



Rada Przejrzystości
działająca przy
Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Protokół nr 7/2017
z posiedzenia Rady Przejrzystości
w dniu 20 lutego 2017 roku
w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)

Członkowie Rady Przejrzystości, wylosowanego Zespołu (Rada), obecni na posiedzeniu:

1. Marzanna Bieńkowska
2. Lucjusz Jakubowski
3. Andrzej Kokoszka
4. Agata Maciejczyk
5. Michał Myśliwiec
6. Tomasz Pasierski - prowadził posiedzenie
7. Jerzy Stelmachów
8. Janusz Szyndler
9. Andrzej Śliwczyński

Członkowie Rady nieobecni na posiedzeniu:

1. Jakub Pawlikowski

Porządek obrad:

1. Otwarcie posiedzenia.
2. Omówienie i zatwierdzenie porządku obrad.
3. Omówienie konfliktów interesów członków Rady.
4. Przygotowanie opinii w sprawie wydania z urzędu decyzji o objęciu refundacją leku Kineret (anakinra) roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/0,67 ml, 28 amp.-strz., stosowanego w ramach programu lekowego B.86 „Leczenie wrodzonych zespołów autozapalnych”, przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż w ChPL:
 - 1) inne wrodzone zespoły autozapalne:
 - TRAPS
 - FMF, po nieskuteczności leczenia maksymalną tolerowaną dawką kolchicyny
 - 2) poligenowe zespoły autozapalne mediowane przez IL1:
 - Zespół Schnitzlera
 - amyloidoza wtórna, zależna od zmian autozapalnych.
5. Losowanie składów Zespołów na kolejne posiedzenia Rady.
6. Zamknięcie posiedzenia.

Ad 1. Posiedzenie o godzinie 10:04 otworzył Przewodniczący Rady Tomasz Pasierski.



8

Ad 2. Rada przyjęła jednomyślnie propozycję porządku obrad przedstawioną przez Tomasza Pasierskiego.

Ad 3. Żaden z członków Rady nie zgłosił konfliktu interesów.

Ad 4. Projekt swojej pozytywnej opinii w sprawie wydania z urzędu decyzji o objęciu refundacją leku Kineret (anakinra) przedstawił Janusz Szyndler, członek Rady wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie do przygotowania projektu opinii.

Na początku swojej opinii odniósł się on do wymienionych w opiniowanym wniosku wskazań pozarejestacyjnych. Zwrócił uwagę na to, że wymienione wskazania są zróżnicowane. Zespół TRAPS (Zespół gorączki nawrotowej zależny od receptora czynnika martwicy nowotworów) i FMF (Rodzinna gorączka śródziemnomorska) są to rzeczywiście układowe choroby autozapalne. Są to przewlekłe gorączki, mające charakter nawrotowy, czasem przewlekły. Objawy podczas nawrotu mogą być dość intensywne. Najbardziej istotnym elementem wydaje się jednak to, że w trakcie nawrotu, z większym lub mniejszym powodzeniem, może być stosowane różnego typu leczenie. Natomiast większym problemem jest to, że konsekwencją zespołu TRAPS jest pojawienie się wtórnej amyloidozy, mogącej skutkować niewydolnością nerek z koniecznością dializoterapii i transplantacji. Zespół FMF jest to w zasadzie ta sama grupa schorzeń, która również należy do nawrotowych gorączek. Zespoły objawów są wspólne i oczywiście konsekwencje, te najbardziej istotne, również są podobne. Zespół Schnitzlera został opisany w latach 70-tych. Jest to bardzo rzadko występująca choroba. Jest to grupa pokrzywkowych zapaleń naczyń manifestujących się zmianami skórными, gorączką, bólami mięśni, stawów i kości, z powiększeniem węzłów chłonnych, z występującą gammopatią (IgM). Konsekwencją tego zespołu jest pojawienie się zespołów limfoproliferacyjnych (nawet w dosyć wysokim odsetku), a także wtórnej amyloidozy. Ostatnim wskazaniem jest wtórna amyloidoza, czyli konsekwencja różnego typu chorób zapalnych, zakażeń, włączając w to wymienione choroby, jak również inne schorzenia z autoagresji, typu RZS czy ZZSK, z odpowiednimi konsekwencjami.

Następnie Janusz Szyndler zwrócił uwagę na niską jakość dostępnych danych i dowodów klinicznych dotyczących wnioskowanej terapii. Tylko w przypadku jednego z tych wskazań dostępne jest pojedyncze badanie randomizowane. W zasadzie wszystkie dowody na skuteczność anakinry w tychże wskazaniach pochodzą z retrospektywnych analiz przypadków bądź wprost z case reportów. W przypadku FMF są dostępne opracowania o charakterze przeglądu systematycznego. W przypadku zespołu TRAPS odnosząc się do retrospektywnych analiz, okazuje się, że anakinra jest środkiem, który stosowany w leczeniu pierwszoliniowym pozwala na uzyskanie dobrej odpowiedzi klinicznej, na normalizację parametrów biochemicznych. Jak wynika z tych analiz większa część pacjentów uzyskuje całkowitą odpowiedź na leczenie z wycofaniem się objawów. W przypadku FMF jest dostępne pojedyncze badanie randomizowane. W tym przypadku stosowanie anakinry ma miejsce w sytuacji, gdy mamy do czynienia z nieskutecznością pierwszorutowej kolchicyny. Kolchicyna jest lekiem pierwszorutowym rekomendowanym zarówno u dzieci, jak i u osób dorosłych, w stałej terapii. Dopiero w przypadku stwierdzenia nietolerancji uniemożliwiającej stosowanie kolchicyny bądź nieskuteczności leczenia kolchicyną rekomenduje się stosowanie środków, które są blokerami interleukiny 1, w tym sugeruje się oczywiście stosowanie anakinry, uzyskując zmniejszenie częstości wznów gorączki, zmniejszenie ryzyka amyloidozy wtórnej oraz lepszą jakość życia. W przypadku zespołu Schnitzlera mamy wyłącznie analizy retrospektywne. Jest to choroba bardzo dobrze odpowiadająca na leczenie blokerami interleukiny 1. Uzyskuje się całkowitą odpowiedź na leczenie. Należy jednak zwrócić uwagę na niekorzystny aspekt tzn. na to, że leczenie musi być kontynuowane w sposób ciągły, ponieważ pominięcie nawet pojedynczej dawki leku powoduje nawrót objawów. Danych jest stosunkowo niedużo, z racji tego, że samych pacjentów łącznie opisanych na świecie do 2016 r. było 200. W przypadku wtórnej amyloidozy praktycznie nie mamy badań kierowanych na to

wskazanie. Wynika to z tego, że ryzyko wystąpienia amyloidozy wtórnej jest brane pod uwagę jako punkt końcowy badań, w których leczono chorobę podstawową. Z dostępnych danych możemy stwierdzić, że leczenie właściwe choroby podstawowej lekami z tej grupy, do których należy anakinra, pozwala zmniejszyć ryzyko amyloidozy wtórnej. W niektórych sytuacjach uzyskuje się stabilizację objawów, co prawdopodobnie jest konsekwencją stabilizacji choroby podstawowej. Poprawę w zakresie wtórnej amyloidozy uzyskuje się również w przypadku właściwego leczenia wielu chorób grupy autozapalnej.

W dalszej części Janusz Szyndler odniósł się do aktualnie dostępnych rekomendacji klinicznych, które są dostępne w zasadzie dla wszystkich opiniowanych wskazań. W leczeniu zespołu TRAPS terapia skierowana przeciwko interleukinie 1 jest podstawowym sposobem postępowania. Jest to leczenie pierwszoliniowe. Pomimo tego, że TRAPS wynika z nieprawidłowego działania TNF-u, to okazuje się, że efektywność kliniczna leków skierowanych przeciwko TNF-owi jest mniejsza. Co więcej, może ulegać zmniejszeniu w czasie, czego nie obserwuje się w przypadku stosowania leków będących antagonistami interleukiny 1. Są to rekomendacje z 2015 r. Oparte są one na przeglądzie systematycznym badań i na konsensusie eksperckim, co powoduje, że jakość dowodów, na których oparto rekomendacje, nie jest zbyt wysoka. Według aktualnych rekomendacji dla FMF wydaje się, że blokery interleukiny 1 powinny być stosowane z wyboru w przypadku pacjentów z nieskutecznością kolchicyny. Sugeruje się (bez wskazywania konkretnego środka), że lepiej rozpocząć leczenie od krótko działającej anakinry i ewentualnie w sytuacji potwierdzonej skuteczności można rozważyć zamianę leczenia na dłużej działające środki. W przypadku zespołu Schnitzlera pojedyncza rekomendacja oparta jest na podstawie niesystematycznego przeglądu oraz konsensusu eksperckiego. I w tym przypadku również sugeruje się stosowanie anakinry jako terapii pierwszoliniowej. Nie ma natomiast rekomendacji klinicznych, które byłyby skierowane wprost na leczenie amyloidozy wtórnej. Nie ma badań, które są skierowane wyłącznie na amyloidozę wtórną. Badania skierowane są raczej na chorobę podstawową, a wtórnie ocenia się ryzyko wystąpienia tejże amyloidozy.

Janusz Szyndler powołał się na opinię konsultanta z dziedziny immunologii klinicznej, w której wskazano same dobre strony finansowania anakinry we wnioskowanych wskazaniach. Jako główny argument wskazano to, że leczenie jest skuteczniejsze niż stosowanie leczenia objawowego, a poza tym pozwala na uniknięcie odległych powikłań, w szczególności niewydolności nerek. Natomiast można wyobrazić sobie zapobieganie powstawania amyloidozy wtórnej, a nie leczenie samej amyloidozy jako takiej.

Janusz Szyndler zwrócił także uwagę na to, że potencjalne obciążenia dla płatnika publicznego nie powinny być zbyt wysokie. W latach 2015-2016 wydano łącznie 20 zgód na import docelowy leku. Podkreślił też, że zgody dotyczyły wyłącznie pacjentów z zespołem TRAPS. Nie było wniosków o import w innych wskazaniach. Zdaniem eksperta klinicznego w Polsce aktualnie nie ma pacjentów, którzy mają rozpoznany zespół Schnitzlera i zespół FMF. Prawdopodobnie wynika to z tego, że główną populacją, w której występują ww. zespoły, jest populacja Żydów Aszkenazyjskich żyjących głównie w Europie Zachodniej. Oczywiście biorąc pod uwagę kwestię populacyjnego mieszania się można się spodziewać jakichś pojedynczych przypadków.

Janusz Szyndler wyraził swoje wątpliwości dotyczące wskazania wtórnej amyloidozy. Jest to wskazanie sformułowane nieprecyzyjnie. Amyloidozę wtórną może być konsekwencją bardzo wielu różnych chorób zapalnych i w zasadzie populacja jest bardzo trudna do oszacowania.

Następnie, rozpoczynając dyskusję Tomasz Pasiński wyraził opinię, że anakinra jest naprawdę rewelacyjnym lekiem przeciwzapalnym i można się spodziewać coraz to nowych zastosowań. Działanie anakinry widać m.in. w nawracającym zapaleniu osierdzia. Według Przewodniczącego będzie coraz więcej takich debat, ale trzeba uważać, żeby nie rozszerzyć populacji w sposób niekontrolowany.

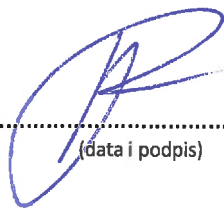
Michał Myśliwiec zwrócił uwagę na trudność rozpoznania przyczyn amyloidozy oraz na wynikającą z tego niezmierną rozciągłość rozpoznania amyloidozy. Zasugerował, że wobec braku danych i rekomendacji należy negatywnie zaopiniować ostatnie rozpoznanie.

Następnie, po sformułowaniu projektu opinii, Prowadzący zarządził głosowanie. Rada 9 głosami za projektem opinii Rady, przy 0 głosów przeciw projektowi, przyjęła uchwałę będącą jej opinią, która stanowi załącznik do protokołu.

Ad 5. Przeprowadzono losowanie składu Zespołu na posiedzenie Rady w dniu 20 marca 2017 r.

Ad 6. Prowadzący posiedzenie Tomasz Pasierski zakończył posiedzenie Rady o godzinie 10.28.

Protokół sporządził Tomasz Pasierski
Przewodniczący Rady Przejrzystości


.....
(data i podpis)
27.3.17



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 40/2017 z dnia 20 lutego 2017 roku

w sprawie objęcia refundacją Kineret (anakinra) w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją Kineret (anakinra), roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/0,67 ml, 28 amp.-strz., kod EAN: 7350031440300, stosowanego w ramach programu lekowego B.86 „Leczenie wrodzonych zespołów autozapalnych”, przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj.:

1. inne wrodzone zespoły autozapalne:

- TRAPS,
- FMF, po nieskuteczności leczenia maksymalną tolerowaną dawką kolchicyny,

2. poligenowe zespoły autozapalne mediowane przez IL1:

- Zespół Schnitzlera,

Jednocześnie Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją Kineret (anakinra), roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/0,67 ml, 28 amp.-strz., kod EAN: 7350031440300, stosowanego w ramach programu lekowego B.86 „Leczenie wrodzonych zespołów autozapalnych”, przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj.: amyloidoza wtórna, zależna od zmian autozapalnych.

Uzasadnienie

Zespoły TRAPS i FMF należą do zróżnicowanej grupy układowych chorób autozapalnych, charakteryzujących się nawrotowymi lub przewlekłymi epizodami gorączki o nieznannej etiologii pojawiającymi się przynajmniej 3 lub więcej razy w okresie 6 miesięcy i trwającymi co najmniej tydzień. Poza epizodami gorączki, wspólnymi objawami zespołów są między innymi bóle brzucha, biegunki, zmiany skórne oraz zmiany zapalne stawów. Choroby te wiążą się także z występowaniem odległych następstw, takich jak wtórna amyloidoza, głuchota i niewydolność nerek. Zespół Schnitzlera należy do grupy



pokrzywkowych zapaleń naczyń, manifestuje się zmianami skórными, gorączką, bólami mięśni, stawów i kości, powiększeniem węzłów chłonnych, jak również gammapatią (IgM). W przebiegu choroby może dochodzić do rozwoju powikłań limfoproliferacyjnych, w tym makroglobulinemii Waldenstroma, jak również wtórnej amyloidozy. Amyloidoza wtórna jest konsekwencją przewlekłych chorób zapalnych, takich jak TRAPS, FMF, RZS i ZZSK, prowadzącą do niewydolności nerek, zespołów złego wchłaniania i kardiomiopatii.

Dostępne dane kliniczne niskiej jakości oparte na analizach retrospektywnych oraz na opisach przypadków wskazują, że anakinra w leczeniu zespołu TRAPS wykazuje się dobrą skutecznością kliniczną, włączając całkowitą odpowiedź na leczenie oraz poprawę w zakresie parametrów biochemicznych. Uzyskane wyniki były istotnie statystycznie lepsze niż w przypadku stosowania leków z grupy anty-TNF (Ozen 2016). W odniesieniu do FMF, dostępne dane kliniczne pochodzące z analiz retrospektywnych (Ozen 2016; Kucaksahin 2016), przeglądu systematycznego (van der Hilst 2016) oraz pojedynczego badania randomizowanego (Ben-Zvi 2016) wskazują, że anakinra u pacjentów z nieskutecznością lub nietolerancją kolchicyny zmniejsza częstość epizodów gorączki i stanów zapalnych, zmniejsza ryzyko amyloidozy wtórnej a także poprawia jakość życia. Dowody na skuteczność i bezpieczeństwo anakinry w leczeniu zespołu Schnitzlera pochodzą z analiz retrospektywnych (Néel 2014, Jain 2013). Wykazano, że stosowanie anakinry wiąże się z zadowalającą odpowiedzią kliniczną u wszystkich leczonych pacjentów (w większości uzyskano remisję całkowitą).

Nie odnaleziono żadnych badań wysokiej jakości (metaanalizy, przeglądy systematyczne), badań RCT ani badań obserwacyjnych ściśle dotyczących stosowania anakinry w leczeniu amyloidozy wtórnej zależnej od zmian autozapalnych. Dostępne dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa anakinry w amyloidozie wtórnej pochodzą w większości z opisów przypadków leczenia różnych chorób autozapalnych, takich jak CAPS, FCAS, HIDS, FMF, FMF i zespół Behçeta, FMF i HS, MWS, SJIA, ZS. Wyniki tych opisów sugerują, że anakinra ma pozytywny wpływ na stabilizację objawów amyloidozy, jednakże wydaje się, że jest to konsekwencją stabilizacji (poprawy) w zakresie choroby podstawowej.

Według bieżących rekomendacji klinicznych (SHARE 2015, ACR 2015) opartych na przeglądzie systematycznym badań oraz konsensusie eksperckim, terapia anty IL-1 jest podstawowym sposobem postępowania, rekomendowanym w leczeniu TRAPS. Spośród leków o działaniu anty IL-1 najbardziej przekonujące dowody na skuteczność kliniczną są dostępne dla anakinry. Wskazano także, iż efekt leków anty-TNF jest słabszy niż anty-IL-1, a dodatkowo może zmniejszać się podczas przewlekłego leczenia. Według rekomendacji klinicznych

dotyczących FMF (EULAR 2016, Terreri 2016, Bonilla 2015, Hentgen 2013) leki z grupy blokerów IL-1 powinny być rozważane jako leki drugiego rzutu u pacjentów, u których obserwuje się nietolerancję lub oporność na leczenie kolchicyną. Spośród leków anty IL-1 nie wskazuje się z reguły środka preferowanego, jednakże sugeruje się rozpoczęcie terapii od krótkodziałającej anakinry. Rekomendacje podkreślają ograniczoną jakość dowodów dotyczących skuteczności środków anty IL-1 w tym wskazaniu.

Ekspert kliniczny poproszony o opinię w przedmiotowej sprawie wskazuje na zasadność stosowania anakinry w omawianych wskazaniach, podkreślając fakt, iż pozwala to na uniknięcie ciężkich odległych powikłań, w szczególności niewydolności nerek.

Zgodnie z rekomendacjami dotyczącymi leczenia zespołu Schnitzlera (Simon 2013) opartymi na niesystematycznym przeglądzie literatury oraz konsensusie eksperckim zaleca się stosowanie leczenia z zastosowaniem anakinry jako terapii pierwszoliniowej u pacjentów, u których obserwuje się znaczące pogorszenie jakości życia oraz podwyższenie wskaźników stanu zapalnego. Brak jest rekomendacji klinicznych odnoszących się bezpośrednio do leczenia amyloidozy wtórnej.

Finansowanie wnioskowanej technologii nie wiąże się z wysokimi obciążeniami dla płatnika publicznego, ponieważ populacja docelowa jest niewielka. W latach 2015-2016 wydano łącznie 20 zgód na import docelowy leku dla pacjentów z TRAPS, natomiast według dostępnych danych w Polsce nie występują aktualnie osoby z zespołem Schnitzlera i FMF.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia, zawarte w piśmie PLA.4604.63.2017.PB z dnia 02.02.2017 r., dotyczyło wydania opinii Rady Przejrzystości w sprawie wydania z urzędu decyzji o objęciu refundacją Kineret (Anakinra), roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/0,67 ml, 28 amp.-strz., kod EAN: 7350031440300, stosowanego w ramach programu lekowego B.86 „Leczenie wrodzonych zespołów autozapalnych” przy danych klinicznych w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania lub sposobu podawania odmiennych niż w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

.....
Przewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Tomasz Pasiński

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 40 ustawy z 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536 z późn. zm.).

Wykorzystane źródła danych:

1. Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w Charakterystyce Produktu Leczniczego, raport nr BOR.434.5.2017, „Anakinra w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych” z dnia 16.02.2017 r.