Wyniki AWB wnioskodawcy wskazały, że objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej będzie związane z ponoszonymi z perspektywy NFZ. w I roku

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 34. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	**?**	Wnioskodawca liczebność populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany lek Cosentyx (sekukinumab) oszacował na podstawie opinii ankietowanych ekspertów. Brak jest adekwatnych danych epidemiologicznych pozwalających na wiarygodną ocenę liczebności populacji docelowej, należy zaznaczyć, że najprawdopodobniej populacji włączana do programu lekowego będzie wzrastała poza uwzględniony 2-letni horyzont czasowy analizy (szczegóły: rozdz. 6.3.1 niniejszej AWA).
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	**TAK**	–
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	**TAK**	–
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	**?**	Wnioskodawca założył konserwatywnie, że produkt leczniczy Cosentyx przejmie 100% udziałów w rynku w II roku refundacji. Określenie rzeczywistego tempa przejmowania rynku przez SEC nie jednak jest możliwe.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	**TAK**	Założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatora (tj. SoC), przyjętego w pozostałych analizach wnioskodawcy.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	**?**	Produkt leczniczy Cosentyx (sekukinumab) nie jest aktualnie refundowany we wnioskowanym wskazaniu, natomiast na podstawie dostępnych danych nie można jednoznacznie stwierdzić, w jaki sposób będzie kształtowała się sprzedaż wnioskowanej technologii. Obecnie leki biologiczne nie są refundowane w ocenianym wskazaniu.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	**TAK**	[redacted]
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	**TAK**	Lek będzie bezpłatny dla pacjentów, ze względu na finansowanie w ramach programu lekowego.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	**TAK**	Ze względu na finansowanie ze środków publicznych sekukinumabu w innych wskazaniach niż aktualnie oceniane, będzie on dostępny w ramach istniejącej grupy limitowej 1180.0, sekukinumab.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	**TAK**	Poza analizą wariantów minimalnego i maksymalnego opartych na liczebności populacji docelowej, wnioskodawca przeprowadził także analizę wrażliwości, w której testował wpływ alternatywnych wartości wybranych parametrów.

„?" w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK" i „NIE" równoważą się a bo brak danych umożliwiających weryfikację)

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Ograniczenia analizy wskazane przez wnioskodawcę (na podstawie rozdz. 1.9. AWB wnioskodawcy):

- „Wielkość populacji docelowej została oszacowana w oparciu o wskazania polskich ekspertów klinicznych udzielonych w ramach badania ankietowego dotyczącego zastosowania sekukinumabu w leczeniu HS w ramach programu lekowego. Należy się spodziewać, że populacja chorych objętych programem będzie się stopniowo zwiększać w kolejnych latach funkcjonowania programu (co zostało uwzględnione w analizie), niemniej jednak rzeczywista liczebność populacji oraz rzeczywisty udział w przypadku uzyskania refundacji produktu Cosentyx jest trudny do oszacowania. Warto jednak podkreślić, że wykorzystano najlepsze dostępne dane".

Komentarz Analityków Agencji.

Należy zwrócić uwagę na niepewność związaną z oszacowaną w ramach AWB liczebnością populacji docelowej. Pomimo dostępnych danych GUS i NFZ, pozwalających oszacować liczebność populacji docelowej dla wnioskowanej technologii, w AWB wnioskodawcy ostatecznie obliczenia oparto o opinie ekspertów, ankietowanych przez wnioskodawcę. Również analizę wariantów skrajnych (minimalnego i maksymalnego) przeprowadzono z wykorzystaniem wyłącznie opinii eksperckich. Natomiast w ramach analizy wrażliwości nie testowano żadnych innych źródeł danych epidemiologicznych, w tym oszacowań wykonanych na podstawie danych GUS i NFZ. Zgodnie z danymi NFZ w 2022 r. liczba pacjentów dorosłych, u których sprawozdano kod główny lub współwystępujący wg ICD-10 L73.2 wyniosła 1424[6] – co odpowiada chorobowości rejestrowanej wynoszącej 0,005% (szczegóły: rozdz. 3.2). Należy przy tym zaznaczyć, że wyznaczona chorobowość rejestrowana HS w Polsce jest od 19-krotnie do 455-krotnie niższa niż chorobowość odnotowana w innych krajach w Europie – od 0,09% (Niemcy) do 2,1%[7] (Dania). Warto również zauważyć, że w latach 2014-2022 odnotowano 4-krotny wzrost liczebności populacji z rozpoznaniem L73.2. Powyższe wskazuje na brak sprawozdawania rozpoznania „ropnie mnogie gruczołów apokrynowych pachy" w bazie NFZ. Wprowadzenie do refundacji pierwszego leku biologicznego będzie wiązało się najprawdopodobniej ze wzrostem sprawozdawczości adekwatnego kodu ICD-10 tj. L73.2 w bazie płatnika publicznego.

Biorąc pod uwagę dane NFZ za 2022 r. oraz odsetki pacjentów, u których wystąpiła ciężka i umiarkowana postać HS (77,52%) oraz dotychczasowe leczenie było nieskuteczne (59,52%) (szczegóły AWB wnioskodawcy, s. 19) populacja docelowa wyniosłaby 657 pacjentów. Udział pacjentów, u których stosuje się leczenie sekukinumabem w II roku refundacji [redacted] w wariancie podstawowym względem liczby pacjentów wyznaczonych w oparciu o dane NFZ oraz dane zawarte w publikacjach wynosi około [redacted]. Dla wariantu maksymalnego udział wynosi około [redacted]

Podsumowując, uwzględniając powyższe najprawdopodobniej nastąpi wzrost populacji docelowej włączonej do programu lekowego wykraczający poza uwzględniony 2-letni horyzont czasowy analizy.

- „W scenariuszu „nowym" założono, że wszyscy pacjenci kwalifikujący się do proponowanego programu lekowego (…) zaczną korzystać z nowej terapii, z tym, że pacjenci będą wchodzić stopniowo do programu lekowego (w podziale na miesiące z uwzględnieniem stopnia wdrażania nowej technologii w rozpatrywanym horyzoncie czasowym określonym przez ekspertów klinicznych). Biorąc pod uwagę wymogi administracyjne i ograniczenia systemowe (tzn. procedury konkursowe mające na celu wyłonienie przez NFZ placówek medycznych, które będą realizować proponowany program lekowy) nie wszyscy pacjenci kwalifikujący się do PL zostaną włączeni w pierwszym roku refundacji. Z tego względu oraz biorąc pod uwagę opinie ekspertów klinicznych przyjęto, że docelowy udział sekukinumabu (tj. 100%) zostanie osiągnięty w drugim roku od rozpoczęcia refundacji w ramach PL. Potwierdzeniem takiego założenia jest analiza sytuacji dotyczącej włączania pacjentów w innych programach lekowych w kolejnych latach funkcjonowania programów, z której wynika, że pacjenci wchodzą do programu stopniowo, przy czym najmniejsza liczba chorych jest raportowana w pierwszym roku od utworzenia programu";
- „Z uwagi na brak finansowania aktywnego leczenia u chorych z HS w przypadku uzyskania refundacji leku Cosentyx lekarze będą chcieli kierować swoich pacjentów na terapię sekukinumabem w ramach proponowanego programu lekowego. Stąd wykorzystanie opinii ekspertów klinicznych dotyczących potencjalnej populacji, która zostanie objęta leczeniem w ramach PL ma uzasadnienie".

Ograniczenia dodatkowe

Warto podkreślić, iż w ramach analizy wrażliwości nie testowano istotnych założeń AWB wnioskodawcy: alternatywnych udziałów wnioskowanej technologii, tempa włączania nowych pacjentów do programu lekowego ani odsetki pacjentów, u których wystąpiła adekwatna odpowiedź na leczenie po 16 tygodniach terapii SEC. Nie uwzględniono również wystąpienia częstszego dawkowania tj. co 2 tygodnie zamiast co 4 tygodnie dopuszczanego przez ChPL oraz zapisy programu lekowego.

W ramach przeprowadzonej analizy wrażliwości, wnioskodawca testował alternatywne koszty diagnostyki i monitorowania w programie lekowym (tj. wyższe niż w uwzględnione w analizie podstawowej) oraz alternatywne koszty monitorowania SoC (wskazane jako „hipotetyczne" minimalne i maksymalne koszty). Należy podkreślić trudność oszacowania prawdopodobnych kosztów monitorowania SoC, ze względu na fakt, iż wnioskodawca nie określił jakie dokładnie leki, zabiegi czy procedury składają się na tę terapię.

[6] Wnioskodawca oszacowując populację docelową, niewykorzystaną ostatecznie w oszacowaniach wpływu na budżet, postąpił analogicznie, tylko uwzględnił wyłącznie pacjentów, u których sprawozdano kod główny L73.2.

[7] Przy wyłączeniu wartości odstającej

W 2019 r., w Agencji oceniany był wniosek refundacyjny dotyczący leku Humira (adalimumab) w ramach programu lekowego „Leczenie adalimumabem ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych o nasileniu umiarkowanym i ciężkim (ICD-10 L73.2)", w którym wnioskowaną interwencję porównano z najlepszym leczenie, wspomagającym (BSC). Ze względu na fakt, iż adalimumab był oceniany w szerszej populacji niż aktualnie wnioskowana, tj. w populacji pacjentów w wieku ≥ 12 r.ż., analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzenia obliczeń własnych z wykorzystaniem oszacowań dokonanych na potrzeby AWB przeprowadzonej dla leku Humira (adalimumab).

Założony przez wnioskodawcę poziom odpłatności oraz włączenie wnioskowanej technologii do istniejącej grupy limitowej są prawidłowe.

W związku z faktem, że wszystkie koszty analizy wpływu na budżet opierały się na oszacowaniach w analizie ekonomicznej wnioskodawcy, wszelkie nieprawidłowości i ograniczenia AE mają również wpływ na opisaną w niniejszym rozdziale AWB. W wyniku tak przeprowadzonej walidacji nie odnaleziono błędów, które wpływałyby na zmianę wnioskowania z analizy.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W AWB wnioskodawcy przeprowadzono analizę scenariuszy skrajnych oraz analizę wrażliwości, w ramach której testowano wpływ następujących parametrów na wyniki analizy:

- alternatywne koszty diagnostyki i monitorowania w programie lekowym: +10% (tj. 856,63 PLN) (założenie);
- minimalny koszt monitorowania SoC: [redacted] (założenie);
- maksymalny koszt monitorowania SoC: [redacted] (założenie).

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy scenariuszy skrajnych oraz analizy wrażliwości, w wariancie z RSS.

Wyniki analizy wrażliwości wykazały, iż [redacted]

Żaden z testowanych parametrów [redacted] z AWB wnioskodawcy. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 35. Wyniki analizy wrażliwości AWB wnioskodawcy, wyniki inkrementalne [PLN]

Kategoria kosztów		Perspektywa NFZ			
		I rok		II rok	
		Wydatki inkrementalne	Zmiana % względem analizy podstawowej	Wydatki inkrementalne	Zmiana % względem analizy podstawowej
Wariant z RSS					
Wariant podstawowy		[redacted]	nd	[redacted]	nd
Wariant minimalny		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wariant maksymalny		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty diagnostyki i monitorowania w PL: +10%		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt monitorowania SoC	**min.**	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	max	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wariant bez RSS					
Wariant podstawowy		[redacted]	nd	[redacted]	nd
Wariant minimalny		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wariant maksymalny		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty diagnostyki i monitorowania w PL: +10%		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt monitorowania SoC	**min.**	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	max	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu Wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała istotnych ograniczeń/błędów, które istotnie wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. Należy jednak zaznaczyć, że oszacowania liczebności populacji wiążą się z pewną niepewnością z uwagi na fakt, iż oparto je o opinie czterech ekspertów klinicznych (szczegóły: rozdz. 6.3.1 niniejszej AWA).

6.4. Komentarz Agencji

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują na wydatków płatnika publicznego w związku z wprowadzeniem do refundacji wnioskowanej technologii medycznej bez względu na zastosowanie RSS.

Głównym ograniczeniem jest znacząca niepewność co do liczebności populacji docelowej, szczególnie w okresie wykraczającym poza 2-letni horyzont czasowy analizy. Wnioskodawca oszacowania oparł na opiniach ekspertów. Z uwagi na ograniczenia powyższego podejścia wyznaczono liczebność populacji docelowej w oparciu o dane NFZ oraz dane literaturowe i porównano z oszacowaniami wnioskodawcy. Udział pacjentów, u których stosuje się leczenie sekukinumabem w II roku refundacji w wariancie podstawowym względem liczby pacjentów wyznaczonych w oparciu o dane NFZ oraz dane zawarte w publikacjach dot. odsetka pacjentów, u których wystąpiła ciężka i umiarkowana postać HS oraz dotychczasowe leczenie było nieskuteczne (N=657) wynosi około . Dla wariantu maksymalnego ( ) udział wynosi około .

Należy przy tym zaznaczyć, że chorobowość rejestrowana HS w oparciu o dane NFZ wynosi 0,005% i jest od 19-krotnie do 455-krotnie niższa niż chorobowość odnotowana w innych krajach w Europie – od 0,09% (Niemcy) do 2,1% (Dania). HS nie jest zaklasyfikowana jako choroba rzadka w Europie wg Orphanet. Powyższe wskazuje na brak sprawozdawania rozpoznania „ropnie mnogie gruczołów apokrynowych pachy" w bazie NFZ. Ponadto, obecnie nie jest refundowane leczenie aktywne ww. wskazaniu, zatem refundacja leku biologicznego Cosentyx będzie najprawdopodobniej prowadzić do wzrostu sprawozdawania adekwatnego kodu ICD-10 tj. L73.2 w bazie płatnika publicznego. Chorobowość występująca w innych krajach wskazuje na potencjalnie znacznie wyższą populację, która mogłaby być zakwalifikowania do PL, biorąc jednak pod uwagę wymogi administracyjne i ograniczenia systemowe pacjenci będą włączani stopniowo do programu. Należy zaznaczyć, . Liczebność uwzględniona w oszacowaniach wnioskodawcy jest do oszacowań trzech ekspertów klinicznych tj. 100-200 w pierwszy roku oraz 100-250 w drugim roku refundacji.

Należy zwrócić uwagę, iż testowanie w ramach analizy wrażliwości maksymalnej liczebności populacji, w której SEC będzie stosowany w scenariuszu nowym (oszacowanej także na podstawie opinii ekspertów wnioskodawcy) wpływ na wyniki AWB względem wariantu podstawowego analizy.

Warto podkreślić, iż w ramach analizy wrażliwości nie testowano istotnych założeń AWB wnioskodawcy: alternatywnych udziałów wnioskowanej technologii, tempa włączania nowych pacjentów do programu lekowego ani odsetka pacjentów, u których wystąpiła adekwatna odpowiedź na leczenie po 16 tygodniach terapii SEC. Nie uwzględniono również wystąpienia częstszego dawkowania tj. co 2 tygodnie zamiast co 4 tygodnie dopuszczanego przez ChPL oraz zapisy PL.

W ramach wcześniej ocenianego przez AOTMiT wniosku refundacyjnego dotyczącego wnioskowanego wskazania, zakładano, że oceniana technologia (adalimumab) będzie przejmowała szerszą populację niż aktualnie wnioskowana, tj. w populację pacjentów w wieku ≥ 12 r.ż.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Celem analizy racjonalizacyjnej (AR) wnioskodawcy było przedstawienie rozwiązania oszczędnościowego, „którego wdrożenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wielkości co najmniej odpowiadającej wzrostowi kosztów płatnika związanych z finansowaniem ze środków publicznych leku Cosentyx w leczeniu hidradenitis suppurativa (HS) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u osób dorosłych, spełniających kryteria do proponowanego programu lekowego (PL), wykazanych w analizie wpływu na budżet".

W ramach rozwiązania pozwalającego na rekompensatę wydatków płatnika publicznego wykazanych w AWB wnioskodawcy, zaproponowano wprowadzenie do refundacji „pierwszego odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu w związku z wygaśnięciem ochrony patentowej leku oryginalnego i/lub aktualną rejestracją odpowiedników w EMA (tj. produkty generyczne)". W AR wnioskodawcy uwzględniono skutki przeprowadzenia proponowanego rozwiązania oszczędnościowego w grupie limitowej [redacted]. „W analizie założono konserwatywnie minimalny poziom 25% oszczędności wynikające z redukcji łącznej rocznej kwoty refundacji przeznaczonej na lek oryginalny". Oszacowania AR przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym.

Według wnioskodawcy zaproponowane rozwiązania pozwolą na wygenerowanie oszczędności [redacted]

Uzyskane oszczędności towarzyszące realizacji proponowanych rozwiązań racjonalizacyjnych przekraczają [redacted] nakładów finansowych płatnika publicznego towarzyszących finansowaniu wnioskowanej technologii ze środków publicznych zarówno w I, jak i II roku refundacji, niezależnie od zastosowania RSS i uwzględnionego wariantu AWB: podstawowego czy maksymalnego.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

W toku prac nad niniejszą AWA wystąpiono o opinie do 5 ekspertów, uzyskano 3 odpowiedzi, szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 36. Uwagi eksperta klinicznego do wnioskowanego programu lekowego

Oceniany program lekowy	Prof. dr hab. n. med. Irena Walecka-Herniczek Konsultant Wojewódzka w dziedzinie dermatologii i wenerologii	Prof. dr hab. n. med. Dorota Krasowska Konsultant Wojewódzka w dziedzinie dermatologii i wenerologii	Prof. dr hab. n. med. Witold Damian Owczarek Konsultant Krajowy w dziedzinie dermatologii i wenerologii
Kryteria kwalif kacji	„1) Styl zdania pkt. 5 [brak przeciwwskazań do zastosowania określonej substancji czynnej ujętej w programie lekowym (według aktualnej ChPL)] 2) … którzy byli leczeni substancją czynną finansowaną w programie lekowym (usunąć „w programie lekowym") w ramach innego sposobu finansowania…"	„Dołączenie do kryteriów kwalifikacji DLQI > 10 punków (do Programu powinny być kwalifikowane osoby z istotnym negatywnym wpływem zmian skórnych na jakość życia). monitorowania. Skoro przy monitorowaniu ma się oceniać skalę IHS4 to należy ją także ocenić w momencie kwalif kacji a nie lub(P2.) Wyjaśnienie, na jakie aktualnie obowiązujące rekomendacje leczenia powołuje się program (uściślenie, co znaczy: „pacjenci, którzy przestali reagować na leczenie ogólne lub mają przeciwwskazania, lub nie tolerują innych metod leczenia ogólnego")".	„Brak uwag"
Czas leczenia w programie	„Brak uwag"	„ok"	„Brak uwag"
Kryteria wyłączenia z programu	1) „W pkt 1: Po 16 tygodniach leczenia: Brak uzyskania redukcji o co najmniej 25% liczby zmian zapalnych *guzków lub ropni) lub wzrost liczby ropni lub sączących się przetok w porównaniu z oceną z wizyty kwalif kacyjnej. 2) W pkt 2: Po 48 tygodniach leczenia: brak uzyskania adekwatnej odpowiedzi na leczenie, czyli redukcji o co najmniej 50% liczby zmian zapalnych (guzków lub ropni) lub wzrost liczby ropni lub sączących się przetok w porównaniu z oceną z wizyty kwalif kacyjnej. 3) Utrata adekwatnej odpowiedzi na leczenie potwierdzona w trakcie dwóch kolejnych wizyt monitorujących oznaczająca zwiększenie liczby zmian (guzków lub ropni) lub IHS4 powyżej poziomu z wizyty w tygodniu 48"	„ok"	„Brak uwag"
Dawkowanie	„Brak uwag"	„Warto zastanowić się czy zalecana dawka będzie wystarczająco skuteczna u otyłych pacjentów?"	„Wykreślenie zapisu „prowadzenie dzienniczka leczenia""

Oceniany program lekowy	Prof. dr hab. n. med. Irena Walecka-Herniczek Konsultant Wojewódzka w dziedzinie dermatologii i wenerologii	Prof. dr hab. n. med. Dorota Krasowska Konsultant Wojewódzka w dziedzinie dermatologii i wenerologii	Prof. dr hab. n. med. Witold Damian Owczarek Konsultant Krajowy w dziedzinie dermatologii i wenerologii
Badania przy kwalif kacji	„ Dodać badania: kreatynina, EKG, RTG; w pkt 3: test QuantiFERON – TB w pkt 6: bilirubina całkowita; w pkt 10: test ciążowy (kobiety w wieku rozrodczym)	„Dodać badania: kreatynina, EKG, RTG; w pkt 3: Test QuantiFERON – TB w pkt. 6: bilirubina całkowita Proponuję badanie jakości życia DLQI przed i podczas monitorowania Skoro przy monitorowaniu ma się oceniać skalę IHS4 to należy ją także ocenić w momencie kwalif kacji a nie lub”	„Brak uwag”
Monitorowanie leczenia	„Po 16 tygodniach (+/- 14 dni) oraz po 48 tygodniach (+/- 14 dni) od pierwszego podania substancji czynnej należy wykonać: 1) morfologia krwi 2) oznaczenie białka C-reaktywnego (CRP) 3) ALT 4) AST 5) kreatynina”	1)Morfologia krwi, 2)oznaczenie białka C-reaktywnego (CRP), ALT, AST, kreatynina. Proponuję badanie jakości życia DLQI przed i podczas monitorowania. Skoro przy monitorowaniu ma się oceniać skalę IHS4 to należy ją także ocenić w momencie kwalif kacji a nie lub	„Brak uwag”
Monitorowanie skuteczności i bezpieczeństwa	… co najmniej raz na 3 miesiące (+/- 14 dni) 1) morfologia krwi 2) oznaczenie białka C-reaktywnego (CRP) 3) ALT 4) AST 5) kreatynina”	„1. Pomimo zaleconej antykoncepcji podczas udziału w programie dodatkowo test ciążowy 1x w m-cu w domu 2. Konieczność wypytania o dolegliwości z przewodu pokarmowego, inhibitor IL-17 może wyindukować zapalną chorobę jelit”	„Pkt 3 3/a wykreślić wzrost liczby ropni lub sączących przetok”

Na dodatkowe pytanie związane ze zleceniem MZ tj. „Czy wymienione wskaźniki skuteczności terapii w częściach „Monitorowanie leczenia” i „Monitorowanie skuteczności i bezpieczeństwa” uzgodnionego programu lekowego, tj. projektu programu lekowego „Leczenie chorych z ropnym zapaleniem apokrynowych gruczołów potowych (HS) (ICD-10: L73.2)” są odpowiednie i wystarczające w celu oceny skuteczności terapii refundowanych w ramach ww. programu prof. dr hab. n. med. Irena Walecka-Herniczek oraz prof. dr hab. n. med. Witold Damian Owczarek wskazali, iż uwzględnione wskaźniki są odpowiednie.

Natomiast prof. dr hab. n. med. Dorota Krasowska wskazała:

- „Proszę uwzględnić uwagi zawarte w powyższej tabeli.
- „Skoro przy monitorowaniu ma się oceniać skalę IHS4 to należy ją także ocenić w momencie kwalifikacji **a nie lub”**
- „Proponuję badanie jakości życia DLQI przed i podczas monitorowania”.

Jako kryterium wyłączenia z PL w podpunkcie 1 podana jest definicja HiSCR, jednak nie pada nazwa tego wskaźnika. W celu doprecyzowania zapisów programu lekowego, analitycy Agencji sugerują uwzględnienie nazwy ww. wskaźnika.

Dodatkowym wskaźnikiem monitorowania jakości życia, zgodnie z opinią eksperta może być wskaźnik DLQI. Dodatkowo ww. wskaźnik był wykorzystywany w uwzględnionych w badaniach SUNSHINE i SUNRISE.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Cosentyx (sekukinumab) we wskazaniu: leczenie chorych z ropnym zapaleniem apokrynowych gruczołów potowych (HS), przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – http://www.nice.org.uk/;
- Szkocja – http://www.scottishmedicines.org.uk/;
- Walia – http://www.awmsg.org/;
- Irlandia – http://www.ncpe.ie/;
- Kanada – http://www.cadth.ca/ oraz http://www.pcodr.ca;
- Francja – http://www.has-sante.fr/;
- Holandia – http://www.zorginstituutnederland.nl/;
- Niemcy – https://www.g-ba.de/ oraz https://www.iqwig.de/;
- Australia – http://www.health.gov.au;
- Nowa Zelandia – http://www.pharmac.health.nz.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 20.11.2023 r. oraz 18.12.2023 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: Cosentyx, secukinumab, sekukinumab. Włączano dokumenty opublikowane w języku angielskim. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 pozytywną warunkowo rekomendację NICE 2023 dotyczących leku Cosentyx (sekukinumab) w leczeniu chorych HS, jako warunek wskazano ograniczenie do stosowania u dorosłych pacjentów z brakiem możliwości stosowania lub brakiem skuteczności adalimumabu oraz przestrzeganie warunków umowy komercyjnej.

Również zgodnie z informacjami odnalezionymi na stronach innych agencji, prowadzone są procedury oceny produktu leczniczego Cosentyx (sekukinumab) w leczeniu HS:

- przez szkocką agencję SMC: we wskazaniu dotyczącym leczenia czynnej umiarkowanej lub ciężkiej postaci hidradenitis suppurativa (HS) u dorosłych chorych, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na konwencjonalną systemową terapię HS;
- przez agencję kanadyjską CADTH, we wskazaniu leczenie dorosłych pacjentów z HS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.

Daty publikacji ww. rekomendacji nie zostały jeszcze ustalone.

Natomiast, zgodnie z informacjami agencji walijskiej AWMSG, procedura oceny produktu leczniczego Cosentyx (sekukinumab) we wskazaniu dotyczącym hidradenitis suppurativa (HS) u dorosłych chorych, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na konwencjonalną systemową terapię HS, spełnia kryteria wykluczenia (z tejże oceny) z uwagi na prowadzony proces przez instytucję brytyjską – NICE.

Tabela 37. Rekomendacje refundacyjne dla Cosentyx w HS

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE 2023 (Anglia)	W leczeniu umiarkowanej do ciężkiej postaci hidradenitis suppurativa	**Rekomendacja pozytywna warunkowa** Sekukinumab jest rekomendowany do stosowania w leczeniu trądz ku odwróconego u dorosłych pacjentów w przypadku braku wystarczającej odpowiedzi na leczenie konwencjonalne wyłączenie w przypadku: • utraty lub braku odpowiedzi, bądź braku możliwości zastosowania adalimumabu, • przestrzegania przez producenta warunków umowy komercyjnej. Skuteczność leczenia SEC powinna być oceniona po 16 tyg. leczenia i kontynuowana wyłącznie w przypadku, gdy osiągnięto odpowiedź na leczenie definiowaną jako: • redukcja o co najmniej 25% liczby ropni i guzków zapalnych, oraz • brak wzrostu ropni i przetok. **Uzasadnienie:** Aktualnym leczeniem pacjentów z HS, którzy nie odpowiadają na leczenie konwencjonalne jest adalimumab. Wniosek dotyczył stosowania SEC u pacjentów w przypadku utraty lub braku odpowiedzi, bądź braku możliwości zastosowania adalimumabu. Wyniki z 2 badań klinicznych wskazują, na większą skuteczność w redukcji objawów HS względem placebo. Najbardziej prawdopodobne wyniki oszacowania kosztowej efektywności są akceptowalnym wykorzystaniem zasobów NHS.

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę, produkt leczniczy Cosentyx (sekukinumab)

Tabela 38. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Postać leku Cosentyx	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria				
Belgia				
Bułgaria				
Chorwacja				
Cypr				
Czechy				
Dania				
Estonia				
Finlandia				
Francja				
Grecja				
Hiszpania				
Holandia				
Irlandia				
Islandia				
Liechtenstein				
Litwa				
Luksemburg				
Łotwa				

Państwo	Postać leku Cosentyx	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Malta				
Niemcy				
Norwegia				
Portugalia				
Rumunia				
Słowacja				
Słowenia				
Szwajcaria				
Szwecja				
Węgry				
Włochy				

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Cosentyx (sekukinumab) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z ropnym zapaleniem apokrynowych gruczołów potowych (HS) (ICD-10: L73.2)", w którym miałby być dostępny w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną umiarkowaną lub ciężką postacią hidradenitis suppurativa, którzy przestali reagować na leczenie ogólne lub mają przeciwwskazania, lub nie tolerują innych metod leczenia ogólnego. Wnioskowane są 2 prezentacje (dawki 300 mg), objęcie leku obowiązywałoby w ramach istniejącej grupy limitowej.

Problem zdrowotny

Hidradenitis suppurativa, czyli trądzik odwrócony jest ropną chorobą skóry, która zajmuje okolice zawierające gruczoły potowe apokrynowe. Zwykle pojawia się po okresie dojrzewania płciowego i objawia się występowaniem bolesnych, głęboko umiejscowionych zmian zapalnych w okolicach ciała zawierających apokrynowe gruczoły potowe, najczęściej w obrębie pach, pachwin i okolicy anogenitalnej. Etiologia schorzenia jest nie do końca poznana. Większość przypadków choroby ma łagodny przebieg, jednak nierzadko ciężkie postacie stają się przyczyną znacznego obniżenia jakości życia pacjenta, a nawet jego niepełnosprawności. Niski status społeczno-ekonomiczny i związany z nim niezdrowy styl życia może być czynnikiem ryzyka rozwoju HS.

Czynnikami ryzyka rozwoju HS są płeć żeńska, pochodzenie inne niż rasy kaukaskiej, palenie tytoniu, otyłość i uwarunkowania genetyczne. Jedna trzecia pacjentów z HS ma dodatni wywiad rodzinny w kierunku opisywanej choroby, jest to czynnik częściej występujący w przypadku kobiet niż mężczyzn. Około 90% pacjentów są to byli lub nadal aktywni palacze.

Szacuje się, że HS na całym świecie występuje u 0,00033–4,1% populacji ogółem, natomiast w populacji Europy i Stanów Zjednoczonych chorobowość wynosi najprawdopodobniej 0,7–1,2%. Warto zauważyć, że HS nie jest zaklasyfikowana jako choroba rzadka w Europie wg Orphanet.

Chorobowość HS w krajach zachodnich waha się w szerokim zakresie i wynosi od 0,053% do 4,1%. Najniższa odnotowana chorobowość HS, wynosząca 0,053%, została określona w oparciu o retrospektywne badanie przeprowadzone w Stanach Zjednoczonych, w którym wykorzystano obszerne bazy danych dot. świadczeń zdrowotnych. Chorobowość w badaniach europejskich jest na ogół wyższa niż w badaniach przeprowadzonych w Stanach Zjednoczonych. Raportowana chorobowość HS w Europie wynosi : 4,1%[8] oraz 2,1% w Danii, 1,82% na Malcie, 1,4% w Irlandii, 1% we Francji, 0,77% w Wielkiej Brytanii, 0,14% w Szwecji oraz od 0,09% do 0,1% w Niemczech. Większy współczynnik chorobowości uzyskano w badaniach prospektywnych oraz badaniach własnych (ang. self-reported studies), natomiast niższe wartości uzyskano w badaniach opartych na rejestrach. Z uwagi na to, że niedostateczne raportowanie oraz błędne diagnozowanie HS jest częste, badania te prawdopodobnie zaniżają chorobowość trądziku odwróconego w populacji.

Alternatywne technologie medyczne

Jako technologię alternatywną dla SEC w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej HS wnioskodawca wybrał SoC. W ramach SoC wnioskodawca uwzględnił jedynie antybiotykoterapię, pominięto laseroterapię oraz zabiegi chirurgiczne. W dokumencie NICE TA935 (dotyczącym oceny SEC w leczeniu HS) wskazano, iż w ramach komparatora jakim było BSC uwzględniono zabiegi chirurgiczne, antybiotyki, retinoidy, dapsona, cyklosporynę oraz leki antyandrogenowe. Nieuwzględnienie m.in. interwencji chirurgicznych wnioskodawca argumentował przyjęciem założenia, dotyczącego braku różnic w zakresie wykorzystania zasobów w ramach SoC między pacjentami stosującymi SEC + SoC vs SoC. Należy mieć jednak na uwadze, iż może się to wiązać z ograniczeniem wiarygodności oszacowań uzyskiwanych efektów zdrowotnych oraz ponoszonych kosztów w analizach wnioskodawcy.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Wnioskodawca w ramach weryfikacji skuteczności i bezpieczeństwa SEC wykorzystał dwa badania: SUNRISE i SUNSHINE porównujące bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo SEC+SoC względem PL+SoC wśród dorosłych pacjentów z HS w stopniu od umiarkowanego do ciężkiego. Wnioskodawca uwzględnił także badania dotyczące bezpieczeństwa stosowania sekukinumabu: 3 badania obserwacyjne, 2 badania jednoramienne oceniające bezpieczeństwo terapii oraz 6 opisów przypadków,

[8] Chorobowość odnotowana w kohorcie osób z chorobami przenoszonymi drogą płciową, jest wartością odstającą.

Wyniki w okresie indukcji wykazywały istotną statystycznie przewagę SEC+SoC nad PLC+SoC w ramach pierwszorzędowego punktu końcowego (odpowiedź na leczenie wg HiSCR) oraz w ramach innych punktów końcowych takich jak odpowiedź na leczenie AN50 oraz zaostrzenie choroby. Wyniki uzyskane w ramach 16-tygodniowego okresu indukcji utrzymywały się w 52-tygodniowym okresie fazy przedłużonej.

Analiza bezpieczeństwa

Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w oparciu o badania RCT SUNSHINE i SUNSHINE. Sekukinumab stosowany był w schemacie 300 mg co 4 tyg+ SoC. Grupę kontrolną stanowili pacjenci stosujący PLC +SoC.

W żadnych z badań SUNSHINE/SUNRISE nie odnotowano przypadków wystąpienia zgonów w trakcie 16-tygodniowego okresu obserwacji.

Najczęstsze zdarzenia niepożądane wg PT stanowiły ból głowy, zapalenie nosogardzieli oraz zaostrzenie choroby. W żadnej z ocenianych opcji leczenie nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w szansie na wystąpienie któregoś z wymienionych zdarzeń.

W badaniach SUNSHINE i SUNRISE nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych nieprowadzących do zgonu (sAES), rezygnacji z leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych (AEs), ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem (SAEs) oraz zdarzeń niepożądanych ogółem (AEs) pomiędzy badanymi grupami SECq4w+SoC vs. PLC+SoC w okresie obserwacji 16 tyg.

Odnotowano jeden przypadek zgonu w subpopulacji stosującej SECq4w+SoC w okresie obserwacji 52 tyg. Zgon nie był związany z zastosowanym leczeniem (u pacjenta ze zwężeniem zastawki aortalnej w 219 dniu leczenia wystąpił zawał). Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem podczas dłuższego okresu obserwacji (52 tyg.) była częstsza względem krótszego okresu obserwacji (16tyg.), jednak nie było znaczących różnic pomiędzy dawkowaniem q2w a q4w.

Profil bezpieczeństwa SEC zarówno w dawkowaniu q4w jak i q2w w dłuższym okresie obserwacji (52 tyg.) był porównywalny względem krótszego okresu obserwacji (16 tyg.).

Według ChPL Cosentyx do bardzo często występujących działań niepożądanych występujących po leczeniu SEC należały: zakażenia i zarażenia pasożytnicze: zakażenia górnych dróg oddechowych.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie SEC w miejsce SoC jest [redacted] i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR wyniósł w przypadku uwzględnienia RSS [redacted] oraz [redacted] w przypadku braku uwzględnienia RSS. Wartości ta znajdują się [redacted] progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku Cosentyx (sekukinumab), przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość lub dodatkowego roku życia, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi [redacted]. Oszacowana wartość progowa jest [redacted]

W związku z wykazaniem wyższości SEC + SoC nad SoC w ramach RCT przedstawionych w AKL wnioskodawcy w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wyniki AWB wnioskodawcy wskazały, że objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej będzie związane z [redacted] ponoszonymi z perspektywy NFZ. [redacted] w I roku [redacted]

Głównym ograniczeniem jest znacząca niepewność co do liczebności populacji docelowej, szczególnie w okresie wykraczającym poza 2-letni horyzont czasowy analizy. Wnioskodawca oszacowania oparł na opiniach ekspertów. Z uwagi na ograniczenia powyższego podejścia wyznaczono liczebność populacji docelowej w oparciu o dane NFZ oraz dane literaturowe i porównano z oszacowaniami wnioskodawcy. Udział pacjentów, u których stosuje się leczenie sekukinumabem w II roku refundacji [redacted] w wariancie podstawowym względem liczby pacjentów wyznaczonych w oparciu o dane NFZ oraz dane zawarte w publikacjach dot. odsetka pacjentów, u których wystąpiła ciężka i umiarkowana postać HS oraz dotychczasowe leczenie było nieskuteczne (N=657) wynosi około [redacted]. Dla wariantu maksymalnego ([redacted]) udział wynosi około [redacted].

Należy przy tym zaznaczyć, że chorobowość rejestrowana HS w oparciu o dane NFZ wynosi 0,005% i jest od 19-krotnie do 455-krotnie niższa niż chorobowość odnotowana w innych krajach w Europie – od 0,09% (Niemcy) do 2,1% (Dania). HS nie jest zaklasyfikowana jako choroba rzadka w Europie wg Orphanet. Powyższe wskazuje

na brak sprawozdawania rozpoznania „ropnie mnogie gruczołów apokrynowych pachy” w bazie NFZ. Ponadto, obecnie nie jest refundowane leczenie aktywne ww. wskazaniu, zatem refundacja leku biologicznego Cosentyx będzie najprawdopodobniej prowadzić do wzrostu sprawozdawania adekwatnego kodu ICD-10 tj. L73.2 w bazie NFZ. Chorobowość występująca w innych krajach wskazuje na potencjalnie znacznie wyższą populację, która mogłaby być zakwalifikowania do PL, biorąc jednak pod uwagę wymogi administracyjne i ograniczenia systemowe pacjenci będą włączani stopniowo do programu. Należy zaznaczyć, . Liczebność uwzględniona w oszacowaniach wnioskodawcy jest do oszacowań trzech ekspertów klinicznych tj. 100-200 w pierwszy roku oraz 100-250 w drugim roku refundacji.

Należy zwrócić uwagę, iż testowanie w ramach analizy wrażliwości maksymalnej liczebności populacji, w której SEC będzie stosowany w scenariuszu nowym (oszacowanej także na podstawie opinii ekspertów wnioskodawcy) wpływ na wyniki AWB względem wariantu podstawowego analizy – odnotowano w II roku refundacji względem analizy podstawowej zarówno z RSS jak i bez.

Uwagi do zapisów programu lekowego

W kryteriach kwalifikacji do leczenia w programie prof. Dorota Krasowska zaproponowała dołączenie wskaźnika DLQI > 10 punktów i ocenę pacjenta wg IHS4 oraz doprecyzowanie na jakie rekomendacje powołuje się program. W zakresie dawkowania ekspertka wskazuje, że zalecana dawka sekukinumabu może nie być wystarczająca u pacjentów otyłych.

W części „Badania przy kwalifikacji” prof. Irena Walecka-Herniczek oraz prof. Dorota Krasowska wskazały na potrzebę dodania badań kreatynina, EKG, RTG oraz zmianę podpunktów 3) quantiferon na TestQuantiFERON – TB oraz 6) oznaczenie stężenia bilirubiny na bilirubina całkowita. Dodatkowo jedna z ekspertek zaproponowała dodanie oceny jakości życia DLQI oraz oceny wg skali IHS4. W przypadku „Monitorowania leczenia” należy dodać badania: ALT, AST, kreatynina, ocenę jakości życia DLQI. Natomiast w podpunkcie „Monitorowanie skuteczności i bezpieczeństwa” zaproponowano dodatkowo:

- test ciążowy 1x w m-cu w domu podczas udziału w programie,
- „konieczność wypytania o dolegliwości z przewodu pokarmowego, inhibitor IL-17 może wyindukować zapalną chorobę jelit”,
- oraz badania ALT, AST, kreatynina.

Prof. Witold Owczarek, wskazał na zasadność wykreślenia zapisu „prowadzenie dzienniczka leczenia” oraz w pkt. 3.3 a) wykreślenie sformułowania „wzrost liczby ropni lub sączących przetok”.

Na dodatkowe pytanie związane ze zleceniem MZ tj. „Czy wymienione wskaźniki skuteczności terapii w częściach „Monitorowanie leczenia” i „Monitorowanie skuteczności i bezpieczeństwa” uzgodnionego programu lekowego, tj. projektu programu lekowego „Leczenie chorych z ropnym zapaleniem apokrynowych gruczołów potowych (HS) (ICD-10: L73.2)” są odpowiednie i wystarczające w celu oceny skuteczności terapii refundowanych w ramach ww. programu prof. Irena Walecka-Herniczek oraz prof. Witold Damian Owczarek wskazali, iż uwzględnione wskaźniki są odpowiednie.

Natomiast prof. Dorota Krasowska wskazała, aby oceniać skalę IHS4 również w momencie kwalifikacji do programu oraz zaproponowała aby dodać badanie jakości życia DLQI przed i podczas monitorowania. Wyżej wymieniony wskaźnik był wykorzystywany w badaniach SUNSHINE i SUNRISE

Jako kryterium wyłączenia z PL w podpunkcie 1 podana jest definicja HiSCR, jednak nie pada nazwa tego wskaźnika. W celu doprecyzowania zapisów programu lekowego, analitycy Agencji sugerują uwzględnienie nazwy ww. wskaźnika.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 pozytywną warunkowo rekomendację NICE 2023 dotyczących leku Cosentyx (sekukinumab) w leczeniu chorych HS, jako warunek wskazano ograniczenie do stosowania u dorosłych pacjentów z brakiem możliwości stosowania lub brakiem skuteczności adalimumabu oraz przestrzeganie warunków umowy komercyjnej.

Uwagi dodatkowe

Brak.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

13. Źródła

Badania pierwotne i wtórne	
SUNRISE/SUNSHINE	Kimball AB et. al. Secukinumab in moderate-to-severe hidradenitis suppurativa (SUNSHINE and SUNRISE): week 16 and week 52 results of two identical, multicentre, randomised, placebo-controlled, double-blind phase 3 trials. Lancet. 2023 Mar 4;401(10378):747-761.
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
BAT 2019	Ingram JR et. al. British Association of Dermatologists guidelines for the management of hidradenitis suppurativa (acne inversa) 2018. Br J Dermatol. 2019 May;180(5):1009-1017.
BSD 2019	Magalhães RF et. al. Consensus on the treatment of hidradenitis suppurativa - Brazilian Society of Dermatology. An Bras Dermatol. 2019 Apr;94(2 Suppl 1):7-19.
CHSF 2022	Johnston LA et. al. Practical Guidelines for Managing Patients With Hidradenitis Suppurativa: An Update. J Cutan Med Surg. 2022 Sep-Oct;26(2_suppl):2S-24S. https://hsfoundation.ca/wp-content/uploads/2022/10/JCMS-Hidradenitis-Suppurativa-Practical-Guidelines-CHSF-Paper-August-2022-2.pdf
EADV 2015	Zouboulis CC et. al. European S1 guideline for the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2015 Apr;29(4):619-44. doi: 10.1111/jdv.12966. Epub 2015 Jan 30.
EADV 2016	Gulliver W. et. al. Evidence-based approach to the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa, based on the European guidelines for hidradenitis suppurativa. Rev Endocr Metab Disord. 2016 Sep;17(3):343-351.
International Journal of Dermatology and Venereology 2021	Fang, Hong et. al. Diagnosis and Treatment of Acne Inversa/Hidradenitis Suppurativa in China: An Expert Consensus Statement (2021 Version)#. International Journal of Dermatology and Venereology 4(2):p 100-108, June 2021.
NICE 2023	Secukinumab for treating moderate to severe hidradenitis suppurativa, National Istitute for Health and Care Excellence, Technology appraisal guidance (TA935) 6 December 2023
North American clinical management guidelines for hidradenitis suppurativ 2019	Alikhan A et. al. North American clinical management guidelines for hidradenitis suppurativa: A publication from the United States and Canadian Hidradenitis Suppurativa Foundations: Part II: Topical, intralesional, and systemic medical management. J Am Acad Dermatol. 2019 Jul;81(1):91-101
RAGCP 2017	Vekic DA, Cains GD. Hidradenitis suppurativa - Management, comorbidities and monitoring. Aust Fam Physician. 2017;46(8)
Pozostałe publikacje	
Canoui-Poitrine 2009	Canoui-Poitrine F, Revuz JE, Wolkenstein P et al. Clinical characteristics of a series of 302 French patients with hidradenitis suppurativa, with an analysis of factors associated with disease severity. J Am Acad Dermatol 2009; 61: 51–57 https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0190962209002394 data dostępu: 18.12.2023 r.)
ChPL Cosentyx	Charakterystyka Produktu Leczniczego Cosentyx (data ostatniej aktualizacji: 30.08.2023 r.)
Corbett 2016	Corbett M, et. al., Tumour necrosis factor-α inhibitors for ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess. 2016 Feb;20(9):1-334, v-vi. doi: 10.3310/hta20090.
Dane GUS	GUS. Tablice trwania życia 2021; https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-tablice,1,1.html
Deckers 2016	Deckers IE et. al. Hidradenitis suppurativa (HS) is associated with low socioeconomic status (SES): A cross-sectional reference study. J Am Acad Dermatol. 2016 Oct;75(4):755-759.e1. doi: 10.1016/j.jaad.2016.04.067. Epub 2016 Jul 21.
Matusiak 2017	Matusiak Ł et. al. Epidemiology of hidradenitis suppurativa in Poland in relation to international data. Dermatology Review/Przegląd Dermatologiczny. 2017;104(4):377-384.

Mokos 2023	Mokos, Zrinka Bukvić, Adela Markota Čagalj, and Branka Marinović. "Epidemiology of hidradenitis suppurativa." Clinics in Dermatology 41.5 (2023): 564-575. https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0738081X23000998 (data dostępu: 18.12.2023 r.)
Nguyen 2021	Nguyen, Tien V., et al. "Hidradenitis suppurativa: an update on epidemiology, phenotypes, diagnosis, pathogenesis, comorbidities and quality of life." Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology 35.1 (2021): 50-61. https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/jdv.16677 (data dostępu: 18.12.2023 r.)
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 11 grudnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2024 r. https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-11-grudnia-2023-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych
Orphanet 2023	Orphanet version 5.54.0 - Last updated: 2023-12-18 https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=en&Expert=387 (data dostępu: 18.12.2023 r.)
Trądzik odwrócony –poradnik dla pacjentów	Barańska-Rybak W et al. Trądzik odwrócony – poradnik dla pacjentów. Gdański Uniwersytet Medyczny, 2021.
Willems 2020	Willems D, Charokopou M, Evers S, Hiligsmann M. Early health economic modelling for a treatment candidate in hidradenitis suppurativa. J Med Econ. 2020;23(12):1516-24.

14. Załączniki

Zał. 1. Analiza problemu decyzyjnego dla leku Cosentyx (sekukinumab) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z hidradenitis suppurativa, [redacted], Kraków, czerwiec 2023;

Zał. 2. Analiza efektywności klinicznej dla leku Cosentyx (sekukinumab) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z hidradenitis suppurativa, [redacted] Kraków, czerwiec 2023;

Zał. 3. Analiza ekonomiczna dla leku Cosentyx (sekukinumab) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z hidradenitis suppurativa, [redacted] Kraków, czerwiec 2023;

Zał. 4. Analiza wpływu na system ochrony dla leku Cosentyx (sekukinumab) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z hidradenitis suppurativa, [redacted] Kraków, czerwiec 2023;

Zał. 5. Analiza racjonalizacyjna dla leku Cosentyx (sekukinumab) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z hidradenitis suppurativa, [redacted] Kraków, czerwiec 2023;

Zał. 6. Uzupełnienie do raportu HTA dla Cosentyx zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie AOTMiT OT.423.1.41.2023.2.KDe