



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

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

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

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4231.63.2022

Data ukończenia: 9 marca 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 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).

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 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.

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

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 art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

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

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

Wykaz wybranych skrótów

| | |
|-------------------------|--|
| ACR | American College of Rheumatology |
| ADA | adalimumab |
| AE | analiza ekonomiczna |
| AE/AEs | zdarzenie/zdarzenia niepożądane (ang. adverse events) |
| Agencja / AOTMiT | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji |
| AKL | analiza kliniczna |
| APD | analiza problemu decyzyjnego |
| AWA | analiza weryfikacyjna Agencji |
| AWB | analiza wpływu na budżet |
| bDMARDs | biologiczne leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby (ang. biologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs) |
| CD | cena detaliczna |
| cDMARDs | konwencjonalne leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby (ang. conventional Disease-Modifying Antirheumatic Drugs) |
| CHAQ | Kwestionariusz oceny stanu zdrowia dziecka (ang. Child Health Assessment Questionnaire) |
| CHB | cena hurtowa brutto |
| ChPL | Charakterystyka Produktu Leczniczego |
| CI | przedział ufności (ang. confidence interval) |
| CUA | analiza użyteczności kosztów (ang. cost utility analysis) |
| CUR | współczynnik użyteczności kosztów (ang. cost - utility ratio) |
| CZN | cena zbytu netto |
| DDD | dobowa dawka leków ustalona przez Światową Organizację Zdrowia |
| DMARD | leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby (ang. Disease-Modifying Antirheumatic Drugs) |
| EFTA | Europejskie Stowarzyszenie Wolnego Handlu (ang. European Free Trade Association) |
| EMA | Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency) |
| ERA | zapalenie stawów z zapaleniem przyczepów ścięgnyści (ang. enthesitis-related arthritis) |
| ETA | etanercept |
| FDA | Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration) |
| G-BA | Der Gemeinsame Bundesausschuss |
| GKJR | German Society of Child and Adolescent Rheumatology |
| GKS | glikokortykosteroidy |
| GUS | Główny Urząd Statystyczny |
| HAS | Haute Autorité de Santé |
| HR | iloraz hazardów (ang. hazard ratio) |
| HTA | ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment) |
| ICUR | inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ang. (ang. incremental cost utility ratio) |
| ILAR | Międzynarodowa Liga ds. Walki z Reumatyzmem (ang. International League Against Rheumatism) |
| IQWiG | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| iTNF | inhibitory TNF |

| | |
|--|---|
| ITT | analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. intention-to-treat analysis) |
| JADAS | wskaźnik aktywności młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (ang. Juvenile Arthritis Disease Activity) |
| JPsA | młodzieńcze łuszczycowe zapalenie stawów (ang. juvenile psoriatic arthritis) |
| 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) |
| LMPCh | leki modyfikujące przebieg choroby |
| ŁZS | łuszczycowe zapalenie stawów |
| MD | różnica średnich (ang. mean difference) |
| MIZS | młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów |
| MŁZS | młodzieńcze łuszczycowe zapalenie stawów |
| MTX | metotreksat |
| MZ | Ministerstwo Zdrowia |
| NFZ | Narodowy Fundusz Zdrowia |
| NICE | National Institute for Health and Care Excellence |
| NLPZ | niesteroidowe leki przeciwzapalne |
| NNH | liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed to harm) |
| NNT | liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (ang. number needed to treat) |
| OB | okres obserwacji |
| OR | iloraz szans (ang. odds ratio) |
| PKB | produkt krajowy brutto |
| PL | program lekowy |
| PLC | placebo |
| PO | poziom odpłatności |
| PSUR | okresowy rejestr działań niepożądanych (ang. Periodic Safety Update Report) |
| PTR HCS | Polskie Towarzystwo Reumatologiczne i HealthCare System Navigator |
| QALY | rok życia skorygowany o jakość (ang. quality adjusted life year) |
| RCT | badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial) |
| RMP | plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan) |
| 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) |
| RR | ryzyko względne (ang. relative risk) |
| RSS | instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme) |
| SD | odchylenie standardowe (ang. standard deviation) |
| SEK | sekukinumab |

| | |
|-------------------------------|--|
| 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 |
| TNFα | czynnik martwicy nowotworów alfa (ang. Tumor Necrosis Factor α) |
| TP | okresy leczenia (ang. treatment periods) |
| UCZ | urzędowa cena zbytu |
| UE | Unia Europejska |
| URPL | Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych |
| 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) |
| WHO | Światowa Organizacja Zdrowia (ang. 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. |
| ZZSK | zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa |

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 | 13 |
| 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii | 13 |
| 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją | 13 |
| 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania | 13 |
| 3.1.2.2. Ocena analityków Agencji | 14 |
| 3.2. Problem zdrowotny | 15 |
| 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej | 18 |
| 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne | 20 |
| 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne | 20 |
| 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych | 25 |
| 3.5. Refundowane technologie medyczne | 27 |
| 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę | 28 |
| 4. Ocena analizy klinicznej | 29 |
| 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy | 29 |
| 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia | 29 |
| 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania | 30 |
| 4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy | 31 |
| 4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy | 31 |
| 4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy | 33 |
| 4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym Wnioskodawcy | 35 |
| 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa | 35 |
| 4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy | 35 |
| 4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności | 35 |
| 4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa | 44 |
| 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł | 47 |
| 4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa | 47 |
| 4.3. Komentarz Agencji | 54 |

| | |
|---|-----------|
| 5. Ocena analizy ekonomicznej | 56 |
| 5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy | 56 |
| 5.1.1. Opis i struktura modelu Wnioskodawcy | 56 |
| 5.1.2. Dane wejściowe do modelu | 57 |
| 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy | 61 |
| 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej | 61 |
| 5.2.2. Wyniki analizy progowej | 61 |
| 5.2.3. Wyniki analizy wrażliwości | 61 |
| 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy | 63 |
| 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu Wnioskodawcy | 64 |
| 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu | 65 |
| 5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej | 65 |
| 5.3.4. Obliczenia własne Agencji | 65 |
| 5.4. Komentarz Agencji | 66 |
| 6. Ocena analizy wpływu na budżet | 67 |
| 6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy | 67 |
| 6.1.1. Opis modelu Wnioskodawcy | 67 |
| 6.1.2. Dane wejściowe do modelu | 68 |
| 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy | 71 |
| 6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy | 73 |
| 6.3.1. Ocena modelu Wnioskodawcy | 74 |
| 6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości | 75 |
| 6.3.3. Obliczenia własne Agencji | 77 |
| 6.4. Komentarz Agencji | 77 |
| 7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez Wnioskodawcę | 79 |
| 8. Uwagi do zapisów programu lekowego | 80 |
| 9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych | 81 |
| 10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach | 83 |
| 11. Kluczowe informacje i wnioski | 84 |
| 12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych | 89 |
| 13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA | 91 |
| 14. Źródła | 92 |
| 15. Załączniki | 94 |

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 17.11.2022
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.1698.2022.16.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 w ampułkostrzykawce, 150 mg/ml, 2, amp.-strzyk. 1 ml, kod EAN: 05909991203832;
- we wskazaniu: w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych z aktywną postacią reumatologicznego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (ICD-10: M05, M06, M08)”.
-

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:

-
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na budżet
 - analiza racjonalizacyjna
 - inne: analiza problemu decyzyjnego
-

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

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

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 17.11.2022 r., znak PLR.4500.1698.2022.16.RBO (data wpływu do AOTMiT 17.11.2022 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. z 2022 r. poz. 463 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

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

w ramach programu lekowego we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku i treści uzgodnionego programu lekowego: „Leczenie chorych z aktywną postacią reumatologicznego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (ICD-10: M05, M06, M08)”.

W dniu 5 stycznia 2023 r., pismem znak OT.070.1.2022.JC.3 Prezes Agencji zwrócił się do Ministra Zdrowia z prośbą o wyrażenie zgody na przesunięcie terminu rozpoczęcia prac m.in. dla ww. zlecenia z uwagi na dużą liczbę zleceń. Dnia 13 stycznia 2023 r., pismem znak MMI.7802.7.2023.TM Minister Zdrowia wyraził zgodę na przesunięcie terminu realizacji zlecenia oraz przedłużył dostęp do dokumentacji dla Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w systemie SOLR. Za nową datę wpływu zlecenia do Agencji uznano 30.12.2022 r.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym Wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 02.02.2023 r. (data otrzymania pisma: 08.02.2023 r.), znak OT.4231.63.2022.MR.14. W ww. piśmie Agencja wezwała Wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Do 01.03.2023 r. uzupełnienia nie zostały przekazane Agencji.

Uzupełnienia zostały przekazane Agencji 06.03.2023 r. W celu przedstawienia najbardziej wiarygodnych danych w ramach niniejszej AWA przedstawiono wyniki analiz Wnioskodawcy przekazane wraz z uzupełnieniem wymagań minimalnym mimo upływu 21 dni na uzupełnienie dokumentacji.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego. Produkt leczniczy Cosentyx (sekukinumab) w leczeniu chorych na młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych oraz młodzieńcze łuszczycowe zapalenie stawów. ██████████ ██████████ Kraków, lipiec 2022.
- Analiza kliniczna. Produkt leczniczy Cosentyx (sekukinumab) w leczeniu chorych na młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych oraz młodzieńcze łuszczycowe zapalenie stawów. ██████████ ██████████ Kraków, lipiec 2022.
- Analiza ekonomiczna. Produkt leczniczy Cosentyx (sekukinumab) w leczeniu chorych na młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych oraz młodzieńcze łuszczycowe zapalenie stawów. ██████████ ██████████ Kraków, lipiec 2022.
- Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Produkt leczniczy Cosentyx (sekukinumab) w leczeniu chorych na młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych oraz młodzieńcze łuszczycowe zapalenie stawów. ██████████ ██████████ Kraków, lipiec 2022.
- Analiza racjonalizacyjna dla produktu leczniczego Cosentyx (sekukinumab) w leczeniu chorych na młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych oraz młodzieńcze łuszczycowe zapalenie stawów. ██████████. Kraków, lipiec 2022;
- Uzupełnienia analiz HTA względem wymagań minimalnych w odpowiedzi na pismo OT.4231.63.2022.MR.14.

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 GTIN | Cosentyx (sekukinumab), Roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 150 mg/ml, 2, amp.-strzyk. 1 ml, kod EAN: 05909991203832 |
| Kod ATC | L04AC10 |
| Substancja czynna | sekukinumab |
| Droga podania | Do podania podskórnego. Produkt leczniczy Cosentyx podaje się we wstrzyknięciu podskórnym. O ile jest to możliwe, leku nie należy wstrzykiwać w miejsca skóry pokryte zmianami łuszczycowymi. Strzykawki nie należy wstrząsać. Po odpowiednim przeszkoleniu w technice wykonywania wstrzyknięć podskórnych pacjenci mogą samodzielnie podawać produkt leczniczy Cosentyx lub lek może im być podawany przez opiekuna, jeśli lekarz uzna to za właściwe. Lekarz powinien jednak prowadzić odpowiedni nadzór nad leczeniem. Należy poinstruować pacjentów lub opiekunów, by wstrzykiwali pełną ilość produktu leczniczego Cosentyx, zgodnie ze wskazówkami podanymi w ulotce dołączonej do opakowania. |
| Mechanizm działania na podstawie ChPL | Sekukinumab jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG1/k, 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. Bezpośrednim skutkiem leczenia sekukinumabem jest zmniejszenie zaczerwienienia, stwardnienia i łuszczenia się zmian skórnych w łuszczycy plackowatej. IL-17A jest naturalnie występującą cytokiną uczestniczącą w prawidłowych odpowiedziach zapalnych i immunologicznych. IL-17A odgrywa kluczową rolę w patogenezie łuszczycy plackowatej, 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. Częstość występowania komórek wytwarzających IL-17 była również znamienne większa w podchrząstkowym szpiku kostnym powierzchni stawowych u pacjentów z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa. Zwiększoną liczbę limfocytów wytwarzających IL-17A stwierdzono także u pacjentów z postacią spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla AS. Wykazano, że zahamowanie IL-17A jest skuteczne w leczeniu zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, wskazując na decydującą rolę tej cytokiny w spondyloartropatii osiowej. |
| Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym | W ramach programu lekowego: „Leczenie chorych z aktywną postacią reumatologicznego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (ICD-10: M05, M06, M08)”. |
| Kryteria kwalifikacji do programu lekowego | <p>1. Kryteria kwalifikacji</p> <p>1) Podczas pierwszej kwalifikacji do programu oraz gdy jest to wskazane w opisie programu, udział pacjenta w programie wymaga uzyskania akceptacji za pośrednictwem aplikacji SMPT przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, powołany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. Do czasu aktualizacji aplikacji SMPT, dopuszcza się udział pacjenta w programie na podstawie akceptacji Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, uzyskanej w inny sposób niż za pośrednictwem aplikacji SMPT.</p> <p>Ponadto, gdy jest to zaznaczone w opisie programu, udział pacjenta może wymagać uzyskania indywidualnej zgody Zespołu, o którym mowa powyżej.</p> <p>2) Do programu kwalifikuje się pacjentów od 2 roku życia (do terapii adalimumabem lub tocilizumabem w postaci dożylniej) albo od 4 roku życia (do terapii etanerceptem), spełniających kryteria rozpoznania:</p> |

| | |
|--|---|
| | <p>a) wielostawowej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) z co najmniej 5 obrzękniętymi stawami i co najmniej 3 stawami o ograniczonej ruchomości oraz bolesnością, przyspieszonym powyżej normy OB. lub CRP i oceną przez lekarza aktywności choroby na co najmniej 4 w 10-punktowej skali, mimo leczenia dwoma, wymienionymi w programie lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi w obowiązujących dawkach (w tym metotreksatem) przez minimum 3 miesiące każdym; albo</p> <p>b) nielicznostawowej postaci MIZS, rozszerzającej się i przetrwałej ponad 6 miesięcy, przy występujących czynnikach złej prognozy (wg ACR) i z obecnością co najmniej 2 stawów obrzękniętych lub z ograniczoną ruchomością i bolesnością i oceną przez lekarza aktywności choroby na co najmniej 5 w 10-punktowej skali z towarzyszącym bólem, tkliwością lub obiema tymi cechami, mimo leczenia dwoma, wymienionymi w programie lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi w obowiązujących dawkach (w tym metotreksatem) przez minimum 3 miesiące każdym; albo</p> <p>c) MIZS z dominującym zapaleniem błony naczyniowej oka niepoddającym się leczeniu dwoma, wymienionymi w programie lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi w obowiązujących dawkach (w tym metotreksatem) przez minimum 3 miesiące każdym, niezależnie od ilości zajętych stawów.</p> <p>3) Do terapii sekukinumabem kwalifikuje się pacjentów od 6 roku życia, spełniających kryteria rozpoznania:</p> <p>a) młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów zgodnie z kryteriami ILAR z obecnością co najmniej 3 stawów obrzękniętych lub z ograniczoną ruchomością i tkliwością oraz co najmniej jednego aktywnego (lub w wywiadzie) zapalenia przyczepów ścięgniastych lub z aktywnym zapaleniem stawów krzyżowo-biodrowych u pacjentów z nietolerancją lub niezadowolającą odpowiedzią na co najmniej jeden niesteroidowy lek przeciwzapalny stosowany w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez chorego dawce przez okres jednego miesiąca, chyba, że występują przeciwwskazania do jego stosowania oraz nietolerancją lub niezadowolającą odpowiedzią na co najmniej jeden lek modyfikujący przebieg choroby stosowany w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez chorego dawce przez okres dwóch miesięcy, chyba, że występują przeciwwskazania do jego stosowania; albo</p> <p>b) zapalenia stawów z zapaleniem przyczepów ścięgniastych zgodnie z kryteriami ILAR z obecnością co najmniej 3 stawów obrzękniętych lub z ograniczoną ruchomością i tkliwością oraz co najmniej jednego aktywnego (lub w wywiadzie) zapalenia przyczepów ścięgniastych lub z aktywnym zapaleniem stawów krzyżowo-biodrowych u pacjentów z nietolerancją lub niezadowolającą odpowiedzią na co najmniej jeden niesteroidowy lek przeciwzapalny stosowany w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez chorego dawce przez okres jednego miesiąca, chyba, że występują przeciwwskazania do jego stosowania oraz nietolerancją lub niezadowolającą odpowiedzią na co najmniej jeden lek modyfikujący przebieg choroby stosowany w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez chorego dawce przez okres dwóch miesięcy, chyba, że występują przeciwwskazania do jego stosowania.</p> <p>4) Ponadto do programu kwalifikują się pacjenci od 2 roku życia (do terapii tocilizumabem w postaci dożyłnej) lub pacjenci od 8 miesiąca życia z masą ciała co najmniej 10 kg (do terapii anakinrą), z rozpoznaniem:</p> <p>a) MIZS o początku uogólnionym (rozpoznanie na podstawie kryteriów ILAR z 1997 r.) z dominującymi objawami układowymi, u których mimo stosowania przez co najmniej 2 tygodnie pełnych dawek glikokortykosteroidów (GKS) (doustnie 1-2 mg/kg m.c./dobę, maksymalnie 60 mg/dobę lub metyloprednizolonu 10-30 mg/kg m.c./wlew przez 3 dni i ewentualnie powtarzane przez kolejne tygodnie) utrzymuje się lub wystąpiła ponownie gorączka i utrzymują się układowe objawy wysokiej aktywności choroby, rozumianej jako wartość 5 lub więcej w 10-punktowej skali, wg oceny lekarza; a bo</p> <p>b) MIZS o początku uogólnionym (rozpoznanie na podstawie kryteriów ILAR z 1997 r.) z zajęciem co najmniej 5 stawów lub z zajęciem co najmniej 2 stawów i towarzyszącą gorączką powyżej 38°C, u których aktywna choroba utrzymuje się przez co najmniej 3 miesiące i niewystarczająco odpowiada na leczenie GKS w dawce nie niższej niż 0,5 mg/kg m.c./dobę oraz metotreksatem w obowiązującej dawce (ewentualnie w postaci podskórnej), podawanym przez co najmniej 3 miesiące a bo, w przypadku nietolerancji metotreksatu, innym lekiem modyfikującym przebieg choroby/lekiem immunosupresyjnym, podawanym w obowiązującej dawce przez co najmniej 3 miesiące.</p> <p>5) Do programu kwalifikują się także pacjenci poddani leczeniu MIZS inh bitorem TNF alfa, sekukinumabem lub tocilizumabem w postaci dożyłnej w ramach programu lekowego, u których:</p> <p>a) wystąpiła ciężka reakcja uczuleniowa na substancję czynną lub pomocniczą leku; lub</p> <p>b) wystąpiły ciężkie działania niepożądane uniemożliwiające kontynuowanie terapii, które nie ustępują mimo dostosowywania dawki leku zgodnie z ChPL; lub</p> |
|--|---|

| | <p>c) stwierdzono brak albo utratę odpowiedzi na zastosowane leczenie (zgodnie z definicją zawartą w kryteriach wyłączenia z programu w części dotyczącej MIZS niniejszego programu lekowego).</p> <p>6) Do terapii anakinrą kwalifikują się także pacjenci z MIZS o początku uogólnionym, poddani leczeniu co najmniej:</p> <ul style="list-style-type: none"> – dwoma inhibitorami TNF alfa oraz tocilizumabem; lub – tocilizumabem, u których zastosowanie pozostałych leków w programie jest przeciwwskazane, ponieważ: <ul style="list-style-type: none"> i. wystąpiła ciężka reakcja uczuleniowa na substancję czynną lub pomocniczą leku lub ii. wystąpiły ciężkie działania niepożądane uniemożliwiające kontynuowanie terapii, które nie ustępują mimo dostosowywania dawki leku zgodnie z ChPL lub iii. stwierdzono brak albo utratę odpowiedzi na zastosowane leczenie (zgodnie z definicją zawartą w kryteriach wyłączenia z programu w części dotyczącej MIZS niniejszego programu lekowego). <p>7) Do programu kwalifikowani są również pacjenci, uprzednio leczeni sekukinumabem, tocilizumabem w postaci dożylniej lub anakinrą w ramach hospitalizacji według jednorodnych grup pacjentów (JGP) pod warunkiem, że przed rozpoczęciem terapii spełniali kryteria włączenia do programu oraz nie spełnili kryteriów zakończenia udziału w programie – po uzyskaniu akceptacji Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych.</p> <p>8) Pacjent z rozpoznaniem MIZS, który ukończył 18 rok życia może być leczony, w zależności od obrazu klinicznego choroby, na zasadach określonych w programach lekowych dotyczących terapii RZS albo ŁZS, a bo ZZSK. Jeśli obraz choroby nie odpowiada jednej z tych postaci, leczenie prowadzone jest w programie dotyczącym MIZS.</p> <p>9) W ramach programu nie dopuszcza się możliwości ponownej kwalifikacji do terapii substancją czynną, którą pacjent był leczony w przeszłości nieskutecznie.</p> <p>10) Kwalifikacja pacjenta do drugiego leku i kolejnych w ramach programu lekowego nie wymaga zgody Zespołu Koordynacyjnego, jeśli jest zgodna z opisem programu.</p> <p>11) Obowiązujące dawki leków modyfikujących przebieg choroby/leków immunosupresyjnych wynoszą dla: metotreksatu – 10-20 mg/m²/tydzień (maksymalnie 30 mg/tydzień), sulfasalazyny – 20-50 mg/kg m.c./dobę, cyklosporyny A – 3-5 mg/kg m.c./dobę, chlorochiny (ewentualnie hydroksychlorochiny) – 4-6 mg/kg m.c./dobę, azatiopryny – 1,0-2,5 mg/kg m.c./dobę, jeżeli leczenie jest dobrze tolerowane.</p> <p>12) W przypadkach, w których pacjentowi grozi kalectwo lub zagrożone jest jego życie, decyzją Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, pacjent może być zakwalifikowany do leczenia biologicznego w przypadku niespełnienia części kryteriów opisanych w programie, jeśli leczenie jest zgodne z aktualnie obowiązującymi rekomendacjami oraz wiedzą medyczną.</p> <p>13) W przypadku miesięczkujących dziewcząt wymagana jest zgoda na świadomą kontrolę urodzeń, zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, którym odbywa się leczenie biologiczne.</p> | | | | | | |
|----------------------------------|--|----------------------------------|----------------|--------|-------|--------|--------|
| Dawkowanie | <p>Młodzięcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS) <i>Zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych (ERA) i młodzieńcze łuszczykowe zapalenie stawów (MŁZS)</i></p> <p>Zalecana dawka jest obliczana w oparciu o masę ciała i podawana we wstrzyknięciu podskórnym w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4., a następnie stosuje się comiesięczne dawki podtrzymujące. Każda dawka 75 mg jest podawana w postaci jednego wstrzyknięcia podskórnego. Każda dawka 150 mg jest podawana w postaci jednego wstrzyknięcia podskórnego.</p> <table border="1" data-bbox="451 1518 1444 1597"> <thead> <tr> <th>Masa ciała w chwili podania leku</th> <th>Zalecana dawka</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><50 kg</td> <td>75 mg</td> </tr> <tr> <td>>50 kg</td> <td>150 mg</td> </tr> </tbody> </table> <p>Cosentyx może być dostępny w innych mocach i (lub) postaciach w zależności od indywidualnych potrzeb terapeutycznych.</p> <p>We wszystkich powyższych wskazaniach dostępne dane wskazują, że odpowiedź kliniczną zazwyczaj uzyskuje się w ciągu 16 tygodni leczenia. Należy rozważyć przerwanie leczenia u pacjentów, którzy nie wykazują odpowiedzi do 16. tygodnia terapii. Niektórzy pacjenci z odpowiedzią częściową na początku leczenia mogą później wykazywać poprawę w miarę kontynuowania terapii po upływie 16 tygodni.</p> <p>Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Cosentyx u dzieci z łuszczyką plackowatą oraz schorzeniami z grupy młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) takimi jak ERA i MŁZS w wieku poniżej 6 lat.</p> <p>Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Cosentyx w innych wskazaniach u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.</p> <p><u>Specjalne grupy pacjentów</u></p> <p><i>Zaburzenia czynności nerek / zaburzenia czynności wątroby</i></p> <p>Nie przeprowadzono badań z zastosowaniem produktu leczniczego Cosentyx w tych populacjach pacjentów. Nie można podać zaleceń dotyczących dawkowania.</p> | Masa ciała w chwili podania leku | Zalecana dawka | <50 kg | 75 mg | >50 kg | 150 mg |
| Masa ciała w chwili podania leku | Zalecana dawka | | | | | | |
| <50 kg | 75 mg | | | | | | |
| >50 kg | 150 mg | | | | | | |

Źródło: ChPL Cosentyx

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: 14.01.2015 r., EMA Data zatwierdzenia produktu leczniczego w leczeniu ERA i MŁZS: 20.06.2022 r. (data decyzji Komisji**). |
| Zarejestrowane wskazania do stosowania | <u>Łuszczycza plackowata u dzieci i młodzieży</u> Produkt leczniczy Cosentyx jest wskazany w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dzieci i młodzieży w wieku od 6 lat, spełniających kryteria do wdrożenia leczenia ogólnego. <u>Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS)</u> <u>Zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych (ERA)</u> Produkt leczniczy Cosentyx, w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem (MTX) jest wskazany w leczeniu aktywnego zapalenia stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych u pacjentów w wieku 6 lat i starszych, u których nie osiągnięto wystarczającej odpowiedzi na leczenie konwencjonalne, lub którzy nie tolerują leczenia konwencjonalnego. <u>Młodzieńcze łuszczycowe zapalenie stawów (MŁZS)</u> Produkt leczniczy Cosentyx, w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem (MTX) jest wskazany w leczeniu aktywnego młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 6 lat i starszych, u których nie osiągnięto wystarczającej odpowiedzi na leczenie konwencjonalne, lub którzy nie tolerują leczenia konwencjonalnego. |
| Status leku sierocego | Nie |
| Warunki dopuszczenia do obrotu | <ul style="list-style-type: none"> Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs). Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków. Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP). Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach. Uaktualniony RMP należy przedstawić: na żądanie Europejskiej Agencji Leków, w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka. |

Źródło: ChPL Cosentyx; EMA: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/cosentyx> [dostęp: 27.02.2023 r.]

**https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/cosentyx-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en-0.pdf [dostęp: 27.02.2023 r.]

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Cosentyx w ocenianym wskazaniu nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

| | |
|--|---|
| Proponowana cena zbytu netto | |
| Kategoria dostępności refundacyjnej | W ramach programu lekowego |
| Poziom odpłatności | Bezpłatnie |
| Grupa limitowa | Istniejąca grupa limitowa 1180.0, Sekukinumab |
| Proponowany instrument dzielenia ryzyka | |

| | |
|--|--|
| | |
| | |
| | |

3.1.2.2. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

Wniosek dotyczy rozszerzenia dostępu do nowej terapii w programie lekowym B.33. „Leczenie aktywnej postaci reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (ICD-10: M05, M06, M08)”, w którym sekukinumab będzie stosowany w leczeniu młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (rozszerzenie wskazań refundacyjnych sekukinumabu) w podtypie ERA (zapalenie stawów związane z zapaleniem przyczepów ścięgniastych) i MŁZS (młodzieńcze łuszczycowe zapalenie stawów).

Wnioskowane wskazanie refundacyjne leku Cosentyx definiowane jest przez kryteria kwalifikacji do złożonego wraz z wnioskiem programu lekowego B.33: „Leczenie chorych z aktywną postacią reumatologicznego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (ICD-10: M05, M06, M08)”.

Zarejestrowane wskazanie do stosowania produktu leczniczego Cosentyx obejmuje monoterapię lub leczenie skojarzone z metotreksatem (MTX) aktywnego zapalenia stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 6 lat i starszych, u których nie osiągnięto wystarczającej odpowiedzi na leczenie konwencjonalne, lub którzy nie tolerują leczenia konwencjonalnego.

Biorąc pod uwagę powyższe, wnioskowane wskazanie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym leku Cosentyx.

Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

Produkt leczniczy Cosentyx ma zostać objęty refundacją w ramach uzgodnionego programu lekowego. W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o objęciu refundacją leku Cosentyx, będzie on dostępny dla pacjentów bezpłatnie. Proponowany poziom odpłatności jest zgodny z zapisami art. 14 ustawy o refundacji.

Grupa limitowa

Wnioskowane jest zakwalifikowanie produktu leczniczego Cosentyx w ocenianym wskazaniu do istniejącej grupy limitowej 1180.0, Sekukinumab. W ramach ww. grupy limitowej sekukinumab refundowany jest w ramach programu lekowego B.35.; B.36.; B.47.; B.82. Propozycja jest zgodna z zapisami art. 15 ust. 2 ustawy o refundacji.

Proponowana cena i instrument dzielenia ryzyka

Analitycy nie zgłaszają uwag
względem proponowanej ceny i instrumentu dzielenia ryzyka.

Inne

W ramach analiz Wnioskodawcy zaznaczono, iż w „związku z faktem, że część pacjentów stosować będzie dawkę sekukinumabu równą 75 mg oszacowano także koszt ponoszony przez świadczeniodawców związany z zakupem niewykorzystanej substancji”

Wnioskodawca zadeklarował plan złożenia w przyszłości wniosku o objęcie refundacją również leku Cosentyx 75 mg/0,5 ml, przez co nie będą ponoszone ww. koszty, które zawiera dokładnie taką dawkę leku jakiej potrzebują niektórzy pacjenci.

3.2. Problem zdrowotny

Definicja i etiologia

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

Patogeneza MIZS pozostaje niewyjaśniona. Na rozwój MIZS mają wpływ złożone interakcje między predysponującymi czynnikami genetycznymi (geny układu HLA [ang. human leukocyte antigen] i non-HLA), czynnikami środowiskowymi (m.in. niektóre zakażenia, urazy, stres) oraz zmianami w układzie immunologicznym (zaburzenia układu odporności wrodzonej i nabytej). Co więcej, heterogenność choroby oznacza, że prawdopodobnie różne czynniki mają udział w patogenezie poszczególnych podtypów MIZS.

Klasyfikacja i obraz kliniczny

W międzynarodowej klasyfikacji rozpoznań ICD-10 młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów klasyfikowane jest pod kodem: M08.

Wg klasyfikacji Międzynarodowej Ligi Towarzystw Reumatologicznych (ILAR, International League of Associations for Rheumatology) z 2001 r. wyróżnia się kilka postaci MIZS: zapalenie stawów o początku uogólnionym (UMIZS), zapalenie stawów o początku nielicznostawowym (NMIZS), zapalenie stawów o początku wielostawowym (WMIZS) bez obecności czynnika reumatoidalnego (RF-) i z obecnością czynnika reumatoidalnego (RF+), młodzieńcze łuszczycowe zapalenie stawów (MŁZS), zapalenie stawów z zapaleniem przyczepów ścięgien (ERA), niezróżnicowane zapalenie stawów. W tabeli poniżej przedstawiono podtypy MIZS wraz z charakterystyką dotyczącą obrazu klinicznego poszczególnych podtypów.

Tabela 4. Klasyfikacja MIZS wg kryteriów ILAR w modyfikacji z 2001 r.

| Podtyp MIZS | Objawy zawarte w definicji wg ILAR | Charakterystyka objawów zawartych w definicji ILAR i objawów towarzyszących | Wykluczenia |
|--|--|--|---------------|
| MIZS o początku uogólnionym (UMIZS) | zapalenie jednego lub więcej stawów z towarzyszącą/poprzedzającą gorączką trwającą co najmniej 2 tyg., której codzienne występowanie udokumentowano przynajmniej przez 3 kolejne dni, plus co najmniej 1 spośród poniższych objawów: – przemijająca, zwiewna wysypka rumieniowa – uogólnione powiększenie węzłów chłonnych – powiększenie wątroby i/lub śledziony – zapalenie błon surowiczych | – symetryczne zapalenie stawów (najczęściej stawy biodrowe, nadgarstkowe, odcinek szyjny kręgosłupa), bóle stawów i tkiwość mięśni – gorączka wynosząca co najmniej 39° C pojawiająca się jedno- lub dwukrotnie w ciągu dnia, z towarzyszącymi dreszczami – wysypka o barwie łososiowej zlokalizowana na tułowiu i twarzy towarzysząca gorączce, ustępująca wraz z obniżeniem temperatury ciała – zapalenie osierdzia przebiegające z dusznością i bólem w klatce piersiowej, rzadziej zapalenie opłucnej lub otrzewnej | a, b, c, d |
| MIZS o początku nielicznostawowym (NMIZS) | zapalenie ≤4 stawów w ciągu pierwszych 6 mies. choroby – przetrwałe NMIZS – zapalenie ≤4 stawów w początkowym okresie do 6.mies. choroby oraz brak zajęcia nowych lokalizacji w dalszym przebiegu – rozszerzające NMIZS – zapalenie ≤4 stawów w początkowym okresie do 6. mies. choroby oraz zajęcie >4 stawów w dalszym przebiegu | – zapalenie dużych stawów, tj. kolanowego, łokciowego, skokowego, niesymetryczne wraz z obrzękiem i zaburzeniem ruchomości – rzadkie stany podgorączkowe | a, b, c, d, e |
| MIZS o początku wielostawowym (WMIZS) bez obecności czynnika reumatoidalnego (RF-) | zapalenie ≥5 stawów w ciągu pierwszych 6 mies. choroby oraz ujemny wynik badania RF | – asymetryczne zapalenie stawów z towarzyszącym bólem i obrzękiem, najczęściej dotyczące stawu kolanowego, nadgarstka, łokciowego, skokowego – zapalenie błony maziowej stawów – przykurcz zgięciowy, sztywność stawów – objawy pozastawowe: osłabienie, stany podgorączkowe, utraty masy ciała | a, b, c, d, e |
| MIZS o początku wielostawowym (WMIZS) z obecnością | zapalenie ≥5 stawów w ciągu pierwszych 6 mies. choroby oraz dodatni wynik | – symetryczne zapalenie stawów rąk oraz stóp | a, b, c, e |

| | | | |
|---|---|---|------------|
| czynnik reumatoidalny (RF+) | badania RF ≥ 2 -krotnie w odstępie ≥ 3 mies. (w standaryzowanym laboratorium) | <ul style="list-style-type: none"> – deformacje struktur stawowych pod postacią „palców butonierkowatych” lub „łabędzich szyjek” wynikające z przykurczu lub przeprostu stawów palców – guzki reumatoidalne zlokalizowane na przedramieniu lub rękach – zmiany pozastawowe: zapalenie naczyń skóry, gorączka, krwawienia z przewodu pokarmowego, nefropatia, zawał serca, wady zastawkowe | |
| łuszczycowe MIZS (MŁZS) | <p>zapalenie stawów i łuszczycy lub zapalenie stawów i co najmniej 2 spośród poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> – zapalenie palców (<i>dactylitis</i>) – naporstkowe zmiany paznokci lub onycholiza (oddzielanie się płytki paznokcia od łożyska na wolnym brzegu i po bokach) – łuszczycy u krewnego I stopnia | <ul style="list-style-type: none"> – zapalenie stawów kolanowych, skokowych, palców rąk, śródstopia, biodrowych, krzyżowo-biodrowych – zapalenie palców rąk oraz stóp pod postacią „palców kiełbaskowatych” – zmiany skórne pod postacią łuszczycy pospolitej zlokalizowane najczęściej na paznokciach w formie bruzd, zażółceń lub zagłębień („objaw naporstka”) – objawy pozastawowe: zapalenie aorty, osierdzia, wady zastawkowe, choroba śródmiąższowa płuc | b, c, d, e |
| MIZS z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgien (ERA) | <p>zapalenie stawów i zapalenie ścięgien lub zapalenie ścięgien i co najmniej 2 spośród poniższych:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1 – bolesność stawów krzyżowo-biodrowych i/lub zapalny ból kręgosłupa lędźwiowo-krzyżowego obecnie lub w wywiadzie 2 – obecność antygenu HLA-B27 3 – początek zapalenia stawów u chłopca powyżej 6. r.ż. 4 – ostre zapalenie błony naczyniowej oka 5 – w wywiadzie u krewnego I stopnia: zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa, zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem ścięgien, zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych w przebiegu nieswoistego zapalenia jelit, zespół Reitera lub ostre zapalenie błony naczyniowej oka | <ul style="list-style-type: none"> – zapalenie przyczepów ścięgien obejmujące połączenie ścięgna Achillesa z kością piętową, rozciągnio podeszwy, śródstopie, przyczepy ścięgniste miednicy lub kręgosłupa lędźwiowego z towarzyszącym obrzękiem i tkliwością – zapalenie stawów dotyczące głównie bioder lub innych stawów dolnej części ciała | a, d, e |
| niezróżnicowane MIZS | zapalenie stawów, które nie spełnia kryteriów żadnego lub spełnia kryteria 2 lub więcej z wymienionych powyżej podtypów MIZS | | - |
| <p>wykluczenia:</p> <p>a – łuszczycy w wywiadzie u pacjenta lub krewnego I stopnia</p> <p>b – zapalenie stawów u chłopca po 6. r.ż., u którego stwierdza się obecność antygenu HLA-B27</p> <p>c – obecność lub dodatni wywiad u pacjenta lub u krewnego I stopnia: zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa, zapalenie stawów związane z zapaleniem ścięgien, zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych w przebiegu przewlekłych zapaleń jelit, zespół Reitera lub ostre zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej oka</p> <p>d – czynnik reumatoidalny (RF) stwierdzony co najmniej 2-krotnie w odstępie nie krótszym niż 3 miesiące</p> <p>e – obecność objawów uogólnionych</p> | | | |

Skróty: ERA – zapalenie przyczepów ścięgien (ang. enthesitis-related arthritis); HLA – antygeny zgodności tkankowej, ILAR – International League of Association for Rheumatology, MŁZS – łuszczycowe MIZS, NMIZS – MIZS o początku nielecznicostawowym, MIZS – młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów, RF – czynnik reumatoidalny, UMIZS – MIZS o początku uogólnionym, WMIZS – MIZS o początku wielostawowym

Epidemiologia

MIZS jest najczęściej rozpoznawaną przewlekłą artropatią dzieci i młodzieży, ujawniającą się częściej u dziewczynek w stosunku do występowania u chłopców. Wyjątek stanowi postać choroby przebiegająca z zapaleniem przyczepów ścięgien, która około trzy razy częściej rozpoznawana jest u przedstawicieli płci męskiej. Zachorowalność na MIZS pozostaje w zależności, obok płci pacjenta, także od uwarunkowań etnicznych, środowiskowych oraz klimatycznych.

Pomimo że dane epidemiologiczne dotyczące występowania omawianego schorzenia są niejednorodne i często odmienne, to przyjmuje się, że częstość występowania omawianej artropatii waha się od około 4 do 14 zachorowań na 100 tysięcy dzieci ogólnoludowej populacji.

Zgodnie z najnowszymi danymi, w Polsce rozpoznaje się rocznie 5–6 nowych zachorowań na 100 tysięcy dzieci. Występujące różnice w danych epidemiologicznych wynikają prawdopodobnie z niejednorodnych definicji

i kryteriów rozpoznania artropatii stosowanych w różnych rejonach świata oraz ekspozycji dzieci predysponowanych genetycznie na odmienne wpływy czynników środowiskowy.

Rozpoznanie

Rozpoznanie MIZS ze względu na złożoną etiopatogenezę, heterogenność objawów klinicznych oraz brak charakterystycznych objawów schorzenia jest procesem złożonym. Obecnie, brak jest charakterystycznego biomarkera, tj. wskaźnika biologicznego, którego jakościowa i ilościowa ocena pozwoliłaby na rozpoznanie MIZS.

Wyniki laboratoryjnych badań diagnostycznych, w tym – hematologicznych, biochemicznych, mikrobiologicznych, mimo iż nie stanowią jednoznacznego potwierdzenia rozpoznania, są pomocne w klasyfikowaniu pacjentów do poszczególnych postaci MIZS, wykluczaniu u nich innych chorób przebiegających z zapaleniem struktur stawowych, w ocenie aktywności choroby, ocenie zmian w obrębie narządów wewnętrznych, jak też i w monitorowaniu przebiegu choroby i jej leczenia. Wśród badań laboratoryjnych, wykorzystywanych w powyższych celach, wymienia się głównie podstawowe badania hematologiczne oraz badania biochemiczne, a także badania serologiczne – w tym obecność czynnika reumatoidalnego (RF, rheumatoid factor), przeciwciała przeciwjądrowe czy przeciw cyklicznemu cytrulinowanemu peptydowi.

Dodatkową funkcję w diagnostyce MIZS pełnią badania obrazowe. Zaliczamy do nich: badania radiologiczne, głównie klatki piersiowej i stawów, badania ultrasonograficzne, głównie jamy brzusznej i stawów, rezonans magnetyczny oraz badania scyntygraficzne kości. Powyższe metody pozwalają na wykluczenie złamań, przerostu czy dysplazji kości.

Leczenie

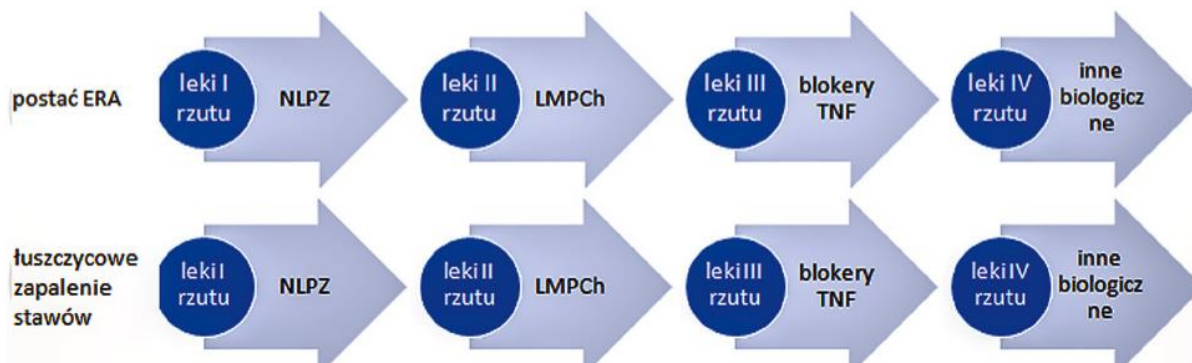
Zastosowanie skutecznego leczenia, poprzedzone dokładną diagnostyką choroby, może – poprzez kontrolę procesu zapalnego i łagodzenie bólu – chronić przed trwałym uszkodzeniem stawów i umożliwić pacjentowi prawidłowe funkcjonowanie. Celem leczenia MIZS jest osiągnięcie remisji, w niektórych sytuacjach alternatywnym celem leczenia może być niska aktywność choroby.

Wytyczne dotyczące farmakoterapii dzieci z MIZS obejmują stosowanie:

- **Niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ):** powszechnie stosowane w momencie wystąpienia pierwszych objawów choroby. NLPZ działają przeciwbólowo przeciwgorączkowo oraz przeciwzapalnie, do najczęściej stosowanych zalicza się m.in. ibuprofen, naproksen czy indometacynę. Stosowanie tej grupy leków może wiązać się z rozwojem działań niepożądanych, w postaci reakcji alergicznych, dolegliwości żołądkowo-jelitowych, zaburzeń funkcji wątroby czy nerek, a nawet supresji szpiku kostnego.
- **Glikokortykosteroidów (GKS):** podawane dostawowo działają lokalnie i jest to metoda leczenia zalecana u pacjentów z aktywnie toczącym się procesem zapalnym w obrębie pojedynczych stawów. Podanie GKS śródstawowo może skutecznie wywołać remisję choroby nawet po pojedynczym wstrzyknięciu. W grupie leków podawanych dostawowo wyróżniamy głównie heksacetonid triamcynolonu, który może być stosowany zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z metotreksatem (MTX). GKS podawane systemowo stosuje się najczęściej wśród pacjentów z układowym typem artropatii, celem łagodzenia ogólnoustrojowych objawów, a także gorączek, anemii czy zmian skórnych. Ponadto, często terapię GKS podawaną systemowo stosuje się jako terapię pomostową w trakcie włączania kuracji z LMPCh. Spośród leków omawianej grupy najczęściej wykorzystuje się metylprednizolon oraz prednizon (z powodu licznych działań niepożądanych, w postaci hamowania wzrostu, opóźniania dojrzewania płciowego, rozwoju zaćmy czy nietolerancji laktozy, zaleca się stosowanie jak najmniejszych dawek w możliwie jak najkrótszym czasie).
- **Leków modyfikujących przebieg choroby (LMPCh):** poprzez regulację odpowiedzi immunologicznej z następowym hamowaniem aktywności procesów zapalnych, zmniejszają szybkość rozwoju uszkodzeń strukturalnych układu ruchu pacjentów. Początkowo leki te były stosowane w przypadku nieskuteczności stosowania NLPZ i GKS. Obecnie uważa się, że wczesne włączenie terapii modyfikującej przebieg choroby daje większe szanse na uzyskanie remisji choroby i zapobiega trwałym uszkodzeniom w obrębie stawów. Za lek pierwszego rzutu, należący do grupy omawianych związków, uważa się antagonistę kwasu foliowego, czyli metotreksat (MTX). Jest to skuteczny lek o długotrwałej aktywności, i może być stosowany w leczeniu wszystkich typów MIZS. Mimo spotykanych działań niepożądanych w postaci dolegliwości ze strony układu pokarmowego czy zapalenia błony śluzowej jamy ustnej, jest to lek na ogół dobrze tolerowany przez organizm. Kolejnym lekiem stosowanym w terapii MIZS jest sulfasalazyna, uważana za lek alternatywny w terapii omawianej artropatii. Omawiana substancja wykazuje działanie bakteriostatyczne przeciwzapalne oraz immunosupresyjne. W porównaniu z MTX, sulfasalazyna jest gorzej tolerowana przez organizm i cechuje się mniejszą efektywnością w leczeniu MIZS.
- **Leków biologicznych:** wygaszają aktywność czynników prozapalnych, w tym TNF- α , IL-1, IL6 oraz neutralizują limfocyty T lub B, poprzez naśladowanie funkcji prawidłowych białek ludzkich oraz wpływie

na receptory komórkowe dla cytokin. Do przykładowych leków biologicznych nazywanych także modyfikatorami odpowiedzi immunologicznej, stosowanych w leczeniu MIZS, należą m.in.: inhibitory TNF (etanercept, infliximab, adalimumab).

Obecnie nie ma w pełni skutecznego leczenia MIZS, kluczowym jest zatem znalezienie leków, lub ich kombinacji, cechujących się znaczną skutecznością terapeutyczną. Poniżej przedstawiono strategię terapeutyczne poszczególnych postaci artropatii, będących przedmiotem niniejszej oceny w podziale na leki I-IV linii leczenia.



Rycina 1. Strategia leczenia poszczególnych postaci MIZS [Dąbkowska 2019]

Skróty: ERA – zapalenie przyczepów ścięgniastych (ang. enthesitis-related arthritis); NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne; LMPCh – leki modyfikujące przebieg choroby; TNF – czynnik martwicy nowotworu (tumor necrosis factor)

Rokowanie

Następstwem procesu zapalnego stawu/ów jest faza destrukcyjna prowadząca do zniekształceń obrysów stawów, zaburzeń ruchomości, szybko postępujących zaników mięśni, a w konsekwencji do przykurczów w stawach i do niepełnosprawności. W przypadku MŁZS i ERA jednym z powikłań jest również możliwość ewolucji choroby w kierunku spondyloartropatii w wieku dorosłym. W najmłodszej grupie wiekowej istnieje większa tendencja do uogólnienia procesu chorobowego oraz wczesnego wystąpienia powikłań w postaci zaburzeń tempa wzrastania poszczególnych kończyn (karłowatość reumatoidalna) oraz zmian rozwojowych, np. zajęcie stawów skroniowo-żuchwowych prowadzi do niedorozwoju żuchwy. Poważnym powikłaniem jest zapalenie błony naczyniowej oka (ang. uveitis) stwierdzane u około 10–20% dzieci chorujących na MIZS (najczęściej w nielicznostawowej postaci MIZS, często o tak zwanym niemym przebiegu klinicznym). Groźnym powikłaniem, chociaż coraz rzadziej spotykanym, może być amyloidoza.

Źródło: AWA OT.4231.35.2021, Dąbkowska 2019, Medycyna Praktyczna, Smolewska 2020, Smolewska 2016

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

W celu zweryfikowania liczebności populacji docelowej Agencja zwróciła się do ekspertów klinicznych z prośbą o przedstawienie oszacowań własnych w zakresie liczby pacjentów w Polsce z ocenianymi wskazaniami. Oszacowania liczebności pacjentów wg eksperta klinicznego – prof. dr hab. n. med. Brygidy Kwiatkowskiej Konsultanta Krajowego w dziedzinie reumatologii przedstawiono w poniższej tabeli

Tabela 5. Liczebność populacji na podstawie opinii eksperta

| Wskazanie | Obecna liczba chorych w Polsce | Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce | Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją | Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi |
|---|--|--|---|--|
| Pacjenci z MIZS (ERA u pacjentów od 6 r.ż. przy niewystarczającej odpowiedzi lub nietolerancji na niesteroidowy lek przeciwzapalny oraz cDMARD) | Okolo 1500-2500. Z brakiem odpowiedzi na leczenie okolo 300-600. | 80-110 | Okolo 20% | Oszacowanie na podstawie dostępnych publikacji i własnego doświadczenia: 1. Żuber Z, Turowska-Heydel D, Sobczyk M, Analysis of Clinical Symptoms and Laboratory Profiles in Children with Juvenile Idiopathic Arthritis in Malopolska Region (Poland) In the Years 2007-2010. |

| | | | | |
|---|---|--------|-----------|--|
| Pacjenci z MIZS (MŁZS u pacjentów od 6 r.ż. przy niewystarczającej odpowiedzi lub nietolerancji na niesteroidowy lek przeciwzapalny oraz cDMARD) | Okolo 1100-1700. Z brakiem odpowiedzi okolo 200-500. | 60-100 | Okolo 20% | Macedonian Journal of Medical Sciences. 2014. 2. Walscheid K et al. Enthesitis-related Arthritis: Prevalence and Complications of Associated Uveitis in Children and Adolescents From a Population – based Nationwide Study in Germany. J Rheumatol. 2021; 48(2): 262-269 |
|---|---|--------|-----------|--|

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W dniu 20.02.2023 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, którego celem było odnalezienie wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia zapalenia stawów z zapaleniem przyczepów ścięgniastych (ERA) oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów (JPsA). Przeszukano następujące źródła:

- American College of Rheumatology (ACR);
- British Society for Paediatric and Adolescent Rheumatology (BSPAR);
- Canadian Rheumatology Association (CRA);
- European League Against Rheumatism (EULAR);
- French Society for Rheumatology (FSR);
- German Society for Pediatric and Adolescent Rheumatology (GKJR);
- International League of Associations for Rheumatology (ILAR);
- Paediatric Rheumatology European Society (PRES);
- Polskie Towarzystwo Reumatologiczne (PTR);
- Royal Australian College of General Practitioners (RACGP);
- Royal College of Paediatrics and Child Health (RCPCH);
- Trip Database: <https://www.tripdatabase.com/>.

Ponadto korzystano z wyszukiwarki Google, używając haseł: „enthesis-related arthritis (ERA)”, „juvenile psoriatic arthritis (JPsA)”, „european”, „international”, „world”, „guideline”, „management”, „recommendation”, „consensus” lub „Zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych (ERA)”, „Młodzieńcze łuszczycowe zapalenie stawów (MŁZS)”, „europejskie”, „międzynarodowe”, „wytyczne”, „zalecenia”, „rekomendacje” i „konsensus”.

Włączono wytyczne opublikowane w ostatnich 5 latach w języku polskim lub angielskim.

Na potrzeby niniejszego raportu opisano 5 dokumentów: wytyczne amerykańskie (ACR 2019), niemieckie (GKJR 2022) oraz 3 publikacje nie stanowiące stricte wytycznych klinicznych wydanych przez towarzystwa naukowe (UpToDate 2022a, UpToDate 2022b i PTR HCS 2022). W pracach ACR 2019, GKJR 2022 oraz UpToDate 2022a przedstawiono zalecenia dot. leczenia ERA, w pracy UpToDate 2022b odniesiono się do leczenia MŁZS, natomiast w dokumencie PTR HCS 2022 (opartym m.in. na wytycznych ACR 2019) przedstawiono informacje nt. dostępności do innowacyjnych terapii oraz personalizacji leczenia osiowych spondyloartropatii w Polsce (w tym ERA i MŁZS) Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego i HealthCare System Navigator.

Do analizowanego produktu leczniczego odniesiono się w pracy: UpToDate 2022a, UpToDate 2022b oraz PTR HCS 2022. Należy jednak podkreślić, że sekukinumab został zarejestrowany przez EMA w omawianych wskazaniach 20.06.2022 r. (data decyzji Komisji¹)

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

| Organizacja rok | Rekomendowane interwencje |
|---|--|
| Zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych (ERA) | |
| ACR 2019 (USA) | <p>Wytyczne dotyczą leczenia MIZS: metody leczenia nieukładowego zapalenia wielostawowego, zapalenia kości krzyżowo-biodrowej i ERA.</p> <p><u>Rekomendacje dotyczące leczenia MIZS i zapalenia przyczepów ścięgniastych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • U dzieci i młodzieży z czynnym zapaleniem przyczepów ścięgniastych silnie zaleca się stosowanie NLPZ zamiast niestosowania NLPZ. |

¹ https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/cosentyx-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en-0.pdf [dostęp: 28.02.2023 r.]

| | |
|--------------------------------------|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> • U dzieci i młodzieży z MIZS i aktywnym ERA pomimo leczenia NLPZ warunkowo zaleca się stosowanie TNFi zamiast metotreksatu (MTX) lub sulfasalazyny. • U dzieci i młodzieży z MIZS i przewlekłym czynnym ERA pomimo leczenia NLPZ warunkowo zaleca się terapię pomostową z ograniczoną dawką glikokortykosteroidów (GKS) doustnych (< 3 miesięcy) na początku lub podczas eskalacji leczenia. Terapia pomostowa może być najbardziej użyteczna w przypadku dużej aktywności choroby, ograniczonej ruchomości i/lub występowania znaczących objawów. • U dzieci i młodzieży z MIZS i ERA, które mają lub są zagrożone ograniczeniami czynnościowymi, warunkowo zaleca się fizjoterapię. <p>W dokumencie wytycznych wskazano, że uwzględnione wyniki zdrowotne zostały wybrane podczas pierwszego bezpośredniego spotkania określającego zakres, a następnie zostały udoskonalone w drodze głosowania internetowego. Istotne wyniki zdrowotne obejmowały aktywność choroby, jakość życia, uszkodzenie stawów i poważne zdarzenia niepożądane. Jako ważny wynik wybrano ból. Chociaż zespoły opracowujące wytyczne uważały każdy z tych punktów końcowych za ważny przy podejmowaniu decyzji, nie były one rutynowo zgłaszane w badaniach. Aktywność choroby i poważne zdarzenia niepożądane były najczęściej raportowanymi wynikami.</p> <hr/> <p><u>Siła rekomendacji:</u> Silna rekomendacja oznacza, że Panel Głosujący był przekonany, że pożądane skutki zastosowania się do rekomendacji przeważają nad skutkami niepożądanymi (lub odwrotnie), więc sposób postępowania dotyczyłby wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów, a ty ko niewielka część nie chciałaby postępować zgodnie z zaleceniami. W niektórych przypadkach wydano mocne zalecenia nawet przy braku danych naukowych o średniej lub wysokiej jakości, opartych na doświadczeniach zespołu ds. głosowania i danych z badań z udziałem dorosłych.</p> <p>Rekomendacja warunkowa oznacza, że Panel Głosujący uznał, że pożądane skutki zastosowania się do rekomendacji prawdopodobnie przeważają nad skutkami niepożądanymi, więc sposób postępowania dotyczyłby większości pacjentów, ale niektórzy mogą nie chcieć zastosować się do rekomendacji. Z tego powodu zalecenia warunkowe są szczególnie wrażliwe na preferencje i gwarantują wspólne podejście do podejmowania decyzji. Zalecenia warunkowe były na ogół oparte na dowodach o niskiej lub bardzo niskiej jakości. Większość zaleceń zawartych w niniejszych wytycznych ma charakter warunkowy.</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> wszyscy autorzy uczestniczący w tworzeniu wytycznych ujawnili wszelkie potencjalne konflikty interesów, które mogą powodować stronniczość.</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Ten materiał jest wynikiem projektu wspieranego przez American College of Rheumatology (ACR) i Arthritis Foundation (AF).</p> |
| <p>GKJR 2022 (Niemcy)</p> | <p>Wytyczne dotyczą leczenia zapalenia stawów o początku uogólnionym (ang. systemic juvenile idiopathic arthritis, sJIA) oraz wskazań określanych jako zapalenie stawów o początku nieuogólnionym (ang. non-systemic JIA) w tym: zapalenie stawów o początku nielicznostawowym (Oligo); zapalenie stawów o początku wielostawowym (Poly) oraz zapalenie stawów z zapaleniem przyczepów ścięgien (ERA).</p> <p><u>Zalecenia dotyczące terapii farmakologicznych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Sugeruje się stosowanie NLPZ we wszystkich kategoriach MIZS w celu złagodzenia objawów czynnego zapalenia stawów jako terapii początkowej lub uzupełniającej [Siła konsensusu: 83%]; • Sugeruje się stosowanie dostawowych iniekcji krystaloidów steroidowych (triamcinolone acetonide) w leczeniu aktywnego zapalenia stawów w MIZS [Siła konsensusu: 100%]; • Sugeruje się stosowanie steroidów ogólnoustrojowo w MIZS o początku uogólnionym i początku nieuogólnionym, gdy aktywność choroby jest wysoka. Nie zaleca się ich długotrwałego stosowania ze względu na działania niepożądane oraz dostępność innych form terapii [Siła konsensusu: 100%]; • Nie zaleca się stosowania MTX w izolowanym zapaleniu stawów osiowych związanych z ERA [Siła konsensusu: 80%]; • Sulfasalazyna może być stosowana w obwodowym zapaleniu stawów w przebiegu ERA [Siła konsensusu: 100%]; • Sugeruje się stosowanie iTNF-alfa w przypadku niewystarczającej odpowiedzi lub nietolerancji na terapię klasycznymi DMARD (np. MTX) w MIZS o początku nieuogólnionym. iTNF-alfa mogą być również stosowane w MIZS o początku uogólnionym [Siła konsensusu: 100%]; <p>Sugeruje się, aby wybór iTNF-alfa uwzględniał obecność objawów pozastawowych. Dla ERA wśród iTNF-alfa wymieniono: adalimumab, etanercept i golimumab (szczegóły przedstawiono poniżej).</p> |

| | |
|------------------------------|--|
| | <div style="border: 1px solid black; padding: 10px;"> <p style="text-align: center; margin: 0;">optional pharmacological therapy for all JIA subtypes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • non-steroidal anti-inflammatory drugs • intraarticular glucocorticoid • systemic glucocorticoids in case of high disease activity (long-term use should be avoided) <p style="text-align: center; margin: 10px 0 0 0;">non-pharmacological therapy for all JIA subtypes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • physiotherapy / occupational therapy • sport and exercise • psychological and social pediatric counseling <p style="margin-top: 10px;">Zalecenia dotyczące terapii określonych kategorii MIZS. W wytycznych wskazano, że celem leczenia jest wczesne osiągnięcie i utrzymanie remisji lub niskiej aktywności choroby („Leczenie do celu”, ang. „Treat-To-Target”).</p> <p><u>Siła rekomendacji:</u> Charakter konsensusu określa klasyfikacja AWMF (Association of Scientific Medical Associations of Germany) w sposób: Silna rekomendacja: > 95% uprawnionych do głosowania; Rekomendacja: >75–95% uprawnionych do głosowania; Konsensus większości:> 50–75% uprawnionych do głosowania; Niezgoda: ≤50% uprawnionych do głosowania. <u>Konflikt interesów:</u> wszyscy autorzy uczestniczący w tworzeniu wytycznych ujawnili wsze kie potencjalne konflikty interesów, które mogą powodować stronniczość. <u>Źródło finansowania:</u> Grant German Society of Child and Adolescent Medicine (DGKJ) i the German Society of Child and Adolescent Rheumatology (GKJR).</p> </div> |
| <p>UpToDate 2022a</p> | <p>W dokumencie omówiono podejście do leczenia zapalenia stawów związanym z ERA i leczenia młodzieńczego zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa (mZZSK):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci z obwodowym zapaleniem stawów: <ul style="list-style-type: none"> ○ Łagodzenie bólu — niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) są stosowane w leczeniu bólu, sztywności i zapalenia przyczepów ścięgniętych u dzieci ze spondyloartropatiami; ○ W przypadku pacjentów z bardziej rozlaną chorobą wielostawową lub chorobą nielicznostawową oporną na NLPZ i GKS podawanymi dostawowo opcje obejmują doustne GKS lub DMARD. Biorąc pod uwagę ugruntowaną krótko- i długoterminową toksyczność związaną z doustnymi GKS, nie uważa się ich za odpowiednie jako długoterminową monoterapię u tych pacjentów. Spośród DMARD wykazano, że sulfasalazyna przynosi pewne korzyści dzieciom z ERA, które mają głównie zapalenie stawów obwodowych. MTX jest powszechnie stosowany jako terapia pierwszego rzutu u dzieci z innymi kategoriami MIZS i ma zastosowanie w zapaleniu stawów obwodowych u dzieci z ERA, jednak nie wykazano, aby był skuteczny u dzieci z chorobą osiową. Biologiczny DMARD, w szczególności inhibitor TNF-alfa, jest zwykle dodawany, jeśli stan pacjenta nie poprawił się po terapii dostawowej lub próbie konwencjonalnej niebiologicznej terapii DMARD. • Osiowe zapalenie stawów: <ul style="list-style-type: none"> ○ u pacjentów z ERA i chorobą osiową leczeniem pierwszego rzutu są NLPZ. W przypadku nieskutecznych NLPZ zaleca się stosowanie inhibitorów TNF-alfa, w tym etanerceptu, adalimumabu i infliksymabu w zapaleniu stawów (zarówno obwodowych, jak i osiowych) oraz zapaleniu przyczepów ścięgniętych u dzieci z ERA ze względu na znaną słabą odpowiedź choroby osiowej na konwencjonalne DMARDs. Sekukinumab (anty-interleukina 17A) został dopuszczony do leczenia aktywnego ERA u dzieci w wieku ≥4 lat [rejestracja FDA – przyp. analityka Agencji] na podstawie danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności u dorosłych oraz danych dotyczących bezpieczeństwa u pacjentów pediatrycznych. Jest to opcja dla pacjentów opornych na inhibitory TNF, szczególnie u osób z łuszczycą i zapaleniem stawów. Dodatkowe leki biologiczne, w tym ustekinumab (anty IL-12/23), okazały się obiecujące w zeszytniającym zapaleniu stawów kręgosłupa (ZZSK) u dorosłych i są obecnie oceniane u dzieci. <p>Konflikt interesów: przedstawiono potencjalne konflikty interesów autorów. Źródło finansowania: nie przedstawiono.</p> |

| Młodzieńcze łuszczycowe zapalenie stawów (MŁZS) | |
|--|--|
| UpToDate 2022b | <p>W dokumencie omówiono podejście do leczenia MŁZS:</p> <ul style="list-style-type: none"> NLPZ są początkowo stosowane jako jedyna terapia przez niektórych reumatologów, ale zazwyczaj nie powodują remisji i są nieodpowiednie jako monoterapia w przypadku zapalenia błony maziowej, które utrzymuje się dłużej niż dwa miesiące pomimo leczenia. Rozpoczęcie leczenia MTX w chwili rozpoznania jest lepsze niż opóźnienie leczenia w oczekiwaniu na efekty leczenia NLPZ u pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim zapaleniem stawów, chorobą nadżerkową lub zapaleniem wielu stawów. NLPZ są stosowane w celu kontrolowania obrzęku i bólu w oczekiwaniu na początek działania DMARD. Pojedyncze duże stawy można skutecznie leczyć za pomocą dostawowych iniekcji GKS. Choć nie badano specyficznie tej interwencji w leczeniu MŁZS, analiza decyzyjna MIZS o początku nielicznostawowym sugeruje, że strategia wcześniejszego zastosowania dostawowych iniekcji GKS jest lepsza niż próba leczenia za pomocą NLPZ, a następnie iniekcji dostawowych w przypadku choroby odpornej na leczenie ze względu na niskie prawdopodobieństwo (około 16%), że NLPZ wywołają remisję w ciągu dwóch miesięcy. Zapalenie palców w łuszczycowym zapaleniu stawów odzwierciedla połączenie zapalenia stawów palców rąk lub stóp, zapalenia pochewek ścięgniętych, a zwłaszcza zapalenia przyczepów ścięgniętych wielu przyczepów więzadeł, ścięgien i torebek stawowych w palcu. Badania scyntygraficzne potwierdzają obecność TNF w palcach objętych stanem zapalnym. Łuszczycowe zapalenie palców można skutecznie leczyć za pomocą iniekcji GKS do pochewki ścięgna zginacza palca, z odsetkiem odpowiedzi wynoszącym 87 % (na podstawie serii obserwacji u dorosłych pacjentów). Wydaje się, że tradycyjne DMARD, takie jak metotreksat, mają ograniczoną użyteczność, chociaż odnotowano poprawę w przypadku zapalenia palców po leczeniu. U dzieci inhibitory TNF-alfa są zazwyczaj pierwszym lekiem biologicznym wybieranym do tego celu. DMARDs są wskazane przy rozpoznaniu u pacjentów z zajęciem wielu stawów. Najczęściej stosowanym DMARD jest MTX. MTX wiąże się z większym ryzykiem hepatotoksyczności u dorosłych z ŁZS niż u osób z reumatoidalnym zapaleniem stawów, prawdopodobnie z powodu większej częstości występowania otyłości i związanej z nią stłuszczeniowego zapalenia wątroby u dorosłych z łuszczycą, ale MTX jest zazwyczaj dobrze tolerowany u dzieci z ŁZS. Sulfasalazyna jest alternatywą, zwłaszcza w przypadku zapalenia stawów dużych stawów kończyn dolnych, chociaż dane z badań klinicznych dotyczących ŁZS u dorosłych dostarczają sprzecznych dowodów na jej skuteczność. Nieosiągnięcie remisji rozwiązuje się przez zastąpienie lub dodanie drugiego doustnego DMARD, takiego jak leflunomid lub częściej przez włączenie terapii anti-TNF dowolnym z dostępnych leków. Blokada TNF jest szczególnie przydatna w przypadku choroby osiowej, ponieważ konwencjonalne DMARD nie są skuteczne w stanach zapalnych kręgosłupa i stawów krzyżowo-biodrowych. Środki anti-TNF są również skuteczne w zapaleniu palców i zapaleniu przyczepów ścięgniętych. Sekukinumab (antagonista IL-17A) wykazuje skuteczność w łuszczycowym zapaleniu stawów u dorosłych porównywalną z hamowaniem TNF i jest skuteczniejszy w łagodzeniu towarzyszącej łuszczycy skóry, przy porównywalnym bezpieczeństwie. Sekukinumab jest również skuteczny w przypadku osiowego zapalenia stawów. Randomizowane badanie dotyczące odstawienia sekukinumabu u dzieci z łuszczycowym zapaleniem stawów i zapaleniem stawów związanym z zapaleniem przyczepów ścięgniętych (ERA) wykazało skuteczność, z bezpieczeństwem ogólnie porównywalnym z bezpieczeństwem zgłaszanym w chorobie dorosłych. Sekukinumab jest zarejestrowany do leczenia pJIA u dzieci w wieku ≥ 2 lat [rejestracja FDA – przyp. Analityka Agencji]. Kliniczne podobieństwa między ŁZS u dorosłych i dzieci sugerują, że tworzą one spektrum chorób, co jest poparte dowodami genetycznymi. Opierając się na tym podobieństwie, środki przydatne w ŁZS u dorosłych prawdopodobnie będą skuteczne w MŁZS, w tym apremilast (inhibitor PDE4) i abatacept (bloker kostymulujący limfocyty T), ten ostatni tylko nieznacznie skuteczny w ŁZS, ale skuteczny i dobrze tolerowany w MIZS o przebiegu wielostawowym. Inhibitor IL-12/23, ustekinumab, jest skuteczny w ŁZS u dorosłych i na podstawie ekstrapolacji badań z udziałem dzieci i dorosłych z ŁZS został zatwierdzony do stosowania w łuszczycy dziecięcej i łuszczycowym zapaleniu stawów u pacjentów w wieku sześciu lat i starszych [rejestracja FDA – przyp. Analityka Agencji]. Niektórzy reumatolodzy uważają, że ŁZS jest mniej wrażliwe na GKS podawane ogólnoustrojowe niż inne rodzaje zapalenia stawów, ale ta obserwacja nie została jeszcze dokładnie zbadana. Ogólnoustrojowe GKS mogą wywoływać zaostrzenie łuszczycy skóry, gdy są odstawiane. Niektóre dane sugerują również ryzyko pogorszenia łuszczycy przy stosowaniu leków przeciwmalarycznych, takich jak hydroksychlorochina. W związku z tym, jeśli to możliwe, unika się stosowania tych środków, chociaż GKS ogólnoustrojowe w małych lub umiarkowanych dawkach są czasami stosowane jako krótkoterminowa terapia „pomostowa” w oczekiwaniu na efekt wolniej działających DMARD u pacjentów z dużymi objawami. <p>Konflikt interesów: przedstawiono potencjalne konflikt interesów autorów. Źródło finansowania: nie przedstawiono.</p> |
| Pozostałe publikacje | |
| PTR HCS 2022 | <p>Dokument dotyczy dostępności do innowacyjnych terapii oraz personalizacji leczenia osiowych spondyloartropatii w Polsce.</p> <p>W dokumencie wskazano, że do młodzieńczej spondyloartropatii, wg kryteriów klasyfikacyjnych młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS), zaliczmy postać młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów (MIZS-ŁZS) oraz zapalenie stawów z zapaleniem przyczepów ścięgniętych (MIZS-ERA, enthesitis-related arthritis).</p> <p><u>Leczenia osiowych spondyloartropatii:</u></p> <p>Ostatecznym celem leczenia zapalnych chorób reumatycznych jest zapobieganie lub co najmniej znaczne spowolnienie progresji uszkodzenia stawów oraz zapobieganie utracie przez nie funkcji. Cele te są szczególnie ważne u dzieci z MIZS, u których postęp strukturalnej destrukcji stawów i początek osłabienia funkcjonalnego mogą być znacznie szybsze niż u osób dorosłych. Leczenie MIZS ma na celu osiągnięcie trwałej remisji przy jak najmniejszej</p> |

| | |
|--|---|
| | <p>toksyczności metod terapeutycznych. Rekomendacje ACR z 2019 r. dotyczące leczenia MIZS ze spektrum spondyloartropatii u dzieci i młodzieży oparte są na niskim lub bardzo niskim poziomie dowodów z uwagi na małą liczbę dobrej jakości badań klinicznych w tej populacji.</p> <p>U dzieci i młodzieży z czynnym zapaleniem stawów krzyżowo-biodrowych lub czynnym zapaleniem przyczepów ścięgniastych zdecydowanie zaleca się leczenie NLPZ. Dane dotyczące skuteczności leków klasycznych, jak metotreksat lub sulfasalazyna, są skąpe i obejmują małe liczby pacjentów. U tych, którzy mają przeciwwskazania do iTNF lub leczenie więcej niż jednym iTNF okazało się nieskuteczne, stosowanie sulfasalazyny jest zalecane warunkowo. Zdecydowanie nie zaleca się stosowania metotreksatu w monoterapii u pacjentów z MIZS z zapaleniem stawów krzyżowo-biodrowych. Terapia pomostowa z zastosowaniem doustnych GKS (<3 miesiące) jest warunkowo zalecana podczas rozpoczynania terapii w przypadku MIZS z zapaleniem stawów krzyżowo-biodrowych lub przyczepów ścięgniastych.</p> <p>U dzieci i młodzieży z czynnym zapaleniem stawów krzyżowo-biodrowych pomimo terapii NLPZ zdecydowanie zaleca się dodanie iTNF. Chociaż jakość dowodów potwierdzających to zalecenie w pediatrii była niska, to opiera się ono na ocenie danych pediatrycznych oraz danych dotyczących leczenia spondyloartropatii u dorosłych. Stosowanie iTNF jest warunkowo zalecane zamiast MTX lub sulfasalazyny u dzieci i młodzieży z czynnym zapaleniem przyczepów ścięgniastych.</p> <p>Pomimo dostępu do leczenia iTNF i dobrej odpowiedzi początkowej odsetek chorych osiągających trwałą remisję w postaci MIZS-ERA na przestrzeni ostatnich lat nie zmienił się, a aktywna choroba może dotyczyć nawet 60% pacjentów. Badania pokazują także, że brak skutecznych metod leczenia przyczynia się niestety do istnienia dużego odsetka pacjentów stosujących przewlekle GKS – to nawet ok. 50% chorych.</p> <p>Spośród terapii o innych mechanizmach działania skuteczność i bezpieczeństwo w populacji pacjentów z MIZS-ERA lub MIZS-ŁZS jest przedmiotem badań m.in. dla leków z grupy iIL-17. W przypadku jednego z nich – sekukinumabu, wyniki badania klinicznego zostały już opublikowane, co było podstawą do rejestracji leku w tych wskazaniach w 2021 r. w USA i w 2022 r. w Europie. Będzie to zapewne także podstawą do zmiany rekomendacji podczas kolejnej aktualizacji.</p> <hr/> <p>Konflikt interesów: nie przedstawiono Partnerzy raportu: Eli Lilly Polska Sp. z o.o., Novartis Poland Sp. z o.o.</p> |
|--|---|

Skróty: ACR – American College of Rheumatology; AF - Arthritis Foundation; ERA - Zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych (ang. Enthesitis-related arthritis); DMARD - leki modyfikujące przebieg choroby (ang. disease-modifying antirheumatic drugs); FDA - Agencja Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration); GKJR - German Society of Child and Adolescent Rheumatology; GKS – glikokortykosteroidy; IL-17A - interleukina 17; ŁZS – łuszczycowe zapalenie stawów; MIZS - Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów; MTX – metotreksat; mZZSK - młodzieńczego zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa; NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne; PDE4 – fosfodiesteraza 4; PTR HCS - Polskie Towarzystwo Reumatologiczne i HealthCare System Navigator; sJIA - zapalenie stawów o początku uogólnionym (ang. systemic juvenile idiopathic arthritis); TNFi – inhibitor czynnika martwicy nowotworów alfa; ZZSK - zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa.

Wśród odnalezionych prac zalecany schemat postępowania w przypadku leczenia zapalenia stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych (ERA) to:

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

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

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

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

W dokumentach wskazuje się także na rolę dostawowych iniekcji GKS oraz możliwość krótkoterminowej terapii ogólnoustrojowej za pomocą GKS.

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 6 ekspertów klinicznych oraz 1 stowarzyszenia pacjenckiego. Do dnia publikacji AWA otrzymano opinię od 1 eksperta klinicznego oraz stowarzyszenia pacjenckiego, które spełniały kryteria dot. konfliktów interesów.

Opinie ekspertów klinicznych

Konsultant Krajowa prof. dr hab. n. med. Brygida Grażyna Kwiatkowska za istotny klinicznie punkt końcowy w ocenianych wskazaniach uznała poprawę o przynajmniej 50% w zakresie dominujących objawów klinicznych po roku terapii, przy minimalnej różnicy odczuwalnej przez chorego, określonej jako poprawa o przynajmniej 30% w zakresie dominujących objawów klinicznych po 3 miesiącach terapii.

Technologie opcjonalne wskazane przez ekspertów klinicznych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 7. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

| Parametr | prof. dr hab. n. med. Brygida Grażyna Kwiatkowska Konsultant Krajowy w dziedzinie reumatologii |
|---|---|
| MIZS (ERA u pacjentów od 6 r.ż. przy niewystarczającej odpowiedzi lub nietolerancji na niesteroidowy lek przeciwzapalny oraz lek modyfikujący przebieg choroby) | |
| Aktualnie stosowane technologie medyczne (odsetek pacjentów aktualnie stosujących/ odsetek pacjentów stosujących w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii) | NLPZ (100% / 25%) |
| | LMPCh (50% / 50%) |
| | Inhibitory TNF α (ok. 5% / ok. 5%) |
| MIZS (MŁZS u pacjentów od 6 r.ż. przy niewystarczającej odpowiedzi lub nietolerancji na niesteroidowy lek przeciwzapalny oraz lek modyfikujący przebieg choroby) | |
| Aktualnie stosowane technologie medyczne (odsetek pacjentów aktualnie stosujących/ odsetek pacjentów stosujących w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii) | NLPZ (100% / 25%) |
| | LMPCh (50% / 15%) |
| | Inhibitory TNF α (10% / ok. 5%) |

Za technologie najtańsze aktualnie stosowane w MIZS (ERA u pacjentów od 6 r.ż. przy niewystarczającej odpowiedzi lub nietolerancji na niesteroidowy lek przeciwzapalny oraz lek modyfikujący przebieg choroby) prof. dr hab. n. med. Brygida Grażyna Kwiatkowska uznała NLPZ, LMPCh i inhibitory TNF α .

W przypadku najtańszych technologii aktualnie stosowanych w MIZS (MŁZS u pacjentów od 6 r.ż. przy niewystarczającej odpowiedzi lub nietolerancji na niesteroidowy lek przeciwzapalny oraz lek modyfikujący przebieg choroby) prof. dr hab. n. med. Brygida Grażyna Kwiatkowska wskazała NLPZ, LMPCh i inhibitory TNF α .

Ekspert nie zgłosił uwag do treści poszczególnych punktów proponowanego programu lekowego.

Odpowiedzi na pozostałe pytania przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Odpowiedzi ekspertów klinicznych na pozostałe pytania

| Pytanie | prof. dr hab. n. med. Brygida Grażyna Kwiatkowska Konsultant Krajowy w dziedzinie reumatologii |
|---|--|
| Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia? | „Aktualnie nie można skutecznie leczyć część dzieci ze względu na refundowanie terapii tyko NLPZ, LMPCh i w bardzo ograniczonym stopniu inhibitorami TNF α , kiedy dziecku grozi kalectwo (za zgodą Zespołu Koordynacyjnego ds. leczenia biologicznego w chorobach reumatycznych). Aktualnie nie ma możliwości w ramach programów lekowych stosowania JAK inhibitorów czy inhibitorów IL-12/23, IL-23 i IL-17.” |
| Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu? | „Możliwość szybkiego procedowania refundacji nowych leków zarejestrowanych do leczenia dzieci w ERA czy młodzieńczego ŁZS oraz w innych postaciach MIZS.” |
| Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii. | „Aktualnie nie widzę.” |
| Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii? | „Aktualnie nie widzę.” |

| | |
|---|---|
| Czy w ramach wnioskowanej populacji istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii? | „Skuteczne i długotrwałe leczenie MIZS, ERA i młodzieńczego ŁZS zarówno postaci osiowej jak i obwodowej.” |
| Czy w ramach wnioskowanej populacji istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie korzystają ze stosowania ocenianej technologii? | „Kolejny lek daje większe możliwości osiągnięcia remisji lub niskiej aktywności choroby zwłaszcza, że liczba leków w MIZS jest bardzo ograniczona w porównaniu do populacji dorosłych.” |
| Proszę podać technologię medyczną, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej zostanie całkowicie lub częściowo zastąpiona przez wnioskowaną technologię, jeżeli zostanie ona objęta refundacją we wnioskowanym wskazaniu (w tym brak aktywnego leczenia, obserwacja itp., jeśli dotyczy). | „Lek wnioskowany to lek o innym mechanizmie działania w porównaniu z dostępnymi w aktualnym programie lekowym i stanowi skuteczną opcję terapeutyczną szczególnie dla pacjentów, którzy nie osiągnęli poprawy po zastosowanym aktualnie dostępnym leczeniu i u których możliwości terapeutyczne się już wyczerpały.” |
| Proszę wymienić kluczowe przyczyny, dla których w omawianym wskazaniu wnioskowana technologia powinna być finansowana ze środków publicznych. | „Udokumentowana, skuteczna i bezpieczna opcja terapeutyczna w postaci osiowej młodzieńczej SpA (MIZS ERA + MŁZS) – aktualnie jedyna dostępna opcja terapeutyczna zapobiegająca niepełnosprawności w osiowej młodzieńczej SpA, bardzo duża skuteczność także w postaci obwodowej oraz w leczeniu łuszczycy.” |
| Proszę wymienić kluczowe przyczyny, dla których w omawianym wskazaniu wnioskowana technologia nie powinna być finansowana ze środków publicznych. | „Nie ma takich przyczyn.” |
| Czy pacjenci z ocenianym wskazaniem (młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniętych oraz z młodzieńczym łuszczykowym zapaleniem stawów) są leczeni obecnie w programie lekowym B.33 w ramach pkt.1 ppkt. 12 (tj. w przypadkach, w których pacjentowi grozi kalectwo lub zagrożone jest jego życie, decyzją Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, pacjent może być zakwalifikowany do leczenia biologicznego w przypadku niespełnienia części kryteriów opisanych w programie, jeśli leczenie jest zgodne z aktualnie obowiązującymi rekomendacjami oraz wiedzą medyczną)? Jeżeli tak, to ilu pacjentów z ocenianym wskazaniem jest leczonych w ramach ww. punktu? | „Okolo 1 – 2 %.” |
| Czy znane są Państwu inne dowody naukowe (badania lub rejestry kliniczne, opracowania wtórne jak przeglądy systematyczne, raporty oceny technologii medycznych, wytyczne praktyki klinicznej itp.), które powinny zostać uwzględnione w niniejszym procesie? | <p>„1. Brunner, H., Foeldvari, Zuber, Z., Ravelli, A., Martini, A., Lovell, D. and Ruperto, N. Secukinumab treatment in children and adolescents with enthesitis-related arthritis and juvenile psoriatic arthritis: Efficacy and safety results from a phase 3 study. Arthritis and Rheumatology. 2021. 73(SUPPL 9)(2987-2990);]</p> <p>2. Ruperto, N., Foeldvari, I, Zuber, Z., Whelan, S., Pricop, L., Ravelli, A., Martini, A., Lovell, D. J. and Brunner, H. Efficacy and safety of secukinumab in enthesitis-related arthritis and juvenile psoriatic arthritis: Primary results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, treatment withdrawal, phase 3 study (junipera). Annals of the Rheumatic Diseases. 2021. 80(SUPPL 1)(201-202.</p> <p>3. Etanercept treatment for extended oligoarticular juvenile idiopathic arthritis, enthesitis-related arthritis, or psoriatic arthritis: 6-year efficacy and safety data from an open-label trial.</p> <p>4. Foeldvari I, Constantin T, Vojinović J, Horneff G, Kobusinska K, Zuber Z, Dobrzyniecka B, Doležalová P, Job-Deslandre C, Bukowski JF, Vlahos B, Martini A, Ruperto N; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). Arthritis Res Ther. 2019 May 23;21(1):125.</p> <p>5. Smith JA et al. Outcomes in Juvenile-Onset Spondyloarthritis. Front. Med. 2021; 8: 680916</p> <p>6. Naddei R et al. Juvenile Psoriatic Arthritis: Myth or Reality? An Unending Debate. J.Clin. Med. 2023; 12: 367</p> <p>7. Bridges JM et al. Treatment of Juvenile Spondyloarthritis: Where We Stand. Pediatric Drugs (2020) 22:603–615.</p> |
| Inne uwagi. | Brak odpowiedzi. |

Opinia stowarzyszenia pacjentów

Odpowiedzi Prezes Stowarzyszenia „3majmy się razem” Violetty Zajk przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 9. Odpowiedzi stowarzyszenia pacjentów

| Pytanie | Violetta Zajk Prezes Stowarzyszenia Ogólnopolskie Stowarzyszenie Młodych z Zapalnymi Chorobami Tkanki Łącznej „3majmy się razem” |
|---|--|
| Proszę określić najbardziej dotkliwe objawy ocenianego stanu klinicznego z punktu widzenia chorego. | „Młodzi pacjenci, którzy otrzymali diagnozę, najczęściej skarżą się na bóle stawów, puchnięcie stawów, ogólne zmęczenie. Terapie stosowane nie przynoszą oczekiwanych skutków. Podawanie sterydów w tak młodym wieku niesie za sobą bardzo poważne konsekwencje rozwojowe u dzieci. Często dochodzi do nierosłości, osteopenii. Leczenie, które obecnie jest dostępne niesie za sobą skutki uboczne, dzieci często opuszczają szkołę, muszą przebywać na oddziałach, zdarza się, że same ponieważ ich opiekunowie nie mogą sobie pozwolić na częste zwolnienia. U dzieci przewlekłe chorych, które wkraczają w wiek nastoletni dochodzi również do zaburzeń depresyjnych oraz problemów społecznych.” |
| Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia? | „W tej chwili jest bardzo mało dostępnych terapii biologicznych. Najtrudniej jest, kiedy podawany lek jest w postaci wlewu, gdzie dziecko musi przyjechać na oddział. Dawki nie są dostosowane do dzieci i część leków się marnuje, co powoduje koszty dla placówki. W związku z małą ilością dostępnych leków, terapie u dzieci często są nieskuteczne i już w młodym wieku dochodzi u nich do niepełnosprawności.” |
| Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu? | „Najlepszym rozwiązaniem dla wielu pacjentów, byłaby dostępność leczenia w ośrodkach terapii biologicznej oraz w momencie, kiedy pacjent będzie wskazywał widoczną poprawę, możliwość zamówienia leku, przez skierowanie w najbliższej aptece. Do ośrodków pacjenci często pokonują trasę ponad 300 kilometrów. Przeniesienie części leków do aptek umożliwiłoby również skrócenie kolejek do lekarza specjalisty.” |
| Proszę wskazać, odnośnie których aspektów choroby pacjenci oczekują poprawy po zastosowaniu nowej technologii. | „W tych jednostkach chorobowych najważniejsze jest osiągnięcie remisji, stanu, kiedy dolegliwości bólowe będą na tyle zn kome, aby dziecko mogło funkcjonować tak samo jak jego rówieśnicy. Absencja szkolna niesie dla nich poważne konsekwencje w dalszym rozwoju swoich marzeń i planów. Stosując tą terapię, młodzi pacjenci mieliby szansę na zmniejszenie bólu nawet do 80 %.” |
| Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii. | „Jeżeli chodzi o podawanie leku w placówce, jedynym problemem są dojazdy. W przypadku małych dzieci niezbędne jest przeszkolenie opiekuna, który mógłby podawać lek dziecku w domu.” |
| Inne uwagi. | „Nie tylko młodzi pacjenci, ale również lekarze czekają na nowe rozwiązania, zwłaszcza że wiemy, iż lek ten bardzo dobrze się sprawdza u pacjentów dorosłych. Nowych diagnoz przybywa nam coraz więcej, ważne by młodzi pacjenci mogli żyć bez bólu.” |

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2023 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. 2022, poz.111), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są:

- metotreksat, sulfasalazyna, cyklosporyna, chlorochina, azatiopryna refundowane we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, w tym w chorobach autoimmunizacyjnych innych niż określone w ChPL.

Zgodnie z odnalezionymi źródłami, wytycznymi klinicznymi oraz obowiązującymi zapisami programu lekowego B.33. u pacjentów z MIZS stosuje się glikokortykosteroidy oraz leki modyfikujące przebieg choroby stosowane doustnie i podskórnie, które są dostępne w ramach refundacji aptecznej:

Dodatkowo zgodnie z punktem 11 kryteriów kwalifikacji do leczenia MIZS w ramach programu B.33.: „W przypadkach, w których pacjentowi grozi kalectwo lub zagrożone jest jego życie, decyzją Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, pacjent może być zakwalifikowany do leczenia biologicznego w przypadku niespełnienia części kryteriów opisanych w programie, jeśli leczenie jest zgodne z aktualnie obowiązującymi rekomendacjami oraz wiedzą medyczną.”. W ramach powyższego punktu część pacjentów z ERA i MŁZS leczonych jest terapią biologiczną w Polsce.

Szczegóły znajdują się w rozdziale 15. „Załączniki” niniejszej AWA.

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 |
|---|--|---|
| cDMARDs (metotreksat, sulfasalazyna, cyklosporyna) | „Powyższy wybór cDMARDs jako technologii alternatywnej dla ocenianej interwencji spełnia zarówno kryteria formalno-prawne (refundowane technologie medyczne, możliwe do zastosowania w danym wskazaniu) (...), jak i zalecenia wytycznych AOTMiT (...) (aktualna praktyka kliniczna w Polsce, zgodna z wytycznymi klinicznymi). Należy podkreślić, że w ocenianych przez AOTMiT w 2018 r. analizach HTA (...) dotyczących stosowania adalimumabu w leczeniu MIZS, w tym w MIZS z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych, komparator dla adalimumabu stanowiły cDMARDs, przy analogicznej sytuacji odnośnie zasad stosowania leków biologicznych w tej grupie chorych do obowiązującej obecnie (tj. na zasadzie niestandardowej kwalifikacji przewidzianej w programie lekowym decyzją Zespołu ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych). Wybór komparatora został uznany przez AOTMiT za prawidłowy „biorąc pod uwagę brak refundacji w Polsce leków biologicznych w ramach programu lekowego we wnioskowanych podgrupach pacjentów (które były zalecane w wytycznych klinicznych i wskazywane przez ekspertów klinicznych jako komaratory) uznano, że cDMARDs wybrano poprawnie jako technologie aktualnie refundowane w szerszych wskazaniach niż wnioskowane”. | <p>Wybór zasadny</p> <p>Technologia medyczna zalecana w wytycznych klinicznych oraz finansowana w Polsce ze środków publicznych w ramach refundacji aptecznej we wnioskowanym wskazaniu, wymieniana przez ekspertów klinicznych.</p> <p>Wybór szczególności zasadny u pacjentów w wieku od 6 do 12 lat z MŁZS (brak rejestracji innych preparatów biologicznych w tej populacji).</p> <p>Należy mieć na uwadze komentarz umieszczony pod tabelą.</p> |

Komentarz analityków Agencji

W opinii analityków Agencji w ramach analiz Wnioskodawcy sekukinumab należałoby porównać dodatkowo z inhibitorami TNF-alfa. Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi inhibitory TNF-alfa są zalecane do stosowania we wnioskowanej populacji; zgodnie z zapisami PL B.33. są finansowane u pacjentów, którym grozi kalectwo lub zagrożone jest życie za zgodą Zespołu Koordynacyjnego. Według wyników ankiety Wnioskodawcy przeprowadzonej wśród ekspertów klinicznych i TNF-alfa są stosowane u 31% pacjentów z ERA i 34% pacjentów z MŁZS. Ekspert ankietowany przez Agencję wskazuje, że wskazanym leczeniem biologicznym jest objętych od 1% do 10% pacjentów w Polsce w zależności od szczegółowego wskazania.

Dodatkowo zgodnie z wytycznymi AOTMiT 2016 r., „jeżeli istnieją ku temu merytoryczne przesłanki, zaleca się przeprowadzenie porównania również z innymi komparatorami, np. interwencją najtańszą lub uznawaną za najskuteczniejszą (np. zgodnie z obowiązującymi wytycznymi praktyki klinicznej, przeglądami systematycznymi lub opinią ekspertów klinicznych)”. Wykonanie porównania z inhibitorami TNF-alfa byłoby wartościowe w kontekście zapisów wytycznych klinicznych (terapia zalecana po niepowodzeniu NLPZ i cDMARDs w przebiegu leczenia ERA i MŁZS) oraz refundowania wielu biopodobnych leków z kategorii inhibitorów TNF-alfa, co znacząco obniżyło koszty terapii tymi produktami w ostatnich latach².

W ramach uzupełnień wymagań minimalnych Wnioskodawca wskazał, że w ramach przeglądu systematycznego:

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

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

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

² https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl_8351.html [dostęp: 08.03.2023 r.]

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej przedłożonej przez Wnioskodawcę była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa produktu leczniczego Cosentyx (sekukinumab, SEK), w pełni ludzkiego przeciwciała monoklonalnego, stosowanego w leczeniu dzieci i młodzieży od 6 r.ż. z aktywnym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów (MIZS) z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych (ERA) oraz aktywnym młodzieńczym łuszczycowym zapaleniem stawów (MŁZS), u których nie osiągnięto wystarczającej odpowiedzi na leczenie konwencjonalne, lub którzy nie tolerują leczenia konwencjonalnego.

W poniższej tabeli przedstawiono kryteria kwalifikacji badań pierwotnych jakie przyjął Wnioskodawca w ramach przeglądu systematycznego.

Tabela 11. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

| Parametr | Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia | Uwagi oceniającego |
|----------------|--|--|--|
| Populacja | <p>Pacjenci od 6 r.ż. spełniający kryteria rozpoznania:</p> <ul style="list-style-type: none"> MŁZS zgodnie z kryteriami ILAR z obecnością co najmniej 3 stawów obrzękniętych lub z ograniczoną ruchomością i tkliwością oraz co najmniej 1 aktywnego (lub w wywiadzie) zapalenia przyczepów ścięgniastych z nietolerancją lub niezadawalającą odpowiedzią na co najmniej 1 niesteroidowy lek przeciwzapalny stosowany w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez chorego dawce przez okres 1 miesiąca oraz nietolerancją lub niezadawalającą odpowiedzią na co najmniej 1 lek modyfikujący przebieg choroby stosowany w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez chorego dawce przez okres 2 miesięcy, lub ERA zgodnie z kryteriami ILAR z obecnością co najmniej 3 stawów obrzękniętych lub z ograniczoną ruchomością i tkliwością oraz co najmniej 1 aktywnego (lub w wywiadzie) zapalenia przyczepów ścięgniastych z nietolerancją lub niezadawalającą odpowiedzią na co najmniej 1 niesteroidowy lek przeciwzapalny stosowany w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez chorego dawce przez okres 1 miesiąca oraz nietolerancją lub niezadawalającą odpowiedzią na co najmniej 1 lek modyfikujący przebieg choroby stosowany w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez chorego dawce przez okres 2 miesięcy. <p><u>Komentarz:</u> Kryteria włączenia populacji docelowej są zgodne z kryteriami włączenia do proponowanego programu lekowego.</p> | Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia (np. dorośli pacjenci). | W toku uzgadniania treści programu lekowego w kryteriach kwalifikacji dodano zapisy dot. aktywnego zapalenia stawów krzyżowobiodrowych i przeciwwskazań do terapii konwencjonalnej, które formalnie nie zostały uwzględnione w kryteriach włączenia do programu. Wskazane powyżej różnice ostatecznie nie wpływają na prace włączone do analizy. |
| Interwencja | Produkt leczniczy Cosentyx (roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/ml, 2 amp. -strz.; 2 wstrz.); schemat dawkowania zgodny z ChPL oraz proponowanym programem lekowym. | Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia. | Interwencja określona zgodnie z ChPL Cosentyx. |
| Komparator | <p>Klasyczne leki modyfikujące przebieg choroby (ang. classic disease-modifying antirheumatic drugs, cDMARD) tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> metotreksat (MTX), sulfasalazyna (SSZ), cyklosporyna (CSA). | Inny niż zdefiniowany w kryteriach włączenia. | Wybór zasadny. Szczegółową dyskusję dot. uwzględnionych komparatorów przedstawiono w rozdz. 3.6. „Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę”. |
| Punkty końcowe | <p>Skuteczność kliniczna:</p> <ul style="list-style-type: none"> Czas do wystąpienia zaostrzenia choroby; | Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia. | Zgodne z celami leczenia przedstawionymi w odnalezionych wytycznych |

| Parametr | Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia | Uwagi oceniającego |
|------------------|--|---|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> Odpowiedź na leczenie według kryteriów JIA ACR 30, 50, 70, 90 i 100; Choroba nieaktywna; Ocena aktywności choroby w skali JADAS-27; Liczba przyczepów ścięgnistych objętych zapaleniem; Liczba palców objętych stanem zapalnym; Liczba stawów zaatakowanych czynną chorobą; Częstość ustępowania objawów, wskaźnik JSpADA, ocena stopnia upośledzenia sprawności fizycznej według CHAQ, CRP – dla populacji pacjentów z ERA; Jakość życia. Profil bezpieczeństwa: <ul style="list-style-type: none"> Zgony; Utrata pacjentów z badania ogółem oraz z powodu: zdarzeń niepożądanych oraz braku skuteczności leczenia; Ciężkie zdarzenia niepożądane; Poszczególne zdarzenia niepożądane według podziału PT (ang. Preferred Term) występujące u >5% pacjentów; Poszczególne ciężkie zdarzenia niepożądane według kategorii SOC (ang. System Organ Class). | | klinicznych i w opinii eksperta klinicznego. |
| Typ badań | Do analizy głównej zostaną włączone badania wysokiej wiarygodności, czyli randomizowane badania kontrolowane (RCT). W ramach analiz dodatkowych (analiza efektywności praktycznej i dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa) uwzględniane będą prospektywne i retrospektywne badania obserwacyjne. | Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia. | Bez uwag. |
| Inne | Badania opublikowane w wersji pełnotekstowej, w języku polskim lub angielskim (w uzasadnionych przypadkach także w innym). <u>Komentarz:</u> dopuszcza się włączenie badań dostępnych w postaci abstraktów/posterów konferencyjnych, pod warunkiem dostępu do dodatkowych danych (np. udostępnionych przez Zleceniodawcę lub organy regulujące: EMA). W przypadku dostępu do pełnego tekstu, abstrakty opublikowane przed datą publikacji głównej (pełnego tekstu) zostaną wykluczone z analizy, a doniesienie konferencyjne zawierające dodatkowe wyniki upublicznione po dacie publikacji głównej zostaną uwzględnione w ramach niniejszej analizy; w dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa nie uwzględniano doniesień dostępnych jedynie w postaci abstraktów konferencyjnych. | Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia. | Bez uwag. |

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym wykonanym przez Wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych przeszukano następujące źródła informacji medycznej:

- Medline (via Ovid),
- Embase (via Ovid),
- Cochrane Library (via Ovid) – The Cochrane Database of Systematic Reviews/ Cochrane Central Register of Controlled Trials.

Korzystano także z rejestrów badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov, www.clinicaltrialsregister.eu) w celu odnalezienia badań zakończonych i nieopublikowanych, niezakończonych oraz planowanych dla sekukinumabu w ocenianych wskazaniach. Jako datę wyszukiwania podano 13.07.2022 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie Wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł i sposobu ich łączenia. Zakres przeszukanych baz danych obejmował minimum wskazane w Wytocznych HTA Agencji z 2016 r. Wyszukiwanie nie zostało ograniczone przedziałem czasowym. Według deklaracji Wnioskodawcy wyszukiwanie oraz analiza streszczeń, tytułów, a następnie pełnych tekstów publikacji pod kątem spełnienia kryteriów włączenia do analizy przeprowadzone zostały przez dwie niezależnie pracujące osoby, a w razie wystąpienia niezgodności, rozwiązywano je z udziałem trzeciego analityka lub w drodze konsensusu. Na poszczególnych etapach selekcji publikacji nie odnotowano niezgodności pomiędzy analitykami.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w dniu 31.01.2023 r. dla baz Medline (przez PubMed), Embase i CENTRAL (The Cochrane Central Register of Controlled Trials).

W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji odnaleźli pełnotekstową publikację Brunner 2023, w której przedstawiono wyniki badania JUNIPERA, a której Wnioskodawca ze względu na wcześniejszą datę złożenia wniosku refundacyjnego nie uwzględnił w AKL. Wnioskodawca dokonał analizy badania Brunner 2023 w ramach uzupełnień minimalnych. Nie odnaleziono dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy

W ramach przeglądu systematycznego Wnioskodawca odnalazł 1 randomizowane badanie oceniające efektywność stosowania SEK w postaci podskórnych wstrzyknięć \pm cDMARDs w porównaniu z PLC \pm cDMARDs w leczeniu dzieci i młodzieży z aktywnym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów (MIZS) z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych (ERA) oraz aktywnym młodzieńczym łuszczycowym zapaleniem stawów (MŁZS) (badanie rejestracyjne sekukinumabu JUNIPERA).

Wyniki badania JUNIPERA zostały przedstawione przez Wnioskodawcę na podstawie abstraktów konferencyjnych Brunner 2021, Ruperto 2021a, Ruperto 2021b oraz Ruperto 2022. Wnioskodawca wskazuje również szereg dodatkowych materiałów do badania JUNIPERA odnalezionych w ramach przeprowadzonego wyszukiwania tj. opublikowany raport EMA z 2022 r., dane przedstawione na stronie rejestru badań nieopublikowanych ClinicalTrials.gov oraz dostępne na stronie ClinicalTrials.gov dwa protokoły badania.

Wnioskodawca dokonał również analizy pełnotekstowej publikacji Brunner 2023 do badania JUNIPERA w ramach uzupełnień minimalnych.

Ponadto do analizy Wnioskodawcy włączono badanie retrospektywne Baer 2022, którego wyniki przedstawiono w ramach dodatkowej analizy efektywności praktycznej.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy

W poniższej tabeli zaprezentowano charakterystykę badania pierwotnego JUNIPERA, które było podstawą do rejestracji produktu leczniczego Cosentyx w określonych podtypach młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS), tj. zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych (ERA) i młodzieńcze łuszczycowe zapalenie stawów (MŁZS). Opis pozostałych badań włączonych do analizy znajduje się w rozdziale 11.3. AKL Wnioskodawcy.

Tabela 12. Skrócowa charakterystyka badania włączonego do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

| Badanie | Metodyka | Populacja | Punkty końcowe |
|---|--|--|--|
| Brunner 2023 Badanie JUNIPERA NCT03031782 <u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland | Typ badania: równoległe, wieloośrodkowe (w tym jeden ośrodek w Polsce), randomizowane, kontrolowane placebo badanie kliniczne III fazy z podwójnie zaślepioną próbą, mające na celu zbadanie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia sekukinumabem w młodzieńczym idiopatycznym zapaleniu stawów (MIZS) młodzieńczym łuszczycowym zapaleniu stawów (JPsA) i zapaleniu stawów związanym z zapaleniem przyczepów ścięgniastych (ERA). Randomizacja: przydział pacjentów do ramion leczenia został przeprowadzony przy użyciu systemu Interactive Response Technology (IRT). Randomizacja była stratyfikowana według kategorii MIZS (ERA, JPsA). Personel ośrodka (koordynator badania lub określona osoba wyznaczona) musiał wprowadzić lub wybrać informacje, w tym między innymi identyfikator i hasło użytkownika, numer protokołu, numer pacjenta i datę urodzenia pacjenta. Personel ośrodka otrzymał | Pacjenci w wieku od 2 do < 18 lat ze zdiagnozowanym zapaleniem stawów z zapaleniem przyczepów ścięgniastych (ERA) lub młodzieńczym łuszczycowym zapaleniem stawów (MŁZS) w oparciu o zmodyfikowane kryteria klasyfikacji ILAR, trwającymi co najmniej 6 miesięcy. Kryteria włączenia: <ul style="list-style-type: none"> Aktywna choroba (ERA lub MŁZS) zdefiniowana jako mająca: <ul style="list-style-type: none"> ≥ 3 aktywne stawy (opuchnięte lub jeśli nieopuchnięte muszą być jednocześnie tkliwe i mieć ograniczony zakres ruchu) w charakterystyce wyjściowej. ≥ 1 miejsce aktywnego zapalenia przyczepów ścięgniastych na początku badania lub udokumentowane w wywiadzie. Niewystarczająca odpowiedź (≥ 1 miesiąc) lub nietolerancja na ≥ 1 NLPZ Niewystarczająca odpowiedź (≥ 2 miesiące) lub nietolerancja na ≥ 1 DMARD | Pierwszorzędowy: <ul style="list-style-type: none"> Czas do wystąpienia zaostrzenia choroby w okresie losowego przydzielenia aż do odstawienia leczenia (Część 2). Zaostrzenie choroby zdefiniowano jako $\geq 30\%$ pogorszenie co najmniej trzech z sześciu kryteriów odpowiedzi MIZS ACR oraz $\geq 30\%$ poprawę nie więcej niż jednego z sześciu kryteriów odpowiedzi MIZS ACR i minimum dwa aktywne stawy. Drugorzędowy: <ul style="list-style-type: none"> Skuteczność leczenia sekukinumabem u wszystkich pacjentów i każdej kategorii MIZS (Część 1) mierzona za pomocą: <ul style="list-style-type: none"> Odpowiedź na leczenie MIZS ACR 30/50/70/90/100, zdefiniowana jako poprawa względem wartości początkowych o $\geq 30\%/50\%/70\%/90\%/100\%$ w co najmniej 3 z 6 ocenianych parametrów, |

| Badanie | Metodyka | Populacja | Punkty końcowe |
|---------|--|--|---|
| | <p>następnie przydział leczenia i numer jednostki jednorazowej lub pojemnika, gdy lek był dostarczany za pośrednictwem systemu IRT.</p> <p>Interwencja: <u>sekukinumab ± cDMARDs</u></p> <ul style="list-style-type: none"> u pacjentów o masie ciała ≥ 50 kg: sekukinumab 150 mg/1 ml w ampułko-strzykawce. u pacjentów o masie ciała < 50 kg: sekukinumab 75mg/0,5ml w ampułko-strzykawce. <p>Komparator: <u>placebo ± cDMARDs</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Placebo, preparat płynny w 1 ml i 0,5 ml w ampułko-strzykawce. <p>Okres obserwacji: 104 tygodnie.</p> <p>Badanie podzielono na 3 części (okresy leczenia, ang. treatment periods, TP) (plus okres obserwacji po leczeniu):</p> <ul style="list-style-type: none"> część 1 prowadzona metodą otwartej próby, w której wszyscy uczestnicy otrzymywali aktywne leczenie sekukinumabem do 12 tygodnia; pacjenci, którzy uzyskali odpowiedź MIZS ACR 30 (odpowiedź na leczenie jako poprawa względem wartości początkowych o $\geq 30\%$) w 12 tygodniu zostali włączeni do części 2 prowadzonej metodą podwójnie ślepej próby i zostali losowo przydzieleni w stosunku 1:1 do kontynuacji leczenia sekukinumabem lub rozpoczęcia leczenia placebo (losowe przydzielenie do odstawienia leczenia) aż do 104 tygodnia lub do wystąpienia zaostrzenia choroby; pacjenci, u których doszło do zaostrzenia choroby rozpoczęli fazę otwartą leczenia sekukinumabem prowadzoną do 104 tygodnia (część 3). <p>Hipoteza: <i>Superiority</i></p> <p>Obie leczone grupy zostaną porównane za pomocą jednostronnego stratyfikowanego testu Logrank ze współczynnikiem stratyfikacji dotyczącym kategorii MIZS (ERA lub JPsA) na poziomie istotności 2,5%. Współczynniki ryzyka i związane z nimi 95% przedziały ufności zostaną oszacowane na podstawie modelu proporcjonalnego hazardu Coxa z czynnikiem leczenia i współczynnikiem stratyfikacji jako zmiennymi objaśniającymi.</p> | <ul style="list-style-type: none"> Niedozwolone jest jednoczesne stosowanie leków drugiego rzutu, takich jak leki modyfikujące przebieg choroby i/lub leki immunosupresyjne Ujemny wynik testu QuantiFERON. Negatywny wynik testu oczyszczonej pochodnej białka (PPD) jest również dopuszczalny, jeśli jest to wymagane przez lokalne wytyczne lub jeśli pacjent ma mniej niż 5 lat. Dodatni PPD definiuje się jako stwardnienie > 15 mm u dzieci > 4 lat i > 10 mm u dzieci < 4 lat. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> Pacjenci spełniający dowolną kategorię diagnostyczną MIZS według ILAR inną niż ERA lub JPsA. Pacjenci, którzy kiedykolwiek otrzymywali biologiczne środki immunomodulujące, w tym między innymi inhibitory TNFα, kostymulujące limfocyty T, anty-IL6, anty-IL1, terapie niszczące komórki, w tym między innymi przeciw -CD20 (np. alemtuzumab, anty-CD4, anty-CD5, anty-CD3 i anty-CD19), sekukinumab lub inne leki biologiczne bezpośrednio ukierunkowane na receptor IL-17 lub IL 17 lub dowolny badany środek immunomodulujący. Stosowanie innych badanych leków w ciągu 4 tygodni lub 5 okresów półtrwania w stosunku do wartości wyjściowej lub do czasu powrotu oczekiwanego efektu farmakodynamicznego do wartości wyjściowej, w zależności od tego, który z tych okresów jest dłuższy. Historia nadwrażliwości na którykolwiek z badanych leków lub jego substancji pomocniczych lub na leki podobnej klasy chemicznej. Pacjenci przyjmujący jakkolwiek niebiologiczny DMARD z wyjątkiem MTX (lub sulfasalazyny tyko dla pacjentów z ERA). Pacjenci z czynnym niekontrolowanym zapaleniem jelit lub czynnym niekontrolowanym zapaleniem błony naczyniowej oka. <p>Do badania włączono łącznie 86 pacjentów, w tym u 52 pacjentów (60,5%) rozpoznano ERA, a u 34 (39,5%) JPsA.</p> | <p>przy braku pogorszenia o $\geq 30\%$ w zakresie więcej niż jednego z pozostałych wskaźników.</p> <ul style="list-style-type: none"> Nieaktywny stan chorobowy. Podstawowe komponenty MIZS ACR. Wynik aktywności choroby MIZS. Całkowita liczba <i>enthesitis</i>. Całkowita liczba <i>dactylitis</i>. <ul style="list-style-type: none"> Efekt odstawienia leczenia sekukinumabem u wszystkich pacjentów i każdej kategorii MIZS (Część 2) oceniany na podstawie: <ul style="list-style-type: none"> Odpowiedź na leczenie MIZS ACR 30/50/70/90/100. Nieaktywny stan chorobowy. Stężenia sekukinumabu w surowicy i pochodne parametry farmakokinetyczne (Część 1). Bezpieczeństwo/tolerancja (dla całego okresu badania): <ul style="list-style-type: none"> Ocena wszystkich zdarzeń niepożądanych/ poważnych zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, reakcje w miejscu wstrzyknięcia i powstanie przeciwciał przeciwko sekukinumabowi (immunogenność). Wartości laboratoryjne. parametry życiowe. |

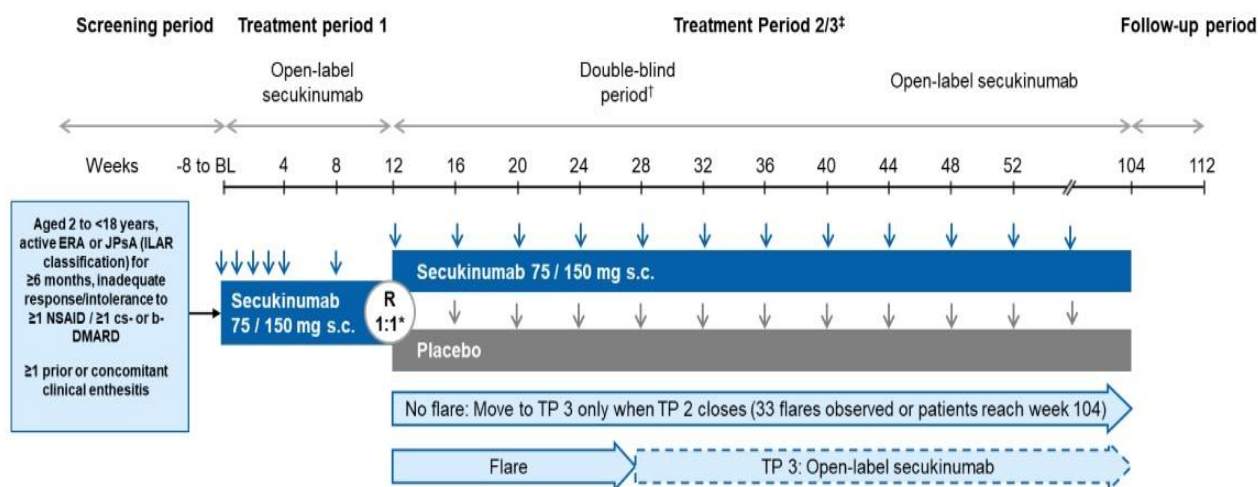
Skróty: ACR – Amerykańskie Kolegium Reumatologiczne (ang. American College of Rheumatology), cDMARDs – konwencjonalne leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby (ang. conventional Disease-Modifying Antirheumatic Drugs), DMARDs – leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby (ang. Disease-Modifying Antirheumatic Drugs), ERA – zapalenie stawów związane z zapaleniem przyczepów ścięgien (ang. Enthesitis-Related Arthritis), ILAR – Międzynarodowa Liga Stowarzyszeń Reumatologicznych (ang. The International League of Associations for Rheumatology), IRT – Interactive Response Technology; JPsA – młodzieńcze łuszczycowe zapalenie stawów (ang. Juvenile Psoriatic Arthritis), MIZS – młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów, NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne, MTX – metotreksat (ang. methotrexate), PPD – oczyszczona pochodna białka (ang. Purified Protein Derivative), TNF α – czynnik martwicy nowotworów alfa (ang. Tumor Necrosis Factor α), TP – okresy leczenia (ang. treatment periods), anty-IL1 – anty interleukina 1; anty-IL6 – anty interleukina 6.

Tabela 13. Charakterystyka wyjściowa pacjentów w badaniu JUNIPERA [Brunner 2023]

| Variable | JIA (N=86) | ERA (N=52) | JPsA (N=34) |
|--|-----------------|-----------------|-----------------|
| Age (years), mean (SD) | 13.1 (3.1) | 13.7 (2.6) | 12.2 (3.7) |
| Male, n (%) | 57 (66.3) | 41 (78.8) | 16 (47.1) |
| Race, n (%) | | | |
| White | 82 (95.3) | 51 (98.1) | 31 (91.2) |
| Other* | 4 (4.7) | 1 (1.9) | 3 (8.8) |
| Ethnicity, n (%) | | | |
| Hispanic or Latino | 5 (5.8) | 2 (3.8) | 3 (8.8) |
| Caucasian | 67 (77.9) | 42 (80.8) | 25 (73.5) |
| Unknown† | 14 (16.3) | 8 (15.4) | 6 (17.6) |
| JADAS-27 score, mean (SD) | 15.1 (7.1) | 14.8 (6.7) | 15.5 (7.8) |
| Physician global assessment of disease activity (VAS 0–100 mm), mean (SD) | 47.3 (21.1) | 47.2 (20.2) | 47.4 (22.9) |
| Parent/patient global assessment of overall well-being (VAS 0–100 mm), mean (SD) | 48.5 (28.3) | 50.0 (27.6) | 46.3 (29.5) |
| Childhood Health Assessment Questionnaire–Disability Index, mean (SD) | 0.8 (0.6) | 0.8 (0.6) | 0.8 (0.7) |
| Number of joints with active arthritis, mean (SD) | 7.7 (7.5) | 6.2 (3.4) | 10.0 (10.6) |
| Number of joints with limited range of motion, mean (SD) | 5.5 (4.7) | 4.9 (3.3) | 6.6 (6.3) |
| C-reactive protein standardised value (mg/L), mean (SD) | 18.6 (32.0) | 24.0 (38.8) | 10.4 (14.0) |
| Total enthesitis count, mean (SD) | 2.6 (2.5); n=85 | 2.7 (2.2); n=52 | 2.3 (3.0); n=33 |
| Total dactylitis count, mean (SD) | 1.0 (2.2); n=82 | 0.4 (1.4); n=48 | 1.8 (2.7); n=34 |
| MTX use, n (%) yes | 56 (65.1) | 33 (63.5) | 23 (67.6) |

*Asian and other races.
†ethnicity not reported or unknown.
ERA, enthesitis-related arthritis; JADAS, Juvenile Arthritis Disease Activity Score; JIA, juvenile idiopathic arthritis; JPsA, juvenile psoriatic arthritis; MTX, methotrexate; TP, treatment period; VAS, visual analogue scale.

Wieloletowy schemat faz leczenia zastosowany w badaniu JUNIPERA przedstawiono na poniższym wykresie.



Rysunek 1. Diagram przedstawiający schemat leczenia w badaniu JUNIPERA [Brunner 2023]

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy

Wnioskodawca dokonał oceny jakości randomizowanego badania klinicznego JUNIPERA włączonego do analizy klinicznej za pomocą narzędzia oceny ryzyka błędu systematycznego RoB2 (ang. *Risk of Bias version 2*) zaproponowanego przez Cochrane Collaboration. W przeprowadzonej ocenie Wnioskodawca wskazuje, że dla wszystkich analizowanych domen uzyskano niskie ryzyko błędu systematycznego i tym samym uzyskano ogólne niskie ryzyko popełnienia błędu systematycznego w badaniu JUNIPERA.

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT do oceny wiarygodności badania jednoramiennego Baer 2022 włączonego do analizy klinicznej Wnioskodawca wykorzystał 8-domenową skalę NICE, na podstawie której badanie Baer 2022 uzyskało 4 na 8 możliwych punktów.

Szczegóły oceny metodologii włączonych badań znajdują się w rozdziale 11.4. AKL Wnioskodawcy.

Ograniczenia dostępnych danych zidentyfikowane przez Wnioskodawcę:

- „Mała liczba odnalezionych dowodów naukowych (jedno badanie randomizowane w docelowej populacji chorych z ERA oraz MŁZS obejmujące ogółem 86 pacjentów).”
- „Zgodnie z ChPL wskazaniem rejestracyjnym dla produktu leczniczego Cosentyx jest leczenie aktywnego zapalenia stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych oraz leczenie aktywnego młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 6 lat i starszych. Natomiast do badania JUNIPERA włączano dzieci i młodzież w wieku od 2 do 17 lat. Należy jednak podkreślić, iż na początku badania jedynie 3 pacjentów było w wieku od 2 do <6 lat. Pozostali pacjenci to pacjenci w wieku od 6 do <12 lat (22 pacjentów) oraz pacjenci w wieku od 12 do <18 lat (61 pacjentów). Średnia wieku osób biorących udział w I fazie badania oraz w II fazie badania wynosiła odpowiednio 13,1 i 12,8 lat. To właśnie niewielka liczba pacjentów w wieku poniżej 6 lat w badaniu rejestracyjnym JUNIPERA spowodowała, że we wskazaniu rejestracyjnym zdecydowano się uwzględnić pacjentów od 6 roku życia, gdyż badanie JUNIPERA zostało uznane za reprezentatywne właśnie dla takiej grupy chorych. Należy je więc uznać za reprezentatywne dla populacji wnioskowanej i dodatkowo zwrócić uwagę, że kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego są odzwierciedleniem kryteriów włączenia do badania JUNIPERA (poza wiekiem pacjentów, co wyjaśniono powyżej).”
- „Zidentyfikowano pewną rozbieżność pomiędzy dostępnymi źródłami w zakresie liczby pacjentów z grupy placebo uwzględnionej w ocenie analizowanego punktu końcowego. W związku z powyższym podjęto decyzję, iż w przypadku takich rozbieżności, przedstawione zostaną dane z różnych źródeł. Zostało to podyktowane brakiem publikacji pełnotekstowej do badania JUNIPERA. Różnice w uzyskanych wynikach były minimalne.”
- „W ocenie bezpieczeństwa w przypadku sekukinumabu dane przedstawiono zbiorczo dla fazy wstępnej open-label (12 tyg.), podczas której wszyscy pacjenci otrzymywali sekukinumab, dla fazy double-blind (12-104 tyg.) oraz dla ostatniej fazy open-label. W przypadku placebo przedstawiono wyniki dla fazy double blind. Autorzy niniejszej analizy odstąpili zatem od przeprowadzenia analizy statystycznej w zakresie oceny bezpieczeństwa dla porównania sekukinumabu z placebo, ze względu na różne czasy ekspozycji dla tych grup.”

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Jednym z kryteriów wykluczenia z badania JUNIPERA było wcześniejsze otrzymywanie biologicznych środków immunomodulujących, w tym m.in. inhibitorów TNF α . Zgodnie z opiniami ekspertów część pacjentów z ERA i MŁZS w Polsce otrzymuje inhibitory TNF α . Pacjenci Ci mogą zostać włączeni do leczenia SEK w ramach ocenianego programu lekowego. Brak jest dostępnych dowodów najwyższej jakości dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania SEK u pacjentów po leczeniu biologicznym.

W publikacji Baer 2022 dot. oceny efektywności praktycznej przedstawiono dodatkowe dane nt. pacjentów z MIZS-ERA, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie inhibitorami TNF α . W ramach wniosków autorzy badania zaznaczają, że u pacjentów z brakiem odpowiedzi na inhibitorów TNF α , SEK wykazał dobrą skuteczność. Dawka 150 mg wydaje się być niewystarczająca u pacjentów z brakiem odpowiedzi na leczenie inhibitorów TNF α i u większości pacjentów konieczne było zwiększenie dawki do 300 mg/dawkę (dawka niezgodna z ChPL Cosentyx u pacjentów z ERA).

- Rozpoczęcie włączania pacjentów do badania JUNIPERA zgodnie z treścią publikacji Brunner 2023 nastąpiło 23 maja 2017 r. Warto wskazać, że adalimumab i etanercept zostały zarejestrowane w omawianej populacji (z wyjątkiem pacjentów w wieku od 6 do 12 lat z MŁZS - brak rejestracji innych preparatów biologicznych w tej populacji) kilka lat przed rozpoczęciem włączania pacjentów do badania JUNIPERA. Tym samym istniała możliwość uwzględnienia leków biologicznych jako komparatorów. Tożsame ograniczenia przedstawiło francuskie HAS w rekomendacji refundacyjnej dla SEK [HAS 2022].
- Projekt badania (badanie withdrawal trial) nie pozwala na ocenę SEK w porównaniu z wybranym komparatorem w zakresie oceny odpowiedzi na leczenie wg kryteriów JIA ACR.
- W badaniu JUNIPERA nie oceniano wpływu SEK na objawy skórne u pacjentów z MŁZS w fazie randomizowanej. Zgodnie z klasyfikacją MIZS wg kryteriów ILAR w modyfikacji z 2001 r. zmiany skórne pod postacią łuszczycy pospolitej zlokalizowane najczęściej na paznokciach w formie bruzd, zażółceń lub zagłębień („objaw naparstka”) występują w przebiegu MŁZS.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym Wnioskodawcy

Wnioskodawca wskazuje, iż „w ramach systematycznego wyszukiwania przeprowadzonego na potrzeby ekspertyzy dotyczącej skuteczności i bezpieczeństwa stosowania sekukinumabu we wnioskowanej populacji odnaleziono tylko 1 badanie z randomizacją (JUNIPERA), brak natomiast doniesień innego typu. Zamieszczanie opisu dotyczącego heterogeniczności jest w niniejszym rozdziale bezzasadne.”.

Wnioskodawca podkreśla fakt, iż badanie JUNIPERA zostało uznane za reprezentatywne dla wnioskowanej populacji i dodatkowo zwraca uwagę, że kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego są odzwierciedleniem kryteriów włączenia do badania JUNIPERA (poza wiekiem pacjentów, co szczegółowo wyjaśniono w ograniczeniach AKL).

Ponadto należy wskazać, że w ocenie bezpieczeństwa w publikacji Brunner 2023 wskazano, że dla SEK i PLC w fazie TP2 nie przeprowadzono porównania ze względu na projekt badania, a czasy ekspozycji dla tych grup były różne w całym badaniu. Ponadto nie można wykluczyć, że zdarzenia występujące w TP2 w grupie placebo nie wynikają z wpływu uprzednio stosowanego SEK w TP1.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

W poniższym rozdziale przedstawiono wybrane wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa z badania rejestracyjnego JUNIPERA (Brunner 2023) oraz dodatkowe wyniki z abstraktów Brunner 2021, Ruperto 2021 i Ruperto 2022. Szczegółowe informacje zostały przedstawione w AKL Wnioskodawcy.

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Wyniki skuteczności klinicznej z badania JUNIPERA (Brunner 2023)

Ocenę efektywności klinicznej SEK ± cDMARDs vs PLC ± cDMARDs w leczeniu dzieci i młodzieży chorych na młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS) z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych (ERA) oraz młodzieńcze łuszczycowe zapalenie stawów (MŁZS) przeprowadzono dla II fazy badania (faza randomizowana double-blind, TP2) trwającej od 12 do 104 tygodni.

Analizę skuteczności podczas fazy double-blind (TP2) przeprowadzono dla populacji FAS (ang. full analysis set) obejmującej wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę SEK. Analiza ITT nie została zachowana w przypadku punktów końcowych dot. statusu choroby nieaktywnej (populacja ogółem) oraz częstości ustępowania objawów. W przypadku pozostałych punktów końcowych analiza ITT została zachowana.

Dane pochodzące z I fazy leczenia (faza open-label, TP1) trwającej 12 tygodni, prowadzonej bez udziału grupy kontrolnej, podczas której wszyscy pacjenci leczeni byli SEK przedstawiono w rozdziale 11.5 AKL Wnioskodawcy.

Czas do wystąpienia zaostrzenia choroby

W badaniu JUNIPERA czas do wystąpienia zaostrzenia choroby stanowił pierwszorzędowy punkt końcowy, dla którego dane przedstawiono dla populacji ogółem (ERA + MŁZS) oraz dla populacji pacjentów poszczególnie z ERA i MŁZS. Dane dotyczące analizowanego pierwszorzędowego punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 14. Czas do wystąpienia zaostrzenia choroby podczas fazy double-blind (TP2) (JUNIPERA)

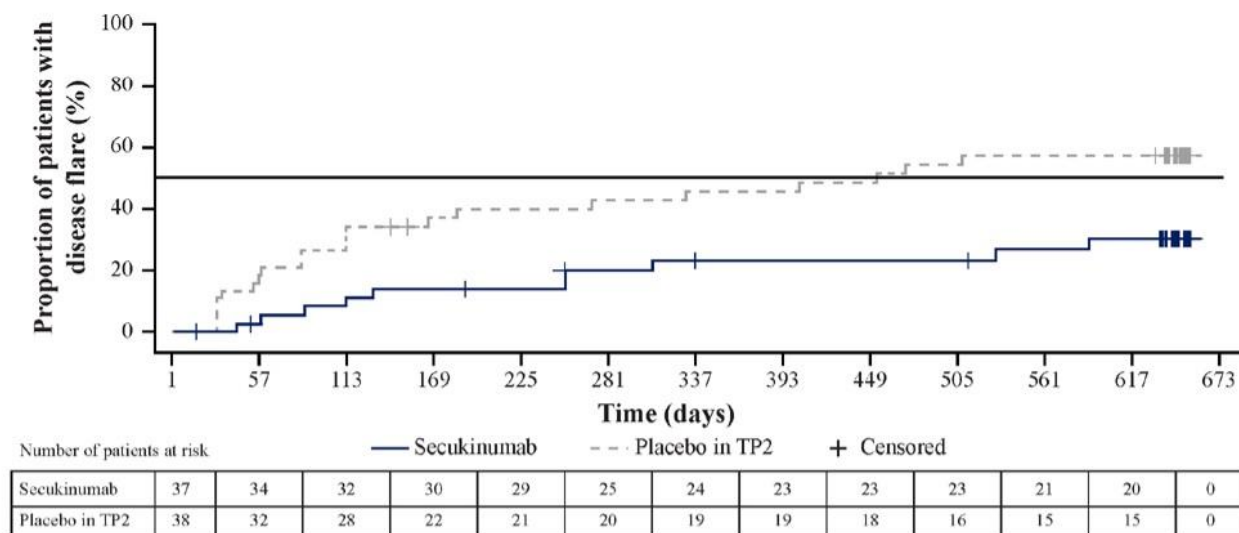
| Populacja | Interwencja | N | n | Mediana (95% CI)* [dni] | HR (95% CI)*; wartość p |
|---------------------|---------------|----|----|-------------------------|--|
| Ogółem (ERA + MŁZS) | SEK ± cDMARDs | 37 | 10 | (NC, NC) | 0,28 (0,13; 0,63); p<0,001 |
| | PLC ± cDMARDs | 38 | 21 | 435 (114; NC) | |
| ERA | SEK ± cDMARDs | 22 | bd | bd | 0,45 (0,16; 1,28); p=0,075 |
| | PLC ± cDMARDs | 22 | bd | bd | |
| MŁZS | SEK ± cDMARDs | 15 | bd | bd | 0,15 (0,04; 0,57); p<0,001 |
| | PLC ± cDMARDs | 16 | bd | bd | |

bd – brak danych; N – liczba pacjentów; n- liczba zdarzeń; NC – nieobliczalne (ang. not calculable)

* Oszacowano metodą Kaplana-Meiera

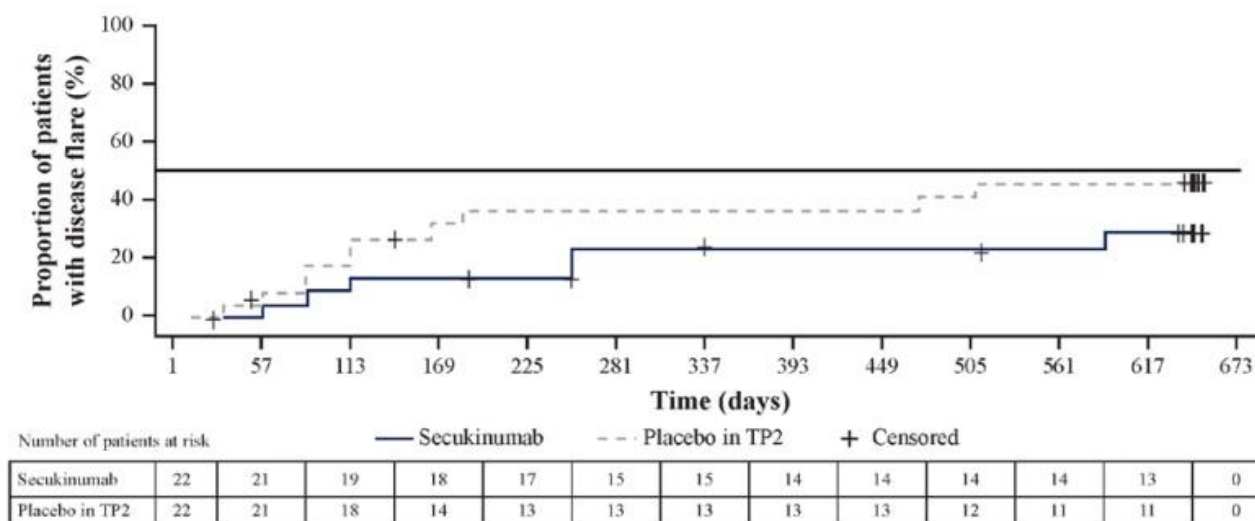
Oszacowane na podstawie metody Kaplana-Meiera prawdopodobieństwo pozostania wolnym od zaostrzeń choroby w populacji ogółem (ERA + MŁZS) po 1 roku wynosiło 76,7% (95% CI: 58,7; 87,6) w grupie leczonej SEK ± cDMARDs oraz 54,3% (95% CI: 37,1; 68,7) w grupie leczonej PLC ± cDMARDs.

W populacji ogółem (ERA + MŁZS) zastosowanie SEK ± cDMARDs pozwoliło na istotną statystycznie redukcję ryzyka zaostrzenia choroby w porównaniu z grupą leczoną PLC ± cDMARDs o 72% [HR=0,28 (95%CI: 0,13; 0,63); p<0,001]. W tożsamej populacji mediana czasu do wystąpienia zaostrzenia choroby wśród pacjentów stosujących SEK ± cDMARDs nie została osiągnięta, natomiast w grupie pacjentów leczonych PLC ± cDMARDs wyniosła 435 dni. Podczas fazy double-blind (TP2) u 10 pacjentów leczonych SEK ± cDMARDs wystąpiło zaostrzenie choroby. Natomiast w grupie otrzymującej PLC ± cDMARDs zaostrzenie choroby odnotowano u 21 pacjentów. Dane dotyczące czasu do wystąpienia zaostrzenia choroby w populacji ogółem (ERA + MŁZS) przedstawiono na poniższym wykresie.



Rysunek 2. Czas do wystąpienia zaostrzenia choroby w populacji ogółem (ERA + MŁZS) podczas fazy double-blind (TP2) (JUNIPERA)

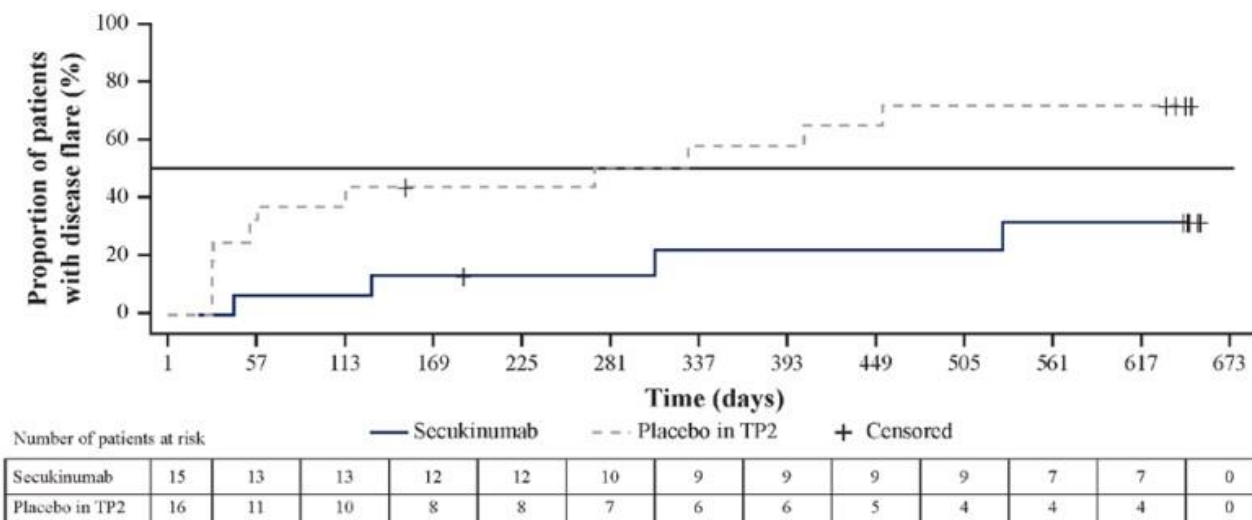
W populacji pacjentów z ERA zaobserwowano 55% redukcję ryzyka wystąpienia zapstrzenia choroby w grupie SEK ± cDMARDs vs PLC ± cDMARDs, przy czym nie odnotowano istotności statystycznej w tej populacji [HR=0,45 (0,16; 1,28); p=0,075]. Dane dotyczące czasu do wystąpienia zaostrzenia choroby w populacji ERA przedstawiono na poniższym wykresie.



Rysunek 3. Czas do wystąpienia zaostrzenia choroby w populacji ERA podczas fazy double-blind (TP2) (JUNIPERA)

W populacji pacjentów z MŁZS, u których stosowano SEK ± cDMARDs odnotowano istotną statystycznie redukcję ryzyka zaostrzenia choroby w porównaniu z grupą leczoną PLC ± cDMARDs o 85% [HR=0,15 (95% CI:

0,04; 0,57); $p < 0,001$]. Dane dotyczące czasu do wystąpienia zaostrzenia choroby w populacji MŁZS przedstawiono na poniższym wykresie.



Rysunek 4. Czas do wystąpienia zaostrzenia choroby w populacji MŁZS podczas fazy double-blind (TP2) (JUNIPERA)

Odpowiedź na leczenie wg kryteriów JIA ACR 30, 50, 70, 90 i 100

W badaniu JUNIPERA oceniano częstość występowania odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami Amerykańskiego Kolegium Reumatologiczne (ang. American College of Rheumatology, ACR).

Wyniki analizowanego punktu końcowego dot. odpowiedzi na leczenie wg kryteriów JIA ACR dla populacji ogółem (ERA + MŁZS) oraz dla populacji pacjentów z ERA i pacjentów z MŁZS przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 15. Odpowiedź na leczenie wg kryteriów JIA ACR podczas fazy double-blind (TP2) (JUNIPERA)

| Punkt końcowy | Interwencja | N | n (%) | OR (95% CI); wartość p* | NNT (95% CI)* |
|--------------------------------------|---------------|----|-----------|--|------------------|
| Populacja ogółem (ERA + MŁZS) | | | | | |
| JIA ACR 30 | SEK ± cDMARDs | 37 | 33 (89,2) | 4,47 (1,30; 15,41); p=0,018 | 5 (3; 20) |
| | PLC ± cDMARDs | 37 | 24 (64,9) | | |
| JIA ACR 50 | SEK ± cDMARDs | 37 | 29 (78,4) | 2,21 (0,79; 6,16); p=0,131 | - |
| | PLC ± cDMARDs | 37 | 23 (62,2) | | |
| JIA ACR 70 | SEK ± cDMARDs | 37 | 25 (67,6) | 2,73 (1,06; 7,05); p=0,037 | 5 (3; 58) |
| | PLC ± cDMARDs | 37 | 16 (43,2) | | |
| JIA ACR 90 | SEK ± cDMARDs | 37 | 19 (51,4) | 71,55 (0,62; 3,88); p=0,352 | - |
| | PLC ± cDMARDs | 37 | 15 (40,5) | | |
| JIA ACR 100 | SEK ± cDMARDs | 37 | 16 (43,2) | 1,25 (0,49; 3,17); p=0,636 | - |
| | PLC ± cDMARDs | 37 | 14 (37,8) | | |
| Populacja ERA | | | | | |
| JIA ACR 30 | SEK ± cDMARDs | 22 | 20 (90,9) | 4,67 (0,85; 25,75); p=0,077 | - |
| | PLC ± cDMARDs | 22 | 15 (68,2) | | |
| JIA ACR 50 | SEK ± cDMARDs | 22 | 18 (81,8) | 2,10 (0,51; 8,57); p=0,301 | - |
| | PLC ± cDMARDs | 22 | 15 (68,2) | | |
| JIA ACR 70 | SEK ± cDMARDs | 22 | 15 (68,2) | 1,79 (0,52; 6,10); p=0,355 | - |
| | PLC ± cDMARDs | 22 | 12 (54,5) | | |
| JIA ACR 90 | SEK ± cDMARDs | 22 | 10 (45,5) | 0,83 (0,25; 2,72); p=0,763 | - |
| | PLC ± cDMARDs | 22 | 11 (50,0) | | |
| JIA ACR 100 | SEK ± cDMARDs | 22 | 8 (36,4) | | - |

| | | | | | |
|-----------------------|---------------|----|------------|--------------------------------|---|
| | PLC ± cDMARDs | 22 | 10 (45,5) | 0,69 (0,20; 2,29); p=0,540 | |
| Populacja MŁZS | | | | | |
| JIA ACR 30 | SEK ± cDMARDs | 15 | 13* (86,7) | 3,90 (0,64; 23,6); p=0,138 | - |
| | PLC ± cDMARDs | 16 | 10* (62,5) | | |
| JIA ACR 50 | SEK ± cDMARDs | 15 | 11* (73,3) | 2,14 (0,47; 9,70); p=0,324 | - |
| | PLC ± cDMARDs | 16 | 9* (56,3) | | |
| JIA ACR 70 | SEK ± cDMARDs | 15 | 10* (66,7) | 4,40 (0,28; 19,85); p=0,054 | - |
| | PLC ± cDMARDs | 16 | 5* (31,3) | | |
| JIA ACR 90 | SEK ± cDMARDs | 15 | 9* (60,0) | 4,50 (0,97; 20,83); p=0,054 | - |
| | PLC ± cDMARDs | 16 | 4* (25,0) | | |
| JIA ACR 100 | SEK ± cDMARDs | 15 | 8* (53,3) | 3,43 (0,75; 15,67); p=0,112 | - |
| | PLC ± cDMARDs | 16 | 4* (25,0) | | |

NRI (ang. non responder imputation) - metodologia w ramach której brakujące wartości traktowano jako brak odpowiedzi.

N – liczba pacjentów; n - liczba zdarzeń

* Obliczenia Wnioskodawcy; ** Obliczenia własne Agencji

Istotną statystycznie różnicę dla populacji ogółem (ERA + MŁZS) między grupami na korzyść chorych stosujących SEK ± cDMARDs w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej PLC ± cDMARDs odnotowano dla parametrów JIA ACR 30 oraz JIA ACR 70. Uzyskane wyniki wyniosły odpowiednio OR=4,47 [(95% CI: 1,30; 15,41); p=0,018] dla parametru JIA ACR 30 oraz OR=2,73 [(95% CI: 1,06; 7,05); p=0,037] dla parametru JIA ACR 70. Dla pozostałych analizowanych parametrów w populacji ogółem (ERA + MŁZS) nie odnotowano różnic istotnych statystycznie.

Wnioskodawca zwraca uwagę na fakt, iż przedstawione dane oparte są o NRI (ang. non responder imputation), tj. metodologię w ramach której brakujące wartości traktowano jako brak odpowiedzi. Należy mieć na uwadze, że choć podejście NRI jest proste do wdrożenia i postrzegane jako konserwatywne, to w pewnych sytuacjach może powodować błędną ocenę efektu leczenia, poprzez znaczne zaniżenie skuteczności względem wartości rzeczywistych.

Status choroby nieaktywnej

Wyniki analizowanego punktu końcowego dot. statusu choroby nieaktywnej dla populacji ogółem (ERA + MŁZS) oraz dla populacji pacjentów z ERA i pacjentów z MŁZS przedstawiono w poniższej tabeli. Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie między porównywanymi grupami.

Tabela 16. Status choroby nieaktywnej podczas fazy double-blind (TP2) (JUNIPERA)

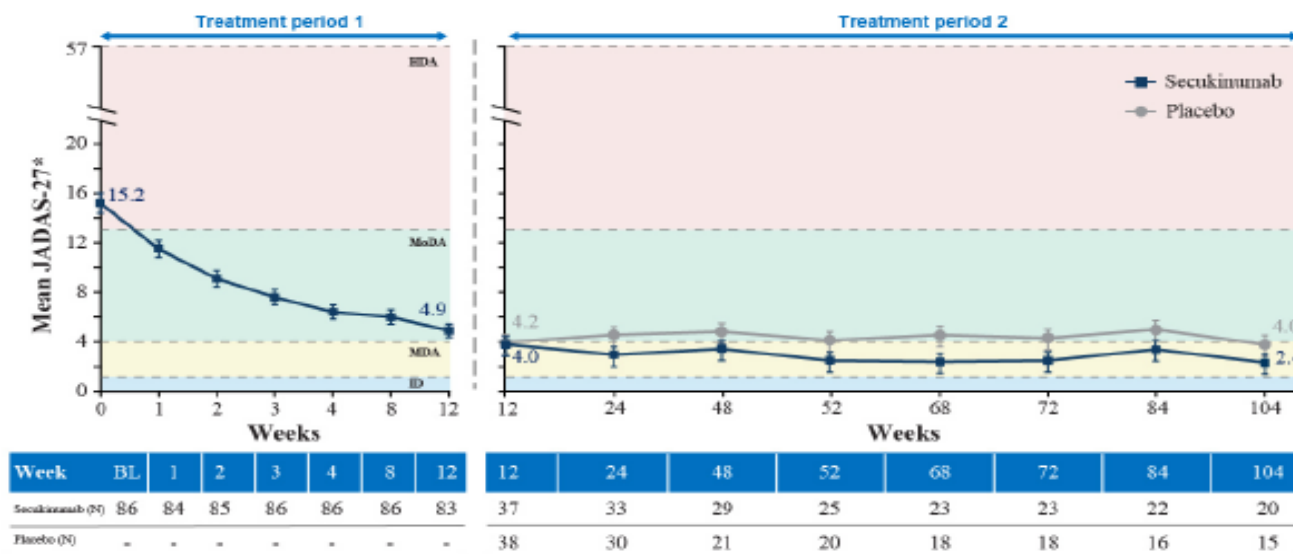
| Punkt końcowy | Interwencja | N | n (%) | OR (95% CI); wartość p* |
|--------------------------------------|---------------|----|-----------|--------------------------------|
| Populacja ogółem (ERA + MŁZS) | | | | |
| Choroba nieaktywna | SEK ± cDMARDs | 36 | 17 (47,2) | 1,47 (0,58; 3,73); p=0,418 |
| | PLC ± cDMARDs | 37 | 14 (37,8) | |
| Populacja ERA | | | | |
| Choroba nieaktywna | SEK ± cDMARDs | 22 | 11 (50,0) | 1,00 (0,31; 3,26); p=1,00 |
| | PLC ± cDMARDs | 22 | 11 (50,0) | |
| Populacja MŁZS | | | | |
| Choroba nieaktywna | SEK ± cDMARDs | 15 | 7 (46,7) | 3,79 (0,75; 19,04); p=0,106 |
| | PLC ± cDMARDs | 16 | 3 (18,8) | |

NRI (ang. non responder imputation) - metodologia w ramach której brakujące wartości traktowano jako brak odpowiedzi.

N – liczba pacjentów; n - liczba zdarzeń; * Obliczenia Wnioskodawcy

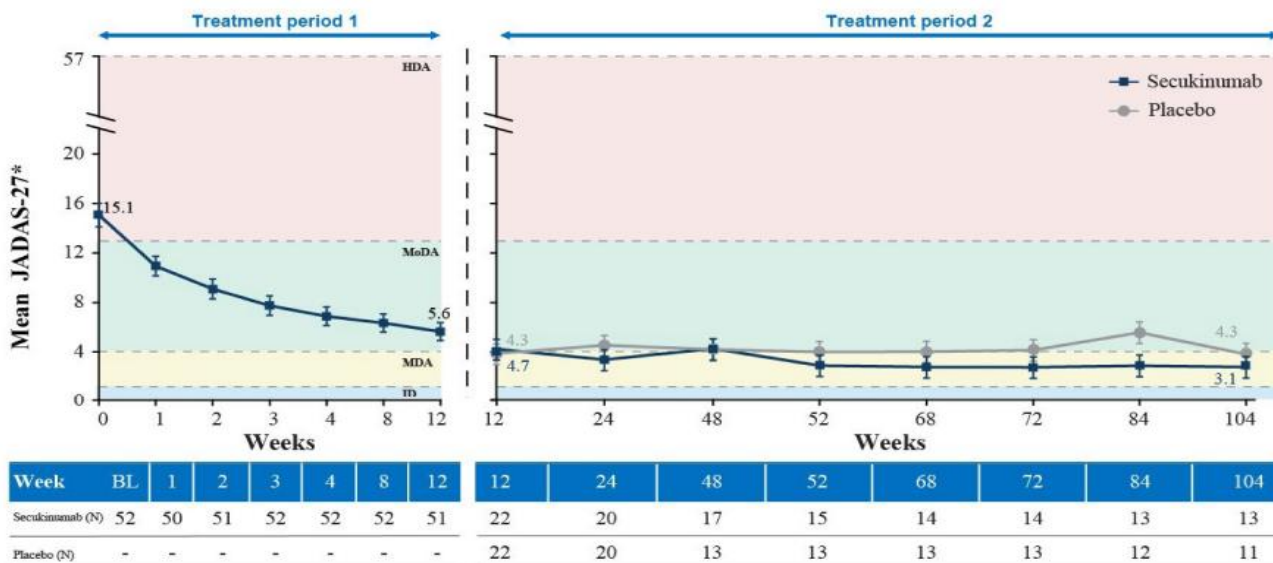
Ocena aktywności choroby w skali JADAS-27

Na poniższych wykresach przedstawiono dane dotyczące wyniku poprawy w skali JADAS-27 podczas I fazy (TP1) oraz II fazy (TP2) badania JUNIPERA dla populacji ogółem (ERA + MŁZS), dla populacji pacjentów z ERA oraz dla populacji pacjentów z MŁZS.

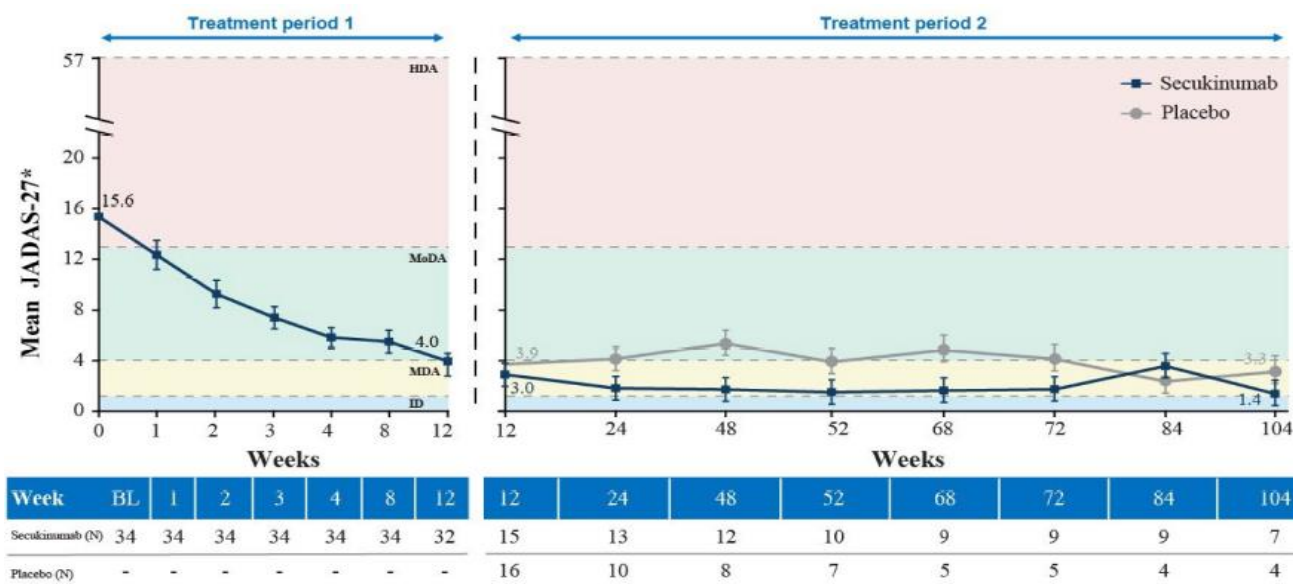


Rysunek 5. Poprawa w skali JADAS-27 w populacji ogółem (ERA + MŁZS) podczas I i II fazy (TP1, TP2) (JUNIPERA)

W populacji ogółem (ERA + MŁZS) zastosowanie SEK podczas 12 tygodniowej I fazy (open-label, TP1) przyczyniło się do redukcji wskaźnika JADAS-27 osiągając umiarkowaną aktywność choroby, a następnie osiągając minimalną aktywność choroby zarówno w grupie leczonej SEK ± cDMARDs, jak i w grupie leczonej PLC ± cDMARDs podczas II fazy (double-blind, TP2).



Rysunek 6. Poprawa w skali JADAS-27 w populacji pacjentów z ERA podczas I i II fazy (TP1, TP2) (JUNIPERA)



Rysunek 7. Poprawa w skali JADAS-27 w populacji pacjentów z MŁZS podczas I i II fazy (TP1, TP2) (JUNIPERA)

W populacji pacjentów z ERA oraz w populacji pacjentów z MŁZS podczas 12 tygodniowej I fazy (open-label, TP1), podczas której wszyscy pacjenci otrzymywali SEK wskaźnik JADAS-27 osiągnął umiarkowaną i minimalną aktywność choroby. Podczas II fazy (double-blind, TP2) u pacjentów z ERA leczonych SEK ± cDMARDs osiągnięto minimalną aktywność choroby, u pacjentów z MŁZS w grupie leczonej SEK ± cDMARDs osiągnięto status choroby nieaktywnej. Natomiast w przypadku grupy pacjentów leczonych PLC ± cDMARDs osiągnięto umiarkowaną i minimalną aktywność choroby odpowiednio w populacji pacjentów z ERA oraz MŁZS.

Ustąpienie zapalenia przyczepów ścięgnistych

Wyniki analizowanego punktu końcowego dot. ustąpienia zapalenia przyczepów ścięgnistych dla populacji ogółem (ERA + MŁZS) oraz dla populacji pacjentów z ERA i pacjentów z MŁZS przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 17. Ustąpienie zapalenia przyczepów ścięgnistych podczas fazy double-blind (TP2) (JUNIPERA)

| Punkt końcowy | Interwencja | N | n (%) | OR (95% CI); wartość p | NNT (95% CI) |
|--|---------------|----|-----------|---|--------------|
| Populacja ogółem (ERA + MŁZS) | | | | | |
| Ustąpienie zapalenia przyczepów ścięgnistych | SEK ± cDMARDs | 31 | 14 (45,2) | 0,94 (0,34; 2,58); p=0,906* | - |
| | PLC ± cDMARDs | 30 | 14 (46,7) | | |
| Populacja ERA | | | | | |
| Ustąpienie zapalenia przyczepów ścięgnistych | SEK ± cDMARDs | - | - (72,7) | Brak możliwości przeprowadzenia obliczeń statystycznych | - |
| | PLC ± cDMARDs | - | - (77,3) | | |
| Populacja MŁZS | | | | | |
| Ustąpienie zapalenia przyczepów ścięgnistych | SEK ± cDMARDs | - | - (66,7) | Brak możliwości przeprowadzenia obliczeń statystycznych | - |
| | PLC ± cDMARDs | - | - (50,0) | | |

N – liczba pacjentów; n- liczba zdarzeń;

* Obliczenia Wnioskodawcy; ** Obliczenia własne Agencji

W populacji ogółem (ERA + MŁZS) jak i w przypadku pacjentów z ERA oraz pacjentów z MŁZS nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy badanymi grupami w ocenie punktu końcowego dotyczącego ustąpienia zapalenia przyczepów ścięgnistych.

Ustąpienie zapalenia palców

Wyniki analizowanego punktu końcowego dot. ustąpienia zapalenia palców dla populacji ogółem (ERA + MŁZS) oraz dla populacji pacjentów z ERA i pacjentów z MŁZS przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 18. Ustąpienie zapalenia palców podczas fazy double-blind (TP2) (JUNIPERA)

| Punkt końcowy | Interwencja | N | n (%) | OR (95% CI); wartość p | NNT (95% CI) |
|--------------------------------------|---------------|----|----------|---|--------------|
| Populacja ogółem (ERA + MŁZS) | | | | | |
| Ustąpienie zapalenia palców | SEK ± cDMARDs | 12 | 3 (25,0) | 1,17 (0,15; 9,01); p=0,882* | - |
| | PLC ± cDMARDs | 9 | 2 (22,2) | | |
| Populacja ERA | | | | | |
| Ustąpienie zapalenia palców | SEK ± cDMARDs | - | - (86,4) | Brak możliwości przeprowadzenia obliczeń statystycznych | - |
| | PLC ± cDMARDs | - | - (95,5) | | |
| Populacja MŁZS | | | | | |
| Ustąpienie zapalenia palców | SEK ± cDMARDs | - | - (93,3) | Brak możliwości przeprowadzenia obliczeń statystycznych | - |
| | PLC ± cDMARDs | - | - (62,5) | | |

N – liczba pacjentów; n- liczba zdarzeń;

* Obliczenia Wnioskodawcy; ** Obliczenia własne Agencji

W populacji ogółem (ERA + MŁZS) jak i w przypadku pacjentów z ERA oraz pacjentów z MŁZS nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy badanymi grupami w ocenie punktu końcowego dotyczącego ustąpienia zapalenia palców.

Wyniki skuteczności klinicznej na podstawie abstraktów (Brunner 2021, Ruperto 2021, Ruperto 2022)Ocena aktywności choroby w skali JADAS-27

W populacji ogółem (ERA + MŁZS) nie odnotowano różnic pomiędzy badanymi grupami w ocenie aktywności choroby w skali JADAS-27.

Tabela 19. Ocena aktywności choroby w skali JADAS-27 podczas II fazy (TP2) [Brunner 2021, Ruperto 2022]

| Punkt końcowy | Badanie (źródło) | Interwencja | N | Średnia zmiana (SD) | MD (95% CI); wartość p* |
|--------------------------------------|-------------------------------------|---------------|----|---------------------|---------------------------------|
| Populacja ogółem (ERA + MŁZS) | | | | | |
| JADAS-27 | JUNIPERA (abstrakt Brunner 2021) | SEK ± cDMARDs | 37 | -13,3 (8,0) | -0,40 (-3,59; 2,79); p=0,806 |
| | | PLC ± cDMARDs | 38 | -12,9 (5,9) | |
| Populacja ERA | | | | | |
| JADAS-27 | JUNIPERA (abstrakt Ruperto 2022) | SEK ± cDMARDs | 22 | -11,0 (8,9) | -3,40 (-8,66; 1,86); p=0,205 |
| | | PLC ± cDMARDs | 22 | -7,6 (8,9) | |

N – liczba pacjentów; * Obliczenia Wnioskodawcy

Liczba przyczepów ścięgniętych objętych zapaleniem

W populacji ogółem (ERA + MŁZS) nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między grupami w odniesieniu do zmiany liczby przyczepów ścięgniętych objętych zapaleniem.

Natomiast w populacji pacjentów z ERA w II fazie leczenia (TP2) średnia zmiana liczby przyczepów ścięgniętych objętych zapaleniem w stosunku do wartości wyjściowych wynosiła -2,5 w grupie SEK ± cDMARDs oraz 1,3 w grupie PLC ± cDMARDs. Obliczona na podstawie powyższych danych różnica średniej zmiany liczby przyczepów ścięgniętych objętych zapaleniem względem wartości wyjściowych dla porównania SEK ± cDMARDs vs PLC ± cDMARDs wynosi -1,20 [(95% CI: -2,36; -0,04); p=0,042] i jest istotna statystycznie na korzyść ocenianej interwencji. Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 20. Liczba przyczepów ścięgnistych objętych zapaleniem podczas II fazy (TP2) [Brunner 2021, Ruperto 2021, Ruperto 2022]

| Punkt końcowy | Badanie (źródło) | Interwencja | N | Średnia zmiana (SD) | MD (95% CI); wartość p* |
|--|-------------------------------------|---------------|----|---------------------|--|
| Populacja ogółem (ERA + MŁZS) | | | | | |
| Liczba przyczepów ścięgnistych objętych zapaleniem | JUNIPERA (abstrakt Brunner 2021) | SEK ± cDMARDs | 37 | -2,1 (2,0) | -0,20 (-0,95; 0,55); p=0,601 |
| | | PLC ± cDMARDs | 38 | -1,9 (1,2) | |
| | JUNIPERA (abstrakt Ruperto 2021) | SEK ± cDMARDs | 37 | -2,1 (2,0) | -0,20 (-0,95; 0,55); p=0,602 |
| | | PLC ± cDMARDs | 37 | -1,9 (1,2) | |
| Populacja ERA | | | | | |
| Liczba przyczepów ścięgnistych objętych zapaleniem | JUNIPERA (abstrakt Ruperto 2022) | SEK ± cDMARDs | 22 | -2,5 (2,1) | -1,20 (-2,36; -0,04); p=0,042 |
| | | PLC ± cDMARDs | 22 | -1,3 (1,8) | |

N – liczba pacjentów; * Obliczenia Wnioskodawcy

Liczba palców objętych stanem zapalnym

Dla punktu końcowego dotyczącego liczby palców objętych stanem zapalnym w populacji pacjentów z ERA nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy między analizowanymi grupami.

Tabela 21. Liczba palców objętych stanem zapalnym podczas II fazy (TP2) [Ruperto 2022]

| Punkt końcowy | Badanie (źródło) | Interwencja | N | Średnia zmiana (SD) | MD (95% CI); wartość p* |
|--|-------------------------------------|---------------|----|---------------------|---------------------------------|
| Populacja ERA | | | | | |
| Liczba palców objętych stanem zapalnym | JUNIPERA (abstrakt Ruperto 2022) | SEK ± cDMARDs | 22 | -0,2 (1,0) | -0,10 (-0,55; 0,35); p=0,663 |
| | | PLC ± cDMARDs | 22 | -0,1 (0,4) | |

N – liczba pacjentów; * Obliczenia Wnioskodawcy

Liczba stawów zaatakowanych czynną chorobą

Dla punktu końcowego dotyczącego liczby zaatakowanych czynną chorobą stawów w populacji pacjentów z ERA nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy między analizowanymi grupami.

Tabela 22. Liczba stawów zaatakowanych czynną chorobą podczas II fazy (TP2) [Brunner 2021]

| Punkt końcowy | Badanie (źródło) | Interwencja | N | Średnia zmiana (SD) | MD (95% CI); wartość p* |
|--|-------------------------------------|---------------|----|---------------------|---------------------------------|
| Populacja ERA | | | | | |
| Liczba stawów zaatakowanych czynną chorobą | JUNIPERA (abstrakt Brunner 2021) | SEK ± cDMARDs | 37 | -6,8 (5,3) | -1,30 (-3,30; 0,70); p=0,204 |
| | | PLC ± cDMARDs | 38 | -5,5 (3,3) | |

N – liczba pacjentów; * Obliczenia Wnioskodawcy

Punkty końcowe analizowane w populacji pacjentów z ERACzęstość ustępowania objawów

W populacji pacjentów z ERA analizowano częstość ustępowania osiowych i/lub obwodowych objawów, które obecne były na początku badania. Dane zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 23. Częstość ustępowania objawów podczas II fazy (TP2) [Ruperto 2022]

| Punkt końcowy | Badanie (źródło) | Interwencja | N | n (%) | OR (95% CI); wartość p* | NNT* (95% CI) |
|--|-------------------------------------|---------------|----|-----------|-------------------------------|------------------|
| Populacja ERA | | | | | | |
| Całkowite ustąpienie zapalenia przyczepów ścięgnistych | JUNIPERA (abstrakt Ruperto 2022) | SEK ± cDMARDs | 14 | 11 (78,6) | 0,73 (0,12; 4,35); p=0,733 | - |
| | | PLC ± cDMARDs | 18 | 15 (83,3) | | |

| | | | | | | |
|---|-------------------------------------|---------------|----|-----------|---|-----------------|
| Całkowite ustąpienie zapalenia palców | JUNIPERA (abstrakt Ruperto 2022) | SEK ± cDMARDs | 3 | 2 (66,7) | Brak możliwości przeprowadzenia obliczeń statystycznych | |
| | | PLC ± cDMARDs | 0 | 0 | | |
| Test Schöbera | JUNIPERA (abstrakt Ruperto 2022) | SEK ± cDMARDs | 22 | 22 (100) | Brak możliwości przeprowadzenia obliczeń statystycznych | |
| | | PLC ± cDMARDs | 22 | 22 (100) | | |
| Zapalny ból pleców | JUNIPERA (abstrakt Ruperto 2022) | SEK ± cDMARDs | 22 | 22 (100) | 45,00 (2,43; 833,74); p=0,011** | 2 (2; 4) |
| | | PLC ± cDMARDs | 22 | 11 (50) | | |
| Kliniczne zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych | JUNIPERA (abstrakt Ruperto 2022) | SEK ± cDMARDs | 22 | 22 (100) | 45,00 (2,43; 833,74); p=0,011** | 2 (2; 4) |
| | | PLC ± cDMARDs | 22 | 11 (50) | | |
| Test Fabera | JUNIPERA (abstrakt Ruperto 2022) | SEK ± cDMARDs | 22 | 22 (100) | 10,95 (0,55; 216,77); p=0,116 | - |
| | | PLC ± cDMARDs | 22 | 18 (83,3) | | |

N – liczba pacjentów; n- liczba zdarzeń; * Obliczenia Wnioskodawcy.

**Wg oszacowań analityków agencji RR=2 (95% CI: 1,32; 3,04), p=0,001. Brak możliwości szacowania OR metodą Mantela-Haenszla.

Analiza przeprowadzona w oparciu o dane z badania JUNIPERA wykazała statystycznie istotne różnice na korzyść ocenianej interwencji w przypadku ustąpienia zapalnego bólu pleców oraz ustąpienia klinicznego zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych. W przypadku pozostałych punktów końcowych nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami.

Pozostałe analizowane punkty końcowe

Do pozostałych analizowanych punktów końcowych w populacji pacjentów z ERA należą wskaźnik JSpADA, ocena stopnia upośledzenia sprawności fizycznej według CHAQ oraz wskaźnik CRP. Wyniki dotyczące wymienionych punktów końcowych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 24. Pozostałe analizowane punkty końcowe podczas II fazy (TP2) [Ruperto 2022]

| Punkt końcowy | Badanie (źródło) | Interwencja | N | Średnia zmiana (SD) | MD (95% CI); wartość p* |
|--|-------------------------------------|---------------|----|---------------------|-----------------------------------|
| Populacja ERA | | | | | |
| Wskaźnik JSpADA | JUNIPERA (abstrakt Ruperto 2022) | SEK ± cDMARDs | 22 | -2,7 (1,7) | -0,40 (-1,53; 0,73); p=0,487 |
| | | PLC ± cDMARDs | 22 | -2,3 (2,1) | |
| Ocena stopnia upośledzenia sprawności fizycznej według CHAQ | JUNIPERA (abstrakt Ruperto 2022) | SEK ± cDMARDs | 22 | -0,6 (0,7) | -0,20 (-0,56; 0,16); p=0,275 |
| | | PLC ± cDMARDs | 22 | -0,4 (0,5) | |
| Wskaźnik CRP** | JUNIPERA (abstrakt Ruperto 2022) | SEK ± cDMARDs | 22 | -5,8 (38,3) | -5,80 (-27,74; 16,14); p=0,604 |
| | | PLC ± cDMARDs | 22 | 0 (35,9) | |

N – liczba pacjentów; * Obliczenia Wnioskodawcy; ** Mediana (SD)

Obliczone różnice zmian pomiędzy grupami SEK ± cDMARDs vs PLC ± cDMARDs dla wskaźnika JSpADA, oceny stopnia upośledzenia sprawności fizycznej według CHAQ oraz wskaźnika CRP w II fazie leczenia (TP2) nie osiągnęły istotności statystycznej.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Wyniki dot. bezpieczeństwa z badania JUNIPERA (Brunner 2023)

Ekspozycja analizowanego w badaniu JUNIPERA profilu bezpieczeństwa wyniosła 141,5 pacjento-lat (SEK: 71,3 pacjento-lat, PLC podczas II fazy double-blind: 70,2 pacjento-lat).

Ocenę profilu bezpieczeństwa w badaniu JUNIPERA przeprowadzono dla populacji ogółem (ERA + MŁZS). W poniższej tabeli przedstawiono dane dla II fazy (double-blind, TP2) trwającej od 12 do 104 tygodnia.

Tabela 25. Ocena profilu bezpieczeństwa dla populacji ogółem (ERA + MŁZS) podczas TP2 (JUNIPERA)

| Punkt końcowy | Interwencja | N | n (%) |
|---|---------------|----|-----------|
| Populacja ogółem (ERA + MŁZS) | | | |
| Zdarzenia niepożądane ogółem (AEs) (PT) | SEK ± cDMARDs | 37 | 34 (91,9) |
| | PLC ± cDMARDs | 38 | 29 (76,3) |
| Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs) (PT) | SEK ± cDMARDs | 37 | 5 (13,5) |
| | PLC ± cDMARDs | 38 | 0 |
| Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia | SEK ± cDMARDs | 37 | 2 (5,4) |
| | PLC ± cDMARDs | 38 | 5 (13,2) |
| Zgony | SEK ± cDMARDs | 37 | 0 |
| | PLC ± cDMARDs | 38 | 0 |
| Najczęściej występujące TEAEs według podziału PT (ang. Preferred Term) | | | |
| Zapalenie nosogardzieli | SEK ± cDMARDs | 37 | 14 (37,8) |
| | PLC ± cDMARDs | 38 | 6 (15,8) |
| Nudności | SEK ± cDMARDs | 37 | 7 (18,9) |
| | PLC ± cDMARDs | 38 | 3 (7,9) |
| Zakażenie górnych dróg oddechowych | SEK ± cDMARDs | 37 | 6 (16,2) |
| | PLC ± cDMARDs | 38 | 6 (15,8) |
| Biegunka | SEK ± cDMARDs | 37 | 9 (24,3) |
| | PLC ± cDMARDs | 38 | 2 (5,3) |
| Kaszel | SEK ± cDMARDs | 37 | 7 (18,9) |
| | PLC ± cDMARDs | 38 | 4 (10,5) |
| Ból stawów | SEK ± cDMARDs | 37 | 6 (16,2) |
| | PLC ± cDMARDs | 38 | 3 (7,9) |
| Ból jamy ustnej i gardła | SEK ± cDMARDs | 37 | 4 (10,8) |
| | PLC ± cDMARDs | 38 | 2 (5,3) |
| Ból głowy | SEK ± cDMARDs | 37 | 3 (8,1) |
| | PLC ± cDMARDs | 38 | 3 (7,9) |
| Ból gardła | SEK ± cDMARDs | 37 | 6 (16,2) |
| | PLC ± cDMARDs | 38 | 2 (5,3) |

N – liczba pacjentów; n- liczba zdarzeń

U 1 pacjenta z ERA zarejestrowano w wywiadzie zapalenie błony naczyniowej oka, której nie odnotowano w trakcie trwania badania. U 2 16-letnich pacjentów z ERA odnotowano ostre zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej oka o nasileniu łagodnym bądź umiarkowanym, które nie zostało uznane przez badacza za związane z zastosowanym leczeniem i ustąpiło po zastosowaniu terapii miejscowej. W związku z czym dawka badanego leku pozostała niezmienną, a obaj pacjenci ukończyli badanie.

U 1 pacjenta z MŁZS w grupie otrzymującej SEK podczas trwania badania zdiagnozowano chorobę Leśniowskiego-Crohna. W rodzinie nie stwierdzono przypadków nieswoistego zapalenia jelit. U pacjenta wystąpiło zaostrzenie choroby, z tego powodu leczenie zostało przerwane w 127 dniu. Pacjent został włączony

do okresu post-treatment follow-up. W trakcie trwania badania nie odnotowano przypadków zakażeń mykobakteryjnych, reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B, nowotworów złośliwych oraz zgonów. Wyłącznie u 1 pacjenta odnotowano wystąpienie reakcji w miejscu wstrzyknięcia.

Wyniki dot. bezpieczeństwa z pozostałych źródeł

Analizę profilu bezpieczeństwa przeprowadzono w oparciu o ocenę istotnych klinicznie punktów końcowych takich jak: zgony, utrata pacjentów z badania ogółem oraz z powodu: zdarzeń niepożądanych oraz braku skuteczności leczenia, ciężkie zdarzenia niepożądane, poszczególne zdarzenia niepożądane według podziału PT (ang. *Preferred Term*) występujące u >5% pacjentów oraz poszczególne ciężkie zdarzenia niepożądane według kategorii SOC (ang. *System Organ Class*).

Analiza bezpieczeństwa została przeprowadzona dla populacji pacjentów safety set (wszyscy włączeni pacjenci, którzy otrzymali analizowane leczenie). Analiza ITT została zachowana. Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono dla populacji pacjentów ogółem (ERA + MŁZS).

W przypadku SEK dane przedstawiono zbiorczo dla fazy wstępnej open-label (12 tyg., TP2), podczas której wszyscy pacjenci otrzymywali SEK, dla fazy double-blind (12-104 tyg., TP2) oraz dla ostatniej fazy open label (TP3). W przypadku PLC przedstawiono wyniki dla II fazy (także dla trzech faz badania³). Wnioskodawca odstąpił od przeprowadzenia analizy statystycznej w zakresie oceny bezpieczeństwa dla porównania SEK z PLC, ze względu na różne czasy ekspozycji dla tych grup.

Ekspozycja prezentowanego profilu bezpieczeństwa dla sekukinumabu wyniosła 141,5 pacjento-lat (601,0 ± 232,67 dni). Wyniki z zakresu analizy bezpieczeństwa w populacji ogółem (ERA + MŁZS) w oparciu o jedną randomizowaną próbę kliniczną JUNIPERA przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 26. Ocena profilu bezpieczeństwa badania JUNIPERA (EMA, ClinicalTrials.gov)

| Punkt końcowy | Badanie (źródło) | Interwencja | N | n (%) |
|---|----------------------------------|---------------|----------|-----------|
| Populacja ogółem (ERA + MŁZS) | | | | |
| Zdarzenia niepożądane ogółem (AEs) | JUNIPERA (EMA) | SEK ± cDMARDs | 48 | 44 (91,7) |
| | | PLC ± cDMARDs | 38 | 35 (92,1) |
| Zgony | | SEK ± cDMARDs | 48 | 0 |
| | | PLC ± cDMARDs | 38 | 0 |
| Poważne zdarzenia niepożądane | | SEK ± cDMARDs | 48 | 7 (14,6) |
| | | PLC ± cDMARDs | 38 | 4 (10,5) |
| Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane (>5%) według podziału PT (ang. <i>Preferred Term</i>) | | | | |
| Zapalenie nosogardzieli | JUNIPERA (ClinicalTrials.gov) | SEK ± cDMARDs | 48 | 16 (33,3) |
| | | PLC ± cDMARDs | 38 | 11 (28,9) |
| Biegunka | | SEK ± cDMARDs | 48 | 11 (22,9) |
| | | PLC ± cDMARDs | 38 | 6 (15,8) |
| Nudności | | SEK ± cDMARDs | 48 | 11 (22,9) |
| | | PLC ± cDMARDs | 38 | 8 (21,1) |
| Zakażenie górnych dróg oddechowych | | SEK ± cDMARDs | 48 | 10 (20,8) |
| | | PLC ± cDMARDs | 38 | 9 (23,7) |
| Ból stawów | | SEK ± cDMARDs | 48 | 8 (16,7) |
| | | PLC ± cDMARDs | 38 | 4 (10,5) |
| Kaszel | | SEK ± cDMARDs | 48 | 8 (16,7) |
| | | PLC ± cDMARDs | 38 | 5 (13,2) |
| Ból jamy ustnej i gardła | SEK ± cDMARDs | 48 | 7 (14,6) | |
| | PLC ± cDMARDs | 38 | 5 (13,2) | |
| Ból głowy | SEK ± cDMARDs | 48 | 6 (12,5) | |

³ Includes all participants who received placebo, i.e. were randomized to Placebo in TP2. In this arm, AEs are reported for all three treatment periods (TP1, TP2 and TP3) combined, i.e. also including AEs that occurred when treated with AIN457 in TP1 or TP3. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT03031782?view=results> [dostęp: 08.03.2023 r.]

| | | | | | |
|--|---|----------------------------------|---------------|----------|----------|
| | | | PLC ± cDMARDs | 38 | 6 (15,8) |
| Ból gardła | | | SEK ± cDMARDs | 48 | 6 (12,5) |
| | | | PLC ± cDMARDs | 38 | 3 (7,9) |
| Gorączka | | | SEK ± cDMARDs | 48 | 6 (12,5) |
| | | | PLC ± cDMARDs | 38 | 6 (15,8) |
| Wymioty | | | SEK ± cDMARDs | 48 | 5 (10,4) |
| | | | PLC ± cDMARDs | 38 | 4 (10,5) |
| Poszczególne ciężkie zdarzenia niepożądane według podziału SOC (ang. <i>System Organ Class</i>) | | | | | |
| Zaburzenia żołądkowo-jelitowe | Choroba Crohna | JUNIPERA (ClinicalTrials.gov) | SEK ± cDMARDs | 48 | 1 (2,08) |
| | | | PLC ± cDMARDs | 38 | 0 (0) |
| Zatrucie pokarmowe | | | SEK ± cDMARDs | 48 | 1 (2,08) |
| | | | PLC ± cDMARDs | 38 | 0 (0) |
| Infekcje i zakażenia | Ostre zapalenie zatok | | SEK ± cDMARDs | 48 | 0 (0) |
| | Zapalenie wyrostka robaczkowego | | PLC ± cDMARDs | 38 | 1 (2,63) |
| | | | SEK ± cDMARDs | 48 | 1 (2,08) |
| | Zapalenie mieszków włosowych | | PLC ± cDMARDs | 38 | 0 (0) |
| | | | SEK ± cDMARDs | 48 | 1 (2,08) |
| | Torbiel włosowa | | PLC ± cDMARDs | 38 | 0 (0) |
| | | | SEK ± cDMARDs | 48 | 1 (2,08) |
| | Zapalenie płuc | | PLC ± cDMARDs | 38 | 1 (2,63) |
| SEK ± cDMARDs | | | 48 | 0 (0) | |
| Infekcja rany pooperacyjnej | PLC ± cDMARDs | | 38 | 1 (2,63) | |
| | SEK ± cDMARDs | | 48 | 0 (0) | |
| Zapalenie migdałków | PLC ± cDMARDs | | 38 | 1 (2,63) | |
| | SEK ± cDMARDs | | 48 | 0 (0) | |
| Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne | Uraz jamy brzusznej | | SEK ± cDMARDs | 48 | 1 (2,08) |
| | | | PLC ± cDMARDs | 38 | 0 (0) |
| Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej | Młodzieńcze łuszczykowe zapalenie stawów | | SEK ± cDMARDs | 48 | 0 (0) |
| | | PLC ± cDMARDs | 38 | 1 (2,63) | |
| Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) | Perlak | SEK ± cDMARDs | 48 | 1 (2,08) | |
| | | PLC ± cDMARDs | 38 | 0 (0) | |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | Przerost migdałka gardłowego | SEK ± cDMARDs | 48 | 0 (0) | |
| | | PLC ± cDMARDs | 38 | 1 (2,63) | |

N – liczba pacjentów; n- liczba zdarzeń

Podczas trwania badania JUNIPERA nie odnotowano żadnego przypadku zgonu. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych przez cały okres leczenia SEK wynosiła odpowiednio 91,7% oraz 14,6%. Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych podczas stosowania SEK przez cały okres leczenia należały: zapalenie nosogardzieli (33,3%), biegunka (22,9%), nudności (22,9%) oraz zakażenia górnych dróg oddechowych (20,8%).

W przypadku grupy chorych otrzymujących PLC podczas II fazy częstość występowania zdarzeń niepożądanych oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych wynosiła odpowiednio 92,1% oraz 10,5%. Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych podczas stosowania placebo w trakcie II fazy (TP2) należały: zapalenie nosogardzieli (28,9%), nudności (21,1%), zakażenia górnych dróg oddechowych (23,7%) oraz biegunka (15,8%).

Różnice w częstości występowania zdarzeń niepożądanych między grupą leczoną SEK, a grupą PLC były niewielkie i nie uznano ich za klinicznie znaczące. Częstość występowania poszczególnych ciężkich zdarzeń niepożądanych była niska zarówno w grupie leczonej SEK, jak i w grupie otrzymującej PLC.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Wnioskodawca w ramach dodatkowej oceny efektywności praktycznej przedstawił dane dla produktu leczniczego Cosentyx pochodzące z retrospektywnego przeglądu kart pacjentów z badania Baer 2022.

Badanie Baer 2022 to jednoośrodkowy, retrospektywny przegląd 17 kart pacjentów z ERA leczonych SEK do dnia 15 marca 2019 r. W badaniu większy odsetek dzieci stanowiły dziewczynki (77%). Średni wiek pacjenta w momencie rozpoznania choroby wynosił 12,3 lat (SD=4,2; mediana 11,9), a średni wiek w momencie rozpoczęcia leczenia SEK wynosił 19,5 lat (SD=4,9; zakres 13-34 lat; mediana 18,2). Z kolei średni czas trwania choroby w momencie rozpoczęcia leczenia SEK wynosił 6,3 lat (SD=3,3; zakres 2-12 lat). Kryteria włączenia do badania dot. rozpoznania młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych (ERA) oraz braku lub częściowej odpowiedzi na leczenie inhibitorami TNF.

U zakwalifikowanych do badania pacjentów przed rozpoczęciem leczenia SEK średnia liczba wcześniej stosowanych konwencjonalnych cDMARDs oraz biologicznych cDMARDs wynosiła odpowiednio 1,8 (SD=1,0) oraz 1,9 (SD=1,0). Metotreksat stosowany był wyłącznie w leczeniu zapalenia stawów obwodowych i zapalenia przyczepów ścięgniastych oraz zgodnie z rekomendacjami, nie był stosowany w przypadku zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych. W momencie rozpoczęcia leczenia SEK 13 pacjentów przyjmowało NLPZ, a 8 pacjentów przyjmowało metotreksat. W trakcie trwania badania wszyscy pacjenci otrzymywali NLPZ. Przed przejściem na terapię SEK leczenie pierwszej linii z zastosowaniem inhibitorów TNF obejmowało etanercept (11 pacjentów), adalimumab (4 pacjentów) i golimumab (2 pacjentów). Drugą linię leczenia inhibitorami TNF zastosowano u 10 pacjentów, natomiast trzecią linię leczenia inhibitorami TNF u 6 pacjentów. Na początku leczenia SEK podawano w dawce 150 mg (n=13, 76,5%) i w dawce 300 mg (n=4, 23,5%). Dawkę 150 mg zwiększono u 11 pacjentów po linii bazowej. Pacjenci zmieniali leczenie na SEK z powodu nieskutecznego leczenia inhibitorami TNF (n=15 pacjentów, 88,2%) oraz w wyniku zdarzeń niepożądanych (n=2 pacjentów, 11,8%). Szczegółowa charakterystyka retrospektywnego badania Baer 2022 została przedstawiona w rozdziale 11.3 AKL Wnioskodawcy.

Skuteczność

W badaniu Baer 2022 analizowano punkty końcowe takie jak: wskaźnik jspADA, aktywność choroby w skali JADAS-10, ogólna ocena aktywności choroby dokonana przez lekarza, ocena jakości życia za pomocą kwestionariusza CHAQ oraz zmniejszenie zajęcia stawów krzyżowo-biodrowych. Okres obserwacji wynosił 24 miesiące. W poniższej tabeli zamieszczono dane dotyczące skuteczności praktycznej oceniane w analizowanym badaniu.

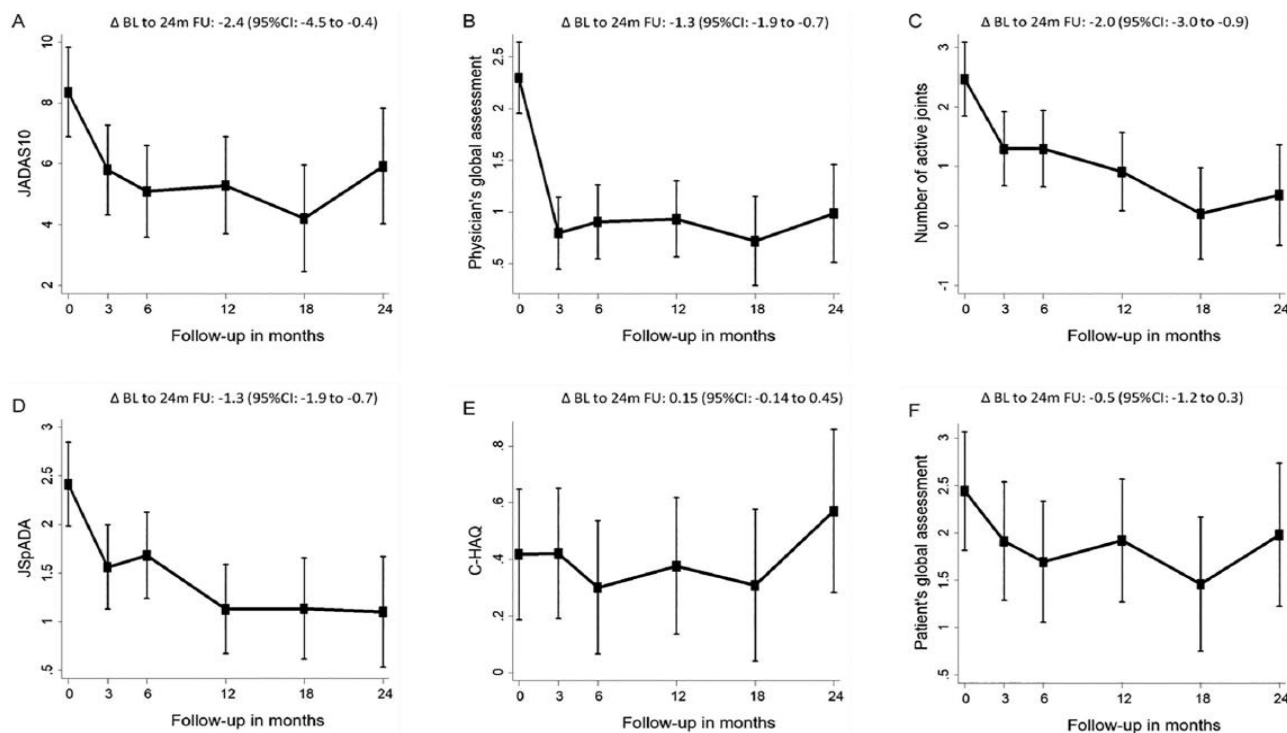
Tabela 27. Analizowane punkty końcowe z zakresu skuteczności klinicznej (Baer 2022)

| Punkt końcowy | Okres obserwacji | Interwencja | N | Średnia zmiana (95% CI); wartość p* | |
|--|------------------|---------------|----|-------------------------------------|----------------------------|
| Wskaźnik jspADA | 24 msc. | SEK ± cDMARDs | 17 | -1,3 (-1,9; -0,7); p<0,001 | |
| JADAS-10 | 24 msc. | SEK ± cDMARDs | 17 | -2,4 (-4,5; -0,4); p=0,021 | |
| Ogólna ocena aktywności choroby dokonana przez lekarza | 24 msc. | SEK ± cDMARDs | 17 | -0,5 (-1,2; 0,3); p=0,207 | |
| Ocena jakości życia za pomocą skali CHAQ | 24 msc. | SEK ± cDMARDs | 17 | 0,15 (-0,14; 0,45); p=0,306 | |
| Punkt końcowy | Okres obserwacji | Interwencja | N | n (%) | OR (95% CI); wartość p* |
| Zmniejszenie zajęcia stawów krzyżowo-biodrowych | wyjściowo | SEK ± cDMARDs | 17 | 9 (53) | 0,11 (0,01; 1,37); p=0,081 |
| | 24 msc. | | 9 | 3 (33) | |

N – liczba pacjentów; * Wartości przedstawione przez autorów publikacji

W badaniu Baer 2022 wśród pacjentów leczonych SEK uzyskano istotne statystycznie zmniejszenie względem wartości wyjściowej wskaźnika jspADA [-1,3 (95% CI: -1,9; -0,7); $p < 0,001$] oraz istotną statystycznie poprawę względem wartości wyjściowych wyniku w skali JADAS-10 [-2,4 (95% CI: -4,5; -0,4); $p = 0,021$].

W przypadku ogólnej oceny aktywności choroby dokonanej przez lekarza oraz oceny jakości życia za pomocą skali CHAQ podczas 24 miesięcznego okresu obserwacji nie odnotowano znamiennej statystycznie poprawy względem wartości wyjściowych. Odnotowano zmniejszenie odsetka pacjentów z zajęciem stawów krzyżowo-biodrowych podczas 24 miesięcznego okresu obserwacji w porównaniu do wartości wyjściowej z 53% pacjentów do 33% pacjentów. Przedstawiony przez autorów publikacji Baer 2022 iloraz szans nie osiągnął jednak znamiennej statystycznej [OR=0,11 (95% CI: 0,01; 1,37), $p = 0,081$]. Na poniższych wykresach przedstawiono punkty końcowe z zakresu skuteczności analizowane w badaniu Baer 2022 podczas 24 miesięcznego okresu obserwacji.



Rysunek 8. Analizowane punkty końcowe z zakresu skuteczności klinicznej [Baer 2022]

Bezpieczeństwo

W ramach oceny bezpieczeństwa w badaniu Baer 2022 analizowano punkty końcowe dotyczące zdarzeń niepożądanych ogółem, zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia, ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz poszczególnych zdarzeń niepożądanych. W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane z analizowanego badania.

Tabela 28. Analizowane punkty końcowe z zakresu bezpieczeństwa podczas 24 miesięcznej obserwacji (Baer 2022)

| Punkt końcowy | Interwencja | n (%); N=17 | Liczba zdarzeń AE | Wskaźnik na 100 lat ekspozycji (25,8 lat) |
|---|---------------|-------------|-------------------|---|
| Zdarzenia niepożądane ogółem | SEK ± cDMARDs | 8 (47,1) | 15 | 58,3 (32,6; 96,1) |
| Utrata pacjentów z badania z powodu braku skuteczności leczenia | SEK ± cDMARDs | 2 (11,8) | - | - |
| Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia | SEK ± cDMARDs | 0 (0) | 0 | - |
| Ciężkie zdarzenia niepożądane | SEK ± cDMARDs | 0 (0) | 0 | - |
| Ból głowy | SEK ± cDMARDs | 3 (17,7) | 3 | 11,7 (2,4; 34,0) |
| Nudności | SEK ± cDMARDs | 3 (17,7) | 3 | 11,7 (2,4; 34,0) |
| Ból brzucha | SEK ± cDMARDs | 4 (23,5) | 6 | 23,3 (8,6; 50,7) |
| Biegunka | SEK ± cDMARDs | 1 (5,9) | 3 | 11,7 (2,4; 34,0) |

| | | | | |
|--|---------------|---------|---|-----------------|
| Drożdżycza jamy ustnej | SEK ± cDMARDs | 1 (5,9) | 1 | 3,9 (0,1; 21,6) |
| Infekcje górnych dróg oddechowych | SEK ± cDMARDs | 1 (5,9) | 1 | 3,9 (0,1; 21,6) |
| Gorączka | SEK ± cDMARDs | 1 (5,9) | 1 | 3,9 (0,1; 21,6) |

N – liczba pacjentów; n- liczba zdarzeń; Wartości przedstawione przez autorów publikacji

W trakcie badania podczas leczenia SEK u 8 pacjentów (47,1%) odnotowano wystąpienie 15 zdarzeń niepożądanych (58,3 zdarzenia na 100 lat). U 2 pacjentów (11,8%) po 24 miesiącach przerwano leczenie SEK i rozpoczęto leczenie tofacytynibem. Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych w analizowanym badaniu należą ból brzucha (23,5%), ból głowy (17,7%) oraz nudności (17,7%).

Wystąpienie zdarzeń niepożądanych odnotowano u 47,1% pacjentów leczonych SEK. W analizowanym badaniu nie raportowano wystąpienia żadnego ciężkiego zdarzenia niepożądanego oraz nie odnotowano wystąpienia zdarzeń prowadzących do przerwania leczenia SEK. Ponadto nie zaobserwowano wystąpienia zapalenia błony naczyniowej oka oraz nieswoistego zapalenia jelit.

Informacje na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL Cosentyx):

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Zakażenia

Sekukinumab może zwiększać ryzyko zakażeń. U pacjentów przyjmujących sekukinumab zaobserwowano poważne zakażenia po wprowadzeniu produktu do obrotu. Należy zachować ostrożność rozważając zastosowanie sekukinumabu u pacjentów z przewlekłym zakażeniem lub nawracającymi zakażeniami w wywiadzie.

Należy poinformować pacjentów o konieczności zgłaszania się po poradę medyczną, jeśli wystąpią u nich przedmiotowe lub podmiotowe objawy zakażenia. Jeśli u pacjenta rozwinie się ciężkie zakażenie, jego stan należy ściśle monitorować, a podawanie sekukinumabu należy przerwać aż do ustąpienia zakażenia.

W badaniach klinicznych u pacjentów przyjmujących sekukinumab obserwowano zakażenia. Większość stanowiły łagodne lub umiarkowane zakażenia górnych dróg oddechowych, takie jak zapalenie nosa i gardła, niewymagające przerwania leczenia.

W związku z mechanizmem działania sekukinumabu, w badaniach klinicznych we wskazaniu łuszczyca zgłaszano przypadki kandydozy śluzówki i skóry niezdefiniowane jako ciężkie, które występowały częściej wśród pacjentów przyjmujących sekukinumab niż w grupie placebo (3,55 na 100 pacjento-lat w grupie otrzymującej 300 mg sekukinumabu w porównaniu z 1,00 na 100 pacjentolat w grupie placebo).

W badaniach klinicznych nie zgłaszano wzmożonej podatności na zakażenie gruźlicą. Jednak sekukinumabu nie należy podawać pacjentom z czynną gruźlicą. U pacjentów z utajonym zakażeniem gruźlicą należy rozważyć leczenie przeciwgruźlicze przed rozpoczęciem leczenia sekukinumabem.

Nieswoiste zapalenia jelit (w tym choroba Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejące zapalenie jelita grubego)

Zgłaszano przypadki nowych zachorowań lub zaostrzeń choroby zapalnej jelit podczas stosowania sekukinumabu. 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 sekukinumabu i rozpocząć odpowiednie postępowanie medyczne.

Reakcje nadwrażliwości

W badaniach klinicznych u pacjentów otrzymujących sekukinumab obserwowano rzadkie przypadki reakcji anafilaktycznych. W przypadku wystąpienia reakcji anafilaktycznych lub innych ciężkich reakcji nadwrażliwości podawanie sekukinumabu należy natychmiast przerwać i rozpocząć odpowiednie leczenie.

Osoby z wrażliwością na lateks

Zdejmowany kapturek igły ampułko-strzykawkki z produktem leczniczym Cosentyx 75 mg roztwór do wstrzykiwań zawiera pochodną lateksu naturalnego. W kapturku igły nie wykryto dotychczas lateksu naturalnego. Jednak, stosowanie produktu leczniczego Cosentyx 75 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce przez pacjentów z wrażliwością na lateks nie było badane i dlatego istnieje ryzyko wystąpienia reakcji nadwrażliwości, których nie można całkowicie wykluczyć.

Szczepienia

Nie należy podawać żywych szczepionek jednocześnie z sekukinumabem.

Pacjenci leczeni sekukinumabem mogą jednocześnie otrzymywać szczepionki inaktywowane lub nieżywe. W badaniu, po zastosowaniu szczepionki przeciwko meningokokom i inaktywowanej szczepionki przeciwko grypie, podobny odsetek zdrowych ochotników otrzymujących 150 mg sekukinumabu, jak zdrowych ochotników otrzymujących placebo zdołał wytworzyć odpowiednią odpowiedź immunologiczną, polegającą na co najmniej 4-krotnym zwiększeniu miana przeciwciał przeciwko meningokokom i grypie. Dane sugerują, że sekukinumab nie hamuje humoralnej odpowiedzi immunologicznej na szczepionki przeciwko meningokokom lub grypie.

Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Cosentyx zaleca się, by dzieci i młodzież otrzymali wszystkie szczepienia właściwe dla wieku, zgodnie z obowiązującym kalendarzem szczepień.

Jednoczesne leczenie immunosupresyjne

W badaniach dotyczących łuszczycy nie oceniano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności sekukinumabu w skojarzeniu z lekami immunosupresyjnymi, w tym lekami biologicznymi lub fototerapią. Sekukinumab podawano jednocześnie z metotreksatem (MTX), sulfasalazyną i/lub kortykosteroidami w badaniach zapalenia stawów (w tym u pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów i zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa). Należy zachować ostrożność rozważając jednoczesne stosowanie innych leków immunosupresyjnych i sekukinumabu.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie należy podawać żywych szczepionek jednocześnie z sekukinumabem.

W badaniu, w którym uczestniczyli dorośli pacjenci z łuszczycą plackowatą nie obserwowano interakcji pomiędzy sekukinumabem, a midazolamem (substrat CYP3A4).

W badaniach klinicznych dotyczących zapalenia stawów (w tym u pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów i spondyloartropatią osiową) nie obserwowano interakcji, gdy sekukinumab podawano jednocześnie z metotreksatem (MTX) i (lub) glikokortykosteroidami.

Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną metodę zapobiegania ciąży podczas leczenia i przez co najmniej 20 tygodni po jego zakończeniu.

Ciąża

Brak jest wystarczających danych dotyczących stosowania sekukinumabu u kobiet w ciąży.

Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu w zakresie toksyczności reprodukcyjnej. Dla bezpieczeństwa zaleca się unikanie stosowania produktu leczniczego Cosentyx w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy sekukinumab przenika do mleka ludzkiego. Immunoglobuliny przenikają do mleka ludzkiego i nie wiadomo, czy sekukinumab jest wchłaniany układowo po spożyciu przez dziecko. Ze względu na ryzyko działań niepożądanych sekukinumabu u dzieci karmionych piersią, należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią podczas leczenia i na okres do 20 tygodni po jego zakończeniu, czy przerwać podawanie produktu leczniczego Cosentyx, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia produktem leczniczym dla matki.

Płodność

Wpływ sekukinumabu na płodność ludzi nie był oceniany. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na płodność.

Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Cosentyx nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 ChPL.

Klinicznie istotne, czynne zakażenie, np. czynna gruźlica.

Przedawkowanie

W badaniach klinicznych dożylnie podawano dawki w wysokości do 30 mg/kg mc. (około 2000 do 3000 mg) bez działań toksycznych ograniczających wielkość dawek. W przypadku przedawkowania zaleca się monitorowanie pacjenta pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów niepożądanych i natychmiastowe wdrożenie odpowiedniego leczenia objawowego.

Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi są zakażenia górnych dróg oddechowych (17,7%) (najczęściej zapalenia nosa i gardła, nieżyt nosa).

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych, jak również zgłaszane po wprowadzeniu produktu do obrotu zostały wymienione według klasyfikacji układów i narządów MedDRA. Działania niepożądane w obrębie każdej grupy wymieniono według częstości występowania, zaczynając od działań najczęściej występujących. W obrębie każdej grupy o określonej częstości działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Ponadto, kategorie częstości występowania określono zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); oraz częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Sekukinumab podawano ponad 18 000 pacjentów uczestniczących w zaślepionych i otwartych badaniach klinicznych w różnych wskazaniach (łuszczyca plackowata, łuszczycowe zapalenie stawów, spondyloartropatia osiowa i inne choroby autoimmunologiczne), co stanowi ekspozycję wynoszącą 30 565 pacjento-lat. Z tej grupy ponad 11 700 pacjentów otrzymywało sekukinumab przez co najmniej jeden rok. Profil bezpieczeństwa sekukinumabu jest spójny we wszystkich wskazaniach.

Tabela 29. Wykaz działań niepożądanych z badań klinicznych* oraz zgłaszanych po wprowadzeniu produktu do obrotu – ChPL Cosentyx

| Klasyfikacja układów i narządów | Częstotliwość | Działanie niepożądane |
|--|---|------------------------------------|
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze | Bardzo często | Zakażenia górnych dróg oddechowych |
| | Często | Opryszczka jamy ustnej |
| | | Grzybica stóp |
| | Niezbyt często | Kandydoza jamy ustnej |
| | | Zapalenie ucha zewnętrznego |
| | | Zakażenie dolnych dróg oddechowych |
| Nieznana | Kandydoza błon śluzowych i skóry (w tym kandydoza przelyku) | |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | Niezbyt często | Neutropenia |
| Zaburzenia układu immunologicznego | Rzadko | Reakcje anafilaktyczne |
| Zaburzenia układu nerwowego | Często | Ból głowy |
| Zaburzenia oka | Niezbyt często | Zapalenie spojówek |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | Często | Wodnisty wyciek z nosa |
| Zaburzenia żołądka i jelit | Często | Biegunka |
| | Często | Nudności |
| | Niezbyt często | Nieswoiste zapalenia jelit |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | Niezbyt często | Pokrzywka |
| | | Wyprysk dyshidrotyczny |

| | | |
|--|--------|---|
| | Rzadko | Złuszczające zapalenie skóry** Zapalenie naczyń z nadwrażliwości |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | Często | Zmęczenie |

* Badania kliniczne kontrolowane placebo (III fazy) z udziałem pacjentów z łuszczycą plackowatą, PsA, AS i nr-axSpA, którym podawano dawkę 300 mg, 150 mg, 75 mg lub placebo przez okres do 12 tygodni (łuszczycy plackowatej) lub 16 tygodni (PsA, AS i nr-axSpA);

** Zgłoszono przypadki u pacjentów ze zdiagnozowaną łuszczycą.

Opis wybranych działań niepożądanych

Zakażenia

Przez cały okres leczenia (łącznie 3 430 pacjentów leczonych sekukinumabem w większości przez okres do 52 tygodni) zakażenia zgłaszano u 47,5% pacjentów leczonych sekukinumabem (0,9 na pacjento-rok okresu przedłużonej obserwacji). Ciężkie zakażenia zgłaszano u 1,2% pacjentów otrzymujących sekukinumab (0,015 na pacjento-rok okresu przedłużonej obserwacji).

Częstość występowania zakażeń obserwowana w badaniach klinicznych dotyczących łuszczycowego zapalenia stawów i spondyloartropatii osiowej (zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa i spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla AS) była podobna do częstości obserwowanych w badaniach dotyczących łuszczycy plackowatej.

Neutropenia

Częstość występowania neutropenii w łuszczycowym zapaleniu stawów i spondyloartropatii osiowej (zesztywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa i spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla AS) była podobna jak w łuszczycy.

Zgłaszano rzadkie przypadki neutropenii $<0,5 \times 10^9/l$ (stopnia 4 wg CTCAE).

Reakcje na nadwrażliwości

W badaniach klinicznych opisano przypadki pokrzywki i rzadkie przypadki reakcji anafilaktycznej na sekukinumab.

Immunogenność

W badaniach klinicznych dotyczących łuszczycy plackowatej, łuszczycowego zapalenia stawów i spondyloartropatii osiowej (zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa i spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla AS) mniej niż 1% pacjentów leczonych sekukinumabem wytworzyło przeciwciała przeciwko sekukinumabowi po okresie do 52 tygodni leczenia. Około połowę przeciwciał przeciwko lekowi wytworzonych podczas leczenia stanowiły przeciwciała neutralizujące, jednak nie wiązało się to z utratą skuteczności lub zmianami farmakokinetycznymi.

Opis wybranych działań niepożądanych (dzieci i młodzież)

Działania niepożądane u dzieci i młodzieży z MIZS

Bezpieczeństwo stosowania sekukinumabu oceniano także w badaniu III fazy z udziałem 86 pacjentów z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów pod postacią ERA i MŁZS, w wieku od 2 do mniej niż 18 lat. Profil bezpieczeństwa zgłaszany w tym badaniu był spójny z profilem bezpieczeństwa zgłaszanym u dorosłych pacjentów.

Ocena bezpieczeństwa na podstawie URPL, EMA i FDA

W ramach wyszukiwania informacji dot. bezpieczeństwa leku Cosentyx przejrano strony internetowe:

- Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejskiej Agencji Leków (EMA),
- Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA).

Na stronie URPL odnaleziono informację dotyczącą zaleceń dla podmiotów odpowiedzialnych, w której treści odniesiono się m.in. do sekukinumabu.⁴ Komunikat ten stanowi przekierowanie do dokumentu o nazwie „Nowa treść informacji o produkcie – fragmenty zaleceń PRAC dotyczących zgłoszeń”⁵ z 2021 r.,

⁴ <https://www.urpl.gov.pl/pl/produkty-lecznicze/zalecenia-dla-podmiot%C3%B3w-odpowiedzialnych> [dostęp: 06.03.2023 r.]

⁵ EMA/PRAC/275353/2021 Corr; Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC): https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/new-product-information-wording-extracts-prac-recommendations-signals-adopted-3-6-may-2021-prac_pl.pdf [dostęp: 06.03.2023 r.]

w którym poszerzono zakres zdarzeń niepożądanych zawartych w ChPL. Do zaktualizowanej ChPL dodano zdarzenie niepożądane dotyczące zapalenia naczyń z nadwrażliwości (zapalenie naczyń związane z IgA - choroba Schönleina i Henocha), wg klasyfikacji MedDRA mieszczące się w grupie zaburzeń skóry i tkanki podskórnej.

Na stronie FDA odnaleziono wyłącznie informację z 2017 r. dotyczącą oceny bezpieczeństwa leków po wprowadzeniu ich do obrotu (od stycznia do marca 2017 r.). Na podstawie zgłoszeń zdarzeń niepożądanych po wprowadzeniu produktu leczniczego Cosentyx do obrotu zidentyfikowano 5 potencjalnych problemów związanych z bezpieczeństwem tj.: zgony związane z sepsą i infekcjami, ciężkie zakażenia związane z neutropenią, wypryski, liszaj płaski/liszajowate zapalenie błony śluzowej oraz błędy medyczne i zdarzenia związane z podaniem leku. W ramach podjętych działań FDA zobowiązała się do oceny zgłoszeń powyższych zdarzeń niepożądanych, w celu określenia, czy wymagane jest podjęcie działań regulacyjnych.⁶

W obowiązującym planie zarządzania ryzykiem (RMP, ang. risk management plan) umieszczonym na stronie EMA odnaleziono wykaz istotnych oraz potencjalnych zagrożeń i brakujących informacji. Jako ważne zidentyfikowane ryzyka wymieniono zakażenia i zarażenia (w MIZS zaobserwowano zwiększenie ryzyka wystąpienia infekcji bakteryjnych) oraz reakcje nadwrażliwości. Do ważnego potencjalnego ryzyka zalicza się: nowotwory złośliwe lub nieokreślone (w MIZS odnotowano nieznacznie zwiększone ryzyko wystąpienia limfoproliferacji), ciężkie zdarzenia sercowo-naczyniowe (ang. MACE) (w przypadku MIZS pomimo występowania kilka czynników ryzyka wystąpienia choroby sercowo-naczyniowej, nie wykazano wzrostu częstości incydentów sercowo-naczyniowych u pacjentów do 29 r.ż. od wystąpienia choroby w porównaniu z populacją ogólną), reaktywacja zapalenia wątroby typu B oraz myśli i zachowania samobójcze. Brakujące informacje dotyczą narażenia płodu w macicy przy stosowaniu sekukinumabu u kobiet w ciąży oraz długoterminowych danych dot. bezpieczeństwa. W ramach uzupełnienia w dokumencie wspomniano o gromadzeniu długoterminowych danych dot. bezpieczeństwa dla dzieci z MIZS w 2-letnim przedłużeniu badania klinicznego.⁷ Należy podkreślić, że wskazane powyżej zagrożenia dotyczą stosowania produktu leczniczego Cosentyx w całym zakresie zarejestrowanych wskazań.

Na stronie EMA odnaleziono również raport oceniający produkt leczniczy Cosentyx w analizowanym wskazaniu, w ramach którego przedstawiono dane dot. bezpieczeństwa w populacji pacjentów z MIZS (ERA i MŁZS) z badania 3 fazy o akronimie F2304 z udziałem populacji dzieci od 6 r. ż. z MIZS ERA lub MŁZS. W ocenianej populacji nie wykazano nowych lub nieoczekiwanych danych dotyczących bezpieczeństwa. Zgodnie z treścią dokumentu uzyskane wyniki dotyczące bezpieczeństwa wydają się być zgodne z ogólnym profilem bezpieczeństwa sekukinumabu z obszernych danych pozyskanych dla dorosłych pacjentów w wielu wskazaniach, a także wśród dzieci chorych na łuszczycę. CHMP uznał, że profil bezpieczeństwa sekukinumabu w leczeniu dzieci w wieku 6 lat i starszych z kategoriami MIZS ERA i MŁZS jest akceptowalny. Zgodnie z treścią raportu EMA stosunek korzyści do ryzyka dla produktu leczniczego Cosentyx w analizowanym wskazaniu jest pozytywny.⁸

VigiBase

Poniżej przedstawiono dane z bazy VigiBase⁹, która jest centralną bazą danych Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) zawierającą informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków. Należy podkreślić, iż dane zawarte w tej bazie opierają się na zgłoszonych podejrzewanych działaniach niepożądanych, co nie powinno być traktowane jako systematyczny rejestr ADR, które wystąpiły lub mogą wystąpić. Dodatkowo, należy zauważyć, że zgłaszane podejrzewane działania niepożądane leków dotyczą ogólnie leku, nie precyzując, które dot. określonego wskazania i różnych schematów leczenia. Całkowita liczba działań niepożądanych raportowanych po zastosowaniu leku Cosentyx od czasu wprowadzenia leku na rynek to 120 004.

Najwięcej zgłoszeń odnotowano w kategoriach: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (w tym lek nieskuteczny - 19 515, ból - 8 155, złe samopoczucie - 4 264); zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (w tym łuszczycy - 17 418, świąd - 5 838, wysypka - 4 247); urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (w tym niewłaściwy harmonogram podawania produktu - 6 646, problem z pominięciem dawki produktu – 4 249, podanie niewłaściwej dawki – 3 963) oraz zakażenia i zarażenia pasożytnicze (w tym zapalenie nosogardzieli – 4 394, COVID-19 – 2 694, grypa – 1 773).

⁶<https://www.fda.gov/drugs/surveillance/postmarket-drug-and-biologic-safety-evaluations-completed-january-2017-march-2017>

[dostęp: 06.03.2023 r.]

⁷ https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/cosentyx-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf [dostęp: 06.03.2023 r.]

⁸ https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/cosentyx-h-c-003729-ii-0079-epar-assessment-report-variation_en.pdf

[dostęp: 06.03.2023 r.]

⁹<http://www.vigiaccess.org/> [dostęp: 22.11.2022 r.]

ADRReports

W poniższej tabeli przedstawiono zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących sekukinumab odnalezione w europejskiej bazie danych EudraVigilance prowadzonej przez EMA.

Tabela 30. Działania niepożądane na podstawie danych EudraVigilance

| Działanie niepożądane | Liczba przypadków |
|--|-------------------|
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | 6 358 |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | 4 143 |
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze | 4 135 |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | 3 516 |
| Zaburzenia żołądka i jelit | 3 458 |
| Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach | 3 128 |
| Badania diagnostyczne | 2 151 |
| Zaburzenia układu nerwowego | 2 001 |
| Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | 1 706 |
| Zaburzenia psychiczne | 1 033 |
| Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) | 989 |
| Zaburzenia układu immunologicznego | 874 |
| Zaburzenia naczyniowe | 834 |
| Zaburzenia serca | 743 |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych | 683 |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | 661 |
| Zaburzenia w obrębie oka | 651 |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | 466 |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych | 414 |
| Kwestie związane z produktem | 403 |
| Zaburzenia układu rozrodczego i piersi | 242 |
| Zaburzenia ucha i błędnika | 241 |
| Ciąża, połóg i okres okołoporodowy | 171 |
| Procedury medyczne i chirurgiczne | 154 |
| Uwarunkowania społeczne | 130 |
| Zaburzenia endokrynologiczne | 103 |
| Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne | 43 |

Z danych na dzień 06.03.2023¹⁰ r. wśród chorych stosujących sekukinumab (bez rozróżnienia na wskazanie) najczęstsze podejrzewane działania niepożądane wiązały się z zaburzeniami ogólnymi i stanami w miejscu podania – 6 358; zaburzeniami skóry i tkanki podskórnej – 4 143; zakażeniami i zarażeniami pasożytniczymi - 4 135 oraz zaburzeniami mięśniowo-szkieletowymi i tkanki łącznej – 3 516.

4.3. Komentarz Agencji

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego Wnioskodawca odnalazł 1 randomizowane badanie oceniające efektywność stosowania SEK w postaci podskórnych wstrzyknięć ± cDMARDs w porównaniu z PLC ± cDMARDs w leczeniu dzieci i młodzieży z aktywnym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów (MIZS) z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniowych (ERA) oraz aktywnym młodzieńczym łuszczycowym zapaleniem stawów (MŁZS) (badanie rejestracyjne SEK – JUNIPERA). Wyniki badania JUNIPERA zostały przedstawione w AKL Wnioskodawcy na podstawie abstraktów konferencyjnych Brunner 2021, Ruperto 2021a, Ruperto 2021b oraz Ruperto 2022. W ramach uzupełnień minimalnych Wnioskodawca dokonał również analizy pełnotekstowej publikacji Brunner 2023 do badania JUNIPERA opublikowanej po dacie złożenia wniosku refundacyjnego. Do analizy Wnioskodawcy włączono także badanie retrospektywne Baer 2022, którego wyniki przedstawiono w ramach dodatkowej analizy efektywności praktycznej.

W badaniu JUNIPERA oszacowane na podstawie metody Kaplana-Meiera prawdopodobieństwo pozostania wolnym od zaostrzeń choroby w populacji ogółem (ERA + MŁZS) po 1 roku wynosiło 76,7% (95% CI: 58,7; 87,6) w grupie leczonej SEK ± cDMARDs oraz 54,3% (95% CI: 37,1; 68,7) w grupie leczonej PLC ± cDMARDs. W populacji ogółem (ERA + MŁZS) zastosowanie SEK ± cDMARDs pozwoliło na istotną statystycznie redukcję

¹⁰ Number of Individual Cases By Region Groups. By Age Group. Number of individual cases identified in EudraVigilance for COSENTYX (up to 04/03/2023) <https://dap.ema.europa.eu/analytics/saw.dll?PortalPages> [dostęp: 06.03.2023 r.]

ryzyka zaostrzenia choroby w porównaniu z grupą leczoną PLC ± cDMARDs o 72% [HR=0,28 (95%CI: 0,13; 0,63); p<0,001]. Mediana czasu do wystąpienia zaostrzenia choroby wśród pacjentów stosujących SEK ± cDMARDs nie została osiągnięta, natomiast w grupie pacjentów leczonych PLC ± cDMARDs wyniosła 435 dni. W populacji pacjentów z MŁZS, u których stosowano SEK ± cDMARDs odnotowano istotną statystycznie redukcję ryzyka zaostrzenia choroby w porównaniu z grupą leczoną PLC ± cDMARDs o 85% [HR=0,15 (95% CI: 0,04; 0,57); p<0,001]. W populacji pacjentów z ERA nie odnotowano różnic istotnych [HR=0,45 (0,16; 1,28); p=0,075].

Istotną statystycznie różnicę dla populacji ogółem (ERA + MŁZS) między grupami na korzyść chorych stosujących SEK ± cDMARDs w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej PLC ± cDMARDs odnotowano dla odpowiedzi na leczenie wg kryteriów JIA ACR 30 oraz JIA ACR 70. Uzyskane wyniki wyniosły odpowiednio OR=4,47 [(95% CI: 1,30; 15,41); p=0,018] dla parametru JIA ACR 30 oraz OR=2,73 [(95% CI: 1,06; 7,05); p=0,037] dla parametru JIA ACR 70.

W populacji ogółem (ERA + MŁZS) zastosowanie SEK podczas 12 tygodniowej I fazy (open-label, TP1) przyczyniło się do redukcji wskaźnika JADAS-27 osiągając umiarkowaną aktywność choroby, a następnie osiągając minimalną aktywność choroby zarówno w grupie leczonej SEK ± cDMARDs, jak i w grupie leczonej PLC ± cDMARDs podczas II fazy (double-blind, TP2). W populacji pacjentów z ERA oraz w populacji pacjentów z MŁZS podczas 12 tygodniowej I fazy (open-label, TP1), podczas której wszyscy pacjenci otrzymywali SEK wskaźnik JADAS-27 osiągnął umiarkowaną i minimalną aktywność choroby. Podczas II fazy (double-blind, TP2) u pacjentów z ERA leczonych SEK ± cDMARDs osiągnięto minimalną aktywność choroby, u pacjentów z MŁZS w grupie leczonej SEK ± cDMARDs osiągnięto status choroby nieaktywnej. Natomiast w przypadku grupy pacjentów leczonych PLC ± cDMARDs osiągnięto umiarkowaną i minimalną aktywność choroby odpowiednio w populacji pacjentów z ERA oraz MŁZS.

Dla punktów końcowych dotyczących statusu choroby nieaktywnej, ustąpienia zapalenia przyczepów ścięgniętych oraz ustąpienia zapalenia palców w badaniu JUNIPERA nie odnotowano różnic istotnych statystycznie w analizowanej populacji ogółem (ERA + MŁZS) oraz populacji pacjentów z ERA i z MŁZS.

Ekspozycja prezentowanego profilu bezpieczeństwa dla sekukinumabu wyniosła 141,5 pacjento-lat (601,0 ± 232,67 dni). Podczas trwania badania JUNIPERA nie odnotowano żadnego przypadku zgonu. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych przez cały okres leczenia SEK wynosiła odpowiednio 91,7% oraz 14,6%. Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych podczas stosowania SEK przez cały okres leczenia należały: zapalenie nosogardzieli (33,3%), biegunka (22,9%), nudności (22,9%) oraz zakażenia górnych dróg oddechowych (20,8%). W przypadku grupy chorych otrzymujących PLC podczas II fazy częstość występowania zdarzeń niepożądanych oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych wynosiła odpowiednio 92,1% oraz 10,5%. Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych podczas stosowania placebo w trakcie II fazy (TP2) należały: zapalenie nosogardzieli (28,9%), nudności (21,1%), zakażenia górnych dróg oddechowych (23,7%) oraz biegunka (15,8%).

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej w odpowiedniej części, przedstawione wyniki są zgodne z wersją elektroniczną analizy ekonomicznej i modelu Wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu Wnioskodawcy

Cel analizy

„Analizę ekonomiczną przeprowadzono w celu oceny opłacalności ekonomicznej wprowadzenia refundacji terapii sekukinumabem (produkt leczniczy Cosentyx®, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/ml, 2 amp.-strz.; 2 wstrz.), stosowanym w monoterapii lub w skojarzeniu z lekami modyfikującymi przebieg choroby w leczeniu chorych na młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniętych oraz młodzieńcze łuszczycowe zapalenie stawów, spełniających kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego *Leczenie aktywnej postaci reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (ICD-10: M05, M06, M08)*”.

Technika analityczna

Przeprowadzono analizę użyteczności kosztów (CUA). Dodatkowo wykonano analizę kosztów-konsekwencji.

Porównywane interwencje

W ramach CUA, interwencję SEK±cDMARDs porównano ze stosowaniem cDMARDs.

Perspektywa

Porównania przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego - podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej tj. NFZ i świadczeniobiorcy (pacjenta).

Horyzont czasowy

Przyjęto horyzont czasowy obejmujący okres od momentu rozpoczęcia leczenia w ramach programu lekowego do osiągnięcia przez pacjenta pełnoletności (technicznie wynoszący 6 lat).

Model

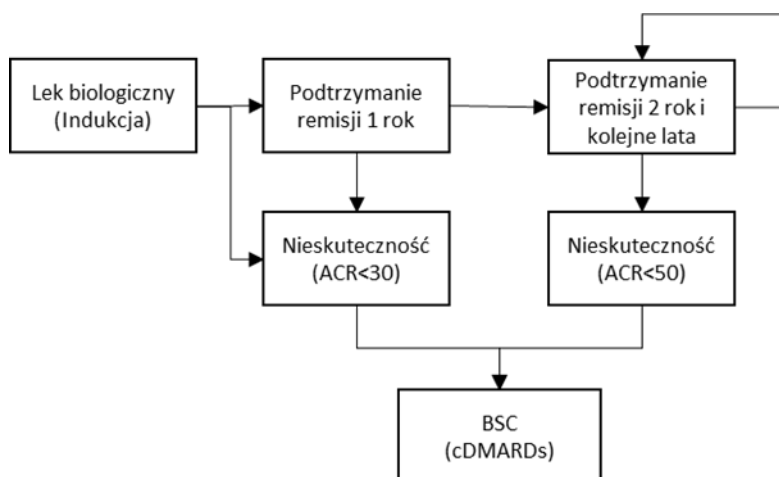
Wnioskodawca przedłożył model Markowa wykonany w programie Microsoft Excel. Modelowo oddzielnie przebieg leczenia chorego z populacji docelowej, który otrzymuje leczenie SEK±cDMARDs lub leczenie konwencjonalne. Każdemu stanowi zdrowia uwzględnionemu w modelu przypisane są odpowiednie koszty oraz wartości użyteczności.

W analizie przyjęto długość cyklu wynoszący 3 miesiące. Wnioskodawca nie zastosował korekty połowy cyklu. Modelowano przebieg leczenia u jednego uśrednionego pacjenta.

Uwzględniono wykluczenie chorego z terapii biologicznej w przypadku niespełnienia kryteriów odpowiedzi na leczenie ocenianej co 3 miesiące, definiowanej jako odpowiedź na poziomie poniżej ACR 30 oraz niespełnienia kryteriów poprawy ACR 50 po pierwszych 12 miesiącach leczenia i następnie po każdym kolejnych 6 miesiącach leczenia.

W ramieniu SEK±cDMARDs chory rozpoczyna leczenie w stanie „Lek biologiczny (Indukcja)”. Leczenie biologiczne jest kontynuowane w stanach „Podtrzymanie remisji 1 rok” oraz „Podtrzymanie remisji 2 rok i kolejne lata”. Chory stosujący lek biologiczny może otrzymywać również metotreksat lub sulfasalazynę. W przypadku leczenia konwencjonalnego chory rozpoczyna leczenie w stanie „BSC (cDMARDs)”.

Schemat ścieżki leczenia w modelu Wnioskodawcy przedstawiono na rysunku poniżej.

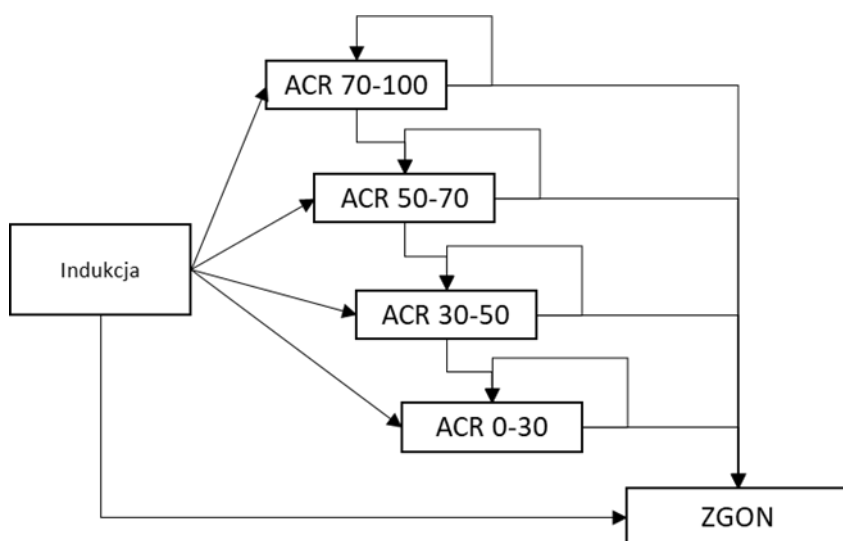


Rycina 1. Schemat ścieżki leczenia w modelu Wnioskodawcy

W każdym z powyższych stanów wyodrębniono łącznie 5 podstanów, w tym: 4 podstany opisujące stopień odpowiedzi na leczenie o prawdopodobieństwach przejścia pomiędzy sobą uzależnionych od skuteczności klinicznej stosowanego leczenia oraz stan pochłaniający „ZGON”.

W przypadku pacjentów znajdujących się w stanie ACR 0-30 stwierdza się niewystarczającą odpowiedź na leczenie. Jeżeli chorzy w tym stanie stosują leczenie biologiczne przerywają oni leczenie, a od początku kolejnego cyklu przechodzą do stanu „BSC (cDMARDs)”.

Na rysunku poniżej przedstawiono strukturę możliwych stanów zdrowia chorego.



Rycina 2. Stany zdrowia w ramach ścieżki leczenia uwzględnione w modelu Wnioskodawcy

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Charakterystyka pacjentów

Dane na temat wieku pacjentów oraz odsetka dziewcząt w modelu zaczerpnięto z badania *JUNIPERA*. Rozkład podtypów choroby oszacowano na podstawie odnalezionych publikacji dot. MŁZS. Przeciętną masę ciała pacjentów oszacowano na podstawie danych Głównego Urzędu Statystycznego. Powierzchnię ciała oszacowano na podstawie innych odnalezionych materiałów. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 31. Parametry kliniczne wykorzystane w AE Wnioskodawcy

| Parametr | Analiza podstawowa | Źródło danych |
|--|--------------------|--|
| Średni wiek w momencie rozpoczęcia leczenia [lata] | 12 | Charakterystyka pacjentów z badania JUNIPERA |
| Odsetek dziewcząt | 32% | |

| Parametr | Analiza podstawowa | Źródło danych |
|---|--------------------|---|
| Stosunek pacjentów z ERA/MŁZS | 68% / 32% | Wartość średnia z publikacji dot. MŁZS (dane z UK, USA, AUS, DE i PL) |
| Przeciętna masa ciała [kg] | 55,4 | Dane GUS dot. wagi osób w wieku 0-14 lat |
| Przeciętna powierzchnia ciała [m ²] | 1,60 | Dane NHS dot. pow. ciała niemowląt i dzieci określone w celach dawkowania chemioterapii |

Odsetek dzieci z masą ciała powyżej 50 kg (na potrzeby określenia dawkowania SEK) zaimplementowano w postaci zmiennego w czasie, uzależnionego od wieku odsetka dzieci z masą ciała powyżej 50 kg, wykorzystując średnią i odchylenie masy ciała chłopców i dziewcząt w zależności od wieku, wyznaczoną na podstawie danych GUS.

Skuteczność kliniczna

Dane dot. skuteczności klinicznej dla porównania SEK± cDMARDs vs cDMARDs w ramach przeprowadzonej CUA zaimplementowano uwzględniając następujące parametry:

- odpowiedź na leczenie:
 - prawdopodobieństwo indukcji,
 - prawdopodobieństwo podtrzymania remisji,
- częstość zaostrzeń MIZS.

Prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie (definiowane jako odpowiedź na poziomie powyżej ACR 30) w okresie indukcji w ramieniu SEK±cDMARDs przyjęto na podstawie rozkładu odpowiedzi pacjentów w badaniu JUNIPERA po pierwszych 12 tygodniach stosowania sekukinumabu [na podstawie danych przedstawionych w abstrakcie Ruperto 2021]. Dla ramienia cDMARDs przyjęto, że wszyscy znajdują się w stanie ACR 0-30 (brak odpowiedzi), ponieważ chorzy z populacji docelowej zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym i kryteriami włączenia do programu lekowego są po niepowodzeniu terapii konwencjonalnej. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 32. Dane wejściowe do modelu Wnioskodawcy – skuteczność kliniczna, prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie w okresie indukcji

| Interwencja | ACR 0-30 | ACR 30-50 | ACR 50-70 | ACR 70-100 |
|-------------|----------|-----------|-----------|------------|
| SEK±cDMARDs | 9,6% | 3,7% | 16,8% | 69,9% |
| cDMARDs | 100,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% |

Prawdopodobieństwo podtrzymania remisji wprowadzono do modelu w postaci macierzy przejścia Markowa dopasowanej do danych z badania JUNIPERA dla drugiego okresu badania. Założono, że w okresie podtrzymania remisji poprawa stanu zdrowia pacjenta nie jest możliwa, a także, że pogorszenie stanu zdrowia może nastąpić o maksymalnie dwa stany. Szczegółowe macierze przejść dla uwzględnionych interwencji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 33. Dane wejściowe do modelu Wnioskodawcy – skuteczność kliniczna, prawdopodobieństwo podtrzymania remisji

| Parametr | ACR 0-30 | ACR 30-50 | ACR 50-70 | ACR 70 |
|---|----------|-----------|-----------|--------|
| Macierz przejścia dla SEK±cDMARDs (ERA i MŁZS) | | | | |
| ACR 0-30 | 100,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% |
| ACR 30-50 | 3,7% | 96,3% | 0,0% | 0,0% |
| ACR 50-70 | 9,6% | 9,5% | 80,9% | 0,0% |
| ACR 70 | 0,0% | 0,2% | 2,4% | 97,4% |
| Macierz przejścia dla cDMARDs (ERA i MŁZS) | | | | |
| ACR 0-30 | 100,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% |
| ACR 30-50 | 20,9% | 79,1% | 0,0% | 0,0% |
| ACR 50-70 | 19,8% | 1,4% | 78,7% | 0,0% |
| ACR 70 | 0,0% | 0,2% | 7,1% | 92,7% |

Częstość zaostrzeń MIZS określono na podstawie danych z badania JUNIPERA dla mediany czasu do zaostrzenia choroby w czasie stosowania cDMARDs oraz współczynnika hazardu (w celu określenia wartości dla ramienia SEK±cDMARDs – w badaniu nie osiągnięto mediany dla tego ramienia) w postaci ryzyka zaostrzenia na cykl (13,54% dla cDMARDs oraz 3,99% dla SEK±cDMARDs).

Dodatkowo przyjęto ryzyko zgonu na podstawie ryzyka zgonu wg danych GUS dla populacji generalnej Polski w zależności od wieku i płci.

Uwzględnione koszty

W analizie ekonomicznej uwzględniono następujące koszty bezpośrednie medyczne:

- koszty leków (SEK i cDMARDs),
- koszty kwalifikacji do programu lekowego,
- koszty podania leku w ramach programu lekowego,
- koszty diagnostyki i monitorowania skuteczności leczenia,
- koszt zaostrzeń MIZS,
- koszty zdarzeń niepożądanych.

Wielkość dawek analizowanych leków przyjęto na podstawie odpowiednich charakterystyk produktów leczniczych.

W tabeli poniżej przedstawiono dane kosztowe z p. NFZ uwzględnione w modelu Wnioskodawcy.

Tabela 34. Dane wejściowe do modelu Wnioskodawcy

| Parametr | Wartość [PLN] | | Założenia i źródła |
|---|-----------------------------|--------|--|
| Koszty leków | | | |
| Cena hurtowa brutto Cosentyx, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/ml, 2 amp.-strz. | | | Dane Wnioskodawcy |
| | | | |
| Przeciętny koszt cDMARDs w przeliczeniu na cykl | Chorzy z ERA | | Na podstawie kosztów przedstawionych w Obwieszczeniu MZ ważonych udziałem w refundacji na podstawie danych NFZ, uwzględniając udział poszczególnych leków (MTX i sulfasalazyny) w leczeniu poszczególnych podtypów MIZS: ERA i MŁZS. |
| | Chorzy z MŁZS | | |
| | Ogółem | | |
| Koszt kwalifikacji do programu lekowego | 338,00 | | Na podstawie kosztu świadczenia „Kwalifikacja do leczenia w programie lekowym oraz weryfikacja jego skuteczności” (kod świadczenia: 5.08.07.0000023) |
| Koszty podania leków | SEK | 108,16 | Koszt świadczenia „Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu” |
| | cDMARDs | 0,00 | Założenie Wnioskodawcy na podstawie dróg przyjmowania leków |
| Koszty diagnostyki i monitorowania programu lekowego | SEK | 778,75 | Koszt świadczenia „Diagnostyka w programie leczenia aktywnej postaci reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów” (5.08.08.0000042) |
| | cDMARDs | 75,00 | Koszt „Świadczenia specjalistyczne 2-go typu” W12 realizowanego raz na 3 miesiące |
| Koszt zaostrzeń MIZS | Całkowity koszt zaostrzenia | 474,00 | Oszacowanie Wnioskodawcy na podstawie kosztów dziennych zabiegów; kosztów całkowitych rehabilitacji oraz kosztów porady lekarskiej określonych na podstawie kosztów poszczególnych świadczeń NFZ |
| Koszt zdarzeń niepożądanych na cykl | SEK | 61,78 | Na podstawie częstości występowania poszczególnych zdarzeń w badaniu JUNIPERA oraz kosztów ich leczenia wyznaczonych na podstawie danych NFZ |
| | cDMARDs | 46,91 | |

Użyteczności stanów zdrowia

W celu odszukania wartości użyteczności poszczególnych stanów zdrowia uwzględnionych w modelu Wnioskodawca przeprowadził przegląd systematyczny pierwotnych badań użyteczności stanów zdrowia w bazie

Medline (poprzez Pubmed). Ostatecznie w modelu uwzględniono wartości użyteczności przedstawione w analizie NICE dot. oceny stosowania tocilizumabu w leczeniu MIZS. W tabeli poniżej przedstawiono przyjęte użyteczności stanów zdrowia w analizie podstawowej Wnioskodawcy.

Tabela 35. Dane wejściowe do modelu Wnioskodawcy – użyteczności

| Stan zdrowia | Wartość użyteczności | Źródło |
|-----------------|----------------------|-----------|
| Brak odpowiedzi | 0,4152 | NICE 2011 |
| ACR 30 | 0,5674 | |
| ACR 50 | 0,6049 | |
| ACR 70 | 0,6736 | |
| ACR 90 | 0,7150 | |

Na podstawie powyższych wartości oraz przy uwzględnieniu różnego odsetka pacjentów z odpowiedzią (dla ACR 70 i ACR 90) na leczenie w badaniu JUNIPERA w ramieniu interwencji i komparatora, oszacowano użyteczności na cykl wykorzystane w analizie podstawowej. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Dane wejściowe do modelu Wnioskodawcy – użyteczności na cykl

| Interwencja | ACR 0-30 | ACR 30-50 | ACR 50-70 | ACR 70 |
|-------------|----------|-----------|-----------|--------|
| DMARD | 0,1038 | 0,1419 | 0,1512 | 0,1690 |
| SEK+DMARD | 0,1038 | 0,1419 | 0,1512 | 0,1704 |

Dyskontowanie

W analizie podstawowej uwzględniono roczną stopę dyskontową wynoszącą 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 36. Wyniki analizy podstawowej Wnioskodawcy - porównanie SEK± cDMARDs vs cDMARDs – p. NFZ

| Parametr | SEK ± cDMARDs | cDMARDs | SEK ± cDMARDs vs cDMARDs |
|--|---------------|---------|--------------------------|
| Całkowity koszt terapii z RSS/ bez RSS [PLN] | | 14 409 | |
| Koszt SEK z RSS/ bez RSS [PLN] | | 0,00 | |
| Efekt [QALY] | 3,06 | 2,17 | 0,89 |
| <u>ICUR z RSS i bez RSS [PLN/QALY]</u> | | | |

Tabela 37. Wyniki analizy podstawowej Wnioskodawcy - porównanie SEK± cDMARDs vs cDMARDs – p. wspólna

| Parametr | SEK ± cDMARDs | cDMARDs | SEK ± cDMARDs vs cDMARDs |
|--|---------------|---------|--------------------------|
| Całkowity koszt terapii z RSS/ bez RSS [PLN] | | 14 627 | |
| Koszt SEK z RSS/ bez RSS [PLN] | | 0,00 | |
| Efekt [QALY] | 3,06 | 2,17 | 0,89 |
| <u>ICUR z RSS i bez RSS [PLN/QALY]</u> | | | |

Oszacowana wartość ICUR znajduje się poniżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji (tj. 175 926 PLN/QALY na dzień opublikowania AWA).

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez Wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu¹¹, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy,

W związku z przedstawieniem randomizowanego badania klinicznego, dowodzącego wyższości SEK ± cDMARDs nad technologią medyczną dotychczas refundowaną w danym wskazaniu w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.**

5.2.3. Wyniki analizy wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził analizę kierunkową, w której testowano alternatywne wartości parametrów, oraz probabilistyczną analizę wrażliwości. W AWA przedstawiono wyniki wyłącznie w wariancie z perspektywy NFZ z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (kierunek zmian dla p. NFZ i p. wspólnej jest zbieżny).

Kierunkowa analiza wrażliwości

W ramach deterministycznej analizy wrażliwości testowano szeroki zakres parametrów. Większość testowanych parametrów nie prowadziła do zmiany wartości ICUR o więcej niż 5%. Z oszacowań jednokierunkowej analizy wrażliwości wynika, że największy wpływ na wynik analizy ekonomicznej (zmiana wartości ICUR >5% względem analizy podstawowej) z p. NFZ w wariancie uwzględniającym RSS ma:

przyjęcie średniego wieku w momencie rozpoczęcia leczenia na poziomie 13,5 lat

¹¹ 175 926 PLN/QALY na dzień złożenia wniosku refundacyjnego

przyjęcie średniego wieku w momencie rozpoczęcia leczenia na poziomie 6 lat

uwzględnienie wartości użyteczności preferowanych przez NICE w ramach oceny dotyczącej stosowania tocilizumabu w leczeniu MIZS

Testowane w jednokierunkowej analizie wrażliwości założenia nie wpływają na zmianę wniosku dotyczącego użyteczności kosztowej wnioskowanej technologii z perspektywy NFZ oraz wspólnej.

Probabilistyczna analiza wrażliwości

W ramach analizy probabilistycznej uwzględniono parametry wykorzystanych macierzy przejścia (dot. skuteczności terapii porównywanych). W toku przeprowadzania probabilistycznej analizy wrażliwości Wnioskodawca wykonał 1 000 symulacji. Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli oraz na rysunku poniżej.

Tabela 38. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości dla porównania SEK± cDMARDs vs cDMARDs

| Kategoria | ICUR [PLN/QALY] | Inkrementalne QALY | Inkrementalny koszt [PLN] |
|---|-----------------|--------------------|---------------------------|
| Wartość z analizy podstawowej | | 0,8872 | |
| Średnia wartość z probabilistycznej analizy wrażliwości | | 0,8869 | |
| Odchylenie standardowe | | 0,0241 | |

Przy aktualnym na dzień złożenia wniosku progu opłacalności kosztowej (175 926 PLN/QALY), prawdopodobieństwo opłacalności kosztowej technologii wnioskowanej wynosi 100,0%.



Rycina 3. Wykres scatter plot (wykres rozrzutu na płaszczyźnie opłacalności) probabilistycznej analizy wrażliwości dla porównania SEK± cDMARDs vs cDMARDs

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy

Tabela 39. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

| Parametr | Wynik oceny (TAK/NIE/?/n.d.) | Komentarz oceniającego |
|--|------------------------------|---|
| Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)? | TAK | - |
| Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem? | TAK | Populację zdefiniowano zgodnie z zapisami uzgodnionego programu lekowego. Należy dodatkowo mieć na uwadze „Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków” przedstawione w rozdz. 4.1.3.2. „Ocena jakości badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy”. |
| Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem? | TAK | Dawkowanie i sposób podawania preparatu Cosentyx (sekukinumab) są zgodne z aktualną ChPL. |
| Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem? | TAK | Należy mieć na uwadze ograniczenia dot. zasadności wyboru komparatora przedstawiane w rozdziale 3.6 „Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę”. |
| Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności? | TAK | - |
| Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego? | TAK | Zgodnie z wytycznymi AOTMiT analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego i wspólnej (płatnika publicznego oraz świadczeniobiorcy). |
| Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny? | TAK/NIE | Dane dot. skuteczności dla SEK± cDMARDs zaczerpnięto z badania JUNIPERA przedstawionego w AKL Wnioskodawcy (opartej o przegląd systematyczny). Dla ramienia cDMARDs przyjęto, że pacjenci nie odpowiadają na leczenie, „ponieważ chorzy z populacji docelowej zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym i kryteriami włączenia do programu lekowego są po niepowodzeniu terapii konwencjonalnej”. |
| Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy? | TAK | Wnioskodawca przyjął horyzont czasowy obejmujący okres od momentu rozpoczęcia leczenia w ramach programu lekowego do osiągnięcia przez pacjenta pełnoletności (technicznie wynoszący 6 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 | Przyjęto stopy dyskontowe zgodne z Wytycznymi AOTMiT. |
| Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo? | TAK | - |
| Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia? | TAK | - |
| Czy przeprowadzono analizę wrażliwości? | TAK | Przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości oraz probabilistyczną analizę wrażliwości. |

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

Ograniczenia analizy ekonomicznej według Wnioskodawcy:

- „Z uwagi na fakt, że obecnie w ramach programu lekowego B.33 w części MIZS nie ma refundowanych leków we wskazaniach ERA i MŁZS w modelu nie brano pod uwagę możliwości zmiany leku biologicznego na inny. Zgodnie z opinią ekspertów klinicznych obecnie leczenie biologiczne chorych z ERA i MŁZS jest możliwe wyłącznie na podstawie indywidualnej zgody Zespołu Koordynacyjnego ds. leczenia biologicznego w chorobach reumatycznych i tylko niewielki procent pacjentów (<10%) kontynuuje leczenie biologiczne po niepowodzeniu pierwszego leku. W związku z powyższym przyjęto, że przyjęte założenie o jednej linii leczenia biologicznego jest właściwe dla polskiej praktyki klinicznej.”;

- „Analiza ekonomiczna została przeprowadzona z wykorzystaniem modelu Markowa bazującego na wynikach zidentyfikowanego badania JUNIPERA wskazującego na wyższą skuteczność w ERA i MŁZS terapii sekukinumabem stosowanym w monoterapii lub w skojarzeniu z leczeniem konwencjonalnym w porównaniu do leczenia konwencjonalnego w populacji dzieci i młodzieży. W badaniu tym, przez pierwsze 12 tygodni (okres 1.) wszyscy pacjenci stosowali sekukinumab. Od 12 tyg. (okres 2.) pacjenci, którzy odpowiedzieli na leczenie zostali podzieleni na dwie grupy: sekukinumab oraz placebo. W związku z powyższym dostępne dane kliniczne dla porównania obu technologii nie obejmują pierwszego okresu leczenia. Z uwagi na fakt, że wyniki badania wskazują na bardzo szybką progresję choroby u pacjentów przypisanych do grupy placebo, oraz w związku z definicją populacji docelowej obejmującej pacjentów po niepowodzeniu leczenia konwencjonalnego, założono, że chorzy w ramieniu cDMARDs w pierwszym cyklu leczenia mają odpowiedź na leczenie na poziomie ACR 0-30. Odpowiedź na leczenie w ramieniu SEK±cDMARDs modelowano natomiast na podstawie danych z okresu 1.”;
- „Analizę wykonano w horyzoncie czasowym wykraczającym poza okres obserwacji w badaniach klinicznych. W związku z powyższym zaistniała konieczność ekstrapolacji wyników badania klinicznego. W tym celu wykorzystano stałą w czasie macierz przejścia Markowa, którą dopasowano do danych klinicznych. Należy zwrócić uwagę, że dostępne dane obejmują tylko dwa punkty w czasie: początek drugiego okresu oraz koniec drugiego okresu. W związku z tym nie jest możliwe oszacowanie błędów standardowych parametrów macierzy przejścia (do czego wymagane byłyby co najmniej 3 obserwacje). W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości testowano zatem macierz przejścia przyjmując arbitralnie odchylenie standardowe parametrów na poziomie 25% ich wartości.”;
- „Należy także zwrócić uwagę, że koniec okresu 2. w badaniu JUNIPERA mógł być różny dla różnych pacjentów. W badaniu okres 2. zakończono w 104. tygodniu lub w momencie stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie (ACR<30), jeżeli brak odpowiedzi wystąpił przed 104. tygodniem. W celu dopasowania macierzy przejścia założono, że okres obserwacji trwał dokładnie 7 cykli dla każdego pacjenta. Jest to założenie konserwatywne, ponieważ skuteczność w ramieniu komparatora była niższa i prawdopodobnie zakończenie okresu 2. w ramieniu komparatora nastąpiło szybciej.”;
- „Horyzont czasowy analizy ekonomicznej zakończono w momencie osiągnięcia przez chorego pełnoletności. Jest to rozwiązanie stosowane w innych analizach ekonomicznych dotyczących MIZS. Należy zwrócić uwagę, że pacjenci z MIZS po osiągnięciu pełnoletności mogą być leczeni w innych programach lekowych, np. w programie leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów, łuszczycowego zapalenia stawów, zapalenia błony naczyniowej oka, łuszczycy plackowatej [60]. W związku z powyższym przyjęcie takiej długości horyzontu czasowego analizy ekonomicznej jest uzasadnione.”.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu Wnioskodawcy

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności stosowania w Polsce sekukinumabu w leczeniu chorych na młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych oraz młodzieńcze łuszczycowe zapalenie stawów.

W kontekście porównania wnioskowanej technologii medycznej z komparatorem wykonano analizę użyteczności kosztów. Wybór techniki analitycznej Wnioskodawca uzasadnił wynikami badania JUNIPERA, gdzie wykazano „wyższą skuteczność technologii wnioskowanej w stosunku do leczenia konwencjonalnego m.in. pod względem czasu do zaostrzenia choroby”. Wybór techniki analitycznej należy uznać za zasadny.

Wybór komparatorów

Wybór cDMARDs jako komparatora uznano za zasadny. W opinii analityków Agencji SEK należałoby porównać także z lekami biologicznymi, które są stosowane w Polsce w ocenianym wskazaniu (zgodnie z wynikami ankiety Wnioskodawcy przeprowadzonej wśród ekspertów klinicznych u 31% pacjentów z ERA i 34% pacjentów z MŁZS).

Inne

W przedstawionym modelu błędnie dyskontowano koszty, wprowadzając stopy dyskontowe od drugiego cyklu analizy (tj. już w pierwszym roku analizy). Należy zauważyć, że wpływ przyjętych stóp dyskontowych testowano w ramach analizy wrażliwości Wnioskodawcy i mają one nieznaczny wpływ na oszacowaną wartość ICUR.

W modelu szacowane są koszty wystąpienia zdarzeń niepożądanych i jednocześnie nie uwzględniono dekrementu użyteczności związanych z ich występowaniem. Jednakże oszacowane koszty zdarzeń niepożądanych są niskie i mają niewielki wpływ na ostateczne wyniki analizy.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Nie zidentyfikowano błędów w ekstrakcji danych. Niektóre dane wykorzystane w analizie pochodzą z nieopublikowanych źródeł („dane od Zamawiającego” - wykorzystane przy szacowaniu kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych oraz dane pochodzące z ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów klinicznych). Koszty uwzględnione w modelu Wnioskodawcy były aktualne na dzień złożenia uzupełnień analiz.

Prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie w okresie indukcji w ramieniu $SEK \pm cDMARDs$ przyjęto na podstawie rozkładu odpowiedzi pacjentów w badaniu JUNIPERA po pierwszych 12 tygodniach stosowania sekukinumabu przedstawionego w abstrakcie Ruperto 2021. Dane dotyczące odpowiedzi pacjentów na leczenie w badaniu JUNIPERA przedstawiono także w pełnotekstowej publikacji Brunner 2023 stanowiącej bardziej wiarygodne źródło informacji niż abstrakt Ruperto 2021. Wyniki przedstawione w publikacji Brunner 2023 nieznacznie różnią się od wyników przedstawionych w abstrakcie Ruperto 2021. Uwzględnienie w modelu Wnioskodawcy danych dot. rozkładu odpowiedzi pacjentów w badaniu JUNIPERA po pierwszych 12 tygodniach stosowania sekukinumabu, pochodzących z pełnotekstowej publikacji Brunner 2023, prowadzi do nieznacznej zmiany oszacowanego wskaźnika ICUR względem analizy podstawowej Wnioskodawcy.

Dla ramienia $cDMARDs$ przyjęto, że pacjenci nie odpowiadają na leczenie „ponieważ chorzy z populacji docelowej zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym i kryteriami włączenia do programu lekowego są po niepowodzeniu terapii konwencjonalnej”. Założenia tego należało dokonać, ze względu na projekt badania JUNIPERA (konstrukcja typu withdrawal trial), które nie oceniano porównywanych technologii pod względem wywołania odpowiedzi na leczenie. W opinii analityków Agencji powinno się wykonać przegląd systematyczny, który potwierdziłby przyjęte założenie.

W celu zbadania wpływu odmiennych założeń dot. skuteczności $cDMARDs$ na użyteczność kosztową $SEK \pm cDMARDs$ w porównaniu z $cDMARDs$, przyjęto, że prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie w okresie indukcji podczas terapii $cDMARDs$ wyniesie 25,0%; 25,0% i 50,0%, odpowiednio dla odpowiedzi na poziomie ACR 30-50; ACR 50-70 i ACR 70-100 (założenia o dużej skuteczności $cDMARDs$).

(wartość poniżej progu opłacalności na dzień złożenia analiz), co z wysokim prawdopodobieństwem wskazuje na fakt, iż założenie Wnioskodawcy nie wpływa na wnioskowanie na temat użyteczności kosztowej $SEK \pm cDMARDs$ w porównaniu z $cDMARDs$.

W ramach deterministycznej analizy wrażliwości testowano szeroki zakres parametrów. Nie testowano wariantu analizy, w którym uwzględniono rzeczywiste dawkowanie analizowanych interwencji. Analizy oparto wyłącznie o nominalne dawki leków zgodne z odpowiednimi charakterystykami produktów leczniczych. Testowane w jednokierunkowej analizie wrażliwości założenia nie wpływają na zmianę wniosku dotyczącego użyteczności kosztowej wnioskowanej technologii z perspektywy NFZ oraz wspólnej.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. Wnioskodawca wskazał, iż w celu zapewnienia wiarygodności modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną, zewnętrzną oraz walidację konwergencji. Zakres przeprowadzonej walidacji Wnioskodawcy można uznać za wystarczający.

Walidację wewnętrzną przeprowadzono poprzez: wprowadzanie zerowych i skrajnych wartości oraz testowanie powtarzalności wyników przy wielokrotnym wprowadzeniu tych samych danych do modelu.

W ramach walidacji konwergencji autorzy AE Wnioskodawcy dokonali wyszukiwania systematycznego analiz farmakoekonomicznych dotyczących analizowanego problemu zdrowotnego. W wyniku przeglądu systematycznego wykonanego w ramach analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie odnaleziono innych analiz ekonomicznych.

W ramach walidacji konwergencji autorzy analizy Wnioskodawcy wskazują, iż nie była ona możliwa ze względu na brak opublikowanych długoterminowych badań klinicznych oceniających skuteczność komparatorów w porównaniu z ocenianą interwencją.

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

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności stosowania w Polsce sekukinumabu w leczeniu chorych na młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych oraz młodzieńcze łuszczycowe zapalenie stawów.

W kontekście porównania wnioskowanej technologii medycznej z komparatorem wykonano analizę użyteczności kosztów. Wybór techniki analitycznej Wnioskodawca uzasadnił wynikami badania JUNIPERA, gdzie wykazano „wyższą skuteczność technologii wnioskowanej w stosunku do leczenia konwencjonalnego m.in. pod względem czasu do zaostrzenia choroby”. Wybór techniki analitycznej należy uznać za zasadny. Przyjęto horyzont czasowy obejmujący okres od momentu rozpoczęcia leczenia w ramach programu lekowego do osiągnięcia przez pacjenta pełnoletności (technicznie wynoszący 6 lat).

Wybór cDMARDs jako komparatora uznano za zasadny. W opinii analityków Agencji SEK należałoby porównać także z lekami biologicznymi.

Oszacowana wartość ICUR znajduje się poniżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji (tj. 175 926 PLN/QALY na dzień opublikowania AWA).

W ramach deterministycznej analizy wrażliwości testowano szeroki zakres parametrów. Testowane w jednokierunkowej analizie wrażliwości założenia nie wpływają na zmianę wniosku dotyczącego użyteczności kosztowej wnioskowanej technologii z perspektywy NFZ oraz wspólnej.

Model Wnioskodawcy został zweryfikowany przez analityków Agencji, przedstawione wyniki prawidłowo określają użyteczność kosztową wnioskowanej interwencji w porównaniu z wybranym komparatorem.

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 wersją elektroniczną analizy wpływu na budżet i modelem Wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu Wnioskodawcy

Cel analizy według Wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie prawdopodobnych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych sekukinumabu (Cosentyx, SEK) w postaci roztworu do wstrzykiwań w ramach proponowanego programu lekowego dotyczącego leczenia aktywnej postaci reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów. W ramach AWB Wnioskodawcy oceniono również etyczne, prawne oraz społeczne konsekwencje podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Cosentyx w ocenianym wskazaniu.

Perspektywa

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych.

W analizie wpływu na budżet pominięto perspektywę wspólną (płatnik publiczny + pacjent) z uwagi na niewielki koszt ponoszony przez świadczeniobiorcę (koszt terapii konwencjonalnymi lekami modyfikującymi przebieg choroby równy ok. 1,61 PLN/tydzień), który nie ma znaczącego wpływu na wynik analizy

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy (założenie realizacji proponowanego programu lekowego dla wnioskowanej technologii od lipca 2023 do czerwca 2025).

Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Wnioskowane jest objęcie refundacją produktu leczniczego Cosentyx ze środków publicznych w ramach istniejącej grupy limitowej 1180.0, w której aktualnie finansowana jest terapia sekukinumabem.

Wniosek dotyczy rozszerzenia dostępu do nowej terapii w programie lekowym „Leczenie aktywnej postaci reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (ICD-10: M05, M06, M08)”, w którym sekukinumab będzie stosowany w leczeniu młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (rozszerzenie wskazań refundacyjnych sekukinumabu) w podtypie ERA (zapalenie stawów związane z zapaleniem przyczepów ścięgniastych) i MŁZS (młodzieńcze łuszczycowe zapalenie stawów). Wnioskodawca przy tym podkreśla, że w takich wskazaniach nie jest refundowany obecnie żaden lek biologiczny.

Populacja

Wnioskowana populacja docelowa zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym leku Cosentyx dotyczącym leczenia młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) podtypów ERA oraz MŁZS, stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem (MTX) u pacjentów w wieku 6 lat i starszych, u których nie osiągnięto wystarczającej odpowiedzi na leczenie konwencjonalne, lub którzy nie tolerują leczenia konwencjonalnego.

Szczegółowe wskazania refundacyjne definiują kryteria włączenia do uzgodnionego programu lekowego.

Kluczowe założenia

W analizie porównano ze sobą dwa scenariusze: scenariusz istniejący, w którym produkt Cosentyx nie jest refundowany ze środków publicznych w populacji docelowej, ze scenariuszem nowym, w którym założono, że terapia produktem leczniczym Cosentyx będzie finansowana ze środków publicznych w ramach uzgodnionego programu lekowego w populacji osób z MIZS z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych oraz młodzieńczym łuszczycowym zapaleniem stawów.

W opracowaniu przyjęto współczynnik *compliance* na poziomie 100% przez cały horyzont analizy, co oznacza pełne stosowanie się pacjentów do zaleceń związanych z przyjmowaniem terapii. Wnioskodawca przyjął takie

założenie biorąc pod uwagę schemat dawkowania SEK w MIZS (w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4., a następnie co miesiąc) oraz stosowanie leku w ramach programu lekowego, co wiąże się z odpowiednim monitorowaniem.

W opracowaniu przyjęto, że pacjenci z ERA i MŁZS mogą zostać objęci leczeniem biologicznym w obowiązującym programie lekowym B.33. niestandardowo, tj. tylko w określonych sytuacjach po uzyskaniu indywidualnej zgody Zespołu Koordynacyjnego. Wynika to z faktu, iż aktualny program lekowy B.33 dotyczący leczenia młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów nie zawiera refundowanych opcji terapeutycznych dla postaci ERA i MŁZS, jednak zapisy dopuszczają możliwość kwalifikacji pacjenta do leczenia biologicznego pomimo niespełnienia części kryteriów opisanych w programie, w przypadkach, w których pacjentowi grozi kalectwo lub zagrożone jest jego życie oraz jeśli leczenie jest zgodne z aktualnie obowiązującymi rekomendacjami oraz wiedzą medyczną.

Struktura i zmiana w rynku

Scenariusz istniejący obrazuje aktualny stan, w którym w dla pacjentów z ERA i MŁZS liczba możliwych do zastosowania terapii jest znacznie ograniczona poprzez zapisy wynikające z programu lekowego B.33 (brak standardowej refundacji w Polsce leków biologicznych we wnioskowanych podgrupach pacjentów). W scenariuszu istniejącym uwzględniono tylko tych chorych, którzy w przypadku zaistnienia scenariusza „nowego” znajdowałiby się w programie lekowym i podzielono ich na:

- nowych chorych (wcześniej nieleczeni lekami biologicznymi) stosujący konwencjonalne leki modyfikujące przebieg choroby (cDMARDs) oraz biologiczne leki modyfikujące przebieg choroby (bDMARDs), czyli anti-TNF etanercept i adalimumab,
- chorzy istniejący w momencie rozpoczęcia refundacji SEK stosujący tylko konwencjonalne leki modyfikujące przebieg choroby z uwagi na niepowodzenie leków biologicznych (wcześniej leczeni lekami biologicznymi) lub którzy nie otrzymali zgody na terapię niestandardową (wcześniej nieleczeni lekami biologicznymi).

W scenariuszu nowym w analizie podstawowej wprowadzenie SEK do refundacji w ramach wnioskowanego programu lekowego w leczeniu ERA i MŁZS spowoduje zmiany w udziałach innych leków finansowanych w ramach programu lekowego. założono, że pacjenci z populacji docelowej prognozowanej dla dwóch lat refundacji wcześniej nieleczeni bDMARDs będą stosować cDMARDs oraz etanercept i adalimumab oraz sekukinumab. W przypadku chorych, u których wystąpiło niepowodzenie bDMARDs wszyscy chorzy będą leczeni klasycznymi DMARDs oraz sekukinumabem.

Warianty analizy

Wnioskodawca przedstawił następujące warianty analizy podstawowej: prawdopodobny, minimalny i maksymalny – różniące się oszacowaną na kolejne lata wielkością populacji docelowej (w wariantach minimalnym i maksymalnym przyjęto założenia i wartości skrajne parametrów związanych z wielkością analizowanej populacji).

W ramach analizy wrażliwości, przeprowadzonej dla istotnych parametrów modelu, które w największym stopniu obciążone są niepewnością i mają potencjalnie wpływ na wyniki, przetestowano dodatkowe warianty.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja docelowa

Populacja docelowa dla wnioskowanej technologii medycznej, wskazana we wniosku o refundację, definiowana jest przez kryteria kwalifikacji do złożonego wraz z wnioskiem projektu programu lekowego. W opracowanym projekcie programu uwzględniono możliwość stosowania leku Cosentyx u pacjentów od 6 roku życia z rozpoznaniem MŁZS lub ERA, pacjent dodatkowo musi spełnić poniższe kryteria:

- zgodnie z kryteriami ILAR z obecnością co najmniej 3 stawów obrzękniętych lub z ograniczoną ruchomością i tkliwością oraz co najmniej jednego aktywnego (lub w wywiadzie) zapalenia przyczepów ścięgniastych lub z aktywnym zapaleniem stawów krzyżowo-biodrowych u pacjentów z nietolerancją lub niezadowolającą odpowiedzią na co najmniej jeden niesteroidowy lek przeciwzapalny stosowany w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez chorego dawce przez okres jednego miesiąca, chyba, że występują przeciwwskazania do jego stosowania oraz nietolerancją lub niezadowolającą odpowiedzią na co najmniej jeden lek modyfikujący przebieg choroby stosowany w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez chorego dawce przez okres dwóch miesięcy, chyba, że występują przeciwwskazania do jego stosowania.

Charakterystyka populacji docelowej odpowiada również ściśle kryteriom włączenia do badania rejestracyjnego JUNIPERA dla leku Cosentyx we wskazaniach będących przedmiotem niniejszego wniosku.

Liczebność populacji

W celu określenia wielkości populacji docelowej, która może zostać objęta refundacją w leczeniu ERA i MŁZS, dokonano kalkulacji na podstawie zidentyfikowanych danych epidemiologicznych z uwzględnieniem kryteriów kwalifikacji do proponowanego programu lekowego, w tym uwzględniono kolejno w analizie podstawowej:

- populacja osób w wieku 0-17 w Polsce (dane GUS);
- liczba rozpoznanych przypadków MIZS w populacji 0-17 lat (współczynnik zapadalności z publikacji Harrold 2013 najbardziej zbliżony do liczebności chorych na MIZS raportowanej przez NFZ latach 2014-2017 zaczerpniętej z raportu AWA OT.4331.9.2018);
- odsetek pacjentów z ERA i MŁZS w MIZS (średnia częstość występowania ERA i MŁZS ważona liczebnością populacji w zidentyfikowanych badaniach Canovas 2020, Jones 2020, Listing 2018, Milatz 2019, Shoop 2021, Żuber 2015);
- odsetek pacjentów po niepowodzeniu terapii konwencjonalnej (nieskuteczność cDMARDs w ERA i MŁZS na podstawie badania przeprowadzonego na polskiej populacji Żuber 2015);
- odsetek pacjentów w wieku co najmniej 6 lat (obraz kliniczny poszczególnych typów MIZS w definicji wg ILAR, kalkulacje na podstawie podziału liczebności chorych z MIZS ze względu na wiek w badaniu Harrold 2013);

- w celu określenia liczby nowych przypadków z ERA i MŁZS, które rocznie będą się kwalifikować do programu przeprowadzono dodatkowe kalkulacje z wykorzystaniem współczynnika zapadalności na MIZS (z publikacji Harrold 2013) oraz odsetków podanych wyżej wykorzystanych do oszacowania liczby chorych z ERA i MŁZS, która aktualnie kwalifikuje się do proponowanego programu lekowego;
- dodatkowo w oszacowaniach populacyjnych wykorzystano także dane epidemiologiczne przedstawione w protokole z posiedzenia Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych z dnia 15 grudnia 2021 roku oraz przez ekspertów klinicznych.

Na podstawie przedstawionych wyżej źródeł, w ostatecznej kalkulacji liczebność populacji docelowej Wnioskodawca przyjął w poszczególnych wariantach analizy:

- wariant prawdopodobny: uzyskane oszacowania populacyjne na podstawie danych epidemiologicznych;
- wariant maksymalny: uzyskane oszacowania populacyjne na podstawie opinii ekspertów klinicznych;
- wariant minimalny: uzyskane oszacowania populacyjne przeprowadzone w sposób analogiczny jak dla wariantu prawdopodobnego z uwzględnieniem współczynnika zapadalności na MIZS dla populacji polskiej (publikacja Dąbkowska 2019).

Populacja chorych, u których technologia wnioskowana będzie zastosowana

Liczebność populacji chorych, u których technologia wnioskowana będzie zastosowana uwzględniła prognozowaną wielkość udziałów ocenianej interwencji na podstawie stopnia wdrażania nowej technologii w rozpatrywanym horyzoncie czasowym oraz zmiany stopnia wykorzystania dotychczas stosowanych technologii, dlatego punktem wyjściowym do wyznaczenia powyższej populacji jest określenie w scenariuszu istniejącym udziałów w rynku poszczególnych interwencji obecnie stosowanych w populacji docelowej.

Odsetek wykorzystania poszczególnych leków dostępnych w scenariuszu istniejącym (cDMARDs oraz bDMARDs, w tym anty-TNF etanercept i adalimumab), określono na podstawie oszacowanego odsetka pacjentów skierowanych do leczenia biologicznego na podstawie opinii ekspertów klinicznych. Szczegółowe wartości przedstawiono w tabeli poniżej wraz z podziałem na podgrupy populacji docelowej w przypadku objęcia refundacją SEK (uwzględniono tylko tych chorych, którzy w przypadku zaistnienia scenariusza nowego znajdowałoby się w programie lekowym).

Tabela 40. Przyjęte wykorzystanie leków w scenariuszu istniejącym w ramach PL B.33.

| Rok | Chorzy w momencie rozpoczęcia refundacji | | | | Nowi | |
|-----|--|-----------------|--------------------------|-----------------|------------------------------|---------|
| | Wcześniej nieleczeni bDMARDs | | Po niepowodzeniu bDMARDs | | Wcześniej nieleczeni bDMARDs | |
| | cDMARDs | bDMARDs | cDMARDs | bDMARDs | cDMARDs | bDMARDs |
| 1 | Cykl I-IV: 100% | Cykl I-IV: 0% | Cykl I-IV: 100% | Cykl I-IV: 0% | | |
| 2 | Cykl V-VIII: 100% | Cykl V-VIII: 0% | Cykl V-VIII: 100% | Cykl V-VIII: 0% | | |

Skróty: bDMARDs - biologiczne leki modyfikujące przebieg choroby (ang. biologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs), cDMARDs - konwencjonalne leki modyfikujące przebieg choroby (ang. conventional Disease-Modifying Antirheumatic Drugs)

Wielkość udziałów w przypadku wprowadzenia refundacji sekukinumabu w populacji docelowej określono na podstawie opinii ekspertów, w których założono, że objęcie refundacją wnioskowanej technologii spowoduje częściowe zastąpienie istniejących terapii dostępne w programie B.33., zgodnie z ich udziałem w rynku scenariuszu istniejącym. Założono również stopniowy wzrost wykorzystania wnioskowanej technologii wśród pacjentów rozpoczynających lub zmieniających leczenie.

Docelowy odsetek wykorzystania SEK wśród pacjentów rozpoczynających lub zmieniających leczenie w programie B.33. osiągany będzie w przypadku pacjentów wcześniej nieleczonych bDMARDs pod koniec 1 roku refundacji i zostanie utrzymany na takim samym poziomie w 2 roku refundacji, natomiast u pacjentów po niepowodzeniu bDMARDs docelowy odsetek osiągany będzie na początku 2 roku refundacji. Szczegóły przedstawiono poniżej.

Tabela 41. Przyjęte wykorzystanie leków w scenariuszu nowym w ramach PL B.33.

| Rok | Chorzy w momencie rozpoczęcia refundacji | | | | | | Nowi | | |
|-----|--|---------|-----------------|--------------------------|---------|-----------------|------------------------------|---------|---------|
| | Wcześniej nieleczeni bDMARDs | | | Po niepowodzeniu bDMARDs | | | Wcześniej nieleczeni bDMARDs | | |
| | SEK | cDMARDs | bDMARDs | SEK | cDMARDs | bDMARDs | SEK | cDMARDs | bDMARDs |
| 1 | | | Cykl I-IV: 0% | | | Cykl I-IV: 0% | | | |
| 2 | | | Cykl V-VIII: 0% | | | Cykl V-VIII: 0% | | | |

Skróty: bDMARDs - biologiczne leki modyfikujące przebieg choroby (ang. biologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs), cDMARDs - konwencjonalne leki modyfikujące przebieg choroby (ang. conventional Disease-Modifying Antirheumatic Drugs), SEK - sekukinumab

Koszty

Analizę wpływu na budżet (AWB) przeprowadzono z uwzględnieniem całkowitych kosztów różniących zdefiniowanych jako koszty występujące w ramach jednego ze scenariuszy, a więc różniące porównywane technologie medyczne i mające wpływ na wynik końcowy analizy. W AWB wykorzystano model będący częścią analizy ekonomicznej (uwzględniono analogiczne założenia i dane wejściowe dla kosztów). Wygenerowane w modelu dla analizy ekonomicznej wyniki obejmują:

- koszty leków (zużycie SEK oraz interwencji opcjonalnych w zależności od etapu leczenia oraz ceny jednostkowe poszczególnych prezentacji leków);
- koszty kwalifikacji do programu lekowego;
- koszt podania leku w ramach programu lekowego (przyjęcie ambulatoryjne związane z wykonaniem programu);
- koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia (świadczenia związane z diagnostyką);
- koszty zaostżeń MIZS;
- koszty zdarzeń niepożądanych.

W AWB wyniki przedstawiono pod postacią średniego kosztu na cykl/pacjenta oraz zużycia zasobu medycznego (liczba opakowań/rok) w rozpatrywanej populacji chorych rozpoczynających leczenie z wykorzystaniem porównywanych interwencji.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy

Tabela 42. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

| Populacja | I rok (min-max) | II rok (min-max) |
|--|-------------------------|------------------|
| Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku | ██████████ | ██████████ |
| Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana | 0 chorych z ERA i MŁZS* | |
| Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym | ██████████ | ██████████ |

*Aktualnie produkt leczniczy Cosentyx jest refundowany w odmiennych wskazaniach do wnioskowanego, w ramach programów lekowych: • B.35 Leczenie aktywnej postaci łuszczycowego zapalenia stawów (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M 07.3); • B.36 Leczenie aktywnej postaci zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M45); • B.47 Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0); • B.82 „Leczenie pacjentów z aktywną postacią spondyloartropatii (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10: M46.8).

Tabela 43. Wyniki analizy podstawowej wpływu na system ochrony zdrowia z perspektywy płatnika publicznego – wariant prawdopodobny z RSS i bez RSS

| Kategoria kosztów | Perspektywa NFZ z RSS / bez RSS | |
|--|---------------------------------|-------------|
| | I rok | II rok |
| Scenariusz istniejący [mln PLN] | | |
| Koszty całkowite | 0,61 / 0,61 | 1,03 / 1,03 |
| Koszt sekukinumabu | 0 / 0 | 0 / 0 |
| Koszt sekukinumabu ponoszony przez świadczeniodawcę* | 0 / 0 | 0 / 0 |
| Scenariusz nowy [mln PLN] | | |
| Koszty całkowite | ██████████ | ██████████ |
| Koszt sekukinumabu | ██████████ | ██████████ |
| Koszt sekukinumabu ponoszony przez świadczeniodawcę* | ██████████ | ██████████ |
| Wydatki inkrementalne [mln PLN] | | |
| Koszty całkowite | ██████████ | ██████████ |
| Koszt sekukinumabu | ██████████ | ██████████ |
| Koszt sekukinumabu ponoszony przez świadczeniodawcę* | ██████████ | ██████████ |

*wydatki ponoszone przez świadczeniodawcę wyliczono przedstawiony w związku z faktem, iż część pacjentów będzie stosować dawkę 75 mg, a na obecnym etapie wnioskowane jest objęcie refundacją leku w ampułkostrzykawkach o zawartości 150 mg, w raporcie przyjęto, że koszt substancji, która pozostanie niewykorzystana będzie ponoszony przez świadczeniodawcę (NFZ ponosi koszt jedynie podanych mg substancji)

W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu Cosentyx w ramach wnioskowanego programu lekowego, prognozowane wydatki płatnika publicznego na leczenie pacjentów w populacji docelowej, z perspektywy płatnika publicznego:

- ██████████ w kolejnych dwóch latach po wprowadzeniu wnioskowanej technologii do refundacji w wariantcie z uwzględnieniem RSS;
- ██████████ w kolejnych dwóch latach po wprowadzeniu wnioskowanej technologii do refundacji w wariantcie bez uwzględnienia RSS.

Wydatki płatnika publicznego na finansowanie terapii lekiem Cosentyx (tylko koszt leku stosowanego w analizowanym wskazaniu) w pierwszych dwóch latach refundacji perspektywy płatnika publicznego wyniosą odpowiednio ██████████ w kolejnych dwóch latach odpowiednio w wariantcie z i bez uwzględnienia RSS.

Wydatki świadczeniodawców związane z koniecznością pokrycia kosztu niewykorzystanego sekukinumabu w okresie 2 lat wyniosą:

- w wariantcie z RSS: ██████████ w kolejnych dwóch latach po wprowadzeniu wnioskowanej technologii do refundacji w wariantcie z uwzględnieniem RSS;
- ██████████ w kolejnych dwóch latach po wprowadzeniu wnioskowanej technologii do refundacji w wariantcie bez uwzględnienia RSS.

Dodatkowo, poniżej przedstawiono wyniki AWB w wariancie minimalnym i maksymalnym w zestawieniu z wariantem prawdopodobnym z RSS i bez RSS z perspektywy płatnika publicznego.

Tabela 44. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia z perspektywy płatnika publicznego – wariant minimalnym i maksymalnym z RSS i bez RSS

| Wariant | Perspektywa NFZ z RSS / bez RSS | |
|---|---------------------------------|--------|
| | I rok | II rok |
| Koszty inkrementalne [mln PLN] | | |
| Prawdopodobny | | |
| Minimalny | | |
| Maksymalny | | |
| Koszty refundacji sekukinumabu [mln PLN] | | |
| Prawdopodobny | | |
| Minimalny | | |
| Maksymalny | | |

Wyniki analizy w wariancie minimalnym i maksymalnym były spójne co do kierunku z wynikami analizy podstawowej. Stosowanie leku Cosentyx wiązało się ze wzrostem kosztów z perspektywy płatnika publicznego.

W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu Cosentyx w ramach wnioskowanego programu lekowego, prognozowane wydatki płatnika publicznego na leczenia pacjentów w populacji docelowej:

- w wariancie minimalnym w kolejnych dwóch latach odpowiednio w wariancie z i bez uwzględnienia RSS;
- w wariancie maksymalnym w kolejnych dwóch latach odpowiednio w wariancie z i bez uwzględnienia RSS.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy

Tabela 45. 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? | TAK | Komentarz analityczny do liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek znajduje się w rozdziale 6.3.1. |
| Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego? | TAK | Długość horyzontu czasowego obejmuje okres dwóch lat. Wniosek refundacyjny dotyczy dwuletniego okresu obowiązywania decyzji o objęciu refundacją. |
| 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? | ? | Udziały w rynku technologii wnioskowanej określone przez Wnioskodawcę na podstawie opinii eksperckich przy braku przedstawienia innych dowodów naukowych pozostają niepewne. W ramach analizy podstawowej przyjęto, że wnioskowana technologia będzie zastępować opcje terapeutyczne., w tym cDMARDs i bDMARDs, zgodnie z ich udziałem w rynku scenariuszu istniejącym. |
| Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej? | NIE | W scenariuszu nowym przyjęto, że sekukinumab przejmując oprócz udziałów cDMARDs również udziały w rynku bDMARDs (anty-TNF etanercept i adalimumab) w podgrupie nowych pacjentów wcześniej nieleczonych bDMARDs. Z uwagi na powyższe, założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków nie są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej, gdzie komparatorem są jedynie cDMARDs. |
| Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ? | TAK | Wnioskowany lek nie jest aktualnie refundowany we wskazaniach będących przedmiotem niniejszego wniosku. Biorąc pod uwagę zapisy wnioskowanego programu lekowego umożliwiające rozpoczęcie leczenia sekukinumabem, przy aktualnej możliwości rozpoczęcia leczenia pacjentów z ERA i MŁZS w programie lekowym jedynie po uzyskaniu indywidualnej zgody na leczenie, szacowanie populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana oraz założeń o przyszłej sprzedaży leku jest ograniczone. Z uwagi na to, że wnioskowany lek jest refundowany w ramach programów lekowych B.35, B.36, B.47, B.82, w odmiennych wskazaniach, oszacowania populacyjne związane z liczebnością populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana, oparto o dane NFZ z 2021 dotyczące liczby leczonych sekukinumabem w ramach wyżej wymienionych programów lekowych. Biorąc pod uwagę powyższe, twierdzenie o aktualnej sprzedaży wnioskowanego leku jest spójne z danymi NFZ. |
| Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku? | TAK | [Redacted] |

| Parametr | Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd) | Komentarz oceniającego |
|--|----------------------------|---|
| | | |
| Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji? | TAK | Lek wydawany bezpłatnie w ramach programu lekowego, zgodnie z art. 14 ustawy o refundacji. |
| Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione? | TAK | Lek dostępny w ramach istniejącej grupy limitowej 1180.0, Sekukinumab. |
| Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań? | TAK | Wnioskodawca przedstawił skrajne warianty AWB: (minimalny i maksymalny), które oparto o kluczowe założenia związane z szacowaną na kolejne lata wielkością populacji docelowej. AWB zawiera również analizę wrażliwości, przeprowadzoną dla istotnych parametrów modelu, które w największym stopniu obciążone są niepewnością i mają potencjalnie wpływ na wyniki (przyjęcie wartości skrajnych i alternatywnych wartości). |

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

Ograniczenia analizy wskazane przez Wnioskodawcę:

- „Wielkość udziałów w rynku dla sekukinumabu oraz pozostałych terapii określono na podstawie opinii ekspertów klinicznych udzielonych w ramach badania ankietowego przeprowadzonego w trakcie prac nad raportem HTA dla produktu Cosentyx®. Biorąc pod uwagę konstrukcję programu B.33 (żaden z leków biologicznych nie jest dostępny w terapii ERA i MŁZS w ramach tego programu) należy się spodziewać, że populacja chorych objętych programem będzie się zwiększać w kolejnych latach (co zostało uwzględnione w analizie). Należy jednak, podkreślić, iż rzeczywista liczebność populacji docelowej oraz rzeczywisty udział analizowanych interwencji w przypadku uzyskania refundacji produktu Cosentyx® w analizowanej populacji są trudne do oszacowania. Tym niemniej należy się spodziewać, że w przypadku uzyskania refundacji sekukinumabu lekarze będą chcieli kierować swoich pacjentów na terapię sekukinumabem w ramach proponowanego programu lekowego. Stąd zakładane odbieranie udziałów wydaje się prawidłowym założeniem.”

6.3.1. Ocena modelu Wnioskodawcy

Populację docelową zdefiniowano zgodnie z zapisami uzgodnionego programu lekowego. Interwencję zdefiniowano zgodnie z ChPL Cosentyx. W analizie wpływu na budżet założono przejęcie przez SEK części udziałów wszystkich przyjętych komparatorów. Należy jednak podkreślić, że komparatory przyjęte w AWB (cDMARDs oraz bDMARDs, w tym anty-TNF etanercept i adalimumab) nie są spójne technologiami alternatywnymi w pozostałych analizach załączonych do wniosku (cDMARDs).

W AWB nie uwzględniono rzeczywistego dawkowania analizowanych interwencji. Analizy oparto wyłącznie o nominalne dawki leków zgodne z odpowiednimi charakterystykami produktów leczniczych. Nie zidentyfikowano informacji pozwalających określić dawkowanie analizowanych interwencji w praktyce klinicznej w Polsce.

Przedłożona przez Wnioskodawcę analiza wpływu na budżet oparta jest na założeniach i oszacowaniach analizy ekonomicznej (dane kosztowe uwzględnione w ramach AWB zostały zaimplementowane z oszacowań modelu ekonomicznego), z tego względu ograniczenia opisane w ramach analizy ekonomicznej mają zastosowanie również w przypadku analizy wpływu na budżet.

Liczebność populacji

W celu określenia liczby chorych

u pacjentów z MIZS

postać ERA i MŁZS nie jest refundowany obecnie żaden lek biologiczny i mogą oni zostać objęci leczeniem

biologicznym niestandardowo (tylko w określonych sytuacjach po uzyskaniu indywidualnej zgody), ocena liczebności populacji pacjentów którzy realnie będą kwalifikować się do leczenia sekukinumabem, jest ograniczona.

Należy jednocześnie podkreślić, że [redacted] oszacowań podanych przez eksperta klinicznego pozyskanych w ramach prac nad niniejszą AWA (ok. 160 pacjentów, w tym 90 z ERA i 70 pacjentów z MŁZS), dlatego wyniki AWB dotyczące oszacowań populacyjnych związanych z wnioskowanym lekiem, oparte na danych epidemiologicznych oraz opiniach ekspertów, stanowiące główne źródło dostępnych danych, należy uznać za właściwe.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Celem oceny wiarygodności uzyskanych wyników oraz wpływu poszczególnych zmiennych na wynik końcowy analizy wpływu na budżet Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości, przeprowadzoną dla istotnych parametrów modelu, które w największym stopniu obciążone są niepewnością i mają potencjalnie wpływ na wyniki. Dla parametrów tych przeprowadzono analizę wartości skrajnych, która ocenia wpływ na wyniki analizy przyjęcia przez te parametry wartości ekstremalnych. W ramach analizy wrażliwości testowano także alternatywne wartości dla parametrów kosztowych.

Wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości dla następujących parametrów (poszczególne parametry oznaczono przez analityków Agencji numerycznie), których wartości testowano również w analizie ekonomicznej:

Parametry modelu związane z charakterystyką pacjentów:

- Średni wiek w momencie rozpoczęcia leczenia (SA01, SA02)
- Odsetek kobiet (SA03, SA04)
- Odsetek ERA (SA05, SA06)
- przeciętna masa ciała (SA07, SA08)
- przeciętna powierzchnia ciała (SA09, SA10).

Parametry modelu związane z dawkowaniem poszczególnych leków:

- Średnia dawka metotreksatu (SA11, SA12)
- Średnia dawka sulfalazyny (SA13, SA14)
- Średnia dawka cyklosporyny (SA15, SA16).

Parametry modelu związane z kosztami cDMARDs:

- Odsetek pacjentów stosujących SEK niewymagających jednoczesnego podawania cDMARDs (SA 17, SA18).

Parametry modelu związane ze składem cDMARDs:

- Metotreksat stosowany w cDMARDs (SA19)
- Sulfasalazyna stosowana w cDMARDs (SA20)
- Cyklosporyna stosowana w cDMARDs (SA21).

Dokładny opis zmienności powyższych parametrów opisano w analizie ekonomicznej Wnioskodawcy w rozdziale 1.8.2., tabela 35. AWB Wnioskodawcy, natomiast pozostałe założenia dla parametrów modelu obciążonych niepewnością testowane przez Wnioskodawcę w ramach analizy wrażliwości AWB opisano w tabeli poniżej.

Tabela 46. Parametry testowane w ramach analizy wrażliwości AWB Wnioskodawcy

| Nr | Scenariusz / parametr podlegający zmianie | Wartość parametru / założenie w analizie podstawowej | Wartość parametru / założenie w analizie wrażliwości | Źródło |
|------|--|--|--|----------------------------|
| SA22 | Odsetek pacjentów stosujących dawkę SEK 150 mg | Obliczenia na podstawie danych GUS | 0% | GUS 2020, wartości skrajne |
| SA23 | | | 100% | |

| Nr | Scenariusz / parametr podlegający zmianie | Wartość parametru / założenie w analizie podstawowej | Wartość parametru / założenie w analizie wrażliwości | Źródło |
|------|---|--|--|--|
| SA24 | Skuteczność modelowana w oparciu o dane dla populacji | ERA i MŁZS | MŁZS | Odsetki podane przez ekspertów klinicznych w ramach badania ankietowego przeprowadzonego na potrzeby raportu HTA, wartości skrajne |
| SA25 | Minimalny udział SEK - chorzy wcześniej nieleczeni lekami biologicznymi - 1 rok | ■ | ■ | |
| SA26 | Minimalny udział SEK - chorzy wcześniej nieleczeni lekami biologicznymi - 2 rok | ■ | ■ | |
| SA27 | Minimalny udział SEK - chorzy, którzy stosowali już leki biologiczne - 1 rok | ■ | ■ | |
| SA28 | Minimalny udział SEK - chorzy, którzy stosowali już leki biologiczne - 2 rok | ■ | ■ | |
| SA29 | Maksymalny udział SEK - chorzy, którzy stosowali już leki biologiczne - 1 rok | ■ | ■ | |
| SA30 | Maksymalny udział SEK - chorzy, którzy stosowali już leki biologiczne - 2 rok | ■ | ■ | |

Poniżej przedstawiono wyniki analizy wrażliwości z uwzględnieniem 2-letniego horyzontu czasowego, z perspektywy płatnika publicznego w wariancie z RSS (wyniki w wariancie bez RSS znajdują się w rozdziale 1.9.2, tabela 43. AWB Wnioskodawcy). Najmniejsze i największe wartości uzyskane w danym roku analizy przedstawiono pogrubioną czcionką. Dodatkowo analitycy Agencji dokonali obliczeń związanych ze zmianą procentową wyniku inkrementalnego w poszczególnych scenariuszach analizy wrażliwości.

Wyniki analizy wrażliwości były

Tabela 47. Wyniki analizy wrażliwości na system ochrony zdrowia z perspektywy płatnika publicznego z RSS, wydatki inkrementalne

| Nr | Koszt Cosentyx, [mln PLN] z RSS | | Koszty inkrementalne [mln PLN] z RSS | | Zmiana procentowa wyniku inkrementalnego* | |
|--------------------------|---------------------------------|--------|--------------------------------------|--------|---|--------|
| | I rok | II rok | I rok | II rok | I rok | II rok |
| SA00, analiza podstawowa | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| SA01 | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| SA02 | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| SA03 | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| SA04 | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| SA05 | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| SA06 | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| SA07 | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| SA08 | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| SA09 | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |

| Nr | Koszt Cosentyx, [mln PLN] z RSS | | Koszty inkrementalne [mln PLN] z RSS | | Zmiana procentowa wyniku inkrementalnego* | |
|------|---------------------------------|--------|--------------------------------------|--------|---|--------|
| | I rok | II rok | I rok | II rok | I rok | II rok |
| SA10 | | | | | | |
| SA11 | | | | | | |
| SA12 | | | | | | |
| SA13 | | | | | | |
| SA14 | | | | | | |
| SA15 | | | | | | |
| SA16 | | | | | | |
| SA17 | | | | | | |
| SA18 | | | | | | |
| SA19 | | | | | | |
| SA20 | | | | | | |
| SA21 | | | | | | |
| SA22 | | | | | | |
| SA23 | | | | | | |
| SA24 | | | | | | |
| SA25 | | | | | | |
| SA26 | | | | | | |
| SA27 | | | | | | |
| SA28 | | | | | | |
| SA29 | | | | | | |
| SA30 | | | | | | |

*poszczególne odsetki zaokrąglono do pełnych jednośc

6.3.3. 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.

6.4. Komentarz Agencji

Wnioskowana populacja docelowa jest zgodna za wskazaniem rejestracyjnym leku Cosentyx dotyczącym leczenia młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) podtypów ERA oraz MŁZS, stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem (MTX) u pacjentów w wieku 6 lat i starszych, u których nie osiągnięto wystarczającej odpowiedzi na leczenie konwencjonalne, lub którzy nie tolerują leczenia konwencjonalnego. Szczegółowe wskazania refundacyjne definiują kryteria włączenia do uzgodnionego programu lekowego.

W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu Cosentyx w ramach wnioskowanego programu lekowego, prognozowane wydatki płatnika publicznego na leczenie pacjentów w populacji docelowej, z perspektywy płatnika publicznego:

- [redacted] w kolejnych dwóch latach po wprowadzeniu wnioskowanej technologii do refundacji w wariantcie z uwzględnieniem RSS;
- [redacted] w kolejnych dwóch latach po wprowadzeniu wnioskowanej technologii do refundacji w wariantcie bez uwzględnienia RSS.

Wydatki płatnika publicznego na finansowanie terapii lekiem Cosentyx (tylko koszt leku stosowanego w analizowanym wskazaniu) w pierwszych dwóch latach refundacji perspektywy płatnika publicznego wyniosą odpowiednio [redacted] w kolejnych dwóch latach odpowiednio w wariantcie z i bez uwzględnienia RSS.

Wyniki analizy wrażliwości były [redacted]

Populację docelową zdefiniowano zgodnie z zapisami uzgodnionego programu lekowego. Interwencję zdefiniowano zgodnie z ChPL Cosentyx. W analizie wpływu na budżet założono przejęcie przez SEK części udziałów wszystkich przyjętych komparatorów. Należy jednak podkreślić, że komparatory przyjęte w AWB (cDMARDs oraz bDMARDs, w tym anty-TNF etanercept i adalimumab) nie są spójne technologicznie alternatywnymi w pozostałych analizach załączonych do wniosku (cDMARDs).

W AWB nie uwzględniono rzeczywistego dawkowania analizowanych interwencji. Analizy oparto wyłącznie o nominalne dawki leków zgodne z odpowiednimi charakterystykami produktów leczniczych. Nie zidentyfikowano informacji pozwalających określić dawkowanie analizowanych interwencji w praktyce klinicznej w Polsce.

Przedłożona przez Wnioskodawcę analiza wpływu na budżet oparta jest na założeniach i oszacowaniach analizy ekonomicznej (dane kosztowe uwzględnione w ramach AWB zostały zaimplementowane z oszacowań modelu ekonomicznego), z tego względu ograniczenia opisane w ramach analizy ekonomicznej mają zastosowanie również w przypadku analizy wpływu na budżet.

do oszacowań podanych przez eksperta klinicznego pozyskanych w ramach prac nad niniejszą AWA (ok. 160 pacjentów, w tym 90 z ERA i 70 pacjentów z MŁZS), dlatego wyniki AWB dotyczące oszacowań populacyjnych związanych z wnioskowanym lekiem, oparte na danych epidemiologicznych oraz opiniach ekspertów, stanowiące główne źródło dostępnych danych, należy uznać za właściwe.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez Wnioskodawcę

W ramach analizy wpływu na budżet wykazano, że podjęcie pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania produktu leczniczego Cosentyx spowoduje zwiększenie wydatków z budżetu płatnika publicznego przeznaczonego na finansowanie świadczeń gwarantowanych wśród pacjentów z analizowanej populacji, niezależnie od realizacji proponowanego porozumienia podziału ryzyka (RSS) dla wnioskowanej technologii w pierwszych dwóch latach refundacji w analizowanym wskazaniu.

Ze względów na wykazanie wzrostu nakładów finansowych w ramach analizy wpływu na budżet Wnioskodawca przedstawił propozycję rozwiązań pozwalających na pokrycie wydatków związanych z podjęciem pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Cosentyx w leczeniu MIZS, podtyp ERA i MŁZS, zgodnie z zapisami programu lekowego.

Zaproponowane w analizie rozwiązania generujące uwolnienie środków finansowych polegają na:

- wprowadzeniu do refundacji pierwszego odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu w związku z aktualną rejestracją odpowiedników w EMA (tj. produkty generyczne). Zgodnie z zapisami Ustawy refundacyjnej (art. 13 ust. 6 oraz art.15 ust. 7), w przypadku wydania decyzji o objęciu refundacją pierwszego odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu podstawą limitu w grupie limitowej jest cena hurtowa za DDD tego odpowiednika (w przypadku objęcia refundacją kolejnych odpowiedników podstawa limitu nie może być wyższa niż cena hurtowa za DDD pierwszego odpowiednika). Równocześnie urzędowa cena zbytu pierwszego odpowiednika z uwzględnieniem liczby DDD w opakowaniu jednostkowym, nie może być wyższa niż 75% urzędowej ceny zbytu jedyne go odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.

W ramach niniejszej analizy racjonalizacyjnej zdecydowano się na zaprezentowanie minimalnego wariantu oszczędnościowego wynikającego z wprowadzenia do refundacji pierwszego odpowiednika w grupie limitowej [redacted] (tj. założono tylko 25% redukcję łącznej kwoty refundacji przeznaczonej na produkty z rozważanej grupy limitowej).

Zgodnie z przedstawionymi oszacowaniami, wysokość uwolnionych środków finansowych z budżetu płatnika wyniosłaby rocznie [redacted]. Przedstawione w niniejszej analizie racjonalizacyjnej rozwiązanie oszczędnościowe zastosowane w rozpatrywanej grupie limitowej prowadzi do wygenerowania oszczędności w wysokości ok. [redacted] w ciągu dwóch lat. Wskazane oszczędności dla NFZ pokryją wydatki płatnika publicznego związane z finansowaniem preparatu Cosentyx określone w ramach AWB.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Według kryteriów kwalifikacji do programu lekowego, pacjenci z ERA i MŁZS mogą być objęci leczeniem SEK m.in. w przypadku nietolerancji lub niezadowolającej odpowiedzi na co najmniej jeden NLPZ stosowany w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez chorego dawce przez okres jednego miesiąca, chyba, że występują przeciwwskazania do jego stosowania oraz nietolerancji lub niezadowolającej odpowiedzi na co najmniej jeden DMARD stosowany w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez chorego dawce przez okres dwóch miesięcy.

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi, u pacjentów z postacią osiową ERA, zaleca się stosowanie inhibitorów TNF-alfa, w przypadku nieskuteczności NLPZ. Natomiast terapią biologiczną zalecaną po niepowodzeniu NLPZ i cDMARDs są inhibitory TNF-alfa (dot. ERA i MŁZS). Dodatkowo warto wskazać, że jedynie w pracy UpToDate 2022a (niestanowiącej stricte wytycznych klinicznych wydanych przez towarzystwo naukowe) podano możliwe miejsce SEK w algorytmie terapeutycznym, tj. jako opcję terapeutyczną dla pacjentów opornych na inhibitory TNF w przebiegu leczenia ERA.

Biorąc pod uwagę powyższe należy wskazać, że zapisy uzgodnionego programu lekowego mogą nie reprezentować optymalnej ścieżki terapeutycznej dla pacjentów z ERA i MŁZS w kontekście odnalezionych wytycznych klinicznych. Na podstawie odnalezionych wytycznych można wskazać, że miejsce sekukinumab w algorytmie leczenia nie zostało jeszcze ustalone.

Ekspert kliniczny, ankietowany przez Agencję, nie zgłosił uwag do zapisów uzgodnionego programu lekowego.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Cosentyx (sekukinumab) w leczeniu zapalenia stawów z zapaleniem przyczepów ścięgniastych oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów, wykonano wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Anglia – <http://www.nice.org.uk/>;
- Australia – <http://www.health.gov.au/>;
- Europa - <https://www.eunetha.eu/>;
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>;
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>;
- Kanada – <http://www.cadth.ca/>;
- Niderlandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>;
- Niemcy – <https://www.iqwig.de/>;
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz/>;
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- Walia – <http://www.awmsg.org/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono 20.02.2023 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: Cosentyx i sekukinumab. W wyniku wyszukiwania odnaleziono dokumenty 2 agencji HTA i/lub instytucji działających w ochronie zdrowia.

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

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

Tabela 48. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Cosentyx (sekukinumab)

| Organizacja, rok | Treść i uzasadnienie |
|------------------|---|
| HAS 2022 | Opinia pozytywna na rzecz refundacji leku Cosentyx (sekukinumab) w leczeniu MIZS we wskazaniach: <ul style="list-style-type: none"> • czynne młodzieńcze zapalenie stawów związane z zapaleniem przyczepów ścięgniastych u pacjentów w wieku 6 lat i starszych w przypadku niewystarczającej odpowiedzi lub nietolerancji na leczenie konwencjonalne, stosowany samodzielnie lub w skojarzeniu z MTX. • czynne młodzieńcze łuszczycowe zapalenie stawów u pacjentów w wieku 6 lat i starszych w przypadku niewystarczającej odpowiedzi lub nietolerancji na leczenie konwencjonalne, stosowany samodzielnie lub w skojarzeniu z MTX. Brak postępu terapeutycznego w leczeniu pacjentów w wieku 6 lat i starszych z czynnym młodzieńczym zapaleniem stawów w przebiegu zapalenia przyczepów ścięgniastych oraz pacjentów w wieku 12 lat i starszych z czynnym młodzieńczym łuszczycowym zapaleniem stawów. Postęp terapeutyczny w leczeniu pacjentów w wieku od 6 do 12 lat z aktywnym młodzieńczym łuszczycowym zapaleniem stawów. |
| IQWIG 2022 | Ocena korzyści dotyczy następującego obszaru zastosowania: <ul style="list-style-type: none"> • <u>Wskazanie:</u> w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem w leczeniu czynnego zapalenia stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych u pacjentów w wieku 6 lat i starszych, u których choroba nie odpowiada na leczenie konwencjonalne lub którzy nie tolerują takiego leczenia; • <u>Odpowiednia terapia porównawcza:</u> terapia zgodna z zaleceniami lekarza. Zgodnie z G-BA substancje czynne etanercept i adalimumab są uważane za odpowiednie terapie porównawcze dla pacjentów w wieku 6 lat i starszych w niniejszym wskazaniu; <u>Prawdopodobieństwo i zakres dodatkowej korzyści:</u> dodatkowa korzyść nie została udowodniona. O dodatkowej korzyści ostatecznie decyduje G-BA. G-BA wydało pozytywną opinię ¹² na rzecz finansowania SEK w powyższym wskazaniu. |

¹² https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5809/2023-01-05_AM-RL-XII_Secukinumab_D-843_BAnz.pdf [dostęp: 20.02.2023 r.]

| Organizacja, rok | Treść i uzasadnienie |
|------------------|--|
| IQWIG 2022a | <p>Ocena korzyści dotyczy następującego obszaru zastosowania:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Wskazanie</u>: w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem w leczeniu czynnego młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 6 lat i starszych, u których leczenie konwencjonalne było niewystarczające lub którzy nie tolerują takiego leczenia; • <u>Odpowiednia terapia porównawcza</u>: terapia zgodna z zaleceniami lekarza. Zgodnie G-BA substancja czynna etanercept jest uważana za odpowiedni lek porównawczy dla pacjentów w wieku 6 lat i starszych w ocenianym wskazaniu; <p><u>Prawdopodobieństwo i zakres dodatkowej korzyści</u>: dodatkowa korzyść nie została udowodniona.</p> <p>O dodatkowej korzyści ostatecznie decyduje G-BA.</p> <p>G-BA wydało pozytywną opinię¹³ na temat finansowania SEK w powyższym wskazaniu.</p> |

G-BA - Der Gemeinsame Bundesausschuss; **HAS** – Haute Autorité de Santé; **IQWIG** - Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

¹³ https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5810/2023-01-05_AM-RL-XII_Secukinumab_D-844_BAnz.pdf [dostęp: 20.02.2023 r.]

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 17.11.2022 r., znak PLR.4500.1698.2022.16.RBO (data wpływu do AOTMiT 17.11.2022 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. z 2022 r. poz. 463 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

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

w ramach programu lekowego we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku i treści uzgodnionego programu lekowego: „Leczenie chorych z aktywną postacią reumatologicznego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (ICD-10: M05, M06, M08)”.

Wniosek dotyczy rozszerzenia dostępu do nowej terapii w programie lekowym B.33. „Leczenie aktywnej postaci reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (ICD-10: M05, M06, M08)”, w którym sekukinumab będzie stosowany w leczeniu młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (rozszerzenie wskazań refundacyjnych sekukinumabu) w podtypie ERA (zapalenie stawów związane z zapaleniem przyczepów ścięgniastych) i MŁZS (młodzieńcze łuszczycowe zapalenie stawów).

Zarejestrowane wskazanie do stosowania produktu leczniczego Cosentyx obejmuje monoterapię lub leczenie skojarzone z metotreksatem (MTX) aktywnego zapalenia stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 6 lat i starszych, u których nie osiągnięto wystarczającej odpowiedzi na leczenie konwencjonalne, lub którzy nie tolerują leczenia konwencjonalnego. Biorąc pod uwagę powyższe, wnioskowane wskazanie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym leku Cosentyx.

Problem zdrowotny

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

W międzynarodowej klasyfikacji rozpoznań ICD-10 młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów klasyfikowane jest pod kodem: M08.

Wg klasyfikacji Międzynarodowej Ligi Towarzystw Reumatologicznych (ILAR, International League of Associations for Rheumatology) z 2001 r. wyróżnia się kilka postaci MIZS: zapalenie stawów o początku uogólnionym (UMIZS), zapalenie stawów o początku nielicznostawowym (NMIZS), zapalenie stawów o początku wielostawowym (WMIZS) bez obecności czynnika reumatoidalnego (RF-) i z obecnością czynnika reumatoidalnego (RF+), młodzieńcze łuszczycowe zapalenie stawów (MŁZS), zapalenie stawów z zapaleniem przyczepów ścięgien (ERA), niezróżnicowane zapalenie stawów. W tabeli poniżej przedstawiono podtypy MIZS wraz z charakterystyką dotyczącą obrazu klinicznego poszczególnych podtypów.

MIZS jest najczęściej rozpoznawaną przewlekłą artropatią dzieci i młodzieży, ujawniającą się częściej u dziewczynek w stosunku do występowania u chłopców. Wyjątek stanowi postać choroby przebiegająca z zapaleniem przyczepów ścięgien, która około trzy razy częściej rozpoznawana jest u przedstawicieli płci męskiej. Zachorowalność na MIZS pozostaje w zależności, obok płci pacjenta, także od uwarunkowań etnicznych, środowiskowych oraz klimatycznych.

Zgodnie z najnowszymi danymi, w Polsce rozpoznaje się rocznie 5–6 nowych zachorowań na 100 tysięcy dzieci. Występujące różnice w danych epidemiologicznych wynikają prawdopodobnie z niejednorodnych definicji i kryteriów rozpoznania artropatii stosowanych w różnych rejonach świata oraz ekspozycji dzieci predysponowanych genetycznie na odmienne wpływy czynników środowiskowych.

Rozpoznanie MIZS ze względu na złożoną etiopatogenezę, heterogenność objawów klinicznych oraz brak charakterystycznych objawów schorzenia jest procesem złożonym. Obecnie, brak jest charakterystycznego biomarkera, tj. wskaźnika biologicznego, którego jakościowa i ilościowa ocena pozwoliłaby na rozpoznanie MIZS

Zastosowanie skutecznego leczenia, poprzedzone dokładną diagnostyką choroby, może – poprzez kontrolę procesu zapalnego i łagodzenie bólu – chronić przed trwałym uszkodzeniem stawów i umożliwić pacjentowi

prawidłowe funkcjonowanie. Celem leczenia MIZS jest osiągnięcie remisji, w niektórych sytuacjach alternatywnym celem leczenia może być niska aktywność choroby.

Wytyczne dotyczące farmakoterapii dzieci z MIZS obejmują stosowanie: niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ); glikokortykosteroidów (GKS); leków modyfikujących przebieg choroby (LMPCh, DMARDs) oraz leków biologicznych.

Następstwem procesu zapalnego stawu/ów jest faza destrukcyjna prowadząca do zniekształceń obrysów stawów, zaburzeń ruchomości, szybko postępujących zaników mięśni, a w konsekwencji do przykurczów w stawach i do niepełnosprawności. W przypadku MŁZS i ERA jednym z powikłań jest również możliwość ewolucji choroby w kierunku spondyloartropatii w wieku dorosłym. W najmłodszej grupie wiekowej istnieje większa tendencja do uogólnienia procesu chorobowego oraz wczesnego wystąpienia powikłań w postaci zaburzeń tempa wzrastania poszczególnych kończyn (karłowatość reumatoidalna) oraz zmian rozwojowych, np. zajęcie stawów skroniowo-żuchwowych prowadzi do niedorozwoju żuchwy. Poważnym powikłaniem jest zapalenie błony naczyniowej oka (ang. uveitis) stwierdzane u około 10–20% dzieci chorujących na MIZS (najczęściej w nielicznostawowej postaci MIZS, często o tak zwanym niemym przebiegu klinicznym). Groźnym powikłaniem, chociaż coraz rzadziej spotykanym, może być amyloidoza.

Alternatywne technologie medyczne

Jako technologię alternatywną dla terapii lekiem Cosentyx Wnioskodawca wskazał cDMARDs (metotreksat, sulfasalazyna, cyklosporyna). W ocenie analityków Agencji wybór komparatorów jest właściwy. W opinii analityków Agencji w ramach analiz Wnioskodawcy sekukinumab należałoby porównać dodatkowo z inhibitorami TNF-alfa.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego Wnioskodawca odnalazł 1 randomizowane badanie oceniające efektywność stosowania SEK w postaci podskórnych wstrzyknięć ± cDMARDs w porównaniu z PLC ± cDMARDs w leczeniu dzieci i młodzieży z aktywnym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów (MIZS) z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych (ERA) oraz aktywnym młodzieńczym łuszczycowym zapaleniem stawów (MŁZS) (badanie rejestracyjne SEK – JUNIPERA). Wyniki badania JUNIPERA zostały przedstawione w AKL Wnioskodawcy na podstawie abstraktów konferencyjnych Brunner 2021, Ruperto 2021a, Ruperto 2021b oraz Ruperto 2022. W ramach uzupełnień minimalnych Wnioskodawca dokonał również analizy pełnotekstowej publikacji Brunner 2023 do badania JUNIPERA opublikowanej po dacie złożenia wniosku refundacyjnego. Do analizy Wnioskodawcy włączono także badanie retrospektywne Baer 2022, którego wyniki przedstawiono w ramach dodatkowej analizy efektywności praktycznej.

W badaniu JUNIPERA oszacowane na podstawie metody Kapłana-Meiera prawdopodobieństwo pozostania wolnym od zaostrzeń choroby w populacji ogółem (ERA + MŁZS) po 1 roku wynosiło 76,7% (95% CI: 58,7; 87,6) w grupie leczonej SEK ± cDMARDs oraz 54,3% (95% CI: 37,1; 68,7) w grupie leczonej PLC ± cDMARDs. W populacji ogółem (ERA + MŁZS) zastosowanie SEK ± cDMARDs pozwoliło na istotną statystycznie redukcję ryzyka zaostrzenia choroby w porównaniu z grupą leczoną PLC ± cDMARDs o 72% [HR=0,28 (95%CI: 0,13; 0,63); p<0,001]. Mediana czasu do wystąpienia zaostrzenia choroby wśród pacjentów stosujących SEK ± cDMARDs nie została osiągnięta, natomiast w grupie pacjentów leczonych PLC ± cDMARDs wyniosła 435 dni. W populacji pacjentów z MŁZS, u których stosowano SEK ± cDMARDs odnotowano istotną statystycznie redukcję ryzyka zaostrzenia choroby w porównaniu z grupą leczoną PLC ± cDMARDs o 85% [HR=0,15 (95% CI: 0,04; 0,57); p<0,001]. W populacji pacjentów z ERA nie odnotowano różnic istotnych [HR=0,45 (0,16; 1,28); p=0,075].

Istotną statystycznie różnicę dla populacji ogółem (ERA + MŁZS) między grupami na korzyść chorych stosujących SEK ± cDMARDs w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej PLC ± cDMARDs odnotowano dla odpowiedzi na leczenie wg kryteriów JIA ACR 30 oraz JIA ACR 70. Uzyskane wyniki wyniosły odpowiednio OR=4,47 [(95% CI: 1,30; 15,41); p=0,018] dla parametru JIA ACR 30 oraz OR=2,73 [(95% CI: 1,06; 7,05); p=0,037] dla parametru JIA ACR 70.

W populacji ogółem (ERA + MŁZS) zastosowanie SEK podczas 12 tygodniowej I fazy (open-label, TP1) przyczyniło się do redukcji wskaźnika JADAS-27 osiągając umiarkowaną aktywność choroby, a następnie osiągając minimalną aktywność choroby zarówno w grupie leczonej SEK ± cDMARDs, jak i w grupie leczonej PLC ± cDMARDs podczas II fazy (double-blind, TP2). W populacji pacjentów z ERA oraz w populacji pacjentów z MŁZS podczas 12 tygodniowej I fazy (open-label, TP1), podczas której wszyscy pacjenci otrzymywali SEK wskaźnik JADAS-27 osiągnął umiarkowaną i minimalną aktywność choroby. Podczas II fazy (double-blind, TP2) u pacjentów z ERA leczonych SEK ± cDMARDs osiągnięto minimalną aktywność choroby, u pacjentów z MŁZS w grupie leczonej SEK ± cDMARDs osiągnięto status choroby nieaktywnej. Natomiast w przypadku grupy

pacjentów leczonych PLC ± cDMARDs osiągnięto umiarkowaną i minimalną aktywność choroby odpowiednio w populacji pacjentów z ERA oraz MŁZS.

Dla punktów końcowych dotyczących statusu choroby nieaktywnej, ustąpienia zapalenia przyczepów ścięgniętych oraz ustąpienia zapalenia palców w badaniu JUNIPERA nie odnotowano różnic istotnych statystycznie w analizowanej populacji ogółem (ERA + MŁZS) oraz populacji pacjentów z ERA i z MŁZS.

Ekspozycja prezentowanego profilu bezpieczeństwa dla sekukinumabu wyniosła 141,5 pacjento-lat (601,0 ± 232,67 dni). Podczas trwania badania JUNIPERA nie odnotowano żadnego przypadku zgonu. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych przez cały okres leczenia SEK wynosiła odpowiednio 91,7% oraz 14,6%. Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych podczas stosowania SEK przez cały okres leczenia należały: zapalenie nosogardzieli (33,3%), biegunka (22,9%), nudności (22,9%) oraz zakażenia górnych dróg oddechowych (20,8%). W przypadku grupy chorych otrzymujących PLC podczas II fazy częstość występowania zdarzeń niepożądanych oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych wynosiła odpowiednio 92,1% oraz 10,5%. Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych podczas stosowania placebo w trakcie II fazy (TP2) należały: zapalenie nosogardzieli (28,9%), nudności (21,1%), zakażenia górnych dróg oddechowych (23,7%) oraz biegunka (15,8%).

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności stosowania w Polsce sekukinumabu w leczeniu chorych na młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniętych oraz młodzieńcze łuszczycowe zapalenie stawów.

W kontekście porównania wnioskowanej technologii medycznej z komparatorem wykonano analizę użyteczności kosztów. Wybór techniki analitycznej Wnioskodawca uzasadnił wynikami badania JUNIPERA, gdzie wykazano „wyższą skuteczność technologii wnioskowanej w stosunku do leczenia konwencjonalnego m.in. pod względem czasu do zaostrzenia choroby”. Wybór techniki analitycznej należy uznać za zasadny. Przyjęto horyzont czasowy obejmujący okres od momentu rozpoczęcia leczenia w ramach programu lekowego do osiągnięcia przez pacjenta pełnoletności (technicznie wynoszący 6 lat).

Wybór cDMARDs jako komparatora uznano za zasadny. W opinii analityków Agencji SEK należałoby porównać także z lekami biologicznymi.

Oszacowana wartość ICUR znajduje się poniżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji (tj. 175 926 PLN/QALY na dzień opublikowania AWA).

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez Wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu¹⁴, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy,

W związku z przedstawieniem randomizowanego badania klinicznego, dowodzącego wyższości SEK ± cDMARDs nad technologią medyczną dotychczas refundowaną w danym wskazaniu w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.**

W ramach deterministycznej analizy wrażliwości testowano szeroki zakres parametrów. Testowane w jednokierunkowej analizie wrażliwości założenia nie wpływają na zmianę wniosku dotyczącego użyteczności kosztowej wnioskowanej technologii z perspektywy NFZ oraz wspólnej.

Model Wnioskodawcy został zweryfikowany przez analityków Agencji, przedstawione wyniki prawidłowo określają użyteczność kosztową wnioskowanej interwencji w porównaniu z wybranym komparatorem.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wnioskowana populacja docelowa jest zgodna za wskazaniem rejestracyjnym leku Cosentyx dotyczącym leczenia młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) podtypów ERA oraz MŁZS, stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem (MTX) u pacjentów w wieku 6 lat i starszych, u których nie osiągnięto wystarczającej odpowiedzi na leczenie konwencjonalne, lub którzy nie tolerują leczenia konwencjonalnego. Szczegółowe wskazania refundacyjne definiują kryteria włączenia do uzgodnionego programu lekowego.

¹⁴ 175 926 PLN/QALY na dzień złożenia wniosku refundacyjnego

W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu Cosentyx w ramach wnioskowanego programu lekowego, prognozowane wydatki płatnika publicznego na leczenie pacjentów w populacji docelowej, z perspektywy płatnika publicznego:

- [redacted] w kolejnych dwóch latach po wprowadzeniu wnioskowanej technologii do refundacji w wariantcie z uwzględnieniem RSS;
- [redacted] w kolejnych dwóch latach po wprowadzeniu wnioskowanej technologii do refundacji w wariantcie bez uwzględnienia RSS.

Wydatki płatnika publicznego na finansowanie terapii lekiem Cosentyx (tylko koszt leku stosowanego w analizowanym wskazaniu) w pierwszych dwóch latach refundacji perspektywy płatnika publicznego wyniosą odpowiednio [redacted] w kolejnych dwóch latach odpowiednio w wariantcie z i bez uwzględnienia RSS.

Wyniki analizy wrażliwości były [redacted]

Populację docelową zdefiniowano zgodnie z zapisami uzgodnionego programu lekowego. Interwencję zdefiniowano zgodnie z ChPL Cosentyx. W analizie wpływu na budżet założono przejęcie przez SEK części udziałów wszystkich przyjętych komparatorów. Należy jednak podkreślić, że komparatory przyjęte w AWB (cDMARDs oraz bDMARDs, w tym anty-TNF etanercept i adalimumab) nie są spójne technologicznie alternatywnymi w pozostałych analizach załączonych do wniosku (cDMARDs).

W AWB nie uwzględniono rzeczywistego dawkowania analizowanych interwencji. Analizy oparto wyłącznie o nominalne dawki leków zgodne z odpowiednimi charakterystykami produktów leczniczych. Nie zidentyfikowano informacji pozwalających określić dawkowanie analizowanych interwencji w praktyce klinicznej w Polsce.

Przedłożona przez Wnioskodawcę analiza wpływu na budżet oparta jest na założeniach i oszacowaniach analizy ekonomicznej (dane kosztowe uwzględnione w ramach AWB zostały zaimplementowane z oszacowań modelu ekonomicznego), z tego względu ograniczenia opisane w ramach analizy ekonomicznej mają zastosowanie również w przypadku analizy wpływu na budżet.

[redacted] do oszacowań podanych przez eksperta klinicznego pozyskanych w ramach prac nad niniejszą AWA (ok. 160 pacjentów, w tym 90 z ERA i 70 pacjentów z MŁZS), dlatego wyniki AWB dotyczące oszacowań populacyjnych związanych z wnioskowanym lekiem, oparte na danych epidemiologicznych oraz opiniach ekspertów, stanowiące główne źródło dostępnych danych, należy uznać za właściwe.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Według kryteriów kwalifikacji do programu lekowego, pacjenci z ERA i MŁZS mogą być objęci leczeniem SEK m.in. w przypadku nietolerancji lub niezadowolającej odpowiedzi na co najmniej jeden NLPZ stosowany w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez chorego dawce przez okres jednego miesiąca, chyba, że występują przeciwwskazania do jego stosowania oraz nietolerancji lub niezadowolającej odpowiedzi na co najmniej jeden DMARD stosowany w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez chorego dawce przez okres dwóch miesięcy.

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi, u pacjentów z postacią osiową ERA, zaleca się stosowanie inhibitorów TNF-alfa, w przypadku nieskuteczności NLPZ. Natomiast terapią biologiczną zalecaną po niepowodzeniu NLPZ i cDMARDs są inhibitory TNF-alfa (dot. ERA i MŁZS). Dodatkowo warto wskazać, że jedynie w pracy UpToDate 2022a (niestanowiącej stricte wytycznych klinicznych wydanych przez towarzystwo naukowe) podano możliwe miejsce SEK w algorytmie terapeutycznym, tj. jako opcję terapeutyczną dla pacjentów opornych na inhibitory TNF w przebiegu leczenia ERA.

Biorąc pod uwagę powyższe należy wskazać, że zapisy uzgodnionego programu lekowego mogą nie reprezentować optymalnej ścieżki terapeutycznej dla pacjentów z ERA i MŁZS w kontekście odnalezionych wytycznych klinicznych. Na podstawie odnalezionych wytycznych można wskazać, że miejsce sekukinumab w algorytmie leczenia nie zostało jeszcze ustalone.

Ekspert kliniczny, ankietowany przez Agencję, nie zgłosił uwag do zapisów uzgodnionego programu lekowego.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono dokumenty 2 agencji HTA i/lub instytucji działających w ochronie zdrowia.

W rekomendacji HAS z 2022 roku pozytywnie oceniono zastosowanie SEK w leczeniu ERA i MŁZS zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami. W rekomendacji określono, że SEK stanowi postępowanie terapeutyczne w leczeniu pacjentów w wieku od 6 do 12 lat z aktywnym młodzieńczym łuszczycowym zapaleniem stawów.

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

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez Wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 50. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

| Wykaz niezgodności | Czy uzupełniono (TAK/NIE/?) | Komentarz oceniającego |
|--|-----------------------------|--|
| Uwaga do całości analiz | | |
| <p>Przedłożone analizy nie odpowiadają w pełni aktualnym zapisom uzgodnionego programu lekowego (UPL).</p> <p>Wyjaśnienie: W toku uzgadniania treści programu lekowego w kryteriach kwalifikacji dodano zapisy dot. aktywnego zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych i przeciwwskazań do terapii konwencjonalnej, w związku z czym analizy nie spełniają wymagań określonych w: § 4 ust. 1-3 Rozporządzenia, § 5 ust. 1-12 Rozporządzenia, § 6 ust. 1-6 Rozporządzenia.</p> | TAK | Przedłożono odpowiednie wyjaśnienie. |
| <p>Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych (§ 2 Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: W analizach posługiwano się nieaktualnymi na dzień złożenia wniosku danymi NFZ. Na dzień złożenia wniosku refundacyjnego dostępna była Uchwała Rady NFZ Nr 12/2022/IV z 01.07.2022 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za I kwartał 2022 r.</p> <p>Agencja zwraca się z prośbą, aby w analizach uwzględnić aktualne na dzień złożenia uzupełnień dane NFZ oraz Obwieszczenie MZ.</p> | TAK | - |
| W ramach analizy klinicznej | | |
| <p>AKL zawiera opis problemu zdrowotnego uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku (§ 4 ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: Opis problemu zdrowotnego zawarty w analizach nie uwzględnia współczynników rozpowszechnienia (chorobowości) stanu klinicznego wskazanego we wniosku.</p> | TAK | - |
| <p>Przegląd, o którym mowa w ust. 1 pkt 3, nie zawiera zestawienia wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w ust. 1 pkt 4 lit. c, w postaci tabelarycznej (§4 ust. 3 pkt 6 Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: W ramach AKL Wnioskodawcy wskazano, że „W przypadku sekukinumabu dane przedstawiono zbiorczo dla fazy wstępnej open-label (12 tyg.), podczas której wszyscy pacjenci otrzymywali sekukinumab, dla fazy double-blind (12-104 tyg.) oraz dla ostatniej fazy open label. W przypadku placebo przedstawiono wyniki dla fazy double-blind.”, jednakże na portalu clinicaltrials.gov przedstawiono informacje, że dane nt. bezpieczeństwa dla placebo pochodzą z wszystkich trzech faz badania. W kontekście powyższego należy ponownie rozpatrzyć możliwość przeprowadzenia analizy statystycznej punktów końcowych związanych z bezpieczeństwem zgodnie z opisem metodyki oceny bezpieczeństwa leczenia wskazanej w rozdziale 2.1 AKL Wnioskodawcy.</p> | TAK | Przedłożono odpowiednie wyjaśnienie. |
| <p>Analiza kliniczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwsze, art. 25a pkt 14 lit. a i art. 26 pkt 2 lit. h ustawy, nie zawiera opisu technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania (§4 ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: W ramach analizy problemu decyzyjnego nie przedstawiono opisu leków biologicznych, które są stosowane w Polsce w ocenianym wskazaniu (zgodnie z wynikami ankiety Wnioskodawcy przeprowadzonej wśród ekspertów klinicznych).</p> | NIE | Komentarz przedstawiono w rozdziale 3.6. „Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę”. |
| <p>4. Przegląd, o którym mowa w ust. 1 pkt 3, nie zawiera porównania z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych – z innymi technologiami opcjonalnymi (§4 ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: Przeprowadzony w ramach analizy klinicznej przegląd nie zawiera porównania z lekami biologicznymi, które są stosowane w Polsce w ocenianym wskazaniu (zgodnie z wynikami ankiety Wnioskodawcy przeprowadzonej wśród ekspertów klinicznych u 31% pacjentów z ERA i 34% pacjentów z MŁZS).</p> | NIE | Komentarz przedstawiono w rozdziale 3.6. „Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę”. |

| Wykaz niezgodności | Czy uzupełniono (TAK/NIE/?) | Komentarz oceniającego |
|--|-----------------------------|--|
| W ramach analizy ekonomicznej | | |
| <p>Analiza podstawowa nie zawiera zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii (§5 ust. 2 pkt 1 lit. b Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: W ramach przeprowadzonej AE nie uwzględniono wszystkich kryteriów wyłączenia z programu lekowego, w tym: niespełnienie kryteriów poprawy ACR Pediatric 50 po pierwszych 12 miesiącach (± 1 miesiąc) leczenia. A także, w modelu szacowane są koszty wystąpienia zdarzeń niepożądanych i jednocześnie nie uwzględniono dekrementu użyteczności związanych z ich występowaniem.</p> | TAK | Przedłożono odpowiednie wyjaśnienie. |
| <p>Analiza podstawowa nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6 pkt 1 i 2, oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3 (§5 ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: W AE wskazano, że w „ramieniu cDMARDs, z uwagi na fakt, że chorzy z populacji docelowej zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym i kryteriami włączenia do programu lekowego są po niepowodzeniu terapii konwencjonalnej przyjęto, że wszyscy znajdują się w stanie ACR 0-30.” Ze względu, iż założenie to ma kluczowy wpływ na wyniki analizy, należy gruntownie uzasadnić, wskazać źródło, takiego podejścia.</p> <p>Dodatkowo Agencja zwraca się z prośbą o wyjaśnienie kwestii związanej z przyjętym w modelu podejściem do zaostrzeń choroby. W badaniu JUNIPERA wystąpienie zaostrzenia skutkowało zakończeniem terapii i przejściem pacjenta do fazy trzeciej badania (AKL opiera się w głównej mierze na wynkach fazy drugiej badania). Natomiast w modelu zaimplementowano prawdopodobieństwo wystąpienia zaostrzenia na cykl, naliczając koszt jego wystąpienia, jednak wydaje się, że nie wpływa to na kontynuowanie terapii.</p> | NIE | Komentarz przedstawiono w rozdziale 5.3.2. „Ocena danych wejściowych do modelu”. |
| W ramach wskazania źródeł danych | | |
| <p>Przedłożone analizy nie zawierają wskazania innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz imion i nazwisk autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii (§ 8 pkt 2 Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: W ramach złożonych analiz HTA nie przedstawiono imion i nazwisk ekspertów klinicznych w dziedzinie reumatologii, którzy wzięli udział w badaniu ankietowym oraz ekspertów klinicznych biorących udział w Advisory Board.</p> | TAK | - |

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Wszelkie ograniczenia i niezgodności analiz względem wytycznych HTA zawarto w poszczególnych rozdziałach niniejszej AWA.

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Baer 2022** Baer, J., Klotsche, J. and Foeldvari, I. Secukinumab in the treatment for patients with juvenile enthesitis related arthritis non-responsive to anti-TNF treatment according the Juvenile Spondyloarthritis Disease Activity Index. *Clinical & Experimental Rheumatology*. 2022. 40(3):620-624. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34128790/> [dostęp: 08.03.2023 r.]
- Brunner 2021** Brunner, H., Foeldvari, I., Alexeeva, E., et al. Secukinumab treatment in children and adolescents with enthesitis-related arthritis and juvenile psoriatic arthritis: Efficacy and safety results from a phase 3 study. *Arthritis and Rheumatology*. 2021. 73(SUPPL 9):2987-2990. <https://acrabstracts.org/abstract/secukinumab-treatment-in-children-and-adolescents-with-enthesitis-related-arthritis-and-juvenile-psoriatic-arthritis-efficacy-and-safety-results-from-a-phase-3-study/> [dostęp: 08.03.2023 r.]
- Brunner 2023** Brunner HI, Foeldvari I, Alexeeva E, et al. Secukinumab in enthesitis-related arthritis and juvenile psoriatic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, treatment withdrawal, phase 3 trial. *Ann Rheum Dis*. 2023;82(1):154-160. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9811076/pdf/ard-2022-222849.pdf> [dostęp: 08.03.2023 r.]
- Ruperto 2021a** Ruperto, N., Foeldvari, I., Alexeeva, E., et al. Efficacy and safety of secukinumab in enthesitis-related arthritis and juvenile psoriatic arthritis: Primary results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, treatment withdrawal, phase 3 study (junipera). *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2021. 80(SUPPL 1):201-202. https://ard.bmj.com/content/annrheumdis/80/Suppl_1/201.full.pdf [dostęp: 08.03.2023 r.]
- Ruperto 2021b** Ruperto, N., Foeldvari, I., Alexeeva, E., et al. Efficacy and safety of secukinumab in enthesitis-related arthritis and juvenile psoriatic arthritis in a randomised, double-blind, placebo-controlled, treatment withdrawal, phase 3 study (Junipera). *Pediatric rheumatology*. Vol.19(SUPPL 1):2021-09-19 to 2021-09-21. 27th European Paediatric Rheumatology Congress.
- Ruperto 2022** Ruperto N., Chertok E., Dehoorne J., et al. on behalf of Paediatric Rheumatology International Trials Organization (PRINTO) and Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group (PRCSG). Efficacy of secukinumab in enthesitis-related arthritis: results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, treatment withdrawal, phase 3 study (JUNIPERA). OP0221. *Ann Rheum Dis*, 2022. https://ard.bmj.com/content/annrheumdis/81/Suppl_1/145.full.pdf [dostęp: 08.03.2023 r.]

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- ACR 2019** Ringold S, Angeles-Han ST, Beukelman T, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Therapeutic Approaches for Non-Systemic Polyarthritis, Sacroiliitis, and Enthesitis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019;71(6):717-734. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6561125/pdf/nihms-1014926.pdf> [dostęp: 22.02.2023 r.]
- GKJR 2022** Ommen PT, Strauss T, Baltruschat K, et al. Update of evidence- and consensus-based guidelines for the treatment of juvenile idiopathic arthritis (JIA) by the German Society of Pediatric and Juvenile Rheumatic Diseases (GKJR): New perspectives on interdisciplinary care. *Clin Immunol*. 2022;245:109143.
- HAS 2022** Haute Autorité de Santé. SYNTHÈSE sécukinumab. COSENTYX 75 et 150 mg, Adopté par la Commission de la transparence le 9 novembre 2022. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-11/cosentyx_ajj_09112022_synthese_ct19917.pdf [dostęp: 20.02.2023 r.]
- IQWIG 2022** Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Secukinumab (Enthesitis-assozierte Arthritis, ab 6 Jahre). Dossierbewertung A22-69. Version 1.0. 10.10.2022 https://www.iqwig.de/download/a22-69_secukinumab_nutzenbewertung-35a-sqb-v_1-0.pdf [dostęp: 20.02.2023 r.]
- IQWIG 2022a** Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Secukinumab (juvenile Psoriasis-Arthritis, ab 6 Jahre) Dossierbewertung A22-68. Version 1.0. 10.10.2022. https://www.iqwig.de/download/a22-68_secukinumab_nutzenbewertung-35a-sqb-v_1-0.pdf [dostęp: 20.02.2023 r.]
- PTR HCS 2022** Stąjszczyk M., Osiove spondyloartropatie w Polsce. Wczesna diagnoza, dostępność do innowacyjnych terapii oraz personalizacja leczenia kluczem do osiągnięcia sukcesu populacyjnego, Polskie Towarzystwo Reumatologiczne & HealthCare System Navigator, Warszawa 2022. http://www.hcsnavigator.pl/Raport_Osiove_spondyloartropatie_w_Polsce_PTR_HCS_Warszawa_2022.pdf [dostęp: 22.02.2023 r.]
- UpToDate 2022a** MKlein-Gitelman M, Li S, TePas E. Spondyloarthritis in children. Ostatna aktualizacja: 28.02.2022.
- UpToDate 2022b** Nigrovic P, Klein-Gitelman M, TePas E. Psoriatic juvenile idiopathic arthritis: Management and prognosis. Ostatna aktualizacja: 29.11.2022

Pozostałe publikacje

- AWA OT.4231.35.2021** Analiza weryfikacyjna Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji: Wniosek o objęcie refundacją leku Kineret (anakinra) w ramach programu lekowego „Leczenie aktywnej postaci reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)”. Nr: OT.4231.25.2021. [107_AWA_4231.35.2021_Kineret_2021.10.21_BIP_REOPTR.pdf](https://aotm.gov.pl/107_AWA_4231.35.2021_Kineret_2021.10.21_BIP_REOPTR.pdf) [dostęp: 28.02.2023 r.]
- AWA OT.4331.9.2018** Analiza Weryfikacyjna Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wniosek o objęcie refundacją leku Simponi (golimumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie golimumabem młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym”, , Nr: OT.4331.9.2018 [061_AWA_4331_8_2018_Simponi.pdf](https://aotm.gov.pl/061_AWA_4331_8_2018_Simponi.pdf) [dostęp: 28.02.2023 r.]

- Canovas 2020** Cánovas R, Cobb J, Brozynska M, Bowes J, Li YR, Smith SL, Hakonarson H, Thomson W, Ellis JA, Abraham G, Munro JE, Inouye M. Genomic risk scores for juvenile idiopathic arthritis and its subtypes. *Ann Rheum Dis*. 2020 Dec;79(12):1572-1579. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217421. Epub 2020 Sep 4. PMID: 32887683; PMCID: PMC7677485. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32887683/> [dostęp: 28.02.2023 r.]
- ChPL Cosentyx** Charakterystyka Produktu Leczniczego Cosentyx. Ostatnia aktualizacja: 02.02.2023 r. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cosentyx-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 06.03.2023 r.]
- Dąbkowska 2019** Dąbkowska K, Wojdas M, Winsz-Szczotka K, Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów – postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne, *Farm Pol*, 2019, 75 (1): 34–43. https://www.researchgate.net/publication/338416791_Juvenile_idiopathic_arthritis_-_diagnostic_and_therapeutic_procedures/link [dostęp: 28.02.2023 r.]
- Dane GUS** Główny Urząd Statystyczny Baza demografia: <https://demografia.stat.gov.pl/BazaDemografia/Tables.aspx> [dostęp online 02.03.2023 r.]
- Harrold 2013** Harrold LR, Salman C, Shoor S, Curtis JR, Asgari MM, Gelfand JM, Wu JJ, Herrinton LJ. Incidence and prevalence of juvenile idiopathic arthritis among children in a managed care population, 1996-2009. *J Rheumatol*. 2013 Jul;40(7):1218-25. doi: 10.3899/jrheum.120661. Epub 2013 Apr 15. PMID: 23588938; PMCID: PMC5657479. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23588938/> [dostęp: 28.02.2023 r.]
- Jones 2020** Jones AP, Clayton D, Nkhoma G, Sherratt FC, Peak M, Stones SR, Roper L, Young B, McErlane F, Moitt T, Ramanan AV, Foster HE, Williamson PR, Deepak S, Beresford MW, Baildam EM. Different corticosteroid induction regimens in children and young people with juvenile idiopathic arthritis: the SIRJIA mixed-methods feasibility study. *Health Technol Assess*. 2020 Jul;24(36):1-152. doi: 10.3310/hta24360. PMID: 32758350; PMCID: PMC7443738. <https://europepmc.org/article/NBK/nbk560246> [dostęp: 28.02.2023 r.]
- Listing 2018** Listing M, Mönkemöller K, Liedmann I, Niewerth M, Sengler C, Listing J, Foell D, Heiligenhaus A, Klein A, Horneff G, Ganser G, Haas JP, Klotsche J, Minden K. The majority of patients with newly diagnosed juvenile idiopathic arthritis achieve a health-related quality of life that is similar to that of healthy peers: results of the German multicenter inception cohort (ICON). *Arthritis Res Ther*. 2018 May 30;20(1):106. doi: 10.1186/s13075-018-1588-x. PMID: 29848349; PMCID: PMC5977761. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29848349/> [dostęp: 28.02.2023 r.]
- Medycyna Praktyczna** Postępski J, Olesińska E, *Medycyna Praktyczna, Podręcznik Pediatrii, Reumatologia: Młodzieńcze Idiopatyczne Zapalenie Stawów, Informacje Ogólne, redaktor działu: prof. dr hab. n. med. Ewa Tuszkiewicz-Misztal*. <https://www.mp.pl/podrecznik/pediatria/chapter/B42.87.4.1.1.#127127> [dostęp: 28.02.2023 r.]
- Milatz 2019** Milatz F, Klotsche J, Niewerth M, Geisemeyer N, Trauzeddel R, Weißbarth-Riedel E, Kallinich T, Peitz J, Hartmann M, Minden K. Participation in school sports among children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis in the German National Paediatric Rheumatologic Database, 2000-2015: results from a prospective observational cohort study. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2019 Feb 11;17(1):6. doi: 10.1186/s12969-019-0306-9. PMID: 30744659; PMCID: PMC6371582. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6371582/> [dostęp: 28.02.2023 r.]
- NICE 2011** National Institute for Health and Care Excellence, Tocilizumab for the treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta238/history> [dostęp: 02.03.2023 r.]
- Obwieszczenie MZ** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2023 r. w sprawie wykazu leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2023 r.
- Protokół z posiedzenia Zespołu Koordynacyjnego** Protokół Nr 148 z posiedzenia Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych dnia 15 grudnia 2021 roku: https://www.nfz.gov.pl/download/gfx/nfz/pl/defaultaktualnosci/367/9/1/protokol_nr_148.pdf [dostęp: 28.02.2023 r.]
- Shoop 2021** Shoop-Worrall SJW, Hyrich KL, Wedderburn LR, Thomson W, Geifman N; CAPS the CLUSTER Consortium. Patient-reported wellbeing and clinical disease measures over time captured by multivariate trajectories of disease activity in individuals with juvenile idiopathic arthritis in the UK: a multicentre prospective longitudinal study. *Lancet Rheumatol*. 2020 Dec 4;3(2):e111-e121. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30269-1. Erratum in: *Lancet Rheumatol*. 2021 Mar 24;3(4):e250. PMID: 33554133; PMCID: PMC7843954. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33554133/> [dostęp: 28.02.2023 r.]
- Smolewska 2016** Smolewska E, Żuber Z, Aktualne cele, możliwości i perspektywy leczenia młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów w Polsce i na świecie, *Forum Reumatologiczne* 2016, tom 2, nr 1, 14–20. https://journals.viamedica.pl/rheumatology_forum/article/view/44712 [dostęp: 28.02.2023 r.]
- Smolewska 2020** Smolewska E, Żuber Z, Zalecenia ACR 2019 leczenia młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów a możliwości terapii w warunkach polskich, *Forum Reumatol*. 2020, tom 6, nr 3, 105–112. https://journals.viamedica.pl/rheumatology_forum/article/view/68307 [dostęp: 28.02.2023 r.]
- Żuber 2015** Żuber Z, Turowska-Heydel D, Sobczyk M, Chudek J. Prevalence of HLA-B27 antigen in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Reumatologia*. 2015;53(3):125-130. doi:10.5114/reum.2015.53133. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4847302/> [dostęp: 28.02.2023 r.]

15. Załączniki

- Zał. 1. Analiza problemu decyzyjnego. Produkt leczniczy Cosentyx (sekukinumab) w leczeniu chorych na młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych oraz młodzieńcze łuszczycowe zapalenie stawów. [REDACTED]
[REDACTED] Kraków, lipiec 2022.
- Zał. 2. Analiza kliniczna. Produkt leczniczy Cosentyx (sekukinumab) w leczeniu chorych na młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych oraz młodzieńcze łuszczycowe zapalenie stawów. [REDACTED]
[REDACTED] Kraków, lipiec 2022.
- Zał. 3. Analiza ekonomiczna. Produkt leczniczy Cosentyx (sekukinumab) w leczeniu chorych na młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych oraz młodzieńcze łuszczycowe zapalenie stawów. [REDACTED]
[REDACTED] Kraków, lipiec 2022.
- Zał. 4. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Produkt leczniczy Cosentyx (sekukinumab) w leczeniu chorych na młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych oraz młodzieńcze łuszczycowe zapalenie stawów. [REDACTED]
[REDACTED] Kraków, lipiec 2022.
- Zał. 5. Analiza racjonalizacyjna dla produktu leczniczego Cosentyx (sekukinumab) w leczeniu chorych na młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych oraz młodzieńcze łuszczycowe zapalenie stawów. [REDACTED]. Kraków, lipiec 2022;
- Zał. 6. Uzupelnienia analiz HTA względem wymagań minimalnych w odpowiedzi na pismo OT.4231.63.2022.MR.14.
- Zał. 7. Wykaz leków refundowanych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu.

Tabela 51. Wykaz leków refundowanych w Polsce we wskazaniu obejmującym leczenie młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20.02.2023 r.

| Nazwa, postać i dawka leku | Opakowanie | Numer GTIN | UCZ [zł] | CHB [zł] | CD [zł] | WLF [zł] | Zakres wskazań objętych refundacją | PO | WDŚ [zł] |
|---|--|----------------|----------|----------|---------|----------|--|-----------|----------|
| W ramach programu lekowego B.33. „Leczenie aktywnej postaci reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)” | | | | | | | | | |
| Adalimumab | | | | | | | | | |
| Amgevita, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg | 1 amp.-strzyk. 0,4 ml | 08715131019761 | 452,06 | 474,66 | - | 380,31 | Zgodnie z kryteriami włączenia do PL <1>B.32.; <2>B.33.; <3>B.35.; <4>B.36.; <5>B.47. | bezpłatny | 0 |
| Amgevita, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg | 2 amp.-strzyk. 0,8 ml | 08715131019808 | 1808,22 | 1898,63 | - | 1521,25 | | | |
| Hyrimoz, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 40 mg | 2 amp. - strzyk. 0,8 ml z zabezpieczeniem | 07613421020897 | 1944,00 | 2041,20 | - | 1521,25 | | | |
| Hyrimoz, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg | 2 wstrzykiwacze 0,8 ml | 07613421020880 | 1944,00 | 2041,20 | - | 1521,25 | | | |
| Idacio, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 40 mg | 2 amp.-strzyk. 0,8 ml + 2 gaziki | 04052682034213 | 1448,81 | 1521,25 | - | 1521,25 | | | |
| Idacio, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 40 mg | 2 wstrzykiwacze 0,8 ml + 2 gaziki | 04052682034220 | 1448,81 | 1521,25 | - | 1521,25 | Zgodnie z kryteriami włączenia do PL <1>B.32.; <2>B.33.; <3>B.35.; <4>B.36.; <5>B.47.; <6>B.105. | | |
| Anakinra | | | | | | | | | |
| Kineret, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/0,67 ml | 7 amp.-strz. po 0,67 ml z podziałką | 07350031443271 | 859,46 | 902,43 | - | 902,43 | Zgodnie z kryteriami włączenia do PL <1>B.33; <2>B.86. | bezpłatny | 0 |
| Etanercept | | | | | | | | | |
| Enbrel, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań do stosowania u dzieci, 10 mg/ml | 4 fiol. + 4 amp.-strz. + 4 igły + 4 nasadki na fiol. + 8 gazików | 05909990880881 | 550,80 | 578,34 | - | 578,34 | Zgodnie z kryteriami włączenia do PL B.33. | bezpłatny | 0 |
| Enbrel, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 25 mg/ml | 4 fiol. + 4 amp.-strz. + 4 igły + 4 nasadki na fiol. + 8 gazików | 05909990777938 | 1377,00 | 1445,85 | - | 1445,85 | | | |
| Erelzi, roztwór do wstrzykiwań, 25 mg | 4 amp.-strzyk. 0,5 ml | 09002260025770 | 1026,00 | 1077,30 | - | 1077,30 | Zgodnie z kryteriami włączenia do PL <1>B.33.; <2>B.35.; <3>B.36.; <4>B.47.; <5>B.82. | | |
| Erelzi, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg | 4 amp.-strzyk. | 09002260025794 | 2052,00 | 2154,60 | - | 2154,60 | | | |
| Erelzi, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg | 4 wstrzykiwacze 1 ml | 09002260025787 | 2052,00 | 2154,60 | - | 2154,60 | | | |
| Tocilizumab | | | | | | | | | |
| RoActemra, roztwór do wstrzykiwań, 162 mg | 4 amp.-strz. po 0,9 ml | 05902768001075 | 2948,40 | 3095,82 | - | 3095,82 | Zgodnie z kryteriami włączenia do PL B.33. | bezpłatny | 0 |
| RoActemra, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 20 mg/ml | 1 fiol.a 10 ml | 05000471007046 | 1053,00 | 1105,65 | - | 1105,65 | | | |

| | | | | | | | | | |
|---|------------------------------|----------------|---------|---------|--------|---------|--|---------|------|
| RoActemra, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml | 1 fiol.a 20 ml | 05000471007053 | 2106,00 | 2211,30 | - | 2211,30 | | | |
| RoActemra, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml | 1 fiol.a 4 ml | 05000471007039 | 421,20 | 442,26 | - | 442,26 | | | |
| RoActemra, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml | 1 fiol.po 10 ml | 05909990678259 | 1053,00 | 1105,65 | - | 1105,65 | | | |
| RoActemra, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml | 1 fiol.po 20 ml | 05909990678266 | 2106,00 | 2211,30 | - | 2211,30 | | | |
| RoActemra, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml | 1 fiol.po 4 ml | 05909990678273 | 421,20 | 442,26 | - | 442,26 | | | |
| lista A 1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę | | | | | | | | | |
| Metylprednizolon | | | | | | | | | |
| Depo-Medrol, zawiesina do wstrzykiwań, 40 mg/ml | 1 fiol.po 1 ml | 05909990154814 | 10,48 | 11,00 | 14,71 | 14,71 | We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji | 50% | 7,36 |
| Depo-Medrol z Lidokainą, zawiesina do wstrzykiwań, 40+10 mg/ml | 1 fiol.po 1 ml | 05909990236312 | 10,80 | 11,34 | 15,04 | 14,71 | | 7,69 | |
| Medrol, tabl., 16 mg | 50 szt. (5 blist.po 10 szt.) | 05909990683215 | 32,40 | 34,02 | 42,81 | 42,81 | ryczałt | 11,38 | |
| Medrol, tabl., 4 mg | 30 szt. (3 blist.po 10 szt.) | 05909990683123 | 6,48 | 6,80 | 9,23 | 8,03 | | 4,40 | |
| Meprelon, tabl., 16 mg | 30 szt. | 05909990835539 | 21,06 | 22,11 | 28,47 | 28,47 | | 6,83 | |
| Meprelon, tabl., 4 mg | 30 szt. | 05909990834501 | 6,48 | 6,80 | 9,23 | 8,03 | | 4,40 | |
| Meprelon, tabl., 8 mg | 30 szt. | 05909990834464 | 10,80 | 11,34 | 15,41 | 15,41 | | 3,41 | |
| Metypred, tabl., 16 mg | 30 szt. | 05909990316618 | 24,51 | 25,74 | 32,10 | 32,10 | | 6,83 | |
| Metypred, tabl., 4 mg | 30 szt. | 05909990316519 | 6,46 | 6,78 | 9,21 | 8,03 | | 4,38 | |
| Metotreksat | | | | | | | | | |
| Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 20 mg/ml | 1 amp.-strz.a 0,375 ml | 05907626701852 | 16,49 | 17,31 | 22,27 | 22,27 | We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji; choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL | ryczałt | 3,20 |
| Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 20 mg/ml | 4 amp.-strz.po 0,375 ml | 05907626701869 | 73,22 | 76,88 | 88,31 | 88,31 | | 3,20 | |
| Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 20 mg/ml | 4 amp.-strz.po 0,5 ml | 05907626701920 | 97,63 | 102,51 | 115,63 | 115,63 | | 3,20 | |
| Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 20 mg/ml | 4 amp.-strz.po 0,75 ml | 05907626702040 | 146,45 | 153,77 | 169,19 | 169,19 | | 3,20 | |
| Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 20 mg/ml | 4 amp.-strz.po 1 ml | 05909990735242 | 195,26 | 205,02 | 222,14 | 222,14 | | 3,41 | |

| | | | | | | | | |
|--|-------------------------|----------------|--------|--------|--------|--------|--|-------|
| Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg/ml | 4 amp.-strz.po 1,25 ml | 05909990735273 | 244,08 | 256,28 | 274,55 | 274,55 | | 4,27 |
| Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg/ml | 4 amp.-strz.po 1,5 ml | 05909990735303 | 292,90 | 307,55 | 326,97 | 326,97 | | 5,12 |
| Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml | 12 amp.-strz.po 0,15 ml | 05909990791286 | 216,85 | 227,69 | 245,38 | 245,38 | | 3,84 |
| Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml | 12 amp.-strz.po 0,2 ml | 05909990791347 | 289,14 | 303,60 | 323,02 | 323,02 | | 5,12 |
| Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml | 12 amp.-strz.po 0,25 ml | 05909990922741 | 361,26 | 379,32 | 400,48 | 400,48 | | 6,40 |
| Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml | 12 amp.-strz.po 0,3 ml | 05909990791392 | 433,71 | 455,40 | 478,29 | 478,29 | | 7,68 |
| Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml | 12 amp.-strz.po 0,35 ml | 05909990922758 | 505,76 | 531,05 | 555,67 | 555,67 | | 8,96 |
| Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml | 12 amp.-strz.po 0,4 ml | 05909990791477 | 578,28 | 607,19 | 633,54 | 633,54 | | 10,24 |
| Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml | 12 amp.-strz.po 0,45 ml | 05909990922765 | 650,27 | 682,78 | 710,86 | 710,86 | | 11,52 |
| Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml | 12 amp.-strz.po 0,5 ml | 05909990791521 | 722,84 | 758,98 | 788,79 | 788,79 | | 12,80 |
| Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml | 12 amp.-strz.po 0,55 ml | 05909990922772 | 794,77 | 834,51 | 866,05 | 866,05 | | 14,08 |
| Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml | 12 amp.-strz.po 0,6 ml | 05909990928125 | 867,41 | 910,78 | 944,04 | 944,04 | | 15,36 |
| Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml | 1 amp.-strz.po 0,15 ml | 05055565730881 | 18,07 | 18,97 | 23,92 | 22,27 | | 4,85 |
| Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml | 1 amp.-strz.po 0,2 ml | 05055565730911 | 24,09 | 25,29 | 31,25 | 29,69 | | 4,76 |
| Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml | 1 amp.-strz.po 0,25 ml | 05055565730959 | 30,11 | 31,62 | 38,45 | 37,12 | | 4,53 |
| Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml | 1 amp.-strz.po 0,3 ml | 05055565730966 | 36,15 | 37,96 | 45,65 | 44,54 | | 4,31 |
| Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml | 1 amp.-strz.po 0,35 ml | 05055565731000 | 42,15 | 44,26 | 52,80 | 51,96 | | 4,04 |
| Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml | 1 amp.-strz.po 0,4 ml | 05055565731024 | 48,19 | 50,60 | 59,72 | 59,39 | | 3,53 |
| Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml | 1 amp.-strz.po 0,45 ml | 05055565731062 | 54,19 | 56,90 | 66,60 | 66,60 | | 3,20 |
| Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml | 1 amp.-strz.po 0,5 ml | 05055565731079 | 60,24 | 63,25 | 73,51 | 73,51 | | 3,20 |
| Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml | 1 amp.-strz.po 0,6 ml | 05055565731116 | 72,28 | 75,89 | 87,31 | 87,31 | | 3,20 |
| Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml | 4 amp.-strz.po 0,15 ml | 05055565730898 | 72,28 | 75,89 | 87,31 | 87,31 | | 3,20 |
| Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml | 4 amp.-strz.po 0,2 ml | 05055565730928 | 96,38 | 101,20 | 114,32 | 114,32 | | 3,20 |
| Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml | 4 amp.-strz.po 0,3 ml | 05055565730973 | 144,57 | 151,80 | 167,22 | 167,22 | | 3,20 |

| | | | | | | | | |
|--|------------------------|----------------|--------|--------|--------|--------|--|-------|
| Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml | 4 amp.-strz.po 0,4 ml | 05055565731031 | 192,76 | 202,40 | 219,52 | 219,52 | | 3,41 |
| Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml | 4 amp.-strz.po 0,5 ml | 05055565731086 | 240,95 | 253,00 | 271,27 | 271,27 | | 4,27 |
| Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml | 4 amp.-strz.po 0,6 ml | 05055565731123 | 289,14 | 303,60 | 323,02 | 323,02 | | 5,12 |
| Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml | 8 amp.-strz.po 0,15 ml | 05055565730904 | 144,57 | 151,80 | 167,22 | 167,22 | | 3,20 |
| Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml | 8 amp.-strz.po 0,2 ml | 05055565730935 | 192,76 | 202,40 | 219,52 | 219,52 | | 3,41 |
| Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml | 8 amp.-strz.po 0,3 ml | 05055565730980 | 289,14 | 303,60 | 323,02 | 323,02 | | 5,12 |
| Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml | 8 amp.-strz.po 0,4 ml | 05055565731048 | 385,52 | 404,80 | 426,52 | 426,52 | | 6,83 |
| Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml | 8 amp.-strz.po 0,5 ml | 05055565731093 | 481,90 | 506,00 | 530,04 | 530,04 | | 8,53 |
| Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml | 8 amp.-strz.po 0,6 ml | 05055565731130 | 578,28 | 607,19 | 633,54 | 633,54 | | 10,24 |
| Methofill SD, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 15 mg | 8 wstrzykiwaczy | 05909991346867 | 314,88 | 330,62 | 350,04 | 350,04 | | 5,12 |
| Methofill SD, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 20 mg | 8 wstrzykiwaczy | 05909991346928 | 351,82 | 369,41 | 391,14 | 391,14 | | 6,83 |
| Methofill SD, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 25 mg | 8 wstrzykiwaczy | 05909991346980 | 439,78 | 461,77 | 485,80 | 485,80 | | 8,53 |
| Methofill SD, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 30 mg | 8 wstrzykiwaczy | 05909991347048 | 527,73 | 554,12 | 580,47 | 580,47 | | 10,24 |
| Namaxir, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 10 mg | 4 amp.-strz. | 05909991252724 | 90,18 | 94,69 | 107,81 | 107,81 | | 3,20 |
| Namaxir, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 15 mg | 4 amp.-strz. | 05909991252762 | 139,32 | 146,29 | 161,71 | 161,71 | | 3,20 |
| Namaxir, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg | 4 amp.-strz. | 05909991252809 | 189,54 | 199,02 | 216,14 | 216,14 | | 3,41 |
| Namaxir, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 25 mg | 4 amp.-strz. | 05909991252847 | 239,76 | 251,75 | 270,02 | 270,02 | | 4,27 |
| Namaxir, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 7,5 mg | 4 amp.-strz. | 05909991252700 | 66,42 | 69,74 | 81,16 | 81,16 | | 3,20 |
| Tullex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 10 mg | 12 amp.-strz. | 05995327187068 | 261,79 | 274,88 | 294,30 | 294,30 | | 5,12 |
| Tullex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 10 mg | 4 amp.-strz. | 05995327187051 | 87,26 | 91,62 | 104,74 | 104,74 | | 3,20 |
| Tullex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 12,5 mg | 4 amp.-strz. | 05995327187082 | 109,08 | 114,53 | 128,80 | 128,80 | | 3,20 |
| Tullex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 15 mg | 12 amp.-strz. | 05995327187129 | 392,69 | 412,32 | 435,21 | 435,21 | | 7,68 |
| Tullex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 15 mg | 4 amp.-strz. | 05995327187112 | 130,90 | 137,45 | 152,87 | 152,87 | | 3,20 |

| | | | | | | | | | |
|--|---------------|----------------|--------|--------|--------|--------|---|---------|-------|
| Tullex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 17.5 mg | 4 amp.-strz. | 05995327187143 | 152,71 | 160,35 | 176,89 | 176,89 | | | 3,20 |
| Tullex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg | 12 amp.-strz. | 05995327187181 | 523,58 | 549,76 | 576,11 | 576,11 | | | 10,24 |
| Tullex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg | 4 amp.-strz. | 05995327187174 | 174,53 | 183,26 | 200,39 | 200,39 | | | 3,41 |
| Tullex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 25 mg | 12 amp.-strz. | 05995327187242 | 654,48 | 687,20 | 717,01 | 717,01 | | | 12,80 |
| Tullex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 25 mg | 4 amp.-strz. | 05995327187235 | 218,16 | 229,07 | 247,34 | 247,34 | | | 4,27 |
| Tullex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 30 mg | 4 amp.-strz. | 05995327187297 | 261,79 | 274,88 | 294,30 | 294,30 | | | 5,12 |
| Tullex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 7.5 mg | 4 amp.-strz. | 05995327187020 | 65,45 | 68,72 | 80,14 | 80,14 | | | 3,20 |
| Sulfasalazyna | | | | | | | | | |
| Salazopyrin EN, tabl. dojel., 500 mg | 100 szt. | 05909990864423 | 45,09 | 47,34 | 56,81 | 56,81 | Choroba Leśniowskiego-Crohna; Wrzodziejące zapalenie jelita grubego; choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL | ryczałt | 3,20 |
| Salazopyrin EN, tabl. dojel., 500 mg | 50 szt. | 05909990864416 | 22,68 | 23,81 | 30,03 | 29,57 | | | 3,66 |
| Sulfasalazin EN Krka, tabl. dojel., 500 mg | 100 szt. | 05909990283323 | 47,30 | 49,67 | 59,14 | 59,14 | | | 3,20 |
| Sulfasalazin EN Krka, tabl. dojel., 500 mg | 50 szt. | 05909990283316 | 23,65 | 24,83 | 31,05 | 29,57 | | | 4,68 |
| Sulfasalazin Krka, tabl. powł., 500 mg | 50 szt. | 05909990283217 | 22,68 | 23,81 | 30,03 | 29,57 | | | 3,66 |
| Cyklosporyna | | | | | | | | | |
| Cyclaid, kaps. miękkie, 100 mg | 50 szt. | 05909990787463 | 237,60 | 249,48 | 267,95 | 267,74 | We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji; <1>choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL | ryczałt | 3,41 |
| Cyclaid, kaps. miękkie, 25 mg | 50 szt. | 05909990787289 | 53,95 | 56,65 | 67,12 | 66,94 | | | 3,38 |
| Cyclaid, kaps. miękkie, 50 mg | 50 szt. | 05909990787357 | 113,72 | 119,41 | 133,87 | 133,87 | | | 3,20 |
| Equoral, kaps. elastyczne, 100 mg | 50 szt. | 05909990946624 | 237,60 | 249,48 | 267,95 | 267,74 | | | 3,41 |
| Equoral, roztwór doustny, 100 mg/ml | 50 ml | 05909991480424 | 268,37 | 281,79 | 301,56 | 301,56 | | | 3,20 |
| Equoral, roztwór doustny, 100 mg/ml | 50 ml | 05909991460679 | 268,38 | 281,80 | 301,57 | 301,57 | | | 3,20 |
| Equoral, roztwór doustny, 100 mg/ml | 50 ml | 05909990946716 | 277,02 | 290,87 | 310,64 | 310,64 | | | 3,20 |
| Equoral, kaps. elastyczne, 25 mg | 50 szt. | 05909990946426 | 53,95 | 56,65 | 67,12 | 66,94 | | | 3,38 |
| Equoral, kaps. elastyczne, 50 mg | 50 szt. | 05909990946525 | 113,72 | 119,41 | 133,87 | 133,87 | | | 3,20 |
| Sandimmun Neoral, kaps. miękkie, 10 mg | 60 szt. | 05909990406111 | 46,72 | 49,06 | 55,86 | 32,13 | | | 26,93 |
| Sandimmun Neoral, kaps. miękkie, 100 mg | 50 szt. | 05909990336814 | 245,01 | 257,26 | 275,73 | 267,74 | | | 11,19 |
| Sandimmun Neoral, roztwór doustny, 100 mg/ml | 50 ml | 05909990336913 | 307,30 | 322,67 | 342,44 | 310,64 | | | 35,00 |

| | | | | | | | | | |
|--|----------|----------------|--------|--------|--------|--------|---|---------|-------|
| Sandimmun Neoral, kaps. miękkie, 25 mg | 50 szt. | 05909990336616 | 61,19 | 64,25 | 74,72 | 66,94 | | | 10,98 |
| Sandimmun Neoral, kaps. miękkie, 50 mg | 50 szt. | 05909990336715 | 122,18 | 128,29 | 142,76 | 133,87 | | | 12,09 |
| Chlorochina | | | | | | | | | |
| Arechin, tabl., 250 mg | 30 szt. | 05909991139582 | 14,20 | 14,91 | 19,39 | 19,39 | We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji; <1>choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL | 30% | 5,82 |
| Azatiopryna | | | | | | | | | |
| Azathioprine VIS, tabl., 50 mg | 30 szt. | 05909990232826 | 13,61 | 14,29 | 18,50 | 16,28 | We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji; <2>choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL | ryczałt | 5,42 |
| Azathioprine VIS, tabl., 50 mg | 50 szt. | 05909990232819 | 22,03 | 23,13 | 29,02 | 27,13 | | | 5,09 |
| Imuran, tabl. powł., 50 mg | 100 szt. | 05909990277810 | 43,09 | 45,24 | 54,26 | 54,26 | | | 3,56 |