



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Wniosek o objęcie refundacją  
produktu leczniczego Kineret (anakinra)  
we wskazaniu:  
u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt  
w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała  
co najmniej 10 kg w leczeniu okresowych  
zespołów zależnych od kriopiryny (CAPS), w tym:**

- noworodkowej zapalnej choroby wieloukładowej  
(NOMID/CINCA)**
- zespołu Muckle-Wellsa (MWS)**
- zespołu rodzinnej zimnej pokrzywki (FCAS)**

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4350.16.2016

Data ukończenia: 16.09.2016 r.

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Swedish Orphan Biovitrum AB (publ) 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 2014, poz. 782 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)

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 2014, poz. 782 z późn. zm. w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust. 1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2014, poz. 1182 z późn. zm.).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** osoba fizyczna.

## Wykaz wybranych skrótów

<b>ADRs</b>	działania niepożądane (adverse drug reactions)
<b>AE</b>	analiza ekonomiczna
<b>AE</b>	zdarzenia niepożądane (adverse events)
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AKL</b>	analiza kliniczna
<b>ANA</b>	anakinra
<b>AR</b>	analiza racjonalizacyjna
<b>AWA</b>	analiza weryfikacyjna Agencji
<b>AWB</b>	analiza wpływu na budżet
<b>AWMSG</b>	All Wales Medicines Strategy Group
<b>Bd</b>	brak danych
<b>BIA</b>	analiza wpływu na budżet (budget impact analysis)
<b>CADTH</b>	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
<b>CD</b>	cena detaliczna
<b>CEA</b>	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
<b>CER</b>	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
<b>CHAQ</b>	kwestionariusz jakości życia (ang. Childhood Health Assessment Questionnaire)
<b>CHB</b>	cena hurtowa brutto
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (confidence interval)
<b>CMA</b>	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
<b>CRP</b>	białko c-reaktywne (C Reactive Protein)
<b>CUA</b>	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
<b>CUN</b>	centralny układ nerwowy
<b>CUR</b>	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
<b>CZN</b>	cena zbytu netto
<b>DDD</b>	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose)
<b>DMARD</b>	leki modyfikujące przebieg choroby (ang. Disease-modifying antirheumatic drugs)
<b>DSSS</b>	codzienny zapis symptomów (ang. Diary Symptom Sum Score)
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
<b>ESR</b>	wskaźnik opadania erytrocytów (erythrocyte sedimentation rate)
<b>FDA</b>	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
<b>ICER</b>	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
<b>ICUR</b>	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
<b>KAN</b>	kanakinumab
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>LCI</b>	dolna granica przedziału ufności (ang. Lower Confidence Interval)

<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2008 r., Nr 45, poz. 271, z późn. zm.)
<b>LY</b>	lata życia (life years)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>nd</b>	nie dotyczy
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>PGA</b>	skala oceny choroby uogólnionej przeprowadzona przez lekarza (ang. Physician's Global Assessment)
<b>PKB</b>	produkt krajowy brutto
<b>PLC</b>	placebo
<b>PSUR</b>	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
<b>pt.</b>	pacjenci
<b>QALY</b>	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
<b>Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
<b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
<b>RSS</b>	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
<b>SAA</b>	surowicze białko prekursorowe amyloidu
<b>SAID</b>	systemowa choroba autozapalna (ang. Systemic Autoinflammatory Disease)
<b>SD</b>	odchylenie standardowe (standard deviation)
<b>SE</b>	błąd standardowy (standard error)
<b>SMC</b>	Scottish Medicines Consortium
<b>Technologia</b>	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
<b>UCI</b>	górną granicą przedziału ufności (ang. Upper Confidence Interval)
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2015 r., poz. 345, z późn. zm.)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2015 r., poz. 581, z późn. zm.)
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
<b>Wnioskodawca</b>	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 10/2015 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 2 stycznia 2015 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>5</b>
<b>1. Informacje o wniosku .....</b>	<b>8</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>9</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	9
2.2. Kompletność dokumentacji .....	9
<b>3. Problem decyzyjny .....</b>	<b>11</b>
3.1. Technologia wnioskowana .....	11
3.1.1. Informacje podstawowe .....	11
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii .....	11
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii .....	12
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii .....	12
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	12
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania .....	12
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie .....	12
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji .....	13
3.2. Problem zdrowotny .....	14
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej .....	16
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne .....	17
3.4.1. Wytyczne praktyki klinicznej .....	17
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych .....	19
3.5. Refundowane technologie medyczne .....	20
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę .....	21
<b>4. Ocena analizy klinicznej .....</b>	<b>23</b>
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	23
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia .....	23
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania .....	24
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	25
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy – badania nad anakinrą .....	26
4.1.3.2. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy – badania nad kanakinumabem .....	31
4.1.3.3. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy – badania dodatkowe nad anakinrą i kanakinumabem .....	34
4.1.3.4. Charakterystyka pacjentów głównego badania nad anakinrą i głównego badania nad kanakinumabem .....	37
4.1.3.5. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	39
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy .....	40
4.2. Wyniki analizy jakości życia, skuteczności i bezpieczeństwa .....	40

4.2.1.	Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	41
4.2.1.1.	Wyniki analizy jakości życia – badania nad anakinrą .....	42
4.2.1.2.	Wyniki analizy jakości życia – badania nad kanakinumabem .....	43
4.2.1.3.	Wyniki analizy jakości życia – badania dodatkowe nad anakinrą i kanakinumabem.....	43
4.2.1.4.	Wyniki analizy skuteczności – badania nad anakinrą.....	44
4.2.1.5.	Wyniki analizy skuteczności – badania nad kanakinumabem .....	52
4.2.1.6.	Wyniki analizy skuteczności – badania dodatkowe nad anakinrą i kanakinumabem.....	55
4.2.1.7.	Wyniki analizy bezpieczeństwa – badania nad anakinrą.....	58
4.2.1.8.	Wyniki analizy bezpieczeństwa – badania nad kanakinumabem .....	61
4.2.1.9.	Wyniki analizy bezpieczeństwa – badania dodatkowe nad anakinrą i kanakinumabem.....	63
4.2.2.	Informacje na podstawie innych źródeł.....	63
4.2.2.1.	Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa.....	63
4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....	64
4.3.	Komentarz Agencji .....	64
<b>5.</b>	<b>Ocena analizy ekonomicznej.....</b>	<b>65</b>
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	65
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	65
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	66
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	71
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej .....	71
5.2.2.	Wyniki analizy progowej .....	72
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	73
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	75
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy .....	76
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu .....	76
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....	78
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji .....	78
5.4.	Komentarz Agencji .....	78
<b>6.</b>	<b>Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>80</b>
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	80
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy .....	80
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	82
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	88
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	91
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy .....	92
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	92
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji .....	94

---

6.4. Komentarz Agencji .....	94
<b>7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>96</b>
<b>8. Uwagi do zapisów programu lekowego - nie dotyczy .....</b>	<b>97</b>
<b>9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....</b>	<b>98</b>
<b>10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach .....</b>	<b>99</b>
<b>11. Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów .....</b>	<b>100</b>
11.1. Opinie ekspertów klinicznych .....	100
11.2. Opinie organizacji reprezentujących pacjentów .....	101
<b>12. Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>102</b>
<b>13. Źródła.....</b>	<b>111</b>
<b>14. Załączniki.....</b>	<b>114</b>

# 1. Informacje o wniosku

---

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 19.07.2016  
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4600.1250.2016.1.KB

---

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji): wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

---

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy: Kineret (anakinra), 100 mg/0,67 ml, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 28 ampułkostrzykawek, EAN: 7350031440300
  - Wnioskowane wskazanie: u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (CAPS, ang. Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes), w tym:
    - noworodkowej zapalnej choroby wieloukładowej (NOMID, ang. Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease) / przewlekłego niemowlęcego zespołu neurologiczno-skróno-stawowego (CINCA, ang. Chronic Infantile Neurological, Cutaneous, Articular Syndrome)
    - zespołu Muckle-Wellsa (MWS, ang. Muckle-Wells Syndrome)
    - zespołu rodzinnej zimnej pokrzywki (FCAS, ang. Familial Cold Autoinflammatory Syndrome)<sup>1</sup>
- 

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji): lek dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń / we wskazaniu określonym stanem klinicznym

---

Deklarowany poziom odpłatności: ryczałt

---

Proponowana cena zbytu netto:

---

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK      X NIE

---

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny:

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)  
SE-112 76 Sztokholm  
Szwecja

---

Wnioskodawca: j.w., reprezentowany przez osobę upoważnioną

---

---

<sup>1</sup> Określenie „zespół rodzinnej zimnej pokrzywki” – chociaż zgodne z ChPL - wydaje się dość nieszczęśliwe; właściwsze wydaje się tłumaczenie pokrzywka wywołana zimnej zamiast zimna pokrzywka.



## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 19.07.2016, znak PLR.4600.1250.2016.1.KB (data wpływu do AOTMiT 19.07.2016 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 2015 r., poz. 345, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego Kineret (anakinra), 100 mg/0,67 ml, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 28 ampułkostrzykawek, EAN: 7350031440300 we wskazaniu: u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (CAPS, ang. Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes), w tym:

- noworodkowej zapalnej choroby wieloukładowej (NOMID, ang. Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease) / przewlekłego niemowlęcego zespołu neurologiczno-skórno-stawowego (CINCA, ang. Chronic Infantile Neurological, Cutaneous, Articular Syndrome),
- zespołu Muckle-Wellsa (MWS, ang. Muckle-Wells Syndrome),
- zespołu rodzinnej zimnej pokrzywki (FCAS, ang. Familial Cold Autoinflammatory Syndrome).

Analizy załączone do wniosku nie spełniały części wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym Minister Zdrowia został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 19.08.2016 r., znak OT.4350.16.2016.AgB.AZa.JJ.2. Minister Zdrowia wezwał wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 05.09.2016 r. pismem Ministerstwa Zdrowia znak PLR.4600.1250.2016.3.KB z dnia 05.09.2016 r.

### 2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Kineret (anakinra) stosowany w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, CAPS) u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg, Analiza Problemu Decyzyjnego (APD), ██████████ Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Spółka komandytowa, Kraków, sierpień 2016 r.;
- Kineret (anakinra) stosowany w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, CAPS) u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg, Analiza Kliniczna (AK) – Przegląd Systematyczny Badań, ██████████ Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Spółka komandytowa, Kraków, sierpień 2016 r.;
- Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Kineret® (anakinra) w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, CAPS) u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg, w warunkach polskich, Analiza Ekonomiczna, ██████████ Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Spółka komandytowa, Kraków, sierpień 2016 r.;
- Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i świadczeniobiorcy decyzji o współfinansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Kineret®(anakinra) w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, CAPS) u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg, w warunkach polskich, Analiza Wpływu Na System Ochrony Zdrowia, ██████████ Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Spółka komandytowa, Kraków, sierpień 2016 r.;
- Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i świadczeniobiorcy decyzji o współfinansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Kineret® (anakinra) w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, CAPS) u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg, w warunkach

polskich, Analiza Racjonalizacyjna, [REDACTED] Centrum HTA Sp. z o.o. OTM  
Spółka komandytowa, Kraków, sierpień 2016 r.;

a także uzupełnienie względem wymagań minimalnych:

- Kineret (anakinra) stosowany w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, CAPS) u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg. UZUPEŁNIENIE. Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Spółka komandytowa, Kraków, sierpień 2016 r.

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

### 3. Problem decyzyjny

#### 3.1. Technologia wnioskowana

##### 3.1.1. Informacje podstawowe

##### 3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie, EAN</b>	Kineret (anakinra), 100 mg/0,67 ml, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 28 ampułkostrzykawek, EAN: 7350031440300
<b>Kod ATC</b>	L04AC03 (grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, inhibitory interleukiny)
<b>Substancja czynna</b>	Anakinra – antagonistą ludzkich receptorów interleukiny-1, wytwarzany w komórkach <i>Escherichia coli</i> za pomocą techniki rekombinacji DNA
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	U dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (CAPS, ang. Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes), w tym: <ul style="list-style-type: none"> <li>- noworodkowej zapalnej choroby wieloukładowej (NOMID, ang. Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease) / przewlekłego niemowlęcego zespołu neurologiczno-skróno-stawowego (CINCA, ang. Chronic Infantile Neurological, Cutaneous, Articular Syndrome),</li> <li>- zespołu Muckle-Wellsa (MWS, ang. Muckle-Wells Syndrome),</li> <li>- zespołu rodzinnej zimnej pokrzywki (FCAS, ang. Familial Cold Autoinflammatory Syndrome).</li> </ul>
<b>Dawkowanie</b>	<p>Dawka początkowa: zalecana dawka początkowa w przypadku wszystkich podtypów CAPS – 1-2 mg/kg mc./dobę we wstrzyknięciu podskórnym. Odpowiedź na leczenie przejawia się głównie <b>zmniejszeniem takich objawów klinicznych, jak: gorączka, wysypka, ból stawów i ból głowy, a także markerów zapalenia w surowicy (stężenia CRP/SAA) lub częstości występowania nawrotów.</b></p> <p>Dawka podtrzymująca w przypadku CAPS o łagodnym nasileniu (FCAS, łagodna postać MWS): pacjenci są zwykle dobrze kontrolowani dzięki utrzymaniu zalecanej dawki początkowej (1-2 mg/kg mc./dobę).</p> <p>Dawka podtrzymująca w przypadku CAPS o ciężkim nasileniu (MWS i NOMID/CINCA): zwiększenie dawki może być konieczne w ciągu 1-2 miesięcy, w zależności od reakcji terapeutycznej. Dawka podtrzymująca w przypadku CAPS o ciężkim przebiegu wynosi zazwyczaj 3 do 4 mg/kg mc./dobę, można ją zwiększyć do maksymalnie 8 mg/kg mc./dobę.</p> <p>Dodatkowo do oceny objawów klinicznych i markerów zapalnych w ciężkim przebiegu CAPS zaleca się <b>ocenę zapalenia CUN, w tym ucha wewnętrznego (MR lub TK, naktucie łądźwiowe i badanie audiologiczne) i oczu (badania okulistyczne) po pierwszych 3 miesiącach terapii, a następnie co 6 miesięcy do momentu ustalenia skutecznej dawki terapeutycznej. Po uzyskaniu dobrej kontroli klinicznej okresowe badania CUN i okulistyczne można wykonywać raz do roku.</b></p> <p>Osoby w podeszłym wieku (≥ 65 lat): dane dotyczące pacjentów w podeszłym wieku z CAPS są ograniczone. Nie oczekuje się konieczności dostosowania dawki.</p> <p>Dzieci i młodzież (&lt; 18 lat): dawkowanie i sposób podawania u dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała powyżej 10 kg są takie same jak u dorosłych pacjentów z CAPS. Dawka ustalana jest na podstawie masy ciała (mc.). Brak dostępnych danych dotyczących dzieci w wieku poniżej 8 miesięcy.</p>
<b>Droga podania</b>	Wstrzyknięcie podskórne
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Anakinra neutralizuje aktywność biologiczną interleukiny-1α (IL-1α) i interleukiny-1β (IL-1β), cytokin odgrywających zasadniczą rolę w reakcji zapalnej, pośredniczących w wielu etapach odpowiedzi komórkowej, poprzez kompetycyjne hamowanie wiązania z receptorem interleukinowym typu I (IL-1RI). U większości pacjentów z CAPS zidentyfikowano spontaniczne mutacje genu CIAS1/NLRP3 kodującego kriopirynę będącą składnikiem inflamasomu (kompleksu prozapalnego), którego aktywacja prowadzi do dojrzewania i wydzielania interleukiny-1β. W ciągu pierwszych tygodni leczenia anakinrą obserwuje się zmniejszone stężenie białek fazy ostrej zapalenia, a także spadek poziomu ekspresji interleukiny-6.

Źródło: ChPL Kineret, ZO Kineret

### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	12.03.2002 r. – pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, 19.11.2013 r. – pozwolenie na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu, procedura centralna
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	Kineret jest wskazany do stosowania: - u osób dorosłych w terapii skojarzonej z metotreksatem w leczeniu objawów przedmiotowych i podmiotowych reumatoidalnego zapalenia stawów w przypadku niewystarczającej odpowiedzi na monoterapię metotreksatem, - u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (CAPS), w tym: - noworodkowej zapalnej choroby wieloukładowej (NOMID/CINCA), - zespołu Muckle-Wellsa (MWS), - zespołu rodzinnej zimnej pokrzywki (FCAS).
<b>Status leku sierocego</b>	NIE
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	NIE

Oprócz wnioskowanego produktu leczniczego dopuszczonych do obrotu jest również 5 innych jego opakowań.

W Stanach Zjednoczonych Kineret został po raz pierwszy dopuszczony do obrotu w 2001 r. W przypadku CAPS, zarejestrowany jest jedynie w postaci najcięższej, tj. w noworodkowej zapalnej chorobie wieloukładowej (NOMID/CINCA).

Źródło: ChPL Kineret, Rejestr EC, FDA Kineret

### 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Na temat wnioskowanej technologii medycznej nie były wydane dotychczas żadne Stanowiska Rady Przejrzystości ani Rekomendacje Prezesa AOTMiT. (BIP AOTMiT)

Pod koniec 2015 roku, na zlecenie MZ z art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach, zostało przygotowane 'Opracowanie oceny technologii medycznych dotyczące zasadności finansowania terapii danym produktem leczniczym' dotyczące leku Kineret we wskazaniach: okresowe zespoły zależne od kriopiryny (CAPS) oraz okresowe zespoły związane z receptorem dla czynnika martwicy nowotworów (TRAPS), jednak bez dalszych Stanowisk i Rekomendacji. (nr AOTMiT-OT-434-26/2015)

## 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

### 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

<b>Proponowana cena zbytu netto</b>	
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej</b>	Lek dostępny w aptece na receptę
<b>Poziom odpłatności</b>	Ryczałt
<b>Grupa limitowa</b>	Nowa
<b>Proponowany instrument dzielenia ryzyka</b>	NIE

### 3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Według rozpatrywanego wniosku refundacyjnego, Kineret ma być objęty refundacją w jednym (obok RZS po niepowodzeniu metotreksatu) z zarejestrowanych wskazań: „do stosowania u dorosłych, młodzieży, dzieci i

niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (CAPS, ang. Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes), w tym:

- noworodkowej zapalnej choroby wieloukładowej (NOMID, ang. Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease) / przewlekłego niemowlęcego zespołu neurologiczno-skórno-stawowego (CINCA, ang. Chronic Infantile Neurological, Cutaneous, Articular Syndrome)
- zespołu Muckle-Wellsa (MWS, ang. Muckle-Wells Syndrome)
- zespołu rodzinnej zimnej pokrzywki (FCAS, ang. Familial Cold Autoinflammatory Syndrome)."

Określenie „zespół rodzinnej zimnej pokrzywki” – chociaż zgodne z ChPL - wydaje się dość nieszczęśliwe; właściwsze wydaje się tłumaczenie pokrzywka wywołana zimną zamiast zimna pokrzywka.

Brak jest we wniosku refundacyjnym i dostarczonych analizach HTA dalszych zawężeń populacji docelowej.

### 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Pewne wątpliwości wg opinii analityków Agencji budzi jeden z wnioskowanych warunków objęcia refundacją – kwalifikacja ocenianej technologii do kategorii refundacyjnej 'lek dostępny w aptece na receptę'. W rozpatrywanym w niniejszej AWA przypadku wydaje się, że zasadniejsza mogłaby być jej kwalifikacja do kategorii: program lekowy.

Ustawa o świadczeniach wskazuje w art. 48 ust. 3, że „Programy (...) dotyczą w szczególności: 1) ważnych zjawisk epidemiologicznych; 2) innych niż określone w pkt 1 istotnych problemów zdrowotnych dotyczących całej lub określonej grupy świadczeniobiorców przy istniejących możliwościach eliminowania bądź ograniczania tych problemów; 3) wdrożenia nowych procedur medycznych i przedsięwzięć profilaktycznych.” (Ustawa o świadczeniach) Nie jest to ściśle sprecyzowanie warunków, jakie musi spełniać lek czy choroba, w której ma być stosowany i refundowany, aby znalazł się w programie lekowym, nie precyzuje tego także w żaden definitywny sposób ustawa o refundacji. Jednakże, biorąc pod uwagę ciężkość rozpatrywanej jednostki chorobowej, szczególnie jednego z jej fenotypów – NOMID/CINCA (szczegóły – patrz rozdział 3.2.), wydaje się, że pkt. 1 i 2 cytowanego artykułu Ustawy o świadczeniach jest spełniony.

Ponadto, w rozpatrywanym przypadku niebagatelne znaczenie ma liczebność pacjentów cierpiących na rozpatrywaną jednostkę chorobową, a dokładnie niepewność związana z tą liczebnością. Jak opisuje sam wnioskodawca w AWB, dostępne źródła wskazują na znaczne rozbieżności w szacunkach możliwej liczby chorych na FCAS, MWS i NOMID/CINCA – analiza podstawowa AWB mówi o maksymalnie 20 takich osobach, a analiza wrażliwości rozpatruje ich ponad 100. Obie te analizy oparte są na opinii jednego eksperta, który wskazuje, że obecnie w Polsce na CAPS leczy się/jest rozpoznanych maksymalnie 20 osób, ale tak naprawdę chorych jest znacznie więcej – do maksymalnie 110. Przyczyną takiego stanu rzeczy, jak słusznie zauważa wnioskodawca i na co wskazuje również dostępna literatura, są rzadkość CAPS, a zatem niewielka wiedza na temat tego schorzenia, jego niespecyficzne objawy, często wspólne z innymi chorobami, oraz trudności diagnostyczne – brak konkretnych algorytmów rozpoznania czy diagnostyka genetyczna, która nie zawsze jest jednoznaczna ze względu na występowanie choroby u osób, które nie wykazują poszukiwanej, przypisywanej temu rozpoznaniu mutacji genu. Można się zatem spodziewać, że w przyszłości, w ciągu najbliższych kilku/kilkunastu lat, w wyniku postępu wiedzy medycznej i rozwoju odpowiednich narzędzi diagnostycznych, osób z rozpoznaniem CAPS będzie przybywać. Jest to tym bardziej prawdopodobne, że we Francji, wg analizy bazy danych Houx 2015 do stycznia 2013 roku chore na CAPS i zdiagnozowane były 133 osoby. (rozdział 3.2., Houx 2015) O większej niż w Polsce liczbie zdiagnozowanych przypadków CAPS mówi też analiza rejestru Tilson 2013, wg której w Niemczech do końca 2012 roku osób z CAPS leczonych kanakinumabem (a więc nawet nie wszystkich z rozważanym wskazaniem, ponieważ nie wszyscy chorzy z rozpoznaniem CAPS muszą stosować ten lek) było przynajmniej 65. (rozdział 3.2., Tilson 2013)

Opisana powyżej niepewność związana z liczebnością populacji docelowej w postaci bardzo prawdopodobnych jej tendencji wzrostowych na przestrzeni przyszłych lat, przy trudnościach diagnostycznych charakterystycznych dla CAPS, są argumentem uzasadniającym refundację wnioskowanej technologii w ramach programu lekowego. Ustanowienie w programie konkretnych kryteriów kwalifikacji, zakończenia w nim udziału, przeciwwskazań czy zasad monitorowania skuteczności i bezpieczeństwa terapii, która, jak wskazuje analiza kliniczna opisana w rozdziale 4, ma dowody o niewielkiej wiarygodności, zapewni lepszą kontrolę ze strony Narodowego Funduszu Zdrowia, niż gdyby lek był wydawany pacjentom w ramach sprzedaży aptecznej. Sprzedaż apteczna leku Kineret byłaby dodatkowo ryzykowna finansowo dla płatnika publicznego ze względu na fakt, że lek ten jest oprócz CAPS zarejestrowany także w leczeniu charakteryzującego się znaczną populacją reumatoidalnego zapalenia stawów – przy niewystarczającej kontroli ze strony Funduszu ordynacji lekarskich pod kątem wskazań istnieje ryzyko stosowania terapii u nieuprawnionych pacjentów. Nie można też wykluczyć sytuacji, w której ze względu na trudną diagnostykę CAPS, Kineret byłby przypisywany i wydawany

pacjentom niechorującym rzeczywiście na tą chorobę, tylko na podobną. Można się również spodziewać wzrostu wykrywalności choroby ze względu na dostępność do jej specyficznego leczenia.

Nadmienić również należy, że wcześniejsze doświadczenia Agencji wskazują, że w przypadku chorób rzadkich i ultra-rzadkich rozpatrywane wnioski refundacyjne dotyczyły kwalifikacji leków w nich stosowanych właśnie do programów lekowych.

Wnioskodawca w AE wybór kategorii refundacyjnej 'lek dostępny w aptece na receptę' argumentuje w następujący sposób: „w celu kontroli objawów choroby ocenianą interwencję należy podawać codziennie dlatego tak ważny jest stały, łatwy dostęp pacjentów do leku. W związku z powyższym uznano, że najbardziej odpowiednim sposobem refundacji będzie refundacja w obrocie aptecznym.” Jakkolwiek, analitykom Agencji nie są znane powody, dla których refundacja leku w ramach programu lekowego miałaby skutkować znacznie utrudnionym do niego dostępem.

Dodatkowo, wnioskodawca nie zaproponował instrumentu dzielenia ryzyka, mimo niepewności parametrów dotyczących skuteczności leczenia i wielkości zużycia zasobów.

## 3.2. Problem zdrowotny

### Definicja

Okresowe zespoły zależne od kriopiryny (CAPS) to grupa bardzo rzadkich chorób autoimmunologicznych uwarunkowanych genetycznie, reprezentowanych głównie przez trzy rozpoznania szczegółowe: noworodkową zapalną chorobę wieloukładową (NOMID), zwaną też przewlekłym niemowlęcym zespołem neurologiczno-skrórno-stawowym (CINCA), zespół Muckle-Wellsa (MWS) oraz zespół rodzinnej zimnej pokrzywki (FCAS). Uważa się, że te trzy fenotypy prezentują różne poziomy nasilenia tego samego zaburzenia, gdzie FCAS jest najłagodniejszy, MWS pośredni, a NOMID/CINCA najcięższy, o najgorszych rokowaniach. (Houx 2015)

Charakterystyczne dla wszystkich rozpoznań w ramach CAPS są nawracające stany zapalne z towarzyszącą gorączką, pokrzywką, bólem stawowym, bólem głowy i ogólnie złym samopoczuciem. (Houx 2015, EMA Kineret) Badania laboratoryjne wskazują na obecność uogólnionego zapalenia i obejmują leukocytozę, podwyższony poziom amyloidu A (SAA), białka C-reaktywnego (CRP) oraz wskaźnika opadania erytrocytów (ESR). (EMA Kineret) Inne objawy kliniczne są natomiast podstawą klasyfikacji CAPS na FCAS, MWS i NOMID/CINCA. W przypadku FCAS typowa pokrzywka, a także przejściowe bóle stawowe, pojawiają się w wyniku ekspozycji na zimno i potrafią przejść samoistnie, natomiast u pacjentów z MWS występują m.in. ostre epizody bólu i zapaleń stawów, postępująca, obustronna czuciowo-nerwowa utrata słuchu oraz amyloidozą u ok. 25% pacjentów. Generalnie, u osób z MWS choroba jest odczuwalna w sposób bardziej stały, chociaż pewne objawy potrafią mieć charakter nawrotowy. NOMID/CINCA jest również chorobą raczej przewlekłą. Może obejmować zmiany w obrębie stawów i kości o różnym nasileniu, manifestujące się w różny sposób – od bólu i puchnięcia tylko w czasie nawrotów, po deformacje prowadzące do poważnych, okaleczających chorób układu ruchu (charakterystyczny jest przerost kości długich, zazwyczaj w obrębie stawu kolanowego). Prawie wszyscy pacjenci z NOMID/CINCA doznają silnego zajęcia centralnego układu nerwowego z infiltracją krwinek białych do płynu mózgowo-rdzeniowego, chronicznych bólów głowy, obrzęku tarczy nerwu wzrokowego, zaburzeń nerwowo-czuciowych, aseptycznych zapaleń mózgu oraz amyloidozy. (EMA Ilaris 2012) Z chorobą tą związane jest ryzyko wystąpienia upośledzenia umysłowego, u pacjentów cierpiących na nią zgłaszano także przypadki nieprawidłowości kształtu twarzy oraz pałeczkowate palce. (Houx 2015) Generalnie, symptomy NOMID/CINCA pojawiają się wkrótce po urodzeniu – w ciągu pierwszych tygodni życia. (Goldbach-Mansky 2006)

W retrospektywnej analizie bazy danych Houx 2015 wykazano, że na 123 pacjentów z CAPS o różnych fenotypach, głównie MWS, dla których dostępne były odpowiednie dane, w chwili wystąpienia pierwszych objawów choroby u 77% pacjentów stwierdzono wysypkę, 30% – objawy stawowe i mięśniowe, 20% – gorączkę lub uogólniony stan zapalny i po 9% – objawy neurologiczne oraz ze strony oczu. W późniejszym czasie, w miarę postępu choroby, w odniesieniu do objawów mięśniowo-szkieletowych, miało je już 86% pacjentów. Przedmiotową bazę opracowano na podstawie badania kwestionariuszowego przeprowadzonego wśród francuskich pediatrów, internistów, dermatologów i reumatologów i zawarte w niej były informacje o 133 pacjentach z klinicznymi objawami CAPS leczonych we Francji między styczniem 2010 roku a styczniem 2013 roku. Analiza tej bazy była prowadzona pod kątem oceny zmian i objawów mięśniowo-szkieletowych u pacjentów z CAPS. (Houx 2015)

### Etiologia

CAPS związane są z autosomalnymi dominującymi lub *de novo* mutacjami genu CIAS1/NLRP3 obecnego w chromosomie 1. Chociaż nie jest do końca jasne, w jakim mechanizmie mutacje te powodują chorobę autoimmunologiczną, wiadome jest, że białko kodowane przez w/w gen – kriopiryna lub NALP3 – wchodzi w interakcje z innymi białkami formując wewnątrzkomórkowy kompleks określany mianem inflamasomu, co skutkuje nadprodukcją aktywnej cytokiny prozapalnej – interleukiny-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ). (Tilson 2013) Warto przy tym zauważyć, że przedmiotowe mutacje identyfikowane są u ok. 60% pacjentów z podejrzeniem CAPS, co sugeruje uczestnictwo w patogenezie choroby innych, dotychczas niezidentyfikowanych genów, genów kodujących wiele innych białek inflamasomu kriopiryny/NALP3, somatyczną mozaikowość NALP3 lub głęboką mutację intronu niezidentyfikowaną przez sekwencjonowanie eksonu. Jakkolwiek, w cytowanej powyżej analizie Houx 2015, wśród 133 pacjentów z CAPS, 94% miało mutację CIAS/NLRP3. (Houx 2015)

### Diagnostyka

Postępowanie diagnostyczne w CAPS, aktualnie rekomendowane, zostało opisane w rozdziale 3.4.1. Podsumowując, diagnostyka CAPS jest trudna ze względu na niewielkie rozpowszechnienie choroby i nakładanie się objawów z symptomami innych chorób, również autoimmunologicznych – brak specyficznych algorytmów wymusza często diagnostykę drogą ich wykluczania. W związku z tym rozpoznanie może być długotrwałe, w tym poprzedzone niewłaściwymi diagnozami. Ostatecznie, diagnoza CAPS przeprowadzana jest przede wszystkim w oparciu o objawy choroby (występujące obecnie oraz w historii pacjenta i rodziny), potwierdzone następnie badaniami genetycznymi. Pomocne mogą być badania mózgu, kośćca i stawów, a także badania krwi, uszu i oczu. (Terrerri 2016)

### Leczenie

Postępowanie terapeutyczne w CAPS, aktualnie rekomendowane, zostało opisane szczegółowo w rozdziale 3.4.1. W odniesieniu do leczenia farmakologicznego, w cytowanej powyżej analizie Houx 2015 wskazano, że na 124 ocenionych pacjentów z CAPS, 61% stosowało leki przeciwbólowe, 42% niesteroidowe lek przeciwzapalne (NLPZ), 29% kolchicynę, 27% doustne kortykosteroidy, 5% metotreksat, 4% antagonistę TNF, 62% anakinrę, a 52% kanakinumab. Z danych przedstawionych w publikacji źródłowej wynika, że anakinra i kanakinumab stosowane były po niepowodzeniu innych, wcześniej wymienionych terapii i na końcu badania ostatecznie 23% pacjentów stosowało anakinrę, a 52% – kanakinumab. **Znaczna część pacjentów stosujących anakinrę, zmieniła ją na kanakinumab głównie ze względu na wygodę podania.** (Houx 2015)

### Epidemiologia

Nie jest znana dokładna epidemiologia choroby w Polsce. Nie odnaleziono wiarygodnych źródeł o rejestrach choroby w Polsce, z dostępnych danych wynika, że pacjenci z CAPS, jeśli są prawidłowo zdiagnozowani, leczeni są w kilku ośrodkach specjalistycznych w Polsce, w przypadku dzieci m.in. w Centrum Zdrowia Dziecka w Międzyzlesiu.

W omawianej analizie Houx 2015, na 133 francuskich pacjentów 20 (15%) miało FCAS, 88 (66%) – MWS, 22 (16%) – NOMID/CINCA, a 3 osoby miały fenotyp niesklasyfikowany. U 110 pacjentów (83%) stwierdzono rodzinne występowania choroby, u reszty – nie. 33 pacjentów było dziećmi, 71 – płci męskiej, a 62 – żeńskiej. Mediana wieku w chwili pojawienia się pierwszych objawów choroby wyniosła 1 rok (0-41), w czasie diagnozy – 23 lat (0-58), a w chwili wejścia do badania – 35 lat (0-78). (Houx 2015)

Dane epidemiologiczne przedstawia także publikacja Tilson 2013, która opisuje badanie obserwacyjne, w postaci rejestru, nad zastosowaniem kanakinumabu, prowadzone w ramach zobowiązań porejestacyjnych dla tego leku. Od listopada 2009 roku do końca grudnia 2012 roku do badania włączono 210 pacjentów z CAPS i 31 z innymi chorobami autoimmunologicznymi, wśród których były również niesklasyfikowane postacie CAPS, z 43 ośrodków i 13 krajów – 31% chorych pochodziło z Niemiec, 24% z Francji, 16% z Wielkiej Brytanii, 8% z Holandii (pozostałe kraje, o mniejszym udziale pacjentów, to USA, Grecja, Norwegia, Hiszpania, Belgia, Dania oraz Węgry, w kolejności malejącej). Szczegółowe dane demograficzne o pacjentach z tego badania przedstawia tabela poniżej.

Tabela 4. Dane demograficzne o pacjentach włączonych do badania Tilson 2013

N (%)	FCAS N=35	MWS N=144	NOMID/CINCA N=23	Inne N=31
<b>Płeć</b>				
<b>Mężczyzna</b>	12 (34,3)	74 (51,4)	11 (47,8)	15 (48,4)
<b>Kobieta</b>	23 (65,7)	70 (48,6)	12 (52,2)	16 (51,6)
<b>Wiek</b>				
<b>&lt; 4 lat</b>	0	2 (1,4)	0	2 (6,5)
<b>4 do 18 lat</b>	7 (20)	35 (24,3)	14 (60,9)	17 (54,8)

<b>18 lat i więcej</b>	28 (80)	107 (74.3)	9 (39.1)	12 (38.7)
------------------------	---------	------------	----------	-----------

Ponadto, w APD wnioskodawca powołuje się na informacje z rozwijającej się bazy Eurofever Registry. Jest to rejestr tworzony przez Międzynarodową Organizację Badawczą Reumatologów Dziecięcych zbierający informacje kliniczne pochodzące od pacjentów z chorobami autozapalnymi. Dotychczas przedstawiono wyniki z pierwszych 18 miesięcy od momentu stworzenia bazy (67 ośrodków z 31 krajów), dotyczące 1049 pacjentów z kliniczną diagnozą monogenowej choroby autozapalnej, spośród których u 152 chorych zidentyfikowano CAPS. Wnioskodawca wskazuje także na opublikowane dane zebrane z 77 ośrodków klinicznych z 33 krajów dotyczące 496 pacjentów z chorobami autozapalnymi i pełną dokumentacją dotyczącą ich leczenia, uzyskane po 22 miesiącach od stworzenia Eurofever Registry i obejmujące 94 chorych z CAPS. Charakterystyka pacjentów z CAPS uwzględnionych w Eurofever Registry przedstawiona została w poniższej tabeli.

Tabela 5. Charakterystyka pacjentów z CAPS włączonych do Eurofever Registry (APD)

Populacja	M/K	MWZ (lata)	MWW (lata)	MCTCh (lata)	Status mutacji	Dzieci*/dorośli	HChR	Rejon			
								Zach. Europa	Wsch. Europa	Pół-wsch. wybrz. M. Śródziem.	Inny
<b>N=152</b>	79/ 73	15 (0-77)	bd	bd	bd	91/61	73	131	4	3	14
<b>Pacjenci z pełną dok. medyczną N=94</b>	52/ 42	14,1 (2,7-70,7)	0,54 (0-40,7)	12,8 (0,32-64,2)	pozyt.: 79 negat.: 6, brak oceny: 9	bd	bd	bd	bd	bd	bd

M-mężczyzna, K-kobieta, **MWZ** – mediana wieku w momencie zarejestrowania w bazie, **MWW** – mediana wieku w momencie wystąpienia choroby, **MCTCh** – mediana czasu trwania choroby, **HChR** – historia choroby w rodzinie, \* <18 roku życia.

W APD wnioskodawca przedstawił także wyniki obserwacyjnego, prospektywnego badania prowadzonego w Niemczech między lipcem 2003 roku a czerwcem 2006 roku mającego na celu ocenę rozpowszechnienia CAPS u dzieci. W trakcie 3-letniego okresu badania zdiagnozowano 14 nowych przypadków CAPS: 1 FCAS, 6 MWS, 4 NOMID/CINCA i 3 niesklasyfikowane przypadki CAPS. (APD)

Podsumowując, literatura podaje, że CAPS występuje u od 1 do 5 na 1000 000 osób na świecie (Houx 2015, Tilson 2013, APD)

### Rokowanie

Długofalowe rokowanie dla pacjentów z FCAS jest dobre, ale na jakość ich życia mogą mieć wpływ nawracające epizody gorączki. W MWS do poważnych powikłań długoterminowych zalicza się głuchotę, a na rokowanie długoterminowe może wpływać amyloidoza i upośledzenie czynności nerek, co prowadzi do śmierci pacjenta średnio w ciągu 10 lat (przy nieobecności efektywnej terapii). Najgorsze rokowanie dotyczy pacjentów z zespołem NOMID/CINCA. W tym przypadku długoterminowe rokowanie zależy od stopnia nasilenia objawów neurologicznych, neurosensorycznych i stawowych. U pacjentów bardzo ciężko dotkniętych chorobą możliwe są przedwczesne zgony, związane z uszkodzeniem mózgu. (APD) Szacuje się, że przed wdrożeniem terapii anty-IL śmiertelność pacjentów z NOMID/CINCA przed osiągnięciem dojrzałości wynosiła ok. 20%. (Sibley 2012)

### 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

W związku z faktem, że ani polska edycja ICD-10, ani WHO nie wymieniają kodów/podkodów specyficznych dla rozważanych w niniejszej AWA wskazań, nie występowało do NFZ z prośbą o dane epidemiologiczne (i kosztowe). Najbardziej zbliżonym do wnioskowanych rozpoznań może być kod E85 Amyloidoza. (ICD10 Pol, ICD10 WHO)

Dane epidemiologiczne opracowane na podstawie dostępnych publikacji przedstawiono w rozdziale powyżej, w akapicie dotyczącym epidemiologii.

W odniesieniu do opinii ekspertów, do których zgłosili się analitycy Agencji z prośbą o opinię, szczegóły przedstawia tabela poniżej.



Tabela 6. Liczebność populacji wnioskowanej wg opinii ekspertów, do których zgłosili się analitycy Agencji z prośbą o opinię

Wskazanie	liczba osób w Polsce	liczba nowych przypadków w ciągu roku	liczba lub odsetek osób, u których technologia wnioskowana byłaby stosowana po objęciu jej refundacją
<b>Dr n. med. Małgorzata Pac, KW w dziedzinie immunologii klinicznej, Instytut "Pomnik - Centrum Zdrowia Dziecka", Warszawa</b>			
<b>NOMID/CINCA</b>	1	0-1	100%
<b>MWS</b>	4	1-2	100%
<b>FCAS</b>	2	1-2	50%
<b>^</b>			
<b>NOMID/CINCA</b>	1	?	?
<b>MWS</b>	3	?	?
<b>FCAS</b>	-	-	-

^ „Fundacja [redacted] nie posiada informacji dotyczących liczby potencjalnych pacjentów. Fundacja ma na celu wsparcie finansowe w poszerzeniu diagnostyki genetycznej (również niefinansowanej), a co za tym idzie uważamy, że wzrosła liczba rozpoznanych przypadków. Potwierdzeniem tego jest stale rosnąca liczba podopiecznych Fundacji i osób zbierających na leczenie biologiczne”.

Wg opinii lekarza, na którego powołuje się wnioskodawca w swoich analizach „w Polsce z prawidłowym rozpoznaniem CAPS żyje obecnie nie więcej niż [redacted] chorych, jednak liczba ta jest niedoszacowana ze względu na niską rozpoznawalność choroby”. (APD)

### 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

#### 3.4.1. Wytyczne praktyki klinicznej

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Guidelines International Network (GIN),
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE),
- National Health and Medical Research Council (NHMRC),
- Prescrire International,
- Belgian Federal Health Care Knowledge Centre (KCE),
- National Guideline Clearinghouse (NGC),
- New Zealand Guidelines Group (NZGG),
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN),
- Trip DataBase,
- UpToDate,
- Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ);
- American College of Rheumatology (ACR)
- Canadian Rheumatology Association (CRA)
- European League Against Rheumatism (EULAR)
- Ontario Rheumatology Association (ORA)
- Bazę danych www.orpha.net.

W wyniku przeprowadzonego w dniach 17-18.08.2016 r. wyszukiwania zidentyfikowano 3 opracowania: europejskie wytyczne Haar 2015 (opracowane w oparciu o procedury the European League Against Rheumatism (EULAR)), amerykańskie wytyczne Bonilla 2015 (będące wspólnym opracowaniem the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology (AAAAI), the American College of Allergy, Asthma & Immunology (ACAAI) oraz the Joint Council of Allergy, Asthma & Immunology (JCAAI)) oraz brazylijskie Terrari 2016. Wszystkie te dokumenty powstały na podstawie przeglądu medycznych baz danych (systematycznego: Haar 2015 i Terrari 2016 w bazach Pubmed, Embase i Cochrane Library, w przypadku Bonilla 2015 brak informacji o systematyczności przeglądu, wskazano, że przeszukiwano jedną bazę – Pubmed). We wszystkich publikacjach źródłowych są wymienione konflikty interesów autorów, m.in. z firmą Novartis (podmiot odpowiedzialny dla leku Ilaris zawierającego kanakinumab). Ponadto, autorzy publikacji Haar 2015 i Bonilla 2015 wymienili konflikty z wieloma innymi dużymi koncernami farmaceutycznymi.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej. Ze względu na niepewność związaną z klasyfikacją wnioskowanej technologii do kategorii refundacyjnej 'lek dostępny

na receptę w aptece' (patrz rozdział 3.1.2.3.), analizując wyszukane wytyczne skupiano się nie tylko na zaleceniach dotyczących leczenia CAPS, ale też diagnostyki i monitorowania tej choroby.

Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Treść wytycznych – najważniejsze informacje
<p><b>Haar 2015 *</b>  <b>Na podstawie procedur EULAR</b>  <b>Europa</b></p>	<p>Zalecenia na temat leczenia CAPS:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• leczenie <b>inhibitorami IL-1</b> jest wskazane w leczeniu całego spektrum CAPS, w każdym wieku (L-1B-2A, S-A-B, 94,4%),</li> <li>• u pacjentów z aktywną chorobą, aby zapobiec uszkodzeniom narządów, jak najszybciej powinno być wdrożone długotrwałe leczenie inhibitorami IL-1 (L-2B, S-B, 100%),</li> <li>• brak jest dowodów na skuteczność leków z grupy DMARD lub terapii biologicznych innych niż blokujące IL-1 (L-4, S-D, 94,4%),</li> <li>• krótkotrwałe leczenie NLPZ i kortykosteroidami może być stosowane w leczeniu <b>uzupełniającym</b> objawów choroby (L-3, S-C, 100%), nie powinno być natomiast stosowane jako pierwszoliniowego leczenia podtrzymującego (L-4, S-D, 100%),</li> <li>• terapia uzupełniająca w postaci np. fizjoterapii, pomocy ortopedycznych, aparatów słuchowych jest rekomendowana w zależności od potrzeb (L-4, S-D, 100%).</li> </ul> <p>Monitorowanie</p> <p>Ogólne zalecenia na temat monitorowania dla pacjentów z chorobami autoimmunologicznymi:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• monitorowanie aktywności i postępu choroby powinno być prowadzone regularnie, jej częstość powinna zależeć od aktywności i nasilenia choroby (L-4, S-D, 93,8%).</li> </ul> <p>Zalecenia na temat monitorowania CAPS – monitorowanie wszystkich pacjentów z CAPS powinno uwzględniać:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ogólne badania lekarskie z naciskiem na badania układu mięśniowo-szkieletowego oraz nerwowego, wzrost i rozwój dziecka,</li> <li>• badania krwi oraz markerów stanu zapalnego, takich jak CRP i SAA, jeśli dostępne,</li> <li>• ocenę aktywności choroby z wykorzystaniem odpowiednich narzędzi,</li> <li>• badania słuchu (audiogram) i wzroku,</li> <li>• badania pod kątem proteinurii,</li> <li>• ocenę wpływu choroby na dobrostan pacjenta, jego funkcjonowanie i życie społeczne (L-4, S-D, 100%).</li> </ul> <p>W przypadku pacjentów z cięższym fenotypem należy rozważyć wykonywanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• badań funkcji poznawczych,</li> <li>• punkcji kręgosłupa lędźwiowego (ciśnienie, obecność komórek, poziom białka),</li> <li>• MR kości i RTG szkieletu,</li> <li>• MR mózgu (włączając obrazowanie ucha wewnętrznego) (L-4, S-D, 100%).</li> </ul> <p>W dalszych częściach rekomendacji wskazano, że na chwilę ich opracowywania były tworzone kryteria diagnostyczne dla CAPS. Autorzy wytycznych wymieniają też konkretne, wcześniej opublikowane, wytyczne na temat diagnostyki genetycznej w chorobach autoimmunologicznych.</p>
<p><b>Bonilla 2015**</b>  <b>AAAAI, ACAAI,</b>  <b>JCAAI</b>  <b>USA</b></p>	<p>Inhibitory IL-1 (<b>anakinra</b>, kanakinumab i rylonacept) powinny być stosowane u wszystkich pacjentów z CAPS i mogą być skuteczne u pacjentów z FCAS2 (podtyp FCAS). (siła rekomendacji – B)</p>
<p><b>Terreri 2016 ^</b>  <b>Brazylia</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diagnoza CAPS jest oparta na historii i objawach klinicznych pacjenta, a następnie potwierdzana przez testy genetyczne. CAPS manifestuje się trzema fenotypami, bez ustalonych granic między nimi: FCAS, MWS oraz CINCA. (C) Rozróżnienie ich może być problematyczne ze względu na wspólne objawy. Krytyczne w diagnostyce różnicowej tych jednostek mogą być badania neurologiczne, oftalmologiczne, otolaryngologiczne oraz radiologiczne.</li> <li>• U pacjentów podejrzanych o CAPS, tj. u tych z nawracającymi stanami zapalnymi w postaci łagodnych gorączek i pokrzywki przed 20 rokiem życia, należy wykonać testy diagnostyczne z analizą NLRP3. Jakkolwiek, należy pamiętać, że u znacznej części pacjentów z zdiagnozowanych klinicznie nie występują mutacje związane z tą chorobą.</li> <li>• Zmiany parametrów laboratoryjnych są takie same, jak obserwowane w innych chorobach autoimmunologicznych, włączając leukocytozę oraz zwiększony poziom białek stanu zapalnego w osoczu. Powinny one być monitorowane. Badania obrazowe mogą być krytyczne w rozróżnieniu poszczególnych fenotypów CAPS, w tym w ocenie oftalmologicznej i otolaryngologicznej.</li> </ul> <p>Rzadkość objawów i ich nakładanie się z innymi chorobami autoimmunologicznymi często prowadzi do opóźnienia w postawieniu prawidłowej diagnozy. Z powodu różnych fenotypów CAPS konieczna jest ocena symptomów choroby i stosowanie kombinacji procedur diagnostycznych.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Terapie <b>anty-IL-1</b> są związane z szybką remisją objawów u większości pacjentów z CAPS. W odniesieniu do rylonaceptu i kanakinumabu, jest wiele istotnych ograniczeń w związku z: krótkim okresem follow-up w badaniach nad tymi lekami, małą ilością pacjentów w nich ocenianych, nieodłączną tendencyjnością (ang. bias) związaną z ewaluacją chorób rzadkich i porównywaniem skuteczności leczenia z placebo – są to cechy które uniemożliwiają lepszą ocenę skuteczności tych leków, również w zakresie ich bezpieczeństwa, biorąc pod uwagę potencjalne długoterminowe działania niepożądane.</li> </ul> <p>Nie jest jasne, czy rylonacept lub kanakinumab są opcją terapeutyczną w leczeniu aseptycznego zapalenia mózgu, upośledzenia widzenia lub utraty słuchu. Żaden z trzech anti-IL-1β – rylonacept, kanakinumab i <b>anakinra</b> – nie hamuje progresji zmian w kościach. Wysokie koszty tych leków, które dodatkowo mają być stosowane przewlekłe, są nadal największym ograniczeniem w ich stosowaniu w rutynowej praktyce klinicznej</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Treść wytycznych – najważniejsze informacje
	pediatrów reumatologów. Zazwyczaj konieczne jest też <b>zwiększenie dawki</b> lub nawet <b>zmiana jednego leku na drugi</b> w czasie leczenia. Dodatkowo, nie można liczyć na bezpośrednie porównania obecnie dostępnych antagonistów receptora IL-1. W konsekwencji, nie jest możliwe zasugerowanie wyższości jednej terapii ponad drugą w oparciu o dowody.

\* L – poziom dowodów: 1B – prospektywne badania kohortowe z dobrym follow-up, 2B – retrospektywne badanie kohortowe lub prospektywne ze słabym follow-up, 3 – niekonsekwentne badania kohortowe lub z ograniczeniami, 4 – opisy przypadków lub opinie ekspertów; S – siła dowodów: B – w oparciu o poziom 2 lub ekstrapolacja z poziomu 1, C – w oparciu o poziom 3 lub ekstrapolacja z poziomu 1 lub 2, D – w oparciu o poziom 4 lub ekstrapolacja z poziomu 3 lub 4; % - odsetek ekspertów wyrażających zgodę na rekomendację w czasie finalnego głosowania;

\*\* siła rekomendacji – B: w oparciu o kategorię II dowodów lub ekstrapolację z kategorii I dowodów; kategoria I: dowody z metaanaliz RCT lub z min. 1 RCT, kategoria II: dowody z min. 1 kontrolowanego badania klinicznego bez randomizacji lub min. 1 badania quasi-eksperymentalnego)

^ stopnie rekomendacji i siła dowodów: C – na podstawie opisów przypadków (badania niekontrolowane)

### 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 8 ekspertów klinicznych. Otrzymano 2 odpowiedzi, z których jedna nie została dopuszczona do wykorzystania ze względu na brak złożenia Deklaracji o Konflikcie Interesów.

Niżej przedstawiona opinia została przygotowana bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 8. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

		Dr n. med. Małgorzata Pac, KW w dziedzinie immunologii klinicznej, Instytut "Pomnik - Centrum Zdrowia Dziecka", Warszawa		
		Pacjenci z NOMID/CINCA	Pacjenci z MWS	Pacjenci z FCAS
Interwencje stosowane obecnie	NLPZ – jakie	100% - doraźne leczenie objawów, bez wpływu na przebieg choroby		
	paracetamol	100% - doraźne leczenie objawów, bez wpływu na przebieg choroby		
	Sterydy – jakie	0%	50%	80%
		doraźne leczenie objawów, bez wpływu na przebieg choroby		
	klasyczne DMARD – jakie	0%		
	leki biologiczne – jakie	0%		
	Fizjoterapia – jaka	Rehabilitacja ruchowa 100%	0%	
	inne – jakie	0%		
brak aktywnego leczenia / obserwacja	0%	80%	100%	
W jaki sposób w/w technologie są refundowane w rozważanym wskazaniu?	„- nie ma żadnej refundacji leczenia dla pacjenta – w opiece ambulatoryjnej odpłatność za zakup leku wynosi 100% - w ramach hospitalizacji z rozliczeniem „za zgodą płatnika” – koszty zakupu leku również nie są refundowane przez NFZ”			
Czy pacjenci z rozważanymi wskazaniami stosują obecnie którąś z w/w terapii w sposób ciągły, czy leczenie stosowane jest w przypadku napadów/zaostreżeń choroby?	„aktualnie leczenie ciągłe stosowane jest u 1 pacjentki w Polsce”	„aktualnie leczenie ciągłe stosowane jest u 3 pacjentów w Polsce”	„aktualnie nie jest prowadzone leczenie w tym wskazaniu”	
Interwencje, które mogą zostać zastąpione przez interwencję wnioskowaną	Brak aktywnego leczenia/obserwacja	Brak aktywnego leczenia/obserwacja	Brak aktywnego leczenia/obserwacja	
interwencje najtańsze	„leczenie preparatami blokującymi interleukinę -1 stanowi jedyną opcję terapeutyczną w tym zespole”	„leczenie preparatami blokującymi interleukinę -1 stanowi jedyną opcję terapeutyczną w tym zespole przy dużym nasileniu objawów”		
Interwencje najskuteczniejsze	„- leczenie preparatami blokującymi interleukinę -1 stanowi jedyną skuteczną opcję terapeutyczną w tym zespole - w leczeniu stosować można różne blokery interleukiny-1 – aktualnie zarejestrowane w UE są preparaty anakinry i kanakinumab”			
interwencje zalecane przez wytyczne	j.w.			

### 3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25.04.2016 w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (DZ. URZ. Min. Zdr. 2016.48), ważnym na czas złożenia wniosku refundacyjnego nie było produktu leczniczego refundowanego specyficznie w rozważanym wskazaniu. (OMZ 25.04.2016)

W CAPS zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej mogą być stosowane m.in. leki z grupy terapeutycznej NLPZ (patrz rozdział 3.5.). Ibuprofen, naproksen, ketoprofen i diklofenak należące do tej grupy są refundowane zazwyczaj zgodnie z zapisami ich CHPL, gdzie wśród wskazań do stosowania podane są często ogólnie bóle, zapalenia czy gorączka, niezależnie od przyczyny. W leczeniu przeciwbólowym może być także stosowany spoza NLPZ tramadol lub tramadol w połączeniu z paracetamolem, również refundowane. W wytycznych zalecane jest też stosowanie glikokortykosteroidów, które również, w zależności od szczegółowego wskazania, mogłyby uzyskać refundację u pacjenta chorego na CAPS. (OMZ 25.04.2016) Powyższe leki mogą wchodzić w skład najlepszego leczenia podtrzymującego w rozważanej jednostce chorobowej.

W odniesieniu do innych leków wskazywanych w dostępnych publikacjach na temat CAPS – metotreksatu, kolchicyny czy leków biologicznych – brak możliwości ich refundacji w rozważanej jednostce chorobowej. (OMZ 25.04.2016)

Ze względów opisanych w rozdziale 3.3. nie występowało do NFZ z prośbą o dane.

Tabela poniżej przedstawia informacje o refundacji leków z grupy anty-IL uzyskane od ekspertów, do których zgłosili się analitycy Agencji z prośbą o opinię. Eksperci proszeni byli o podanie odsetka pacjentów w rozważanych wskazaniach stosujących wymienione leki oraz o określenie, w jaki sposób je nabywają – ze środków własnych, drogą wniosku lekarza prowadzącego o import docelowy, inaczej.

**Tabela 9. Informacje o refundacji leków z grupy anty-IL uzyskane od ekspertów, do których zgłosili się analitycy Agencji z prośbą o opinię**

Lek	Pacjenci z NOMID/CINCA	Pacjenci z MWS	Pacjenci z FCAS
<b>Dr n. med. Małgorzata Pac, KW w dziedzinie immunologii klinicznej, Instytut "Pomnik - Centrum Zdrowia Dziecka", Warszawa</b>			
<b>Kineret (anakinra)</b>	100% środki własne	75% środki własne	0%
<b>Ilaris (kanakinumab)</b>	0%	0%	0%
<b>Rilonacept Regeneron/Arcalyst (rilonacept)</b>	0%	0%	0%

### 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
Podstawowy – kanakinumab	<p>„Uwzględniając wytyczne praktyki klinicznej rekomendujące stosowanie anakinry i kanakinumabu w leczeniu pacjentów z okresowymi zespołami zależnymi od kriopiryny, ze względu na wysoką skuteczność tej terapii, oraz finansowanie kanakinumabu w Polsce w ramach importu docelowego (...)”</p> <p>„Zgodnie z ChPL produkt leczniczy Kineret (anakinra) wskazany jest do stosowania u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes; CAPS), w tym: NOMID/CINCA, MWS i FCAS. Natomiast produkt leczniczy Ilaris (kanakinumab) jest wskazany do stosowania u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 2 lat lub starszych o masie ciała 7,5 kg lub większej w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes; CAPS), m.in.: MWS, NOMID/CINCA oraz ostrej postaci FCAS z objawami innymi niż pokrzywka wysypka skórna wywołana zimnem. Uwzględniając powyższe różnice we wskazaniach, anakinra może być stosowana w nieco szerszej populacji pacjentów obejmującej chorych od 8 miesiąca życia oraz pacjentów z zespołem FCAS bez względu na stopień nasilenia choroby.”</p> <p>„Kanakinumab nie jest w chwili obecnej finansowany ze środków publicznych w Polsce i zgodnie z opinią eksperta klinicznego nie jest w chwili obecnej stosowany u pacjentów z analizowanej populacji.”</p>	<p><b>Wybór zasadny</b> ze względu na mechanizm działania oraz zapisy wytycznych praktyki klinicznej. Nie stanowi jednak praktyki klinicznej w Polsce – zwraca uwagę rzadkość stosowania kanakinumabu u pacjentów z CAPS – wg opracowania „Kineret (anakinra) Opracowanie oceny technologii medycznych dotyczące zasadności finansowania terapii danym produktem leczniczym, Raport nr: AOTMIT-OT-434-26/2015” powołującego się na dane uzyskane z Ministerstwa Zdrowia, kanakinumab w latach 2012 – 2015 w leczeniu CAPS był finansowany w ramach importu docelowego raz w 2012 roku u jednego pacjenta w ilości dwóch opakowań. Zaktualizowane dane z lat 2015-2016 otrzymane z MZ (pismo z dnia 31.08.2016 nr PLD.46434.3737.2016.AP) potwierdzają powyższe.</p>
Dodatkowy – BSC (ang. Best Supportive Care)	<p>„Zgodnie z opinią eksperta klinicznego uczestniczącego w badaniu kwestionariuszowym ustalono, że na najlepszą opiekę wspomagającą składa się podawanie [redacted]. [redacted] jest w chwili obecnej współfinansowany ze środków publicznych w Polsce w ramach Wykazu leków refundowanych, w grupie limitowej [redacted].</p> <p>Lek współfinansowany jest w nowotworach złośliwych (bezpłatny dla pacjenta) oraz we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji oraz we wskazaniach pozarejestryjnych (odpłatność ryczałtowa pacjenta), zgodnie z załącznikiem do Obwieszczenia Ministra Zdrowia.</p> <p>[redacted] jest również współfinansowany ze środków publicznych w Polsce, w grupie limitowej [redacted]. Refundowane są wyłącznie preparaty w postaci stałej, preparaty w postaci płynnej, przeznaczonej przede wszystkim dla małych dzieci (poniżej 6. roku życia), są pełnopłatne dla pacjenta.”</p>	<p><b>Wybór zasadny</b> – na czas złożenia wniosku refundacyjnego oraz opracowywania niniejszej AWA BSC był jedynym powszechnie dostępnym leczeniem dla pacjentów z CAPS, częściowo refundowanym (patrz rozdział 3.5.)</p> <p>Ze względu na powszechną, zatem łatwiejszą niż w przypadku kanakinumabu, dostępność pacjentów do technologii wchodzących w skład BSC (m.in. leków z grupy NLPZ czy kortykosteroidów), przy równocześnie ich możliwym wpływie na cytokiny procesu zapalnego, w opinii analityków Agencji BSC jest komparatorem dla anakinry - stanowi jednak terapię uzupełniającą.</p> <p>Zauważyć przy tym należy, że wśród leków z grupy NLPZ nie tylko [redacted] może być refundowany w rozważanym wskazaniu. Do innych opcji z tej grupy należą np. ketoprofen, naproksen czy diklofenak (patrz rozdział 3.5.), jakkolwiek wnioskodawca nie doniósł się do tego faktu. Wskazał jedynie na [redacted] jako lek z grupy NLPZ wchodzący w skład BSC, powołując się na opinię jednego tylko eksperta. Jakkolwiek, analitycy Agencji nie są w stanie określić, jakie dokładnie inne niż [redacted] leki z grupy NLPZ są lub mogłyby być stosowane u pacjentów z CAPS, ponieważ ankietowani przez nich eksperci nie wypowiedzieli się na ich temat wystarczająco szczegółowo (patrz rozdział 3.4.2.).</p> <p>Zgodnie z dostępnymi danymi literaturowymi możliwe jest także stosowanie w leczeniu CAPS innych niż NLPZ i glikokortykosteroidy terapii farmakologicznych, np. z obszaru klasycznych DMARD czy leków biologicznych. Jakkolwiek, ankietowani przez Agencję eksperci nie wymieniali tych opcji wśród wszystkich stosowanych u pacjentów w rozważanych wskazaniach (patrz rozdział 3.4.2.)</p>

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Placebo	„Autorzy niniejszego (agencja Oceny Technologii Medycznych PBAC (ang. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee) – przyp. aut.) opracowania uznali również za zasadne wybór placebo jako komparatora do porównania z anakinrą w analizowanym wskazaniu. Porównanie stosowania anakinry (...) z podaniem placebo pozwala na wykazanie skuteczności klinicznej i ocenę profilu bezpieczeństwa tej terapii.”	<b>Wybór zasadny</b> przy braku dostępnych porównań anakinry z innymi stosowanymi w CAPS technologiami medycznymi, a także ze względu na fakt, że anakinra jest często terapią dodaną.

## 4. Ocena analizy klinicznej

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

### 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem AK wnioskodawcy była ocena efektywności klinicznej (skuteczności i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Kineret (anakinra) w porównaniu do wybranych komparatorów: kanakinumabu, BSC oraz placebo w leczeniu dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg, z okresowymi zespołami zależnymi od kriopiryny (CAPS). Definicja okresowych zespołów zależnych od kriopiryny uwzględniała: noworodkową zapalną chorobę wieloukładową (NOMID/CINCA), zespół Muckle-Wellsa (MWS) oraz zespół rodzinnej zimnej pokrzywki (FCAS), zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem.

Tabela 11. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	dorośli, młodzież, dzieci i niemowlęta w wieku 8 miesięcy i starsze o masie ciała co najmniej 10 kg, z CAPS) (zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem)	brak	Bez uwag
Interwencja	Kineret (anakinra) w dawce i sposobie dawkowania i drodze podania zgodnej z ChPL	brak	Bez uwag
Komparatory	kanakinumab, BSC, placebo, gdzie kanakinumab w dawce i sposobie dawkowania i drodze podania zgodnej z ChPL	brak	Bez uwag
Punkty końcowe	„efekty terapeutyczne: skuteczność kliniczna (m.in.: ocena nasilenia objawów choroby przeprowadzana przez pacjenta w ramach codziennego zapisu symptomów (ang. Daily Diary), ocena aktywności choroby w skali DAS (ang. Disease Activity Score; wskaźnik aktywności choroby), odpowiedź na leczenie (całkowita, częściowa, brak odpowiedzi na leczenie), nawrót choroby, ocena reaktantów ostrej fazy: wskaźnik opadania erytrocytów (ang. Erythrocyte Sedimentation Rate; ESR; inaczej odczyn Biernackiego - OB), białko C-reaktywne (ang. C-Reactive Protein; CRP), surowiczy amyloid A (ang. Serum Amyloid A; SAA), ocena stanu zapalnego w ośrodkowym układzie nerwowym (m. in. na podstawie liczby białych krwinek), ocena stanu zdrowia w oparciu o kwestionariusz oceny stanu zdrowia dzieci, ang. Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ), ocena jakości życia za pomocą dermatologicznego wskaźnika jakości życia, ang. Dermatology Life Quality Index (DLQI), ocena jakości życia pacjentów w oparciu o kwestionariusz oceniający jakość życia dzieci wypełniany przez rodziców (ang. 50-Item version of the Child Health Questionnaire; CHQ-PF50), ogólna ocena zdrowia pacjenta dokonywana przez lekarza i rodziców, z użyciem wizualnej skali analogowej, ocena nasilenia bólu z użyciem wizualnej skali analogowej, audiologiczne badanie słuchu i ocena wzroku, obrazowanie mózgu metodą rezonansu magnetycznego (MR), ocena funkcji kognitywnych, ocena zmian kostnych przy użyciu obrazowania MR oraz prześwietlenia rentgenowskiego oraz ocena profilu bezpieczeństwa (ryzyko wystąpienia poszczególnych działań niepożądanych - w tym również definiowanych jako poważne)”	brak	Wnioskodawca nie przeprowadził w swojej analizie oceny istotności klinicznej punktów końcowych/parametrów ocenianych we włączonych przez siebie badaniach – w analizie tej przedstawił ogromną ilość danych raportowanych w badaniach bez wskazania lub próby wskazania, które z nich byłyby najistotniejsze z punktu widzenia dobrostanu pacjenta. Taki sposób przedstawiania danych zaciemnia obraz analizy, utrudniając tym samym wyciągnięcie wniosków. Ponadto, w odniesieniu do profilu bezpieczeństwa, w przypadku badań klinicznych z definicji raportowane są w nich zdarzenia, a nie działania niepożądane. Zauważyć również należy, że w nomenklaturze stosownego prawodawstwa i wytycznych, w odniesieniu do efektów ubocznych terapii nie funkcjonuje słowo „poważne”, a „ciężkie”.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Typ badań	„randomizowane i nierandomizowane badania kliniczne dla oceny skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa analizowanej terapii oraz badania o niższej wiarygodności (badania obserwacyjne czy opisy przypadków)”	brak	Nie jest jasne, z jakiego powodu wnioskodawca zdecydował o włączeniu doniesień o niższej wiarygodności, szczególnie w postaci opisów przypadków na podstawie abstraktów, w sytuacji, gdy byłyby dostępne dowody o wyższej wiarygodności – chociażby badania kliniczne lub obserwacyjne jednoramienne. Pogarsza to, tym bardziej w połączeniu z ogromną ilością prezentowanych wyników ze wszystkich włączonych badań, czytelność analizy i możliwość wnioskowania na jej podstawie o efektywności wnioskowanej technologii i jej komparatorów.
Inne kryteria	„Kryteria przyjęte w celu wyszukania badań klinicznych do niniejszego opracowania: <ul style="list-style-type: none"> <li>• badania w języku: angielskim, francuskim, niemieckim oraz polskim,</li> <li>• wyłącznie badania kliniczne z udziałem ludzi,</li> <li>• badania, w których populację docelową stanowili dorośli, młodzież, dzieci i niemowlęta w wieku 8 miesięcy i starsze o masie ciała co najmniej 10 kg, z okresowymi zespołami zależnymi od kriopiryny (ang. Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes; CAPS),</li> <li>• badania bezpośrednio porównujące skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Kineret® (anakinra) względem wybranych komparatorów, a w przypadku braku porównania bezpośredniego badania przydatne do przeprowadzenia porównania pośredniego lub zestawienia danych dla analizowanych schematów terapeutycznych,</li> <li>• randomizowane badania kliniczne, a w przypadku braku takich badań dla danej populacji, również badania o niższej wiarygodności.”</li> </ul>	brak	j.w.

Ponadto, wnioskodawca zdecydował o przeprowadzeniu dodatkowej oceny bezpieczeństwa stosowania ocenianej technologii wnioskowanej w zdefiniowanej w AK populacji chorych. W tym celu uwzględnił dane pochodzące z długoterminowych badań obserwacyjnych, opisów i serii przypadków, a w przypadku braku takich badań korzystał z następujących źródeł informacji: EMA, FDA, URPL, Health Canada, WHO oraz Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb. Do takiego postępowania wnioskodawcy zastosowanie ma uwaga analityków Agencji przedstawiona w tabeli powyżej, w wierszu „Typ badań”.

#### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych, dokonano przeszukania m.in. w bazach PubMed, Embase i The Cochrane Library. Jako datę wyszukiwania podano 23.03.2016 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł i sposobu ich łączenia. Zastrzeżenia budzi brak indeksacji synonimów MeSH w przypadku bazy PubMed i The Cochrane Library pomimo tego, że w opisie tekstowym strategii w rozdziale 2.2. AK wnioskodawca deklarował ich stosowanie.

Ze względu na ograniczenia czasowe analitycy Agencji nie przeprowadzili od podstaw wyszukiwania weryfikacyjnego. Przeprowadzili natomiast wyszukiwanie aktualizujące w trzech w/w bazach od daty wyszukiwania wnioskodawcy do 23.08.2016. W jego wyniku odnaleźli 1 publikację, która została opublikowana między datą wyszukiwania przeprowadzonego przez wnioskodawcę a datą złożenia przez niego wniosku refundacyjnego: Kullenberg 2016, która przedstawia długoterminowe dane o bezpieczeństwie anakinry z badania 03-AR-0298, największego populacyjnie badania dla wnioskowanej technologii medycznej. Publikacja ta nie została uwzględniona w AK wnioskodawcy złożonej do Agencji pierwotnie, wnioskodawca uwzględnił ją



natomiast po wezwaniu go do uzupełnień analiz zgodnie z zapisami Rozporządzenia w spr. minimalnych wymagań.

#### 4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego w analizowanym wskazaniu nie zidentyfikowano badań bezpośrednich porównujących anakinrę z wybranymi komparatorami, nie odnaleziono także badań pozwalających na odpowiednie porównania pośrednie – nie odnaleziono żadnych kontrolowanych badań, w których oceniano efektywność anakinry. Większość odszukanych badań nad tą substancją dotyczyła porównania stanu klinicznego pacjentów przed jej zastosowaniem ze stanem po leczeniu z jej udziałem.

W przypadku kanakinumabu, badaniem o największej wiarygodności było badanie kliniczne, w którym najpierw wszyscy pacjenci dostawali tę substancję, a następnie ci, którzy uzyskali całkowitą odpowiedź na leczenie, randomizowani byli do grupy kanakinumabu lub placebo.

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono bardzo dużo badań nad anakinrą i kanakinumabem, w tym:

- dla anakinry, tj. takie, w których stosowano u włączonych pacjentów tylko anakinrę, m.in.:
  - 03-AR-0298, największe populacyjnie, jednoramienne badanie opisane w publikacjach Goldbach-Mansky 2006, Wittkowski 2011, Sibley 2012, Kullenberg 2016, a także na stronie internetowej [www.clinicaltrial.gov](http://www.clinicaltrial.gov) (CT 03-AR-0298),
  - mniejsze populacyjnie i/lub o słabszej wiarygodności badania w postaci badań obserwacyjnych, serii przypadków, rejestrów lub badania o trudnej do określenia metodologii: Leslie 2006, Rossi-Semerano 2015, Lepore 2010, Gattorno 2007, Neven 2010, Caroli 2007, Kuemmerle-Dechner 2011 A, Hoffman 2004 i Ross 2008,
- dla kanakinumabu, tj. takie, w których stosowano u włączonych pacjentów tylko kanakinumab, m.in.:
  - opisane powyżej badanie RCT – Lachmann 2009 – przedstawione w publikacjach Lachmann 2009, Kone-Paut 2011 oraz na stronie internetowej [www.clinicaltrial.gov](http://www.clinicaltrial.gov) (CT Lachmann),
  - o słabszej wiarygodności badania kliniczne, serie przypadków lub badania o trudnej do określenia metodologii: Kuemmerle-Deschner 2011 K opisane również na stronie [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (CT KD), Kuemmerle-Deschner 2015 K, Imagawa 2013 opisane również na stronie [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (CT Imagawa), Sibley 2015 opisane również na stronie [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (CT Sibley) oraz Russo 2014,
- oraz dla anakinry i kanakinumabu, tj. takie, w których stosowano u włączonych pacjentów anakinrę i kanakinumab, ale ze względu na sposób leczenia czy różnice w charakterystykach wejściowych leczonych grup nie było możliwości przeprowadzenia odpowiednich porównań: Haar 2013, Houx 2015, Caorsi 2013, Kuemmerle-Deschner 2013 AK1 opisane również w publikacji Kuemmerle-Deschner 2015 AK, Kuemmerle-Deschner 2011 AK oraz Kuemmerle-Deschner 2013 AK2. Były to również badania obserwacyjne, serie przypadków, rejestry lub badania o trudnej do określenia metodologii.

Wśród wszystkich badań dotyczących anakinry za najważniejsze, dostarczające najwiarygodniejszych danych zdaniem analityków Agencji należy uznać badanie 03-AR-0298, natomiast dla kanakinumabu – Lachmann 2009. Za takim postępowaniem i wyborem przemawia konieczność wyselekcjonowania najistotniejszych spośród wielu dostępnych badań dla obu leków – były to badania największe populacyjnie i/lub o najlepszej metodologii, były także głównymi badaniami w procesie rejestracji produktu leczniczego Kineret i Ilaris, odpowiednio, na terenie UE. Pozostałe badania, wymienione powyżej, posłużyć mogą jako badania dodatkowe. Powyższe podejście nie jest zbieżne z tym prezentowanym przez wnioskodawcę, który swoją analizę ograniczył do wyszukania i przedstawienia wszystkich możliwych danych na temat wnioskowanej technologii i jej komparatorów, bez wprowadzenia odpowiedniej hierarchizacji dostępnych dowodów (poza podziałem na te o średniej i niskiej wiarygodności i zastosowaniem oceny zgodnie z Wytycznymi AOTMiT).

Wszystkie powyższe badania – główne i dodatkowe – zostały wybrane przez analityków Agencji wśród wszystkich włączonych przez wnioskodawcę ze względu na ich największą wiarygodność i liczebność populacji. Konieczność włączania tak dużej liczby badań dodatkowych zarówno dla anakinry, jak i kanakinumabu, wynikała przede wszystkim z faktu braku uwzględnienia w badaniach głównych wszystkich rozpatrywanych w niniejszej AWA rozpoznawczych szczegółowych CAPS – badanie główne dla anakinry 03-AR-0298 włączało przede wszystkim pacjentów z NOMID/CINCA (w mniejszości byli pacjenci z postacią pośrednią MWS/CINCA), natomiast badanie główne dla kanakinumabu Lachmann 2009 włączało przede wszystkim pacjentów z MWS (w

mniejszości byli pacjenci z postacią pośrednią MWS/CINCA). Ostatecznie, w odniesieniu do liczebności populacji kierowano się kryterium liczby pacjentów 6 i więcej. Wybór ten podyktowany był z jednej strony koniecznością wyselekcjonowania publikacji przedstawiających większe populacje, a z drugiej rzadkością choroby. Wyjątek stanowi badanie Hoffman 2004, w którym podane są wyniki dla 4 pacjentów stosujących anakinrę, badanie to jednak zostało włączone przez analityków Agencji ze względu na konstrukcję (porównanie do 3 zdrowych kontroli przy zastosowaniu ekspozycji na zimno), oceniało ponadto efektywność kliniczną wnioskowanej technologii u osób z rozpoznaniem FCAS, które to najrzadziej było przedmiotem analizy odnalezionych badań – w przypadku anakinry jej stosowanie w tej grupie chorych ocenione zostało tylko w przedmiotowej publikacji oraz w opracowaniu Ross 2008 (w innych badaniach włączano niekiedy, oprócz innych rozpoznań szczegółowych CAPS, pacjentów z FCAS, jakkolwiek nie przedstawiano wyników rozdzielnie). Z tego powodu dwa badania opisane w w/w publikacjach, pomimo określenia ich jako dodatkowe, zasługują na większą uwagę. Powyższe dotyczy także badania Kuemmerle-Deschner 2011 A ze względu na włączenie dość dużej, jak na wszystkie badania nad anakinrą, populacji chorych na MWS. W odniesieniu natomiast do badań nad kanakinumabem, ze względu na sporą liczebność populacji oraz włączenie różnych rozpoznań CAPS istotne są badania dodatkowe Kuemmerle-Deschner 2011 K oraz Kuemmerle-Deschner 2015 K.

W związku z powyższym nie poddawano w niniejszej AWA żadnej ocenie bardzo wielu włączonych i opisanych przez wnioskodawcę opisów pojedynczych przypadków lub serii niewielu (5 pacjentów i mniej) przypadków, ponieważ przy dostępności dowodów wyższej wartości uznano to za bezcelowe. Tym bardziej nie analizowano wielu włączonych przez wnioskodawcę doniesień przedstawionych jedynie w postaci abstraktów, posterów, wystąpień konferencyjnych czy listów do redakcji.

W przypadku raportowania w wybranych doniesieniach wyników leczenia w populacjach mieszanych tam, gdzie tylko było to możliwe, wyniki przedstawiano rozdzielnie dla rozpoznań szczegółowych CAPS.

W opisie i analizie włączonych badań analitycy Agencji dodatkowo wykorzystali raporty z ocen rejestracyjnych dla produktu leczniczego Kineret i Ilaris (EMA Kineret, EMA Ilaris 2009, EMA Ilaris 2012). W szczególności w odniesieniu do badania 03-AR-0298 opierano się przede wszystkim na raporcie rejestracyjnym ze względu na przedstawienie w nim najaktualniejszych i najpełniejszych danych (tj. obejmujących maksymalną liczbę pacjentów zrekrutowanych do badania i prowadzonych do jego końca) w stosunku do tych opisanych w publikacjach.

W odniesieniu do kwestii rejestracyjnych warto zwrócić uwagę, że Kineret na terenie USA, jak wskazano w rozdziale 3.1.1.2., jest zarejestrowany tylko w leczeniu NOMID/CINCA, a nie innych fenotypów CAPS, przy czym, jak wynika z zapisów FDA Kineret (odpowiednik europejskiej ChPL), ocena rejestracyjna tego leku oparta była głównie na badaniu 03-AR-0298, czyli tym samym, na którym głównie oparta była ocena rejestracyjna leku Kineret na terenie EU. (FDA Kineret)

W sporadycznych przypadkach włączone publikacje raportowały wyniki dla pacjentów nieleczonych inhibitorami IL-1. Wówczas, ze względu na fakt, że były to jedyne doniesienia o pacjentach stosujących leki z grupy BSC opisane w rozdziale 3.4. i ze względu na lepszą czytelności tekstu, wyniki dla takich pacjentów prezentowano czcionką pochyloną.

#### **4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy – badania nad anakinrą**

Tabela 12. Charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy – badania nad ANA

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<b>Badanie główne</b>			
<b>Pacjenci z przeważającym udziałem NOMID/CINCA</b>			
<p><b>03-AR-0298</b></p> <p>(Goldbach-Mansky 2006, Wittkowski 2011, Sibley 2012, Kullenberg 2016, CT 03-AR-0298, EMA Kineret)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases</p>	<p>Prospektywne, długookresowe badanie jednoramiennie prowadzone w jednym kraju (USA), jednoośrodkowe, o trudnej do ustalenia metodologii – dostępne dane wskazują, że badanie to było badaniem klinicznym lub przynajmniej nosiło jego znamiona.</p> <p>Badanie rozpoczęło się we wrześniu 2003, zakończyło – w maju 2015.</p> <p>Interwencje: ANA w dawce początkowej 1-2mg/kg masy ciała/dobę s.c. Pierwsza ocena odpowiedzi była wykonywana po 1-3 miesiącach od rozpoczęcia badania. W odstępach nie większych niż co 7 dni, w przypadku niewystarczającej odpowiedzi, dawka mogła być zwiększana o 0,5 do 1mg/kg do maks. 10mg/kg /dobę.</p> <p>Okres obserwacji – do maks. 60 miesięcy.</p> <p>Początkowo, po 3 miesiącach terapii, badanie miało obejmować fazę odstawienia ANA na 7 dni, jednak po stwierdzeniu znacznej odpowiedzi u pierwszych 11 pacjentów, a następnie istotnego pogorszenia ich stanu po odstawieniu leczenia, kolejni włączani do badania pacjenci stosowali ANA nieprzerwanie.</p> <p>Pacjenci oceniani byli na wizytach w miesiącu 0 (przed podaniem ANA), a następnie w 1, 3, 6, 12, 18, 24, ..., 60. Później – po ukończeniu badania w przypadku pacjentów kontynuujących leczenie – co rok.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• brak ograniczeń wiekowych (od 07.2007),</li> <li>• obecność 2 z 3 objawów klinicznych: typowa dla NOMID/CINCA pokrzywka, zaangażowanie CUN (np. tarczyca zastoinowa, pleocytoza w płynie mózgowo-rdzeniowym, głuchota czuciowo-nerwowa) lub przerost nasady dalszej kości udowej lub rzepki (uwidocznione na radiogramie),</li> <li>• pierwsze objawy NOMI/CINCA w wieku ≤6 miesięcy,</li> <li>• stałe dawki sterydów, NPLZ, DMARD przez 4 tygodnie przed wejściem do badania,</li> <li>• wash-out: 6 T1/2 dla wszystkich leków o cechach anty-TNF, m.in. etanerceptu, infliksymabu, adalimumabu i talidomidu.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przyjęcie żywej szczepionki przeciwwirusowej w ciągu 3 miesięcy przed badaniem,</li> <li>• infekcja gruźlicą, HIV, żółtaczką typu B lub C,</li> <li>• zastoinowa niewydolność serca,</li> <li>• nowotwór złośliwy w wywiadzie.</li> </ul> <p><u>Wcześniejsze i równoczesne terapie:</u> DMARD inne niż etanercept, infliksymab, adalimumab lub talidomid mogły być kontynuowane w trakcie trwania badania. DMARD miały być stosowane na stałym poziomie przez pierwsze 3-6 miesięcy, zmniejszanie ich dawki było dozwolone w późniejszym czasie.</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 43, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• NOMID/CINCA, n= 36 (84%)</li> <li>• MWS / NOMID/CINCA, n=7 (16%)</li> </ul> <p>Analiza wyników prowadzona była w różnych populacjach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pop. Safety – 43 pt., jakkolwiek tylko dla 34 dostępne były dane na wejściu do badania,</li> <li>- pop. ITT – 34 pt. ze względu na fakt, że u 9 pt. zastosowano leczenie ANA przed wejściem do badania, tj. nie było możliwości zebrania dla nich danych wejściowych, ponadto, ze względu na braki danych, różne parametry mogły być oceniane dla różnych wielkości populacji,</li> <li>- pop. ITT Diary – 29 pt. ze względu na fakt, że u 5 pt. z pop. ITT nie było możliwości zebrania danych wejściowych,</li> <li>- pop. Odstawienia – 22 pt., w tym 11, którzy przeszli 7-dniowy okres odstawienia i 11, którzy zakwalifikowali się do badania po usunięciu z jego protokołu wymogu odstawienia leczenia.</li> </ul> <p>Całe badanie – 60 m-cy – ukończyło 22 pt., przy czym 5 kontynuowało leczenie ANA przez dłuższy czas, 19 pt. nie ukończyło 60 miesiąca na czas opracowywania raportu z badania, 2 pt. przedwcześnie je ukończyło (jeden z</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ocena zmian w nasileniu objawów choroby po 3-6 miesiącach leczenia przeprowadzana przez pacjenta w ramach codziennego zapisu symptomów (DSSS - ang. Diary Symptom Sum Score) – pacjenci oceniali następujące kluczowe objawy choroby: gorączka, pokrzywka, ból głowy, ból stawów i wymioty, a także dodatkowe: zmęczenie, zaczerwienienie oczu, problemy ze snem, trudności w samoopiece, drgawki, utrata słuchu i wzroku; wynik nasilenia objawów wg DSSS stanowił sumę od 0 do 20, gdzie im większy wynik, tym objawy bardziej nasilone,</li> <li>• zmiana w poziomie SAA po 3-6 miesiącach leczenia.</li> </ul> <p>Dodatkowo, powyższe oceniane było na każdej z wizyt.</p> <p><u>Drugorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiana w miesiącu 60 względem wejścia do badania w odniesieniu do: ciśnienia wewnątrzczaszkowego, wzroku, słuchu, obszaru ciała zajętego pokrzywką, intensywności pokrzywki na skali VAS, liczby i skali opuchniętych stawów, stawów z zaburzoną ruchliwością, stawów z bólem w czasie poruszania, stawów tkliwych oraz stawów ocieplonych, gęstości kości, obrazu MR mózgu, stosowania sterydów i DMARD (tak/nie), 9-minut. testu chodzenia, jakości życia (CHAQ) oraz IQ,</li> <li>• bezpieczeństwo.</li> </ul>

		powodu niestosowania się do zasad badania, jeden – wycofania zgody na udział w nim).	
<b>Badania dodatkowe</b>			
<b>Pacjenci z populacji mieszanych – CAPS ogółem</b>			
<b>Leslie 2006</b> (Leslie 2006) <u>Źródło finansowania:</u> bd.	Jednoośrodkowa retrospektywna seria przypadków  Interwencja: ANA – dawka początkowa 100 mg/dziennie s.c., stopniowe zmniejszanie do 20-50 mg/dziennie u dorosłych, kontynuowanie dawki 100mg/dziennie u dzieci.  Okres obserwacji: mediana 17,7 miesiąca (zakres: 1-39,1 miesiąca)	<u>Kryteria włączenia:</u> • choroby autozapalne związane z mutacją w genie CIAS-1/NALP3. <u>Kryteria wykluczenia:</u> bd <u>Równoczesne terapie:</u> bd <u>Liczba pacjentów:</u> 15 z różnymi fenotypami odpowiadającymi CAPS	<ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiedź na leczenie (brak definicji)</li> </ul>
<b>Rossi-Semerano 2015</b> (Rossi- Semerano 2015) <u>Źródło finansowania:</u> SOBI Biovitrum	Wieloośrodkowe (n=?) prowadzone w jednym kraju (Francja) badanie retrospektywne  Interwencja: ANA 100 mg/ dziennie s.c. dorośli ;1-6 mg/kg s.c. dziennie dzieci.  Okres obserwacji: mediana 1059 dni	<u>Kryteria włączenia:</u> bd <u>Kryteria wykluczenia:</u> bd. <u>Równoczesne terapie:</u> kortykosteroidy i DMARD. <u>Liczba pacjentów:</u> 21 pt. z CAPS	<ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiedź na leczenie ANA (całkowita odpowiedź: brak objawów choroby oraz CRP&lt;10mg/l; częściowa odpowiedź: brak całkowitej odpowiedzi na leczenie, ale kliniczna poprawa objawów choroby w ocenie lekarza prowadzącego),</li> <li>• wybrane efekty uboczne terapii.</li> </ul>
<b>Pacjenci z populacji mieszanych – MWS i przeważający udział NOMID/CINCA</b>			
<b>Lepore 2010</b> (Lepore 2010) <u>Źródło finansowania:</u> Italian Telethon	Rejestr pacjentów (Włochy) Interwencja: ANA 1 mg/kg s.c. dziennie (maks. 100mg)  Okres obserwacji: mediana 37,5 miesiąca (zakres: 12-54 miesiące) dla pacjentów leczonych ANA, 45,2	<u>Kryteria włączenia:</u> • diagnoza CAPS z czynną aktywnością choroby, • rozpoznanie CINCA, jeśli występowanie min. 2 klinicznych objawów z następujących: wczesna wysypka pokrzywkowa związana z przewlekłym zapaleniem, zajęcie CUN, deformacje kości i/lub zapalne artropatie, • rozpoznanie MWS, jeśli występowanie następujących kryteriów: epizody wysypki pokrzywkowej związanej z uogólnionym zapaleniem oraz jeden z następujących objawów: wczesny początek choroby (<5 roku życia),	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ocena nasilenia choroby,</li> <li>• ocena jakości życia wg. kwestionariusza CHQ-PF50</li> <li>• obrazowanie ośrodkowego układu nerwowego/kości,</li> <li>• poziomu markerów procesu zapalnego,</li> <li>• bezpieczeństwo.</li> </ul>

	miesiący (19-52) dla pacjentów nieleczonych.	nawracające zapalenie lub bóle stawów, przypadki MWS w rodzinie, późny początek utraty słuchu <u>Kryteria wykluczenia:</u> bd. <u>Równoczesne terapie:</u> część pacjentów przyjmowała NLPZ i inne leki. <u>Liczba pacjentów:</u> 20 pt. z CAPS pomiędzy 2-43 rokiem życia w tym: 14 pt. leczonych ANA: MWS n=4, NOMID/CINCA n=10 (5 osób dorosłych, 9 dzieci), 6 pt. nieleczonych ANA: 1 z MWS, 5 z NOMID/CINCA (dzieci)	
<b>Gattorno 2007</b> (Gattorno 2007) <u>Źródło finansowania:</u> Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro, the Ministero della Salute (Ricerca Corrente e Finalizzata) oraz Comitato Interministeriale per la Programmazione Economica	Seria przypadków z jednego kraju (Włochy)  Interwencja: ANA 1-2 mg/kg masy ciała, s.c., dziennie (maks. 100 mg s.c. dziennie).  Okres obserwacji: średnia 12,6 miesiąca (zakres: 5-15 miesięcy).	<u>Kryteria włączenia:</u> bd <u>Kryteria wykluczenia:</u> bd <u>Równoczesne terapie:</u> wszyscy pt. stosowali NLPZ. <u>Liczba pacjentów:</u> 6 pt. z CAPS pomiędzy 3.1-33.8 rokiem życia, w tym: NOMID/CINCA n=5, MWS n=1	<ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiedź na leczenie (brak definicji)</li> </ul>
<b>Pacjenci z NOMID/CINCA</b>			
<b>Neven 2010</b> (Neven 2010) <u>Źródło finansowania:</u> bd.	Retrospektywny opis serii przypadków, w 2 ośrodkach w jednym kraju (Włochy)  Interwencja: ANA – u wszystkich pt. początkowa dawka była wynosiła 1 mg/kg/dobę. U 6/8 starszych pt. dzienna dawka była stopniowo zwiększana, do 2 mg/kg (n=4) oraz do 3 mg/kg (n=2) po minimum 6 miesiącach leczenia. U 2 pt. z grupy młodszej dobowe dawki zwiększono do 6 mg/kg i 10 mg/kg.  Okres obserwacji: zakres od 26 do 54 miesięcy; okres leczenia ANA wynosił od 26 do 46 miesięcy. U pt. w starszej grupie średni okres obserwacji od momentu rozpoczęcia leczenia wynosił 31 ms. (zakres 26-42 ms.). Dwóch najmłodszych pt. leczono przez okres 34 i 30 ms.	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjenci spełniający kliniczne kryteria dla syndromu NOMID/CINCA.</li> </ul> <u>Kryteria wykluczenia:</u> bd <u>Równoczesne terapie:</u> 3/10 pacjentów otrzymywało prednizolon <u>Liczba pacjentów:</u> 10 osób – 7 w tzw. grupie starszych i 3 (w tym 2 w wieku 3 i 4 miesięcy) w tzw. grupie młodszych, z NOMID/CINCA	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ocena długookresowej skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ANA</li> </ul>
<b>Caroli 2007</b> (Caroli 2007) <u>Źródło finansowania:</u> IRCCS Burlo Garofolo, IRCCS G. Gaslini	Rejestr pacjentów z jednego kraju (Włochy), z 4 ośrodków  Interwencja: ANA – 1mg/kg s.c., dziennie u dzieci, do 100mg dziennie s.c. u dorosłych	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• diagnoza NOMID/CINCA spełniająca 3 kryteria: wczesny początek pokrzywkowej wysypki w połączeniu z epizodami gorączki, zajęcie CUN, zapalna/deformacyjna artropatia,</li> </ul> <u>Kryteria wykluczenia:</u> bd <u>Równoczesne terapie:</u> bd	<ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiedź na leczenie (brak definicji)</li> </ul>

	Okres obserwacji: mediana 12±4 miesiąca	<u>Liczba pacjentów:</u> 7 z ciężką postacią NOMID/CINCA	
<b>Pacjenci z MWS</b>			
<b>Kuemmerle-Deschner 2011 A</b> (Kuemmerle-Deschner 2011 A) <u>Źródło finansowania:</u> bd.	Jednoośrodkowe (Niemcy) badanie obserwacyjne/seria przypadków  Interwencja: ANA 1-2 mg/kg s.c. dziennie u pt. z m.c.<40 kg lub 100 mg s.c. dziennie pt. ≥40 kg (dzieci maks. dawka 8 mg/kg s.c. dziennie)  Okres obserwacji: mediana 51 miesięcy (zakres:22-114 miesięcy)	<u>Kryteria włączenia:</u> • diagnoza MWS wymagająca leczenia, • mutacja genu NLP3. <u>Kryteria wykluczenia:</u> • leczenie immunomodulujące, np. metotreksat, • poważne zakażenia oraz inne poważne schorzenia nie związane z MWS. <u>Równoczesne terapie:</u> w miarę potrzeb NLPZ. <u>Liczba pacjentów:</u> 12 pt. z MWS z 4 rodzin (5 dzieci poniżej 18 roku życia), 4 pt. zostało wykluczonych z badania: 1 z powodu dializ, 1 chorował na stwardnienie rozsiane, 2 pt. odmówiło codziennych podań podskórnych.	Pierwszorzędowy: • odpowiedź na leczenie w 2 tyg. badania (dobra odpowiedź na leczenie: aktywność choroby w skali MWS-DAS<10 w 2 tygodniu badania) Drugorzędowe: • długoterminowa odpowiedź na leczenie, • ocena markerów procesu zapalnego, • globalna ocena stanu zdrowia, • bezpieczeństwo
<b>Pacjenci z FCAS</b>			
<b>Hoffman 2004</b> (Hoffman 2004) <u>Źródło finansowania:</u> National Institute of Allergy and Infectious Diseases, the National Institutes of Health funded UCSD General Clinical Research Center and Rheumatic Diseases Core Center, the Ludwig Institute of Cancer Research San Diego Branch.	Jednoośrodkowe (USA) badanie prospektywne z grupą kontrolną o cechach badania eksperymentalnego  Interwencja: ANA 100 mg s.c. na 24 godziny oraz 1 godzinę przed ekspozycją na zimno u chorych na FCAS  Okres obserwacji: 12 miesięcy	<u>Kryteria włączenia:</u> bd <u>Kryteria wykluczenia:</u> bd. <u>Równoczesne terapie:</u> bd. <u>Liczba pacjentów:</u> 7 pt. dorosłych, w tym: 4 pt. z FCAS z jednej rodziny w wieku 49-74 lat, 3 zdrowe osoby jako grupa kontrolna niepoddawana leczeniu  Po badaniach wstępnych wszyscy pacjenci zostali poddani ekspozycji na zimno: przebywali przez 45 minut w pokoju o temperaturze powietrza wynoszącej 4 st. C i wilgotności ponad 80%, po czym wracali do pomieszczenia o temp. 25 st. C. Pacjenci byli obserwowani przez 18 godzin, podczas których co godzinę (poza okresem snu) dokonywano oceny czynności życiowych i nasilenia objawów choroby. Próbki krwi do analizy pobierano kolejno w 1, 4, 8 i 18 godzinie po ekspozycji na zimno. Pacjenci z FCAS poddani byli powyższej procedurze dwukrotnie, raz bez zastosowania leczenia ANA, n=4 (podobnie jak zdrowi ochotnicy, n=3), drugi raz po przyjęciu ANA s.c. w dawce 100 mg na 24 i 1 godzinę przed ekspozycją na zimno, n=3.	• ocena nasilenia objawów choroby, • ocena parametrów laboratoryjnych.
<b>Ross 2008</b> (Ross 2008) <u>Źródło finansowania:</u> bd.	Jednoośrodkowe (Wielka Brytania) badanie prospektywne o cechach badania eksperymentalnego  Interwencja: ANA 100 mg s.c. dziennie  Okres obserwacji: 8 tyg.: 2 tyg. przed leczeniem, 4 tyg. leczenia i 2 tyg. bez leczenia	<u>Kryteria włączenia:</u> bd <u>Kryteria wykluczenia:</u> • stosowanie terapii mogącej wpływać na objawy FCAS (leki antyhistaminowe, kortykosteroidy, NLPZ, anabol ki, ketotifen) w okresie 2 tygodni poprzedzających badanie, • stosowanie anakinry lub innego blokera IL-1, • stosowanie innych leków eksperymentalnych lub leków biologicznych w okresie 3 miesięcy poprzedzających badanie, • istniejący nowotwór przerzutowy lub w okresie 5 lat poprzedzających badanie. <u>Równoczesne terapie:</u> bd. <u>Liczba pacjentów:</u> 8 pt. dorosłych z FCAS z jednej rodziny w wieku 29-77 lat.  Po badaniach wstępnych pacjenci poddawani byli ekspozycji na zimno:	• ocena nasilenia objawów choroby przeprowadzana przez pacjenta w ramach codziennego zapisu symptomów (ang. Daily Diary), • ocena wskaźników laboratoryjnych, • ocena jakości życia za pomocą DLQI (ang. Dermatology Life Quality Index ), • bezpieczeństwo

		<p>przebywali przez 15 minut w pokoju o temperaturze powietrza 4 st. C. Ekspozycję na zimno powtarzano przez cały okres obserwacji w badaniu. Przez cały ten czas pacjenci zapisywali szczegóły odnośnie w/w ekspozycji i objawów choroby w Daily Diary, 5-punktowym dzienniku odnoszącym się do symptomów ze strony skóry, układu mięśniowo-szkieletowego, oczu, obecności gorączki dreszczy oraz ogólnych wskaźników samopoczucia, jak apetyt. CRP i SAA oznaczano 2 razy w tygodniu. DLQI oceniono 3 razy podczas trwania badania – po zakończeniu 2-tygodniowego okresu przed leczeniem, 4-tygodniowego okresu leczenia i 2-tygodniowego okresu nieleczenia. Po 4 i 16 miesiącach dzwoniono do pacjentów w celu określenia, czy nadal przyjmują ANA.</p>	
--	--	--	--

#### 4.1.3.2. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy – badania nad kanakinumabem

Tabela 13. Charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy – badania nad KAN

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<b>Badanie główne</b>			
<b>Populacja z przeważającym udziałem MWS</b>			
<p><b>Lachmann 2009</b> (Lachmann 2009, Kone-Paut 2011, CT Lachmann)</p> <p><u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> Novartis Pharma</p>	<p>Międzynarodowe (Francja, Niemcy, Indie, UK, USA), wieloośrodkowe (n= 11), podwójnie zaślepienie RCT</p> <p>Na badanie składały się III fazy:  <ul style="list-style-type: none"> <li>I faza (otwarta, jednoramienna): wszyscy pacjenci otrzymywali KAN,</li> <li>II faza (podwójnie zaślepienie): pacjenci z odpowiedzią na KAN byli randomizowani do grupy KAN lub PLC,</li> <li>III faza (otwarta, jednoramienna): po zakończeniu II fazy lub w przypadku nawrotu choroby pacjenci dodatkowo otrzymywali KAN.</li> </ul> <p>Interwencja:            I faza: KAN 150 mg s.c. (1 dawka),            II faza: KAN 150 mg lub PLC s.c. co 8 tyg. przez 24 tyg.,            III faza: KAN 150 mg s.c. co 8 tyg. min. przez 16 tyg., max. Do 48 tyg..</p> <p>W badaniu w jego II fazie dozwolone było wcześniejsze jej zakończenie i przejście między grupami w przypadku istotnego pogorszenia</p> </p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>pacjenci z zespołem CAPS i mutacją genu NLRP3,</li> <li>wiek od 4 do 75 lat,</li> <li>waga od 15 do 100 kg,</li> <li>uprzednie leczenie: pacjenci stosujący ANA, KAN lub RIL kwalifikowali się do udziału natychmiast po tym, jak leczenie zostało przerwane i nastąpił nawrót choroby,</li> <li>leczenie innymi lekami po okresie karencji: kortykosteroidy dawka <math>\geq 20</math> mg/dzień lub <math>&gt;0,4</math> mg/kg - 1 tydzień; kolchicyna, dapson, mykofenolan mofetylu – 3 tygodnie; etanercept, leflunomid, talidomid, cyklosporyny – 4 tygodnie; adalimumab lub dożylnie immunoglobuliny – 8 tygodni; infl ksymb, 6-merkaptopuryny, azatiopryna, cyklofosfamid, chlorambucyl, azatiopryna – 12 tygodni.</li> </ul> <p><u>Kryteria wyłączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>brak mutacji genu NLRP3,</li> <li>HIV/AIDS,</li> <li>potwierdzone istniejące, pierwotne zakażenia lub istotne klinicznie schorzenia, w tym choroby serca,</li> <li>otrzymanie żywych szczepionek w ciągu ostatnich 3 miesięcy.</li> </ul> <p><u>Równoczesne terapie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>w czasie trwania całego badania pacjenci mogli stosować paracetamol, NLPZ i kortykosteroidy,</li> <li>w II fazie 20% pacjentów stosowało dodatkowo cefalosporyny i amoksycyline.</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów:</u> N=35 z CAPS, w tym:  <ul style="list-style-type: none"> <li>MWS, n= 33 (94,3%)</li> <li>MWS / NOMID/CINCA, n=4 (11,4%)</li> </ul>           I faza: N = 35            3 pt., po zakończeniu I fazy, zrezygnowało z uczestnictwa w II fazie badania: 1 pt. z powodu braku utrzymania zadowalającej odpowiedzi na leczenie, u 2 pt. występowało</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>odsetek pacjentów z nawrotem lub zaostrzeniem przebiegu choroby w grupie leczonej KAN względem PLC (nawrót: poziom CRP lub SAA powyżej 30 mg/l oraz ocena badacza uogólnionej aktywności choroby od poziomu łagodnego do poważnego*, zaostrzenie: brak definicji).</li> </ul> <p><u>Drugorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>odsetek pacjentów z całkowitą odpowiedzią na leczenie w fazie I badania (całkowita odpowiedź: ocena badacza uogólnionej choroby od poziomu minimalnego do braku objawów, wartość parametrów CRP i SAA w normie: dla obu <math>&lt;10</math> mg/l),</li> <li>ocena markerów procesu zapalnego,</li> <li>bezpieczeństwo.</li> </ul>

	objawów choroby. Okres obserwacji: I faza: 8 tyg. II faza: 24 tyg. III faza: 16-48 tyg.	łagodne zapalenie spojówek w dniu rozpoczęcia fazy zaślepionej, ponadto pacjenci ci nie chcieli trafić do gr. PLC. II faza: KAN (N = 15), PLC (N = 16) 4 pt. z grupy PLC ukończyło 24 tyg. II fazy, 13 pt. z powodu nawrotu przerwało udział w II fazie już po pierwszej dawce PLC, po czym rozpoczęło leczenie KAN w III fazie. III faza: N = 31 2 pt. nie ukończyło III fazy badania: jeden z powodu braku satysfakcji z terapii, drugi z powodu wystąpienia nawracających infekcji dróg moczowych.	
<b>Badania dodatkowe</b>			
<b>Pacjenci z populacji mieszanych – FCAS, MWS, NOMID/CINCA</b>			
<b>Kuemmerle-Deschner 2011 K</b>  (Kuemmerle-Deschner 2011 K, CD KD)  <u>Źródło finansowania:</u> Novartis Pharma	Międzynarodowe (USA, Belgia, Francja, Niemcy, Indie, Włochy, Hiszpania, Turcja i Wielka Brytania), wieloośrodkowe (n=33), badanie kliniczne jednoramienne.  Interwencja: KAN 2 mg/kg s.c. u pt. z m.c. ≤ 40 kg lub 150 mg u pt. z m.c. > 40 kg, co 8 tyg. (maks. do 2 lat)  Okres obserwacji: 2 lata	<u>Kryteria włączenia:</u> • pacjenci z zespołami CAPS, • wiek od 3 r.ż., • uprzednie leczenie ANA (lub innymi inhibitorami IL-1): pacjenci byli dopuszczani do badania po okresie karencji: przynajmniej 1-dniowym dla ANA i przynajmniej 8-tygodniowym dla pozostałych inhibitorów IL-1). <u>Kryteria wyłączenia:</u> • pozytywny wynik testu HIV, WZW typu B, gruźlica • nadwrażliwość na KAN, • udział w innych próbach klinicznych w okresie 4 tygodni przed rozpoczęciem badania (z wyjątkiem badań nad inhibitorami IL-1), • nawracające/aktywne zakażenia bakteryjne, grzybicze lub wirusowe, • otrzymanie żywych szczepionek w ciągu ostatnich 3 miesięcy, <u>Równoczesne terapie:</u> bd <u>Liczba pacjentów:</u> N = 166, w tym: FCAS n=30, MWS n= 103, NOMID/CINCA n=32 109 pacjentów nie było, a 57 pacjentów było uprzednio leczonych (min w ramach innych badań klinicznych). 15 pacjentów przerwało terapię w przedmiotowym badaniu, nie podano powodów.	• odpowiedź na leczenie (def. wg Lachmann 2009), • nawrót choroby (def. wg Lachmann 2009), • ocena nieprawidłowości neurologicznych (zmiany w stosunku do wartości wejściowych z zakresie m.in. utraty słuchu i zaburzeń okulistycznych), • bezpieczeństwo.
<b>Kuemmerle-Deschner 2015 K</b>  (Kuemmerle-Deschner 2015 K)  <u>Źródło finansowania:</u> Novartis Pharma	Prowadzone najprawdopodobniej w jednym kraju (Niemcy), wieloośrodkowe (n=9), badanie jednoramienne, najprawdopodobniej kliniczne.  Interwencja: KAN 150 mg s.c. co 8 tyg. – dorośli, 2 mg/kg co 8 tyg. – dzieci poniżej 40 kg  Okres obserwacji: mediana 28 miesięcy (zakres: 9-65)	<u>Kryteria włączenia:</u> • pacjenci z CAPS, którzy przyjmowali wcześniej KAN (min. 2 dawki), <u>Liczba pacjentów:</u> N=68 (27 -dzieci,41 - dorośli) pomiędzy 2-76 rokiem życia, w tym: FCAS n=20, MWS n=41, NOMID/CINCA n=7. 30 pt. było wcześniej leczonych ANA.	<u>Pierwszorzędowy:</u> • całkowita odpowiedź na leczenie (def. aktywność choroby w skali wg Lachmann 2009 poniżej 2*, CRP poniżej 0,5 mg/l i/lub SAA poniżej 10 mg/l ). <u>Drugorzędowy:</u> • częściowa odpowiedź na leczenie (def. aktywność choroby w 5 stopniowej skali >2, ale ≤5, a CRP > 0,5 i ≤3 mg/l i/lub SAA >10 i ≤30 mg/l.), • czas do osiągnięcia całkowitej odpowiedzi na leczenie, • dawki KAN potrzebne do osiągnięcia całkowitej odpowiedzi.
<b>Populacje z NOMID/CINCA lub przeważającym udziałem NOMID/CINCA</b>			



<p><b>Imagawa 2013</b> (Imagawa 2013, CT Imagawa) <u>Źródło finansowania:</u> Novartis Pharma</p>	<p>Prowadzone w jednym kraju (Japonia), wieloośrodkowe (n=3) badanie kliniczne jednoramienne. Interwencja: KAN 150 mg s.c. lub 2 mg/kg (pt. ≤ 40 kg) co 8 tygodni, możliwość zwiększenia dawki do max 600 mg lub 8 mg/kg (≤40 kg). Okres obserwacji: 24 tyg.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pediatryczni, dorośli japońscy pacjenci z CAPS,</li> <li>• pacjenci przyjmujący leki z grupy doustnych kortykosteroidów, NLPZ i/lub DMARD byli włączani do badania, jeśli przyjmowali stabilną ich dawkę (doustne kortykosteroidy &lt;20 mg/dobę lub ≤ 0,4 mg/kg prednizonu lub dawki równoważnej prednizonu) w okresie 4 tygodni przed rozpoczęciem badania (dawka steroidów była stopniowo zmniejszana po rozpoczęciu podawania KAN).</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• otrzymanie żywych szczepionek w ciągu ostatnich 3 miesięcy,</li> <li>• leczenie TNF-α i IL-6.</li> </ul> <p><u>Równoczesne terapie:</u> wszyscy pacjenci mogli przyjmować doustne kortykosteroidy, NLPZ i DMARD.</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> N=19 z CAPS (Japończycy), w tym: MWS n=7, NOMID/CINCA n=12. 10 pt.(52,6%) uprzednio leczonych ANA włączono po 6h okresie karencji. 1 pt. nie ukończył leczenia.</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• odsetek pacjentów bez nawrotu do 24 tygodnia (remisja: ocena nasilenia choroby uogólnionej i objawów skórnych przez badacza na umiarkowane lub dobre, poziom markerów procesu zapalnego CRP&gt;3 mg/dL i/lub SAA&gt;30 µg/mL).</li> </ul> <p><u>Drugorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ocena w obrębie CUN (pacjenci chorujący na NOMID/CINCA),</li> <li>• bezpieczeństwo.</li> </ul>
<p><b>Sibley 2015</b> (Sibley 2015, CT Sbley) <u>Źródło finansowania:</u> Novartis Pharma</p>	<p>Prowadzone w jednym kraju (USA), jednoośrodkowe badanie kliniczne jednoramienne. Interwencja: KAN 150 mg s.c. (lub 2 mg/kg u pt. z m.c. ≤40 kg) do 600 mg (lub 8 mg/kg) co 4 tygodnie Okres obserwacji: 24 miesiące</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• obecne (lub przed leczeniem ANA) 2 kliniczne objawy NOMID/CINCA z podanych: wysypka pokrzywkowa, objawy ze strony CUN, artropatie,</li> <li>• początek choroby przed 6 miesiąca życia,</li> <li>• pacjenci przyjmujący leki z grupy doustnych kortykosteroidów, NLPZ i/lub DMARD byli włączani do badania, jeśli przyjmowali stabilną ich dawkę (doustne kortykosteroidy &lt;20 mg/dobę lub ≤ 0,4 mg/kg prednizonu lub dawki równoważnej prednizonu) w okresie 4 tygodni przed rozpoczęciem badania (dawka steroidów była stopniowo zmniejszana po rozpoczęciu podawania KAN),</li> <li>• wiek powyżej 2 lat,</li> <li>• negatywny wynik próby tuberkulinowej.</li> </ul> <p><u>Kryteria wyłączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• udział w jakimkolwiek badaniu klinicznym w ciągu 4 tygodni przed podaniem pierwszej dawki KAN, z wyjątkiem prób z ANA i/lub KAN.</li> <li>• wcześniejsze leczenie z lekami biologicznymi lub DMARD bez odpowiedniego okresu karencji wymagane w przypadku: rytuksymabu - 26 tyg., infliksymab -12 tyg., adalimumab - 8 tyg., etanercept - 4 tyg., ANA - 1 dzień; inne badane leki biologiczne - 8 tygodni; leflunomid, talidomid, cyklosporyna - 4 tyg., dożylnie immunoglobuliny - 8 tyg., dapsone, mykofenolan mofetylu - 3 tyg., kortykosteroidy dawka: ≥ 20 mg/dobę lub &gt; 0,4 mg/kg; prednizon i jego odpowiedniki zależnie od potrzeby - 1 tydzień.</li> <li>• HIV, WZW typ B, gruźlica,</li> <li>• przeszczep nerki, immunosupresja,</li> <li>• otrzymanie żywych szczepionek w ciągu ostatnich 3 miesięcy,</li> <li>• obecność dodatkowej choroby reumatycznej lub poważnej chorobą ogólnoustrojowej.</li> </ul> <p><u>Równoczesne terapie:</u> wszyscy pacjenci mogli przyjmować doustne kortykosteroidy i NLPZ</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> N=6 z NOMID/CINCA w wieku 11-34 lat (leczeni wcześniej ANA) .</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• odsetek pacjentów z całkowitą remisją w 6 miesiącu leczenia stanu zapalnego i w obrębie CUN (remisja stanu zapalnego: CRP ≤10 mg/l i średnia tygodniowa codziennego zapisu symptomów (ang. Daily Diary) ≤2; remisja w obrębie CUN: poziom białych krwinek w płynie mózgowo-rdzeniowym ≤15 komórek/µl oraz średnia tygodniowa ocena Daily Diary ≤0,5 w zakresie bólów głowy).</li> </ul> <p><u>Drugorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ocena nasilenia bólu (w skali VAS),</li> <li>• ogólna aktywność choroby,</li> <li>• poziom markerów procesu zapalnego,</li> <li>• ocena płynu mózgowo-rdzeniowego, słuchu i wzroku,</li> <li>• bezpieczeństwo.</li> </ul>
<b>Populacja z przeważającym udziałem MWS</b>			
<p><b>Russo 2014</b> (Russo 2014) <u>Źródło finansowania:</u></p>	<p>Jednoośrodkowy (Londyn) retrospektywna seria przypadków. Interwencja: KAN 2 mg/kg s.c. – pt. z m.c. poniżej 40 kg lub 150 mg u pt. z m.c. ≥40 kg, co 8 tygodni (u pacjentów z brakiem odpowiedzi na</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• leczeni KAN pacjenci pomiędzy 4-16 rokiem życia ( z/bez mutacji w genie NLRP3 , u pt. bez mutacji musiały występować specyficzne objawy CAPS).</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wcześniejsze występujące zakażenia lub inne schorzenia wykluczające zastosowanie KAN.</li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• poprawa w aktywności choroby w 8 tyg. leczenia (definiowana jak zmniejszenie aktywności w skali DAS**, poprawa poziomu markerów procesu zapalnego).</li> </ul> <p><u>Drugorzędowy:</u></p>

Novartis Pharma	leczenie dawka była stopniowo zwiększana do max 8,7 mg/kg). Pacjenci z CINCA byli leczeni dawkami 8,3 i 8.7mg/kg.  Okres obserwacji: mediana 21 miesięcy (zakres 12-31)	<u>Liczba pacjentów:</u> N=10 z CAPS, w tym: MWS n= 8, NOMID/CINCA n= 2. 6 pacjentów było wcześniej leczonych ANA (u 5 pacjentów leczenie ANA nie kontrolowało w pełni objawów choroby).	<ul style="list-style-type: none"> <li>ocena aktywności choroby: minimalne nasilenie choroby- DAS ≤3/20 bez oceny któregośkolwiek z objawów jako poważny i markery procesu zapalnego w normie (SAA&lt;10mg/l, CRP &lt;20 mg/l),</li> <li>nawrót choroby - DAS&gt;3/20 i markery procesu zapalnego SAA i CRP &gt;30 mg/l,</li> <li>zmiany parametrów hematologicznych i biochemicznych, ocena szybkości wzrostu pacjenta, audiologiczne badanie słuchu (w 2,12 miesiącu i na ostatniej wizycie).</li> </ul>
-----------------	---	--	--

\* 5 stopniowa skala oceny badacza choroby uogólnionej: brak objawów, minimalne, łagodne, umiarkowane, poważne – oceniano: wysypkę pokrzywkową, bóle stawów, bóle mięśni, bóle głowy/migreny, zapalenie spojówek, zmęczenie, złe samopoczucie i inne objawy związane lub niezwiązane z CAPS. \*\*Skala ocenia aktywną chorobę w zakresie 10 domen (9 domen dotyczy następujących objawów: gorączka, ból głowy, objawy ze strony oczu, osłabienie słuchu, owrzodzenie jamy ustnej, ból brzucha, objawy ze strony nerek, objawy ze strony układu mięśniowo-szkieletowego, wysypka; 10. domena odzwierciedla całkowitą ocenę objawów dokonywaną przez pacjenta). Skala DAS dla MWS przyznaje 0, 1 lub 2 pkt każdej z domen: 2 pkt. dla poważnego nasilenia objawów, 1 pkt dla łagodnych objawów, 0 pkt dla braku objawów (maks. 20 pkt). Całkowity wyn k poniżej 10 pkt oznacza łagodne nasilenie objawów, powyżej 10 pkt – poważne.

#### 4.1.3.3. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy – badania dodatkowe nad anakinrą i kanakinumabem

Tabela 14. Charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy – badania dodatkowe nad ANA i KAN

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<b>Pacjenci z populacji mieszanych – CAPS ogółem</b>			
<b>Haar 2013</b>  (Haar 2013)  <u>Źródło finansowania:</u> The Executive Agency for Health and Consumers of the European Union oraz Coordination Theme 1 (Health) of the European Community's FP7, PRINTO oraz Novartis	Rejestr Eurofever Registry, międzynarodowy i wielośrodkowy (n=33 i n=77, odpowiednio, przy czym brak informacji, z ilu pochodzą dane o CAPS)  Interwencja: ANA i KAN – brak informacji o dawkowaniu  Okres obserwacji: od 2007 roku	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>choroby autozapalne, w tym CAPS.</li> </ul> <u>Kryteria wykluczenia:</u> bd <u>Równoczesne terapie:</u> niektórzy pacjenci stosowali m.in. NLPZ, kortykosteroidy, kolchicynę, metotreksat, tocilizumab, etenercept, infiksimumab, adalimumab, bifosfiniany, cyklosporyny, cyklofosfoniany i cymetydynę. <u>Liczba pacjentów:</u> 94 z CAPS, z czego: 86 leczono co najmniej 1 inhibitorem IL-1, 8 leczono jedynie NLPZ i kortykosteroidami.	<ul style="list-style-type: none"> <li>całkowita i częściowa odpowiedź na leczenie (brak definicji)</li> </ul>
<b>Houx 2015</b>	Rejestr pacjentów z CAPS prowadzony w jednym	<u>Kryteria włączenia:</u> nd <u>Kryteria wykluczenia:</u>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ocena objawów mięśniowo-szkieletowych</li> </ul>

<p>(Houx 2015)</p> <p><u>Źródło</u> <u>finansowania</u>: bd.</p>	<p>kraju (Francja) w 16 szpitalach</p> <p>Interwencja: ANA i KAN – brak informacji o dawkowaniu</p> <p>Okres obserwacji: między styczniem 2010 a styczniem 2013 roku</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• niepewna diagnoza,</li> <li>• miejsce zamieszkania poza Francją,</li> <li>• brak danych o objawach mięśniowo-szkieletowych.</li> </ul> <p><u>Równoczesne terapie</u>: bd</p> <p><u>Liczba pacjentów</u>: 133 osoby (33 dzieci) z CAPS, w tym: FCAS n=20, MWS n=88, NOMID/CINCA n=22, 3 niesklasyfikowane CAPS.</p> <p>124 pacjentów nie odpowiedziało zadawalająco na wcześniejsze leczenie z zastosowaniem NLPZ, leków przeciwbólowych, doustnych sterydów, kolchicyny lub inhibitorów TNF, w związku z czym 93 (75%) zaczęło terapię ANA, a następnie ze względu na lepszą wygodę, 48 z nich (52%) przeszło na leczenie KAN. Na zakończenie zbierania danych, ze 124 pacjentów 29 (23%) przyjmowało ANA, a 64 (52%) – KAN.</p>	
<b>Pacjenci z populacji mieszanych – MWS i NOMID</b>			
<p><b>Caorsi 2013</b></p> <p>(Caorsi 2013)</p> <p><u>Źródło</u> <u>finansowania</u>: Novartis Pharma</p>	<p>Wieloośrodkowe (n=5 we Włoszech) badanie obserwacyjne retrospektywne/retrospektywna seria przypadków</p> <p>Interwencja: ANA 0,66-2 mg/kg na dobę (20 do 100 mg/dobę) s.c., KAN początkowo 2 mg/kg s.c. (lub 150 mg jeżeli m.c. &gt;40 kg) co 8 tyg.; u 5 pt. dawka zwiększona do 4 mg/kg (300 mg, jeżeli m.c. &gt;40kg) co 8 tygodni</p> <p>Okres obserwacji: leczenie ANA – 42 miesiące (zakres: 12-60), leczenie KAN–12 miesięcy</p>	<p><u>Kryteria włączenia</u>: bd</p> <p><u>Kryteria wykluczenia</u>: bd.</p> <p><u>Równoczesne terapie</u>: bd.</p> <p><u>Liczba pacjentów</u>: 13 pt. (10 dzieci i 3 dorosłych), w tym: NOMID/CINCA n=7, MWS n=4, MWS / NOMID/CINCA n=2</p> <p>12 z 13 pt. najpierw było leczonych ANA, a następnie KAN, 1 pt. nie był wcześniej leczony ani ANA ani KAN.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• całkowita odpowiedź na leczenie: ocena badacza uogólnionej choroby od poziomu minimalnego do braku objawów, wartość parametrów CRP i SAA w normie,</li> <li>• częściowa odpowiedź na leczenie: ocena badacza uogólnionej choroby od poziomu minimalnego w do braku objawów, wartości parametrów CRP i SAA podwyższone,</li> <li>• brak odpowiedzi na leczenie: ocena badacza uogólnionej choroby od poziomu umiarkowanego do poważnego, wartości parametrów CRP i SAA podwyższone,</li> <li>• markery procesu zapalnego,</li> <li>• ocena jakości życia dzieci (kwestionariusz CHQ-PF 50 wypełniany przez rodziców),</li> <li>• ocena słuchu i wzroku.</li> </ul>
<b>Pacjenci z MWS</b>			

<p><b>Kuemmerle-Deschner 2013 AK1</b></p> <p>(Kuemmerle-Deschner 2013 AK1, Kuemmerle-Deschner 2015 AK)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Interdisciplinary Centre</p>	<p>Jednoośrodkowe (1 ośrodek w Niemczech), badanie obserwacyjne prospektywne /prospektywna seria przypadków</p> <p>Pt., u których leczenie ANA nie było skuteczne, mogli przejść do grupy KAN (tj., jeżeli po odstawieniu ANA zaostrzenie choroby wystąpiło w ciągu maks. 14 dni).</p> <p>Interwencja: ANA 1-2 mg/kg s.c. na dobę u pt. z m.c.&lt;40 kg lub 100 mg s.c. dziennie u pt. z m.c. ≥40 kg (dzieci maks. dawka 8 mg/kg s.c. dziennie), KAN 2 mg/kg s.c. u pt. z m.c &lt;40 kg lub 150 mg u pt. z m.c. ≥40 kg co 8 tygodni; pt.(n=bd), którzy nie osiągnęli remisji w 8 dniu od podania KAN, przyjęli 5 mg/kg m.c. i.v.</p> <p>Okres obserwacji: mediana 52 miesiące (zakres: 23-115) w grupie ANA, 50 miesięcy (zakres: 23-110) w grupie KAN.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• diagnoza MWS wymagająca interwencji medycznej,</li> <li>• mutacja genu NLP3.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przyjmowanie innych leków immunomodulujących, takich jak metotreksat,</li> <li>• wiek poniżej 3 lat i powyżej 75 lat,</li> <li>• potwierdzone istniejące, pierwotne zakażenia lub istotne klinicznie schorzenia, w tym choroby serca,</li> <li>• otrzymanie żywych szczepionek w ciągu ostatnich 3 miesięcy,</li> <li>• schorzenia wpływające na słuch inne niż MWS – pt., u których oceniano słuch</li> </ul> <p><u>Równoczesne terapie:</u> w miarę potrzeb pt. przyjmowali NLPZ – w grupie ANA.</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 26 pt. z MWS, w tym: ANA n=12, KAN n=14. 10 pt. zostało w trakcie badania przeniesionych z grupy ANA do KAN (3 dzieci z powodu braku skuteczności, 7 pt. z powodu własnych preferencji).</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• odsetek pacjentów pozostających w remisji (remisja definiowana jako ocena w skali DAS-MWS ≤5 oraz CRP i SAA w normie),</li> <li>• aktywność choroby określona w skali MWS-DAS,</li> <li>• markery procesu zapalnego,</li> <li>• ocena utraty słuchu definiowana jako podwyższony próg wrażliwości słuchowej ≥10 dB,</li> <li>• bezpieczeństwo.</li> </ul> <p>Parametry były określane:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 14 dnia leczenia ANA i 8 dnia terapii KAN – krótkoterminowe punkty końcowe,</li> <li>• na ostatniej wizycie kontrolnej – długoterminowe punkty końcowe.</li> </ul> <p>U 23 pt. został oceniony słuch (12 dzieci poniżej 18 lat, 11 dorosłych) w tym: grupa ANA n=10 (43%), grupa KAN n=13 (57%)</p>
<p><b>Kuemmerle-Deschner 2011 AK</b></p> <p>(Kuemmerle-Deschner 2011 AK)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> bd.</p>	<p>Opis serii przypadków – żyjących członków jednej rodziny złożonych z 3 generacji</p> <p>Pt., u których leczenie ANA nie było skuteczne, mogli przejść do grupy KAN (tj., jeżeli po odstawieniu ANA zaostrzenie choroby wystąpiło w ciągu maks. 14 dni).</p> <p>Interwencja: ANA 1-2 mg/kg s.c. dziennie u pt. z m.c.&lt;40 kg lub 100 mg s.c. dziennie u pt. ≥40 kg (dzieci maks. dawka 8 mg/kg s.c. dziennie), KAN 2 mg/kg s.c. u pt. z m.c &lt;40 kg lub 150 mg u pt. z m.c. ≥40 kg co 8 tygodni; pt., którzy nie osiągnęli remisji w 8 dniu od podania KAN przyjęli 5 mg/kg m.c. i.v.</p> <p>Okres obserwacji: bd.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• diagnoza MWS wymagająca interwencji medycznej,</li> <li>• mutacja genu NLP3.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> bd.</p> <p><u>Równoczesne terapie:</u> w miarę potrzeb pt. przyjmowali NLPZ – w grupie ANA.</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 13 pt. z MWS, w tym: ANA n=7, KAN n=10 6 pt. zostało przeniesionych z gr. ANA do KAN z powodu uciążliwości codziennych zastrzyków oraz niepowodzenie leczenia ANA u 2 dzieci.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ocena odpowiedzi na leczenie w skali MWS-DAS,</li> <li>• ocena markerów procesu zapalnego,</li> <li>• ocena słuchu.</li> </ul>
<p><b>Kuemmerle-Deschner 2013 AK2</b></p> <p>(Kuemmerle-Deschner 2013 AK2)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> bd.</p>	<p>Jednoośrodkowe badanie obserwacyjne/seria przypadków</p> <p>Interwencja: ANA – dawka: bd., KAN – dawka: bd.</p> <p>Okres obserwacji: bd.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjenci z objawami klinicznymi MWS,</li> <li>• mutacja w genie CIAS1.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> bd.</p> <p><u>Równoczesne terapie:</u> bd.</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 33 pt. z MWS pochodzących z 5 różnych rodzin, w tym prawdopodobnie: ANA=12, KAN=14</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ocena słuchu (za pomocą audiometrii, analizy audiologicznej, diagnostyki otoneurologicznej, ocena szumów usznych za pomocą kwestionariusza).</li> </ul>

#### 4.1.3.4. Charakterystyka pacjentów głównego badania nad anakinrą i głównego badania nad kanakinumabem

##### Charakterystyka pacjentów badania 03-AR-0298

Wśród 43 pacjentów, 25 (58%) miała płeć żeńską, a 36 (84%) było rasy białej i 34 (79%) pochodzenia niełatynoskiego. Wiek pacjentów na wejściu do badania mieścił się w zakresie 0,7 do 46,3 lat, ze średnią (SD) 10,3 (10,4) lat. W większości włączono dzieci (36): 13 poniżej 2 lat, 18 między 2 a 11 lat i 5 między 12 a 17 lat.

Populacje ITT oraz ITT Diary w odniesieniu do cech demograficznych były ogólnie podobne do całej populacji badania, aczkolwiek w populacji ITT było nieznacznie mniej pacjentów <2 roku życia. W populacji Odstawienia, wiek pacjentów leczonych w sposób ciągły był nieznacznie niższy niż wiek pacjentów, którzy odstawili leczenie.

Szczegóły odnośnie cech demograficznych przedstawia tabela poniżej.

Tabela 15. Charakterystyka demograficzna pacjentów badania 03-AR-0298

Cecha	Statystyka/ kategoria	<2 lat, n=13	2 do 11 lat, n=18	12 do 17 lat, n=5	18 lat i więcej, n=7	Wszyscy, n=43
Diagnoza	NOMID/CINCA	10 (77%)	17 (94%)	5 (100%)	4 (57%)	36 (84%)
	MWS / NOMID/CINCA	3 (23%)	1 (6%)	-	3 (43%)	7 (16%)
Wiek w momencie diagnozy (lata)	Średnia	1,1	5,8	11,9	21,7	7,7
	Mediana	1,0	5,8	12,8	25,8	3,7
	SD	0,5	3,7	4,7	18,7	10,4
	SEM	0,1	0,9	2,1	7,1	1,6
	Min	0,1	0,6	4,1	0,6	0,1
	Maks	1,8	11,4	15,9	46,3	46,3
Czas od diagnozy (lata)	Średnia	0,1	2,4	3,7	7,0	2,6
	Mediana	0,0	0,5	1,3	0,5	0,3
	SD	0,2	3,0	5,8	9,1	4,9
	SEM	0,1	0,7	2,6	3,4	0,7
	Min	0,0	0,0	0,2	0,0	0,0
	Maks	0,7	9,0	13,8	20,9	20,9
Płeć	Żeńska	9 (69%)	8 (44%)	3 (60%)	5 (71%)	25 (58%)
	Męska	4 (31%)	10 (56%)	2 (40%)	2 (29%)	18 (42%)
Waga (kg)	Średnia	8,8	24,4	47,3	53,4	27,1
	Mediana	7,7	22,8	46,1	51,9	22,0
	SD	2,6	12,5	16,9	19,3	20,4
	SEM	0,7	2,9	7,5	7,3	3,1
	Min	6,0	10,7	31,3	30,8	6,0
	Maks	15,2	60,3	69,9	82,2	82,2

W odniesieniu do cech klinicznych wszyscy pacjenci spełnili kryterium pokrzywki typowej dla NOMID/CINCA oraz zajęcia CUN (za wyjątkiem 1 pacjenta, u którego jednak stwierdzono objawy aktywnego zapalenia CUN w MR oraz podniesione ciśnienie wewnątrzczaszkowe).

Na wejściu do badania pacjenci najczęściej zgłaszali pokrzywkę (przynajmniej łagodną w ciągu 79% dni, najbardziej nasiloną w ciągu 17% dni), a następnie ból stawów (51% i poniżej 15%) oraz głowy (37% i poniżej 15%). Odsetek dni z gorączką był stosunkowo niewielki, a wymioty zdarzały się najrzadziej. Zmęczenie, utrata słuchu, zaczerwienie oczu i trudności w samoopiece były obecne w ciągu 40-60% dni.

Na wejściu do badania 16 z 34 pacjentów (47%) z populacji ITT leczonych było sterydami, 9 (26,5%) DMARD (metotreksat), a 3 (9%) acetazolamidem. Średnia dobową dawkę sterydów doustnych wynosiła 0,35 mg/kg (różne typy sterydów stosowane u pacjentów były przeliczane na równoważne dawki prednizonu w celu umożliwienia przeprowadzenia odpowiednich porównań).

**W czasie badania zachodziły zmiany w dawkowaniu ANA.** Na samym jego początku pacjenci zaczynali od dawki 1 mg/kg, jednak z czasem dawka startowa była zwiększana i przez cały okres badania mieściła się w zakresie od 1 do 2,4 mg/kg. Liczba pacjentów w grupie 1 mg/kg ANA (tj. od 0,5 do <1,5 mg/kg) i w 2 mg/kg ANA (tj. od 1,5 do <2,5 mg/kg) wynosiła 26 i 17, odpowiednio.

Po rozpoczęciu terapii dawki były dostosowywane do odpowiedzi na leczenie. U pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią dawka ANA mogła być zwiększana o 0,5 do 1 mg/kg do maksymalnie 10 mg/kg na dzień – zakres dawek zarejestrowanych dla populacji Safety mieścił się między 0,9 a 7,6 mg/kg na dzień. Największe dawki były utrzymywane przez 15 miesięcy. Po 5 latach badania mediana dawki ANA była podobna u osób w wieku <2 lat i tych w wieku ≥18 lat i mieściła się w zakresie od 2,8 do 3,6 mg/kg na dzień (ogólna mediana 3,1 mg/kg na dzień).

Podsumowując, mediana dawki startowej ANA wynosiła 1,4 mg/kg, mediany dawki ANA po 48, 54 i 60 miesiącach wynosiły 3,2, 3,6 i 3,2 mg/kg, odpowiednio. (EMA Kineret)

### Charakterystyka pacjentów badania Lachmann 2009

W I fazie badania wśród 35 pacjentów, 25 (71,4%) stanowiły kobiety, 33 (94%) było rasy białej. Wiek pacjentów mieścił się w zakresie 9-74 lat ze średnią (SD) 34 (14) lat. W większości w badaniu uczestniczyły nastolatki i dorośli pomiędzy 17 a 40 rokiem życia (17 (49%) pacjentów) oraz pomiędzy 40 a 74 rokiem życia (14 (40%) pacjentów). 26 pacjentów było wcześniej leczonych KAN (n=17, 48,6%) i ANA (n=4, 27%).

Populacje w II fazie badania stanowiło 31 pacjentów z I fazy badania przydzielonych do grup KAN (n=15) i PLC (n=16). W grupie KAN 14 (93%) pacjentów stanowiły kobiety, wszyscy pacjenci byli rasy białej, 4 uprzednio było leczonych ANA, 5 (33%) KAN. W grupie PLC 7 (44%) pacjentów stanowiły kobiety, 14 (88%) pacjentów było rasy białej, 3 (19%) wcześniej było leczonych ANA i 8 (50%) KAN.

Szczegóły odnośnie cech demograficznych i klinicznych pacjentów uczestniczących w badaniu przedstawia tabela poniżej.

Tabela 16. Charakterystyka pacjentów badania Lachmann 2009

Cecha	Statystyka/kategoria	I faza N=35	II faza	
			KAN N=15	PLC N=16
Diagnoza n(%)	MWS	33 (94,3)	bd	bd
	MWS / NOMID/CINCA	4 (11,4)	bd	bd
Wiek	Średnia (SD)	34.0 (14)	34.3 (14.4)	33.4 (16.1)
	Mediana	36,0	37.0	31.0
	Zakres	9-74	9-58	14-74
Grupa wiekowa n(%)	4-16	4 (11)	2 (13)	2 (12)
	17-40	17 (49)	6 (40)	9 (56)
	41-75	14 (40)	7 (47)	9 (56)
Płeć n(%)	Żeńska	25 (71,4)	14(93)	7 (44)
	Męska	10 (28,6)	1(7)	9 (56)
Rasa n(%)	Biała	33(94)	15	14 (88)
	Azjatycka	13 (3)	0	1 (7)
	Inna	1 (3)	0	1 (6)
Waga (kg)	Średnia(SD)	60 (11)	59 (12)	61 (9)
	Mediana	61	59	61
	Min	26	26	46
	Maks	81	73	74
Poprzednie terapie n(%)	ANA	9 (25,7)	4 (27)	3 (19)
	KAN	17 (48,6)	5 (33)	8 (50)

Wszyscy pacjenci włączeni do badania spełnili kryteria włączenia dotyczące masy ciała ≥15 kg, ale <100 kg oraz diagnozy CAPS z mutacją genu NLRP3 wymagającej leczenia. Wszyscy pacjenci włączeni do I fazy wykazywali istotne zaburzenia w zapisie audiogramu (63%), neurologiczne (23%) i okulistyczne (14%). Aktywność choroby oceniona na wejściu wykazała 65% pacjentów z chorobą umiarkowaną, a 11% pacjentów – ciężką. Objawy skórne u 43% pacjentów oceniono na umiarkowane.

W I fazie badania pacjenci stosowali terapie dodatkowe w postaci: paracetamolu – 43%, NLPZ – 20%, kortykosteroidów – 14% (6% pacjentów leczonych kortykosteroidami wcześniej przyjmowało prednizon). W II fazie badania wszyscy pacjenci z grupy KAN i 94% z grupy PLC stosowało terapie równoczesne analogiczne do tych stosowanych w I fazie. Warto zauważyć też, że 20% pacjentów z grupy KAN przyjmowało antybiotyki (cefalosporynę, amoksycylinę), natomiast w grupie PLC żaden pacjent nie wymagał takiego leczenia.

Szczegółowy opis wszystkich wyselekcjonowanych przez analityków Agencji badań znajduje się w rozdziale 14.4. AK wnioskodawcy. Pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zostały opisane w rozdziale 6. AK wnioskodawcy.

#### 4.1.3.5. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

##### Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- „brak zidentyfikowania badań o najwyższym poziomie wiarygodności – randomizowanych badań klinicznych z grupą kontrolną w których oceniano by efektywność kliniczną anakinry w populacji pacjentów z okresowymi zespołami zależnymi od kriopiryny (...),
- średnia lub niska wiarygodność badań które zostały wykorzystane do przeprowadzenia porównania analizowanej technologii wnioskowanej (anakinry) i komparatora (kanakinumabu) w analizowanej populacji, brak możliwości oceny istotności statystycznej pomiędzy pacjentami leczonymi anakinrą i kanakinumabem,
- brak możliwości bezpośredniego lub pośredniego porównania anakinry z najlepszą dostępną opieką wspomagającą – ang. Best Supportive Care lub placebo (odszukane badania zazwyczaj nie posiadały grupy kontrolnej, pacjenci byli oceniani przed i po zastosowaniu leczenia), należy jednak zauważyć, że stworzenie grupy kontrolnej, która byłaby nieleczona lub leczona w niewystarczający sposób w sytuacji gdy skuteczna terapia jest możliwa (preparaty z grupy inhibitorów IL-1), w przebiegu tak poważnej choroby jaką są zespoły CAPS szczególnie wobec pacjentów pediatrycznych stwarza zastrzeżenia natury etycznej,
- brak możliwości przeprowadzenia meta-analizy wyników odnalezionych badań dla anakinry i kanakinumabu głównie ze względu na przedstawienie wyników w badaniach w różny sposób (odsetek pacjentów, różnica względem wartości początkowej, wartość mediany, wartość średniej, wyniki podane jedynie w formie graficznej lub opisowej - wynik raportowany jako poprawa lub jej brak), co uniemożliwiło ich agregację oraz różną definicję analizowanych punktów końcowych,
- w części badań wyniki zostały przedstawione jedynie w postaci opisowej lub graficznej, bez podania wartości liczbowych, co utrudnia ich interpretację i porównanie z wynikami innych badań,
- głównym punktem końcowym w analizowanych badaniach była ocena nasilenia aktywności choroby przeprowadzana przez pacjentów w ramach codziennego zapisu objawów klinicznych choroby, powyższy parametr oceniany był więc subiektywnie przez chorych, którzy wiedzieli jakiej terapii są poddani (badania nie były maskowane), co mogło wpływać na uzyskane wyniki, należy jednak zauważyć, że ustąpienie objawów klinicznych jest jednym z głównych celów terapii CAPS i z uwagi na konieczność długotrwałego leczenia (przez całe życie) nie może być oceniane przez lekarzy gdyż pacjenci nie muszą być hospitalizowani,
- w wielu badaniach pacjenci równocześnie przyjmowali preparaty z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych, kortykosteroidów, leków modyfikujących przebieg choroby oraz innych terapeutyków traktowanych obecnie przez wytyczne praktyki klinicznej jako leczenie dodatkowe/wspomagające przy zastosowaniu inhibitorów IL-1, które mogło mieć wpływ na uzyskane wyniki (...),
- niewielkie liczebności grup pacjentów analizowanych w badaniach włączonych do analizy klinicznej (...),
- duża część populacji włączonej do badań dotyczących anakinry pochodziła z Francji lub Włoch, ponadto uwzględniając początkową charakterystykę pacjentów można podejrzewać, że niektórzy pacjenci i wyniki ich leczenia uwzględnione zostały w kilku badaniach (...),
- w badaniach o wysokiej i średniej wiarygodności dotyczących oceny efektywności kanakinumabu nie analizowano populacji poniżej 2 lat, a więc części populacji wnioskowanej (wynika to jednak z faktu, że zgodnie z ChPL Ilaris kanakinumab nie jest wskazany w grupie dzieci poniżej 2. roku życia),
- reprezentatywność populacji, w której przeprowadzono (...) porównanie skuteczności stosowania anakinry i kanakinumabu oceniono średnio (obejmowała głównie chorych z zespołem Muckle-Wellsa oraz niewielką liczbę pacjentów z zespołem NOMID/CINCA, analizowani pacjenci byli w wieku co najmniej 3 lat, dodatkowo, można podejrzewać, że w 3 z 4 badań włączonych do porównania skuteczności anakinry i kanakinumabu opisano wyniki pochodzące od tych samych pacjentów),
- w badaniu Kuemmerle-Deschner 2013 AK2 (...) dotyczącym porównania anakinry i kanakinumabu nie podano ogólnej liczebności grup poddanych terapii obydwoima lekami oraz sposobu ich dawkowania jak również okresu leczenia i obserwacji; analizowano tylko punkty końcowe z zakresu oceny słuchu,
- w badaniu Kuemmerle-Deschner 2011 AK (...) dotyczącym porównania anakinry i kanakinumabu nie podano informacji dotyczących okresu leczenia i obserwacji,
- okres leczenia i obserwacji w badaniach dotyczących zastosowania kanakinumabu był stosunkowo krótki (zwykle około 2 lat), co nie pozwala wnioskować o wpływie na uszkodzenia wielonarządowe występujące w przebiegu CAPS (szczególnie u pacjentów z fenotypem MWS / NOMID/CINCA) oraz długotrwały profil bezpieczeństwa terapii,

- niewystraszająca liczba danych dotyczących wpływu analizowanych leków na powikłania narządowe towarzyszące zespołom CAPS o poważniejszym przebiegu we włączonych do analizy klinicznej badaniach,
- w części badań dotyczących zastosowania kanakinumabu dozwolone były odstępstwa od schematu dawkowania rekomendowanego w ChPL Ilaris: w badaniach: Sibley 2015, Imagawa 2013, Kuemmerle-Deschner 2015 K, Caorsi 2013 dozwolona była zmiana częstotliwości podań (zakres od 4 do 10 tygodni), w badaniach: Kuemmerle-Deschner 2013 AK1, Kuemmerle-Deschner 2015 AK, Kuemmerle-Deschner 2011 AK pacjenci, którzy nie uzyskali remisji choroby w 7-8 dni od podania leku otrzymywali kanakinumab w dawce 5-10 mg/kg masy ciała dożylnie, u dwóch pacjentów włączonych do badania Russo 2014 zastosowano dawkę wyższą od zalecanej – odpowiednio 8,3 i 8,7 mg/kg, w badaniu Kuemmerle-Deschner 2011 K dwóch pacjentów przyjęło dawkę kanakinumabu 10 mg/kg podanego dożylnie, zgodnie z decyzją badacza,
- w badaniu Neven 2010 jeden z pacjentów pediatrycznych (wiek: 4 miesiące) otrzymywał lek w dawce wyższej od dopuszczalnej (dawka maksymalna wynosi 8 mg/kg masy ciała/dobę, chory leczony był dawką 10 mg/kg masy ciała/dobę), dodatkowo, dwóch chorych było w wieku poniżej 8. miesięcy, a więc byli to pacjenci poniżej granicy wieku dla wnioskowanej w analizie klinicznej populacji,
- w badaniu Leslie 2006 początkowa dawka anakinry wynosząca 100 mg/dobę była stopniowo zmniejszana do dawki 20-50 mg/dobę u dorosłych chorych, pomimo dobrego profilu bezpieczeństwa terapii (...)

#### Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- badanie główne dla anakinry – 03-AR-0298 – charakteryzowało się trudną do ustalenia metodologią. Pierwotnie badanie to miało na celu zbadanie patofizjologii choroby, a w trakcie w wyniku stwierdzonej skuteczności anakinry, podlegało zmianom mającym na celu szersze jej zbadanie.
- dostępne dane sugerują, że badania Kuemmerle-Deschner 2013 AK1 oraz Kuemmerle-Deschner 2011 AK są *de facto* jednym badaniem, ponadto pacjenci w nich uczestniczący brali także udział w innych badaniach, m.in. Lachmann 2009. Ponadto, nie do końca wiadomo, ile osób dokładnie przyjęło kanakinumab, a ilu anakinrę, ponieważ dozwolone były zmiany terapii, nie wiadomo też, ilu z nich przyjęło kanakinumab w postaci wlewu dożylnego, co było dozwolone protokołem badania.

#### 4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Wnioskodawca odstąpił od agregacji, w tym metaanalizy wyników wyszukanych badań ze względu na ich znacząco heterogenność. Z podejściem tym zgadzają się analitycy Agencji.

## 4.2. Wyniki analizy jakości życia, skuteczności i bezpieczeństwa

Ze względu na fakt, że w przypadku wielu włączonych badań, głównie nad anakinrą, nie było możliwości jednoznacznego określenia ich metodologii, tj. rozstrzygnięcia o tym, czy badania te były czysto kliniczne czy obserwacyjne, nie wprowadzono podziału na badania dostarczające danych o efektywności klinicznej i praktycznej.

Tabela poniżej przedstawia skale/kwestionariusze wykorzystane do oceny jakości życia we włączonych opracowaniach.

Tabela 17. Charakterystyka skali/ kwestionariuszy wykorzystane do oceny jakości życia we włączonych opracowaniach

Nazwa skali/ kwestionariusza	Opis
<b>HAQ – Health Assessment Questionnaire</b>	Kwestionariusz ocenia wydolność fizyczną pacjenta, zaburzenia czynnościowe oraz jakość życia chorego poprzez 20 pytań dotyczących trudności w wykonywaniu ośmiu podstawowych czynności życia codziennego (ubieranie i mycie się, poranne wstawanie, jedzenie, chodzenie, higiena osobista, podnoszenie, chwytanie, czynności ruchowe). Odpowiedź mierze się w zakresie od 0 do 3, gdzie 0 oznacza wykonanie czynności bez problemu, 3 – niezdolność do wykonania czynności. Im większa punktacja, tym gorsza jakość życia.
<b>CHAQ – Childhood Health Assessment Questionnaire</b>	Wersja wcześniej opisywanego kwestionariusza HAQ przeznaczona dla dzieci. Zawiera dwa wskaźniki: dyskomfortu i niepełnosprawności. Wskaźnik niepełnosprawności składa się z 30 pytań zgrupowanych w 8 domen, w których przynajmniej jedno pytanie odnosi się wyłącznie do dzieci. Niepełnosprawność oceniana jest w dziedzinach: ubieranie, chodzenie, jedzenie, higiena, aktywność, chwytanie, zasięg i łapanie. Na każde pytanie są cztery warianty odpowiedzi punktowane od 0 do 3, wartościowane jak podano wcześniej. Wskaźnik jest wyliczony jako średnia z 8 najwyższych ocen z każdej kategorii. Dyskomfort ocenia się na podstawie nasilenia bólu, mierzonego na 100-mm skali VAS. W przypadku dzieci poniżej 8. roku życia kwestionariusz powinien wypełnić opiekun.



Nazwa skali/ kwestionariusza	Opis
<b>DLQI – Dermatology Life Quality Index</b>	Kwestionariusz zawiera 10 pytań dotyczących dyskomfortu/ograniczenia fizycznego i psychicznego spowodowanego występowaniem dolegliwości skórnych punktowanych od 0 do 3, gdzie 0 oznacza najlepszą jakość życia. Im większa punktacja, tym gorsza jakość życia. Maksymalna liczba punktów wynosi 30, wynik powyżej 10 pkt. świadczy o mocno obniżonej jakości życia.
<b>SF-36 – 36-item Short Form Health Survey</b>	Kwestionariusz składa się z 11 pytań zawierających 36 stwierdzeń, które pozwalają określić 8 elementów tj.: funkcjonowanie fizyczne, ograniczenia w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego, dolegliwości bólowe, ogólne poczucie zdrowia, vitalność, funkcjonowanie społeczne, ograniczenia w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych, poczucie zdrowia psychicznego. Wskaźnik jest sumą punktów oceny wszystkich 8 skal. Wynik mieści się w zakresie od 0 do 100, gdzie 0 oznacza najgorszą jakość życia, a 100 najlepszą. Im większa punktacja, tym lepsza jakość życia.
<b>CHQ-PF50 – 50-item Version of the Child Health Questionnaire – Parent Form</b>	Ocena jakości życia pacjentów pediatrycznych w oparciu o kwestionariusz oceniający jakość życia dzieci wypełniany przez ich rodziców. Kwestionariusz obejmuje 50 pytań, może być stosowany u dzieci od 5 do 18 roku życia. Pytania są pogrupowane w 15 kategorii (domen), takich jak: ogólne zdrowie dziecka, ocena zdrowia fizycznego i psychicznego dziecka, vitalności, odczuwanie bólu i dyskomfortu, relacje z rodziną i przyjaciółmi, odżywianie się, prace domowe, zainteresowania, nastrój, mobilność, sen i odpoczynek, środowisko, zdolność uczenia się. Każda domena ma inną skalę punktową. Zakres mieści się w punktacji od 0 do 50, gdzie 0 oznacza najgorszą jakość życia. Im większa punktacja, tym lepsza jakość życia.
<b>CHQ-PF28 – Child Health Questionnaire, Parent Form 28</b>	Skrócona wersja kwestionariusza CHQ-PF50 oceny jakości życia pacjentów pediatrycznych, w oparciu o kwestionariusz oceniający jakość życia dzieci wypełniany przez ich rodziców. Kwestionariusz obejmuje 28 pytań. Może być stosowany u dzieci od 5 do 17 roku życia. Każda domena ma inną skalę punktową, zakres od 0 do 28, gdzie 0 oznacza najgorszą jakość życia. Im większa punktacja, tym lepsza jakość życia.
<b>FACIT-F – Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue</b>	Kwestionariusz ocenia ogólny stan zdrowia ze szczególnym uwzględnieniem uczucia zmęczenia. Zawiera miarę subiektywnego wpływu zmęczenia na codzienne życie pacjenta. Składa się z 13 pytań, każde z nich oceniane jest od 0 do 4. Wynik mieści się w zakresie od 0 do 52. Im większa punktacja, tym gorsza jakość życia.

#### 4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Poniżej przedstawiono najistotniejsze, w opinii analityków Agencji, wyniki pozyskane z włączonych badań. Pozostałe wyniki, a także wyniki z innych badań o niższym poziomie wiarygodności w opinii analityków Agencji, znajdują się w AK wnioskodawcy (rozdziały od 4.2 do 7).

W ocenie istotności punktów końcowych analizowanych we włączonych badaniach oraz, w konsekwencji, w wyborze najważniejszych z nich z punktu widzenia pacjenta, analitycy Agencji kierowali się danymi literaturowymi na temat patomechanizmu choroby oraz jej przebiegu i uciążliwości poszczególnych zaburzeń. Opierali się także na opiniach ekspertów, do których zgłosili się z prośbą o stanowisko. Ich odpowiedzi przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 18. Opinie ekspertów, do których zgłosili się analitycy Agencji, na temat istotności punktów końcowych/parametrów choroby w ocenie efektywności leczenia pacjentów w rozważanych wskazaniach**

	Ocena efektywności leczenia pacjentów w rozważanych wskazaniach	
	punkty końcowe/parametry choroby, które powinny być najistotniejsze klinicznie	punkty końcowe/parametry choroby, które powinny być pomocnicze
<b>Dr n. med. Małgorzata Pac, KW w dziedzinie immunologii klinicznej, Instytut "Pomnik - Centrum Zdrowia Dziecka", Warszawa</b>		
<b>Wszyscy pacjenci</b>	„- redukcja lub całkowite ustąpienie epizodów stanów gorączkowych - poprawa lub całkowita normalizacja wykładników stanu zapalnego: OB, CRP, SAA ( surowiczy amyloid A)”	-
<b>Pacjenci z NOMID/CINCA</b>	„- zmniejszenie nasilenia lub całkowite ustąpienie objawów narządowych takich jak zmiany skórne, bóle mięśni i stawów, zapalenie stawów, bóle głowy, zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego (ból brzucha, biegunki), zapalenie spojówek, afty jamy ustnej - zahamowanie przewlekłego procesu autozapalnego w ośrodkowym układzie nerwowym i uchu wewnętrznym objawiające się postępującą utratą słuchu, objawami zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych i zaburzeniem rozwoju czy degradacją funkcji neurologicznych”	„w ocenie aktywności autozapalenia: kalprotektyna w surowicy, parametry morfologii krwi”
<b>Pacjenci z MWS</b>	„- zmniejszenie nasilenia lub całkowite ustąpienie objawów narządowych takich jak zmiany skórne, bóle mięśni i stawów, bóle głowy, zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego (ból brzucha, biegunki) - zahamowanie przewlekłego procesu autozapalnego w uchu wewnętrznym objawiającego się postępującą utratą słuchu”	„- w ocenie aktywności autozapalenia: białko i m kroalbuminuria w moczu, kreatynina w surowicy, kalprotektyna w surowicy, parametry morfologii krwi - ocena skali aktywności zespołu MWS - MWS Disease Activity Score (MWS-DAS)”
<b>Pacjenci z FCAS</b>	„- zmniejszenie nasilenia lub całkowite ustąpienie zmian	„w ocenie aktywności autozapalenia:

skórnych o charakterze pokrzywki”	kalprotektyna w surowicy, parametry morfologii krwi”
-----------------------------------	--

Z kolei Pani [REDAKTOWANE], [REDAKTOWANE] reprezentująca środowiska pacjenckie, na pytanie o objawy i konsekwencje choroby, które są najbardziej dotkliwe dla osoby cierpiącej na rozważane schorzenie, odpowiedziała: „Stany gorączkowe powodują wyniszczenie i trwale uszkodzenie narządów, a co za tym idzie dalsze leczenie kolejnych schorzeń. Życie całej rodziny jest niezwykle trudne, zwykle jeden z rodziców musi zrezygnować z pracy zarobkowej i zająć się dzieckiem.”

#### 4.2.1.1. Wyniki analizy jakości życia – badania nad anakinrą

##### Badanie główne – 03-AR-0298 – pacjenci z przeważającym udziałem NOMID/CINCA

W badaniu 03-AR-0298 jakość życia była drugorzędowym punktem końcowym. W celu jej oceny stosowano skalę **Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ)**, w której 0 oznacza brak problemów lub nie dotyczy, a 3 – brak możliwości wykonania czynności, zatem większa punktacja wskazuje na gorszy stan. Wyniki uzyskane w trakcie badania u 28 pacjentów przedstawia tabela poniżej.

Tabela 19. Średnie zmiany w CHAQ w porównaniu do wejścia do badania w bólu ogółem i ocenie ogólnej pacjenta/rodzica – badanie 03-AR-0298

Miesiąc	Ból ogółem				Ocena pacjenta/rodzica			
	Średnia zmiana względem wejścia do badania	SEM	95% CI	p vs wejście do badania	Średnia zmiana względem wejścia do badania	SEM	95% CI	p vs wejście do badania
3-6	-29,9	2,1	-34,1; -25,7	<0,0001	-26,8	2,0	-30,8; -22,9	<0,0001
12	-32,0	2,8	-37,6; -26,4	<0,0001	-29,8	2,7	-35,1; -24,5	<0,0001
36	-28,9	3,1	-35,0; -22,9	<0,0001	-30,7	2,9	-36,4; -25,0	<0,0001
60	-27,2	3,6	-34,3; -20,2	<0,0001	-28,1	3,4	-34,7; -21,4	<0,0001

W każdym czasie pomiaru – w 3-6, 12, 36 i 60 miesiącu badania – wykazano poprawę jakości życia pacjentów wg skali CHAQ względem wejścia do badania w bólu ogółem i w ocenie ogólnej pacjenta/rodzica na poziomie istotności statystycznej ( $p < 0,0001$ ). (EMA Kineret)

##### Badania dodatkowe – pacjenci z populacji mieszanych – CAPS ogółem

We włączonych badaniach nie oceniano jakości życia pacjentów.

##### Badania dodatkowe – pacjenci z populacji mieszanych – MWS i przeważający udział NOMID/CINCA

###### Lepore 2010

W celu oceny jakości życia wyniki uzyskane w rejestrze zestawiano z wynikami dla grupy kontrolnej złożonej z 3315 zdrowych dzieci (52,2% płci żeńskiej) ze średnią (SD) wieku 11,2 (3,8) lat z różnych krajów.

Na czas włączenia do rejestru, 19 pacjentów z CINCA i MWS w porównaniu do zdrowych kontroli wykazywało istotnie statystycznie niższe wartości zarówno w komponencie fizycznej (średnia, SD) (31,4, 10,8 dla CINCA; 46,7, 5,3 dla MWS;  $p < 0,01$  i  $p < 0,05$ , odpowiednio), jak i psychosocjalnej (41,8, SD, 8,7 dla CINCA; 41,1, SD 7,9 dla MWS;  $p < 0,01$ ) kwestionariusza **CHQ-PF50** (im większa punktacja, tym lepsza jakość życia).

Wyniki jakości życia ocenionej u 13 pediatrycznych pacjentów na ostatniej wizycie z zastosowaniem w/w kwestionariusza wskazują, że wprowadzenie leczenia ANA prowadziło do dużej i utrzymującej się poprawy w komponencie fizycznej (przed leczeniem: mediana: 38, SD: 11,8, po leczeniu: 52,2, 4,5;  $p < 0,001$ ) i w mniejszym stopniu w komponencie psychosocjalnej (przed leczeniem: 43,8, 8,2, po leczeniu: 47,8, 8,4;  $p < 0,05$ ). Co istotne, zaobserwowano prawie całkowitą normalizację w większości ze składkowych dotyczących aktywności fizycznej, natomiast korzystny wpływ leczenia ANA na domeny psychosocjalne był mniej widoczny, nawet jeśli osiągnięta została istotna poprawa w odbiorze choroby przez rodzinę (wpływ na czas poświęcany przez rodzica dziecku i aktywności rodzinne). (Lepore 2010)

##### Badania dodatkowe – pacjenci z NOMID/CINCA

We włączonym badaniu nie oceniano jakości życia pacjentów.

##### Badania dodatkowe – pacjenci z MWS

We włączonym badaniu nie oceniano jakości życia pacjentów.

## Badania dodatkowe – pacjenci z FCAS

### Ross 2008

Zaobserwowano istotną redukcję w punktacji DLQI w czasie leczenia ANA (średnia zmiana -16,75, 95% CI: -26,95; -6,51,  $p=0,004$ ), a następnie istotny wzrost po jej odstawieniu (średnia zmiana 20,88, 95% CI: 9,43; 31,32,  $p=0,0019$ ). (Ross 2008)

#### 4.2.1.2. Wyniki analizy jakości życia – badania nad kanakinumabem

### Badanie główne – Lachmann 2009 – populacja z przeważającym udziałem MWS

Szczegóły odnośnie wyników oceny jakości życia w badaniu przedstawia tabela poniżej.

Tabela 20. Wyniki jakości życia dla osób dorosłych, wartości są wyrażone jako średnie  $\pm$  SD, wartość  $p<0,05$  dla porównania jakości życia populacji z początku badania do jakości życia tej populacji z końca I fazy – badanie Lachmann 2009

Kwestionariusz	Populacja ogólna (USA)	N	Populacja początkowa	n	Koniec I fazy	Zmiana wzgl. początku badania	n	Koniec III fazy	Zmiana względem początku badania
FACIT-F	43,6	26	27,4 $\pm$ 13,0	24	40,6 $\pm$ 0,63	13,5	26	39,5 $\pm$ 14,7	12,2
SF-36 PCS	50,0	23	41,0 $\pm$ 9,6	20	51,0 $\pm$ 8,3	9,5	22	48,5 $\pm$ 12,6	8,2
SF-36 MCS	50,0	23	43,1 $\pm$ 12,3	20	47,3 $\pm$ 13,4	3,6	22	48,9 $\pm$ 12,4	6,3
HAQ	b.d.	26	0,41 $\pm$ 0,63	25	0,17 $\pm$ 0,40	-0,26	26	0,27 $\pm$ 0,45	-0,14

FACIT-F – funkcjonalna ocena terapii choroby przewlekłej – zmęczenie; SF-36 – kwestionariusz oceny jakości życia (ang. 36-item Short-Form Health Survey); PCS – ocena jakości życia w aspekcie fizycznym (ang. physical component summary); MCS – ocena jakości życia w aspekcie mentalnym (ang. mental component summary); HAQ – kwestionariusz oceny zdrowia

Na początku badania jakość życia pacjentów była znacznie obniżona w porównaniu z populacją ogólną USA. Leczenie KAN spowodowało, że pod koniec III fazy jakość życia wg FACIT-F, SF-36 PCS i SF-36 MCS zbliżyła się do jakości życia populacji ogólnej. W odniesieniu do wyników wg kwestionariusza HAQ doszło w nim do zmian wskazujących na zmniejszenie niepełnosprawności funkcjonalnej.

Jakość życia 5 pacjentów pediatrycznych oceniano za pomocą kwestionariusza CHQ-PF28: w aspekcie fizycznym wartość wejściowa wynosiła 43,4 (średnia), natomiast na końcu I fazy – 53,4, a pod koniec III fazy – 50,1. Średnia wartość CHQ-PF28 w aspekcie mentalnym wykazała niewielką poprawę z 54,3 na 56,1 pod koniec III fazy. (Kone-Paut 2011)

### Badania dodatkowe – pacjenci z populacji mieszanych – FCAS, MWS, NOMID/CINCA

We włączonych badaniach nie oceniano jakości życia pacjentów.

### Badania dodatkowe – pacjenci z NOMID/CINCA lub przeważającym udziałem NOMID/CINCA

We włączonych badaniach nie oceniano jakości życia pacjentów.

### Badania dodatkowe – populacja z przeważającym udziałem MWS

#### Russo 2014

Leczenie KAN spowodowało poprawę jakości życia pacjentów ocenianą za pomocą kwestionariusza CHAQ z mediany 0,375 (0-1,375) do 0,125 (0-2,375) po 8 tygodniach ( $p=0,58$ ), na ostatniej wizycie kontrolnej wartość mediany wynosiła 0 (0-1,5;  $p=0,13$ ). (Russo 2014)

#### 4.2.1.3. Wyniki analizy jakości życia – badania dodatkowe nad anakinrą i kanakinumabem

### Badania dodatkowe – pacjenci z populacji mieszanych – CAPS ogółem

We włączonych badaniach nie oceniano jakości życia pacjentów.

## Badania dodatkowe – pacjenci z populacji mieszanych – MWS i NOMID/CINCA

### Caorsi 2013

Jakość życia pacjentów leczonych KAN z zastosowaniem kwestionariusza CHQ-PF50 została oceniona na ostatniej wizycie kontrolnej badania i porównana z wartościami referencyjnymi grupy kontrolnej, którą stanowiły osoby zdrowe. Pacjenci, którzy przyjmowali KAN, wykazywali obniżenie ogólnego stanu zdrowia ( $p < 0,001$ ) oraz zdrowia fizycznego ( $p = 0,02$ ) w porównaniu do grupy kontrolnej.

U tych samych pacjentów porównano wyniki jakości życia zarejestrowane na ostatniej wizycie kontrolnej, gdy stosowany był KAN, z analogicznymi wynikami, gdy stosowana była ANA i **nie wykazano istotnej różnicy** we wpływie obu leków na jakość życia w aspekcie zdrowia fizycznego, natomiast **leczenie KAN w porównaniu do ANA powodowało znaczącą poprawę funkcjonowania psychospołecznego** ( $p = 0,03$ ). (Caorsi 2013)

### Badania dodatkowe – pacjenci z MWS

We włączonych badaniach nie oceniano jakości życia pacjentów.

#### 4.2.1.4. Wyniki analizy skuteczności – badania nad anakinrą

**Przedmiotem włączonych do analizy klinicznej badań nie była ocena przeżycia całkowitego pacjentów, tym samym brak jest dowodów na wpływ anakinry na ten parametr.**

### Badanie główne – 03-AR-0298 – pacjenci z przeważającym udziałem NOMID/CINCA

#### Pierwszorzędowe punkty końcowe

#### Zmiany w średniej DSSS w pop. ITT Diary

Zmiana w średniej DSSS po 3-6 miesiącach podawania ANA względem wartości wejściowych wyniosła -3,5 (95% CI: -3,7; -3,2) i była istotna statystycznie ( $p < 0,0001$ ). Powyższa odpowiedź była natychmiastowa – w ciągu pierwszych 3 dni leczenia średnia DSSS (SEM) spadła z wartości na wejściu 4,5 (0,6) do 0,8 (0,3). Spadek w średniej DSSS był utrzymany przez cały czas trwania badania (tj. na wszystkich wizytach kontrolnych) na poziomie 0,7 lub niższym i był istotny statystycznie (np. po 12, 36 i 60 miesiącach  $p < 0,0001$ ).

Ponadto, porównywalną poprawę w przedmiotowym zakresie odnotowano we wszystkich grupach wiekowych, obu płciach, u pacjentów z i bez mutacji CIAS1 oraz u pacjentów zdiagnozowanych w kierunku NOMID/CINCA oraz tych o fenotypach przejściowych MWS / NOMID/CINCA.

Szybki i stały spadek w punktacji DSSS względem wartości wejściowych uzyskano także w analizie każdego z indywidualnych kluczowych symptomów choroby za wyjątkiem wymiotów, które uzyskały bardzo małe wyniki na wejściu do badania. Zmiany te były istotne statystycznie po 3-6 miesiącach trwania badania ( $p < 0,0001$ ), a także na kolejnych wizytach kontrolnych, brak przy tym dokładnych danych o wartościach  $p$  dla wyników uzyskanych na tych wizytach.

Odnotowano także szybki i stały spadek w punktacji DSSS względem wartości wejściowych do miesiąca 60 dla dodatkowych symptomów choroby uwzględnionych w powyższym dzienniku – zmęczenia, zaczerwienienia oczu i problemów ze spaniem. W odniesieniu do innych, tj. słuchu, zauważono niewielką zmianę, która ustabilizowała się w 12 miesiącu. Ponad 50% pacjentów na wejściu do badania nie zgłaszało żadnych problemów ze słyszeniem i w tej grupie nie zauważono jego pogorszenia w czasie. Natomiast grupa z objawami utraty słuchu zareportowanymi na początku badania wykazała poprawę ze średniej 2,3 do 0,9 w 12 miesiącu. Widzenie, również oceniane w DSSS, w grupie nie zgłaszającej z nim problemów na początku badania (21 z 27) nie uległo pogorszeniu. Natomiast u pacjentów z utratą wzroku na wejściu do badania zauważono niewielki spadek tej utraty w samoocenie pacjenta ze średniej 2,1 na początku badania do 1,5 lub mniej na kolejnych wizytach kontrolnych. Nie wskazano, czy powyższe zmiany w słyszeniu i widzeniu wykazały poziom istotności statystycznej.

#### Zmiany w średniej DSSS w pop. Odstawienia

Obie grupy pop. Odstawienia – grupa odstawienia i grupa leczenia – miały podobne średnie DSSS w 3 miesiącu badania. Z 11 pacjentów z grupy odstawienia, 10 po zaprzestaniu podawania ANA wykazało kryteria nawrotu choroby, 1 pacjent niespełniający tych kryteriów miał jednak przez 6 dni pokrzywkę, przez 3 dni ból stawów i zapalenie spojówek oraz jeden epizod gorączki. Mediana czasu do nawrotu choroby wyniosła 5 dni (95% CI: 2,5; 6;0), najczęściej pacjenci doznawali pokrzywki i bólu głowy.

Szczegóły odnośnie efektów odstawienia leczenia w grupie odstawienia oraz efektów ciągłego leczenia w grupie leczenia w postaci zmian w średniej DSSS oraz porównania między grupami przedstawia tabela poniżej.

Tabela 21. Efekty odstawienia leczenia w grupie odstawienia oraz efekty ciągłego leczenia w grupie leczenia w postaci zmian w średniej DSSS oraz porównania między grupami w pop. Odstawienia – badanie 03-AR-0298

	Grupa	Średnie zmiany w ramach grupy			Różnice między grupami		
		Średnia zmiana (SEM)	95% CI	p	Średnia zmiana (SEM)	95% CI	p
Zmiany od początku do końca fazy odstawienia	Grupa odstawienia (n=11)	4,6 (0,4)	3,8; 5,4	<0,0001	4,5 (0,6)	3,3; 5,6	<0,0001
	Grupa leczenia (n=11)	0,1 (0,4)	-0,7; 0,9	0,7751			
Zmiany od początku fazy odstawienia do miesiąca 6	Grupa odstawienia (n=11)	-0,1 (0,4)	-0,9; 0,7	0,8609	0,0 (0,6)	-1,1; 1,2	0,9422
	Grupa leczenia (n=11)	-0,1 (0,4)	-0,9; 0,7	0,7814			

W wyniku zaprzestania podawania ANA w grupie odstawienia średnia DSSS istotnie statystycznie wzrosła względem wartości na wejściu do badania, w czasie gdy w grupie leczenia była raczej stabilna. Różnica między grupami w zakresie średniej zmiany DSSS względem wartości wejściowych była istotna statystycznie.

Po wdrożeniu leczenia w grupie odstawienia, w 6 miesiącu badania, czyli po 3 miesiącach od fazy odstawienia, obie grupy – odstawienia i leczenia – miały podobne średnie DSSS, nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie między obiema tymi grupami w zakresie średnich zmian DSSS względem wartości wejściowych.

### Markery procesu zapalnego – SAA, CRP i ESR w pop. ITT

Zmiana w poziomie SAA w 3-6 miesiącu badania względem wartości wejściowych była pierwszorzędnym punktem końcowym badania, zmiany w poziomach CRP i ESR były drugorzędowymi punktami końcowymi, jednak ze względu na fakt, że wszystkie wspólnie składają się na obraz procesu zapalnego, omówiono je poniżej łącznie.

Poziom SAA, CRP oraz ESR był podwyższony przed leczeniem ANA, po jego wdrożeniu uległ znacznemu zmniejszeniu – w przypadku SAA i hsCRP, odpowiednio, z mediany 149 mg/L do 31 mg/L i z mediany 51 mg/L do 9 mg/L w miesiącu 1, a następnie do 6 mg/L i 4 mg/L po 2 kolejnych miesiącach, po czym utrzymywał się na stałym poziomie, a w przypadku ESR z mediany 52 m/h do 13 mm/h w miesiącu 1, po czym zmieniał się tylko nieznacznie na kolejnych wizytach. Na niektórych wizytach zdarzały się pojedyncze przejściowe wzrosty omawianych wskaźników, co może sugerować pojedyncze nawroty choroby w czasie trwania leczenia z powodu np. infekcji lub stresu. Ogólnie, zmniejszenie w poziomach SAA, CRP oraz ESR na każdej z wizyt kontrolnych względem wartości wejściowych było istotne statystycznie ( $p < 0,0001$ ).

### Markery procesu zapalnego – SAA, CRP i ESR w grupie odstawienia pop. Odstawienia

Poziom SAA, CRP oraz ESR był podwyższony przed leczeniem ANA (mediana 162 mg/L, 50 mg/L oraz 69 mm/h, odpowiednio), po jego wdrożeniu uległ znacznemu zmniejszeniu (do mediany 7 mg/L, 4 mg/L oraz 24 mm/h, odpowiednio, przed fazą odstawienia). Pod koniec fazy odstawienia doszło do wzrostu powyższych wskaźników względem wartości przed odstawieniem (do mediany 310 mg/L, 72 mg/L oraz 69 mm/h, odpowiednio) i zmiany te były istotne statystycznie ( $p < 0,0001$ ), a po ponownym podaniu ANA do spadku w 6 miesiącu (do mediany 6 mg/L, 4 mg/L oraz 27 mm/h, odpowiednio) – pomiary wykazały wówczas brak różnic istotnych statystycznie między poziomami SAA, CRP i ESR po ponownym podaniu ANA a analogicznymi poziomami do czasu przed odstawieniem leczenia.

### Drugorzędowe punkty końcowe

#### Ocena CUN

Przed leczeniem ANA wszyscy pacjenci, oprócz 2, w pop. ITT z ocenialną oponą miękką miało obiektywne objawy aseptycznego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych w postaci zwiększonej komórkowości oraz podwyższonego ciśnienia wewnątrzczaszkowego. Pacjenci z normalnym obrazem opony miękkiej również wykazywali zajęcie CUN w postaci zmian w obrazie jej oraz przewodu ślimakowego w MR oraz tarczy zastoinowej. 3 pacjentów nie miało oceny opony miękkiej na wejściu do badania, a 4 miało ograniczone dane zebrane w czasie jego trwania.

#### Ciśnienie wewnątrzczaszkowe

Prawidłowa wartość ciśnienia wewnątrzczaszkowego określona została jako 200 mm lub mniej kolumny wody. Na wejściu do badania, średnia (SEM) wartość tego ciśnienia u 29 pacjentów wynosiła 239 (15) mm, po czym spadła do 212 (17) mm w miesiącu 3, a następnie do 183 (13) mm w miesiącu 36 i 179 (18) w miesiącu 60. Zmiana względem wartości wejściowych w miesiącu 3-6 wyniosła -52 mm (95% CI: -76; -28,  $p < 0,001$ ) oraz -83 mm (95% CI: -123; -43,  $p < 0,001$ ) w miesiącu 60.

### Komórkowość i chemia płynu mózgowo-rdzeniowego (CSF)

Prawidłowa wartość komórkowości CSF w odniesieniu do krwinek białych określona została jako  $\leq 5$  komórek/ $\mu\text{L}$ . Jej średnia (SEM) spadła z 27,9 (5,7) komórek/ $\mu\text{L}$  na wejściu do badania do 11,0 (2,8) komórek/ $\mu\text{L}$  w 3 miesiącu. W 12 miesiącu w porównaniu do 6 nastąpił jej wzrost z powodu jednego pacjenta, u którego stwierdzono wirusowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych z komórkowością białych krwinek w CSF na poziomie 335/ $\mu\text{L}$ . Średnia ta spadła następnie do 5,7 (1,0) komórek/ $\mu\text{L}$  w miesiącu 36 i dalej do 3,5 (0,6) komórek/ $\mu\text{L}$  w miesiącu 60.

Zmiana względem wartości wejściowych w miesiącu 3-6 wyniosła -20,6 komórek/ $\mu\text{L}$  (95% CI: -32,9; -8,3,  $p=0,0013$ ), -6,1 komórek/ $\mu\text{L}$  (95% CI: -19,6; 7,5,  $p=0,3748$ ) w miesiącu 12 i -27,7 komórek/ $\mu\text{L}$  (95% CI: -47,3; -8,2,  $p=0,0061$ ) w miesiącu 60.

Mierzono także całkowity poziom białek i albumin w CSF i spadły one w sposób podobny do białych krwinek. Poziom glukozy w CSF był stabilny w czasie.

### Komórkowość płynu mózgowo-rdzeniowego i ból głowy

Średnia (SEM) punktacji dotyczącej bólu głowy w DSSS wyniosła 0,9 (0,2) na wejściu do badania. Wraz z rozpoczęciem terapii spadła gwałtownie i pozostała istotnie zmniejszona przez cały czas trwania badania z wartością między 0,1 a 0,3 ( $p<0,0001$  dla wszystkich punktów pomiarowych w porównaniu do wartości wejściowych).

### MR mózgu

Powiększenie komór mózgu na wejściu do badania zostało stwierdzone u 10 z 23 pacjentów (43,5%), a 2 pacjentów miało przetokę, z kolei w 60 miesiącu badania powiększenie komór zaobserwowano u 7 z 17 pacjentów (41%). U jednego pacjenta z powiększeniem komór na wejściu do badania w 36 jego miesiącu doszło do ich zmniejszenia – pacjent ten stosował ANA od 0,8 roku życia. U żadnego pacjenta z normalną wielkością komór mózgu na początku badania nie zaobserwowano ich powiększenia w czasie trwania badania.

Zmiany obrazu opony miękkiej, które w większym stopniu niż powiększenie komór mózgu odzwierciedlają zapalenie CUN, było obecne u 10 z 25 pacjentów (40%) na wejściu do badania i u 1 z 19 (5%) w miesiącu 60. Ośmiu pacjentów ze zmianami na początku badania miało lepsze wyniki w 36 miesiącu, a 7 – w 60. U 1 pacjenta doszło do pogorszenia w 36 miesiącu, ale w późniejszym czasie osiągnięto normalizację i brak widocznych zmian w miesiącu 60. (EMA Kineret)

Publikacja Sibley 2012 opisująca wyniki 26 z 43 osób włączonych do badania wskazuje, że średnie IQ nie zmieniło się istotnie w porównaniu do stanu na wejściu do badania ani w 36, ani 60 miesiącu. (Sibley 2012)

### Przewód ślimakowy

Z 20 (87%) pacjentów z jakimkolwiek stopniem zmian w przewodzie ślimakowym w MR najłabszego ucha na wejściu do badania, 11 (z 20 – 58%) uzyskało normalizację w miesiącu 3, a 4 kolejnych pacjentów uzyskało poprawę o przynajmniej 1 stopień. W 36 miesiącu 10 z 20 pacjentów (50%) nie miało żadnych zmian w przewodzie ślimakowym w żadnym z uszu, a w 60 (lub w czasie ostatniego pomiaru w 42) – 9 z 19 (47%).

Z dzienników pacjentów wynika, że podgrupa z objawami zaburzonego słyszenia na wejściu do badania wykazała poprawę w samoocenie słuchu z 2,3 do 0,9 punktu w 12 miesiącu. W przełożeniu na pomiary obiektywne oznacza to niewielką poprawę w trakcie leczenia w przepływie powietrza dla najlepszego ucha w porównaniu do wejścia do badania.

Pacjenci w wieku 12 lat i więcej mieli większe upośledzenie słuchu niż pacjenci młodszy. Pacjenci starsi ogólnie wykazali stabilizację swojego stanu, pacjenci z normalnym słyszeniem lub niewielkim zaburzeniem w przepływie powietrza byli młodszy i nie doszło u nich do pogorszenia w trakcie trwania badania.

### Wzrok

W analizie uwzględniono 17 pacjentów z pełnymi danymi oftalmologicznymi ze wszystkich wizyt dla obu oczu, w odniesieniu do wszystkich dostępne były dane pozwalające ocenić zapalenie błony naczyniowej oka, obecność tarczy zastoinowej i ostrość widzenia, ale tylko u 5 przeprowadzono badanie pola widzenia.

Zapalenie błony naczyniowej oka było obecne na początku badania lub występowało wcześniej u 8 z w/w 17 pacjentów i w czasie trwania badania żaden z tych pacjentów nie doświadczył nowych zaburzeń wzroku. Jeden pacjent bez zapalenia błony naczyniowej oka w wywiadzie zgłosił dwa zdarzenia zareportowane jako niepożądane po 8 i 10 miesiącu leczenia, które następnie ustąpiły. Do 60 miesiąca nie zgłoszono innych zdarzeń związanych z zapaleniem błony naczyniowej oka w populacji badania.

Punktacja związana z oceną tarczy zastoinowej (gdzie 0 oznacza najlepszy stan, a 4 – najgorszy) polepszyła się znacząco w czasie badania w porównaniu do wartości na wejściu do badania – w 36 miesiącu do -0,88

(95% CI: -1.06; -0.70,  $p < 0.0001$ ) w lepszym oku i -1,05 (95% CI: -1,20; -0.89,  $p < 0.0001$ ) w gorszym oku. Poprawa była utrzymana do 60 miesięcy. (EMA Kineret)

Publikacja Sibley 2012 opisująca wyniki 26 z 43 osób wskazuje, że na początku badania zmniejszona ostrość widzenia w min. 1 oku obecna była u 8 pacjentów, a 5 oczu u 3 pacjentów było ślepych. Obwodowe zaburzenia widzenia występowały u 12 z 18 pacjentów zdolnych do wykonania testów, a 3 miało bardzo zmniejszone pole widzenia. Dziewięciu pacjentów miało atrofię nerwu ocznego, inne formy zaburzeń w obrębie oczu widoczne były u 15 pacjentów.

Ostrość widzenia oraz widzenie boczne poprawiło się lub ustabilizowało u większości pacjentów w ciągu 5 lat leczenia. Jeden pacjent doznał pogorszenia ostrości widzenia, a 2 – widzenia bocznego bez oznak zapalenia aparatu wzroku. Wszyscy ci 3 pacjenci mieli ostrą atrofię nerwu ocznego na początku badania. (Sibley 2012)

### Skóra

Trzydziestu pacjentów miało wykonane badania dermatologiczne na wejściu do badania. Średnia (SEM) procentowa powierzchni ich ciała zajęta przez pokrzywkę wyniosła 10,5 (2,3) % na wejściu i spadła do 3,6 (2,4) % w 3 miesiącu badania, a w 6 miesiącu i później wyniosła 0%.

W celu oceny koloru skóry na całej jej powierzchni stosowano skalę VAS (gdzie 0 oznacza skórę normalną, a 100 zaczerwioną najbardziej jak to możliwe). Średnia (SEM) VAS na wejściu do badania wyniosła 37,7 (4,5) i spadła do 7,6 (3,3) w miesiącu 3, a następnie do poniżej 1 w miesiącu 36.

Powyższe zmiany średniej powierzchni ciała zajętej pokrzywką oraz VAS dla koloru skóry w trakcie leczenia w 3-6, 12, 36 i 60 miesiącu w porównaniu do stanu na wejściu do badania były istotne statystycznie ( $p < 0,0001$ ).

### Stawy

Średnia (SEM) liczby opuchniętych stawów ( $n=28$  pacjentów) zmniejszyła się z poziomu na wejściu do badania 7,8 (1,9) do 0 w miesiącu 60, liczby stawów z bólem ( $n=?$ ) w czasie poruszania się z 5,2 (1,6) do 0,4 (0,2), a liczby stawów nieruchomych ( $n=27$ ) z 8,6 (1,9) do 0,6 (0,3). Spadek w liczbie zaatakowanych chorobą stawów był widoczny w ciągu pierwszych 12 miesięcy badania i utrzymał się na stabilnym poziomie do 60 miesięcy. Powyższe zmiany odnośnie średniej liczby opuchniętych stawów oraz liczby stawów nieruchomych w 3-6, 12, 36 i 60 miesiącu w porównaniu do stanu na wejściu do badania były istotne statystycznie ( $p < 0,0001$ ), brak danych o istotności statystycznej dla średniej liczby stawów z bólem w czasie poruszania się. (EMA Kineret)

### Kości

Publikacja Sibley 2012 opisująca wyniki 26 z 43 osób wskazuje, że przerost kości widoczny był u 10 pacjentów, niektórzy pacjenci mieli przykurcze stawów oraz nierówne długości kończyn. U 4 pacjentów z dostępnymi badaniami porównawczymi wykazano wzrost zmian kostnych w 3, 12 i 36 miesiącu ( $p < 0,05$  dla wszystkich punktów czasowych). U pacjentów ze zmianami w jednej kości jej wzrost podłużny był zaburzony w porównaniu do kości niezajętej procesem chorobowym, co prowadziło do nierówności kończyn. W czasie terapii ANA nie zaobserwowano nowych zmian kostnych.

### Wyniki dla pacjentów z i bez mutacji

Publikacja Sibley 2012 opisująca wyniki 26 z 43 osób wskazuje, że 21 pacjentów miało mutację genów, a 5 – nie. Nie zaobserwowano różnic w 36 i 60 miesiącu badania między pacjentami z i bez mutacji w odniesieniu do konieczności dostosowania dawki ANA, wyników leczenia w postaci poziomu CRP, SAA czy ESR, ogólnej oceny choroby, poziomu białych krwinek w CSF, ciśnienia wewnątrzczaszkowego czy oceny wzroku i słuchu. (Sibley 2012)

### Terapia wspóltwarzająca

Stosowanie leków z grupy DMARD utrzymywało się na w miarę stałym poziomie w czasie trwania badania – miało ono miejsce u 26,5 % (9 z 34) pacjentów na wejściu do badania i u 20% w miesiącu 60, w czasie gdy stosowanie acetazolamidu wzrosło z 8,8% pacjentów na początku do 53% w miesiącu 60 badania.

W odniesieniu do pacjentów, dla których dostępne były odpowiednie dane, na początku badania 13 stosowało terapię glukokortykosteroidami, a 15 nie. Żaden pacjent nie zaczął stosować tych leków w trakcie badania. Średnia (SEM) zużycia glikokortykosteroidów w przeliczeniu na ekwiwalent prednizonu wyniosła 0,76 (0,31) mg/kg na wejściu do badania i zaczęła szybko spadać w czasie pierwszych 3 miesięcy terapii. W 12 miesiącu 10 z w/w 13 pacjentów nadal stosowało sterydoterapię, ale w znacząco niższych dawkach, ponowny spadek w liczbie pacjentów przyjmujących omawiane leki i w wielkościach ich dawek nastąpił w 36 i 60 miesiącu. (EMA Kineret)

## Wzrost i waga

Publikacja Sibley 2012 opisująca wyniki 26 z 43 osób wskazuje, że pacjenci ze wzrostem poniżej 3-go percentyla na wejściu do badania wykazali największy przyrost tego wzrostu (w ujęciu percentylowym) w 36 i 60 miesiącu i były to zmiany istotne statystycznie ( $p=0,018$  oraz  $p=0,021$  vs wartości na wejściu do badania, odpowiednio). Zaobserwowano także wzrost wagi w 36 i 60 miesiącu i również były to zmiany istotne statystycznie ( $p<0,001$  w obu punktach pomiarowych vs wartości na wejściu do badania). (Sibley 2012)

## Badania dodatkowe – pacjenci z populacji mieszanych – CAPS ogółem

### Leslie 2006

**Odpowiedź na leczenie:** u wszystkich pacjentów obserwowano całkowite ustąpienie wysypki, gorączki, zapalenia spojówek i bólu stawów w przeciągu 12 godzin od podania leku (u 6 pacjentów – w ciągu 4 godzin). U niektórych pacjentów dawka leku była stopniowo obniżana do 50, 33, 25 i 20 mg/dobę co dwa miesiące z uwzględnieniem objawów klinicznych i pomiaru markerów ostrej fazy. Nawrót choroby obserwowano w okresie 36-48 godzin od czasowego zaprzestania terapii u 5 pacjentów. U 3 z 4 pacjentów, którzy w momencie rozpoczęcia terapii wykazywali amyloidozę, objawy zespołu nerczykowego ustąpiły w ciągu 8 do 33 miesięcy (w połączeniu ze zmniejszeniem się amyloidozy w scyntygrafii), natomiast u czwartego pacjenta po przeszczepie nerek (wykonanym 18 miesięcy przed leczeniem ANA) obserwowano brak amyloidu w scyntygrafii przeszczepu i prawidłową jego pracę podczas leczenia ANA, a także zmniejszenie złogów amyloidu w śledzionie.

**Poziom markerów zapalnych:** przed rozpoczęciem terapii mediana SAA wynosiła 99,5 mg/l (zakres: 24-282), a CRP 41 mg/l (zakres: 29-65). Ich poziom unormował się w przeciągu 1 tygodnia u wszystkich pacjentów (wartość mediany SAA i CRP: 5 mg/l i 2mg/l, odpowiednio). (Leslie 2006)

### Rossi-Semerano 2015

**Odpowiedź na leczenie:** u 15 (71,4%) pacjentów raportowano całkowitą ( $n=9$ ) lub częściową ( $n=6$ ) odpowiedź na leczenie. Jedenastu pacjentów przerwało leczenie ANA: 1 z powodu braku/utruty skuteczności leczenia, 1 – remisji choroby, 1 – AE, 8 pacjentów nie było zadowolonych z terapii ANA. Trzech pacjentów zmieniło terapię na KAN. (Rossi-Semerano 2015)

## Badania dodatkowe – pacjenci z populacji mieszanych – MWS i przeważający udział NOMID/CINCA

### Lepore 2010

**Odpowiedź na leczenie:** wszyscy pacjenci przyjmujący ANA ( $n=14$ ) raportowali natychmiastową odpowiedź na leczenie: wysypka, gorączka i artropatie ustępowały w ciągu kilku dni od rozpoczęcia podawania ANA, markery procesu zapalnego, w tym SAA, również ulegały stałej normalizacji. Znacznej poprawie uległy objawy ze strony układu nerwowego – częstotliwość występowania bólów głowy szybko spadła po rozpoczęciu leczenia ANA i bóle te nie występowały później, w trakcie całego okresu obserwacji. Tarcza zastoinowa kompletnie ustąpiła u 3 z 7 pacjentów na nią cierpiących, u 4 pozostałych, pomimo pewnej poprawy, pozostała w pewnym stopniu pomimo zwiększenia dawki ANA. Stopień upośledzenia umysłowego (jeśli występowało na początku badania) nie uległ zmianie, słuch nie polepszył się istotnie podczas leczenia (u jednego chorego wykazano niewielką poprawę). Nie wykazano poprawy w zakresie szybkości wzrastania u chorych, u których w momencie rozpoczęcia badania obserwowano zaburzenia wzrostu ( $n=4$ ). Leczenie ANA nie wpływało na dysplazję kości, natomiast zaobserwowano znaczącą kliniczną i radiologiczną poprawę u pacjenta cierpiącego na chrząstniaka po 2 latach terapii. U żadnego z chorych nie wystąpiły nowe objawy choroby podczas całego okresu leczenia. Nie wykazano również różnic w odpowiedzi na terapię ANA pomiędzy pacjentami z mutacją NALP-3 i bez niej.

*Rejestr dostarcza także wyniki dla 4 pacjentów, którzy nie zgodzili się na leczenie ANA. Większość z nich miała stabilną i długotrwałą chorobę z codzienną wysypką i nawracającym bólem stawów i głowy i różną odpowiedzią na stosowane NLPZ lub inne leki. Jeden pacjent rozwinął nerwowo-czuciową utratę słuchu, a 2 – dalsze pogorszenie słuchu w czasie obserwacji w rejestrze. Jeden pacjent doznał tarczy zastoinowej. Wszyscy, za wyjątkiem jednego pacjenta, mieli przewlekłe podwyższenie markerów procesu zapalnego, włączając SAA. (Lepore 2010)*

### Gattorno 2007

**Odpowiedź na leczenie:** po pierwszej dawce ANA wszyscy pacjenci raportowali istotne zmniejszenie nasilenia objawów choroby, z całkowitym ustąpieniem gorączki, wysypki pokrzywkowej i zapalenia stawów w ciągu pierwszego tygodnia leczenia. W czasie trwania leczenia ANA u wszystkich pacjentów całkowicie kontrolowane były symptomy procesu zapalnego i nastąpiła prawie całkowita poprawa stanu ogólnego. Jakkolwiek, nie wykazano znaczącej poprawy w zakresie oceny stanu wzroku i słuchu.

**Poziom markerów zapalnych:** w pierwszych tygodniach leczenia u większości pacjentów nastąpiła normalizacja markerów procesu zapalnego. (Gattorno 2007)



## Badania dodatkowe – pacjenci z NOMID/CINCA

### Neven 2010

**Odpowiedź na leczenie:** w starszej grupie wszyscy pacjenci wykazywali szybką odpowiedź kliniczną na terapię. W ciągu 24 godzin od rozpoczęcia leczenia (dawka 1 mg/kg/dobę) obserwowano całkowitą remisję wysypki, gorączki, bólu stawów i mięśni. Poprawa ta utrzymywała się w czasie, nawet przy niskich dawkach, z wyjątkiem jednego pacjenta, u którego stwierdzono nasilenie choroby z gorączką i wysypką rok po rozpoczęciu leczenia; remisję objawów klinicznych osiągnięto poprzez zwiększanie dawki ANA do 3 mg/kg. Obserwowana u 1 pacjenta na początku badania artropatia przerostowa nie uległa poprawie w trakcie leczenia. Porównanie zdjęć radiograficznych kolan między punktem początkowym (rozpoczęcie leczenia) a ostatnim punktem czasowym obserwacji wykazało powoli rosnącą przez okres 3 lat liczbę nieprawidłowości oraz zwiększający się rozmiar przynasad i nasad kości. W przypadku dwóch pacjentów z młodszej grupy objawy uległy poprawie po zastosowaniu ANA w dawce 1 mg/kg/dzień, ale odnotowano gwałtowny nawrót wysypki w przeciągu 6-8 godzin po wstrzyknięciu. W celu kontroli aktywności choroby, dawka została szybko zwiększona z 2 mg/kg/dzień w dwóch dobowych wstrzyknięciach do dawki wynoszącej 6 mg/kg/dzień u jednego pacjenta, oraz 10 mg/kg/dzień u drugiego.

**Poziom markerów zapalnych:** u wszystkich pacjentów ze starszej grupy poziomy wszystkich markerów zapalenia (m.in. CRP, SAA, ESR) bardzo szybko zmniejszył się po miesiącu od rozpoczęcia terapii. Dalsza obserwacja u 3 pacjentów wykazała korzyści zależne od dawki w zakresie poziomu CRP i SAA. Podobny trend obserwowano dla wyników OB. U dwóch pacjentów odnotowano znaczącą i utrzymującą się poprawę w zakresie markerów zapalenia po dostosowaniu dawki ANA.

**Objawy neurologiczne:** w starszej grupie pacjentów, po 6 miesiącach terapii ANA w dawce 1 mg/kg/dzień, bóle głowy całkowicie ustąpiły u 3 osób, a zmniejszenie ilości i intensywności bólu obserwowano u pozostałych 4. Badanie płynu mózgowo-rdzeniowego przeprowadzono u 6 pacjentów i u wszystkich odnotowano znaczny spadek liczby białych komórek krwi względem wartości bazowej ( $P=0,045$ ). Poziomy białek spadły nieznacznie. W przypadku 1 pacjenta stwierdzono całkowitą normalizację wszystkich parametrów związanych z badaniem płynu mózgowo-rdzeniowego. Tarcza zastoinowa unormowała się u 3 pacjentów, u 4 pozostałych uległa poprawie. Utrzymanie się bólów głowy związane było z utrzymywaniem się tarczy zastoinowej, co sugeruje korelację między tymi symptomami. U 5 pacjentów z utrzymującymi się bólami głowy i/lub tarczą zastoinową po roku leczenia, dawka ANA była zwiększana z 1 do 3 mg/kg/dobę w celu kontroli objawów związanych z CUN. Objawy ustąpiły z wyjątkiem okresowych bólów głowy u jednego pacjenta; parametry związane z badaniem płynu mózgowo-rdzeniowego unormowały się u 1 pacjenta, u 2 uległy poprawie, zaś u 2 pozostały niezmiennie. Ponowna ocena upośledzenia umysłowego w końcowym punkcie obserwacji wykazała brak poprawy. Obserwowane w punkcie początkowym u 4 pacjentów po wstrzyknięciu kontrastu wzmocnienie małych naczyń uległo poprawie, podobnie jak zaburzenia w obrębie istoty białej (odnotowane na początku badania u 2 spośród tych 4 pacjentów). Drażliwość manifestowana przez dwóch pacjentów z młodszej grupy raptownie uległa poprawie w trakcie leczenia. W czasie obserwacji nie wystąpiły przypadki tarczy zastoinowej, ponadto u każdego z nich odnotowano szybką poprawę w parametrach związanych z badaniem płynu mózgowo-rdzeniowego w ciągu 3 miesięcy, a po 12 miesiącach – całkowitą normalizację. U jednego z tych pacjentów stwierdzono łagodne opóźnienie w rozwoju. Z wyjątkiem 2 pacjentów ze starszej grupy u wszystkich stwierdzono znamienne poprawę w zakresie zawartości białka i komórkowości płynu mózgowo-rdzeniowego.

**Objawy neurosensoryczne:** na początku badania u 7/8 pacjentów ze starszej grupy raportowano utratę słuchu. Przeprowadzona audiografia u 2 spośród tych 7 pacjentów wykazała poprawę o 15 dB po 6 miesiącach od momentu rozpoczęcia leczenia ANA; obserwowana poprawa pozostała stabilna w czasie. W przypadku 4 pacjentów utrata słuchu utrzymała się nawet po zwiększeniu dawki leku. Ostrość widzenia pozostała niezmienna u wszystkich pacjentów. Zaburzenia pola widzenia obecne u 4 pacjentów na początku badania unormowały się, wraz z ustąpieniem tarczy zastoinowej. Nie raportowano zapalenia błony naczyniowej oka i brodawki nerkowej. W młodszej grupie nie obserwowano objawów neurosensorycznych, zarówno na początku badania, jak i w okresie obserwacji.

**Parametry wzrostu:** Parametry wzrostu mogły być ocenione jedynie u 5/8 pacjentów ze starszej grupy. Wartość mediany wzrostu zwiększyła się z 3 cm/rok (zakres 0,5-4,5) przed leczeniem do 7 cm/rok (zakres: 4-7,5) po 1 roku oraz do 7 cm/rok (2-8,5) po 2 latach terapii. Wszyscy pacjenci wykazywali podwyższony wskaźnik BMI. Ostatecznie, u 2 pacjentów stwierdzono nadwagę z BMI dwukrotnie przekraczającym SD. Jeden z pacjentów wykazywał opóźnioną dojrzałość płciową na początku badania, która szybko ustąpiła w ciągu 6 miesięcy leczenia. U 1 pacjentki po 3 miesiącach ustąpił także wtórny brak miesiączkowania. W przypadku młodszej grupy, jeden z pacjentów miał niski wzrost i BMI, które utrzymało się przez okres obserwacji, natomiast u drugiego wzrost uległ poprawie, a wskaźnik BMI się unormował.

**Amyloidoza:** W przypadku 2 pacjentów stwierdzono amyloidozę na początku badania. U 1 pacjenta ze starszej grupy wykazano nieprawidłowy wskaźnik filtracji, który nie uległ poprawie w przeciągu 38 miesięcy terapii ANA,

przy czym po 6 miesiącach odnotowano unormowanie stężenia SAA. Nie stwierdzono jednak białkomoczu. U kolejnego pacjenta z tej grupy, zdiagnozowany w punkcie wejścia białkomocz stopniowo ulegał poprawie z 8,5 gm/24 godz. do 1,5 gm/24 godz. w 6 miesiącu i do 0,45 gm/24 godz. w 1 roku terapii. Poziom SAA unormował się po 6, a albuminemia po 12 miesiącach leczenia. (Neven 2010)

### Caroli 2007

**Odpowiedź na leczenie:** Kilka dni po rozpoczęciu stosowania leku całkowicie ustąpiły gorączka i wysypka, zaobserwowano także poprawę innych objawów, np. obrzęku tarczy nerwu wzrokowego i bólu stawów. Do końca obserwacji wszyscy pacjenci nadal brali ANA i utrzymywała się u nich optymalna kontrola kliniczna choroby z normalnymi poziomami markerów procesu zapalnego.

**Poziom markerów zapalnych:** w czasie pierwszego miesiąca leczenie nastąpiła normalizacja poziom ESR i CRP. (Caroli 2007)

### Badania dodatkowe – pacjenci z MWS

#### Kuemmerle-Deschner 2011 A

**Odpowiedź na leczenie:** wszyscy pacjenci (n=12) osiągnęli pierwszorzędowny punkt końcowy – odpowiedź na leczenie w 2 tyg. badania. Dobra odpowiedź została stwierdzona u wszystkich pacjentów. Średnia wartość w skali DAS wyniosła 3,2, co daje istotną statystycznie poprawę w stosunku do średniej wartości wejściowej 12,8 (p=0,0005).

Wartości poszczególnych parametrów ocenianych w badaniu przedstawia tabela poniżej.

Tabela 22. Zestawienie wyników leczenia ANA – badanie Kuemmerle-Deschner 2011

Punkt końcowy	Okres badania			Wartość p	
	Wartość na początku badania	Po upływie 2 tygodni	Ostatnia wizyta	2 tygodnie vs wartość początkowa	ostatnia wizyta vs wartość początkowa
<b>N=12; n (%)</b>					
Objawy ogólnoustrojowe – gorączka	6 (50)	0 (0)	1 (8)	0,03	0,02
Ból głowy	10 (83)	2 (17)	1 (8)	0,008	0,0004
Objawy związane z okiem ogółem	12 (100)	1 (8)	4 (33)	<0,0001	0,008
Zapalenie spojówek	11 (92)	1 (8)	4 (33)	0,002	0,04
Zapalenie błony naczyniowej oka	2 (17)	0 (0)	1 (8)	>0,05	>0,05
Obrzęk tarczy nerwu wzrokowego (tarcza zastoinowa)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	NA	NA
Niedosłuch odbiorczy	10 (83)	10 (83)	9 (75)	>0,05	>0,05
Owrzodzenie jamy ustnej	10 (83)	1 (8)	1 (8)	0,004	0,004
Ból brzucha	6 (50)	3 (25)	1 (8)	>0,05	>0,05
Choroba nerek ogółem	9 (75)	4 (33)	3 (25)	>0,05	0,03
Białkomocz	7 (58)	4 (33)	2 (17)	>0,05	>0,05
Hematuria	2 (17)	0 (0)	0 (0)	>0,05	>0,05
Niewydolność nerek	1 (8)	1 (8)	1 (8)	>0,05	>0,05
Objawy mięśniowo-szkieletowe ogółem	12 (100)	0 (0)	3 (25)	<0,0001	0,004
Ból stawów	12 (100)	0 (0)	3 (25)	<0,0001	0,004
Zapalenie stawów	8 (67)	0 (0)	0 (0)	0,008	0,008
Ból mięśni	6 (50)	0 (0)	0 (0)	0,03	0,03
Objawy skórne ogółem	8 (67)	1 (8)	2 (17)	0,02	0,04
Wysypka rumieniowa	8 (67)	1 (8)	2 (17)	0,02	0,04
Wysypka indukowana zimnem	1 (8)	0 (0)	0 (0)	>0,05	>0,05
Powikłania – amyloidozą	2 (17)	1 (8)	1 (8)	ND	ND
Opóźnienie dojrzewania	1 (8)	1 (8)	0 (0)	ND	ND
<b>Średnia ± SD</b>					
Ocena nasilenia MWS w skali DAS	12,8 ± 2,2	3,2 ± 1,0	3,9 ± 3,2	0,0005	<0,0001
Całkowita ocena aktywności choroby dokonywana przez pacjenta przy użyciu 10-cm skali VAS	6,3 ± 2,0	2,8 ± 1,6	2,5 ± 0,8	0,0005	<0,0001
Ogólna ocena nastroju dokonywana przez pacjenta przy użyciu 3-pkt. skali Likerta	2,2 ± 0,5	1,8 ± 0,6	1,4 ± 0,5	0,03	0,0004
Całkowita ocena sprawności dokonywana	5,9 ± 2,1	8,2 ± 1,6	8,3 ± 1,2	>0,05	0,01

Punkt końcowy	Okres badania			Wartość p	
	Wartość na początku badania	Po upływie 2 tygodni	Ostatnia wizyta	2 tygodnie vs wartość początkowa	ostatnia wizyta vs wartość początkowa
przez pacjenta przy użyciu 10-cm skali VAS					
Całkowita ocena aktywności choroby dokonywana przez lekarza przy użyciu 10-cm skali VAS	7,3 ± 1,1	1,9 ± 1,3	1,9 ± 1,1	0,0005	<0,0001

**Poziom markerów zapalnych:** wartości markerów stanu zapalnego pozostawały na jednakowym poziomie do ostatniej wizyty kontrolnej. Poziom ESR był lekko podwyższony u kilku pacjentów, jednakże średnia wartość ESR pozostawała na jednakowym poziomie 13 mm/h. Wyniki dla CRP pozostawały w normie przez cały okres badania. (Kuemmerle-Deschner 2011 A)

## Badania dodatkowe – pacjenci z FCAS

### Hoffman 2004

Bazowa aktywność choroby była podobna wśród pacjentów z FCAS. Na wejściu do badania między pacjentami z FCAS a zdrowymi ochotnikami nie zauważono istotnych różnic w poziomie markerów procesu zapalnego (ESR, CRP i SAA, u jednego pacjenta z FCAS poziom SAA był znacznie podwyższony do 293 mg/l). Ani na wejściu do badania, ani w czasie ekspozycji na zimno nie było również istotnych różnic między tymi grupami w temperaturze ciała mierzonej w ustach i na skórze.

**Ekspozycja na zimno bez uprzedniego podania ANA:** u chorych z FCAS obserwowano wystąpienie łagodnej gorączki (po ok. 2 godziny od ekspozycji na zimno i osiągającej wartość maksymalną po 8 godzinach), a także wysypki i bólu stawów (o przebiegu w czasie podobnym do gorączki), łagodnego obrzęku dłoni i tkliwości pozostawowej (n=2) oraz ostrego, bolesnego zapalenia spojówek (n=1) (po ok. 8 godzinach od ekspozycji w obu przypadkach). Gorączka, wysypka, ból stawów oraz zapalenie spojówek przeszły całkowicie do następnego ranka. U zdrowych ochotników nie obserwowano w/w objawów (n=3).

**Ekspozycja na zimno po podaniu ANA (24h i 1h przed próbą):** pacjenci z FCAS po zażyciu leku przed ekspozycją (n=3) nie raportowali żadnych z w/w objawów po ekspozycji. Po przyjęciu pierwszej dawki ANA obserwowano występowanie jedynie typowej dla pacjentów z FCAS łagodnej wysypki w godzinach wieczornych. Podanie drugiej dawki leku całkowicie eliminowało te objawy na 24-48 godzin, po upływie tego czasu następował nawrót choroby (tj. objawów indukowanych zimnem oraz wysypki). Pacjenci raportowali również zmniejszenie uczucia zmęczenia i poprawę samopoczucia przez 48-72 godziny od zastosowania drugiej dawki ANA.

Publikacja źródłowa podaje także, że u pacjentów z FCAS nie było istotnych zmian w poziomie markerów procesu zapalnego po ekspozycji na zimno. (Hoffman 2004)

### Ross 2008

**Ocena nasilenia objawów choroby w Daily Diary:** wszyscy pacjenci raportowali ciężkie objawy podczas 2 tygodniowego okresu przed leczeniem ANA, wyjątek stanowił jeden 77-letni pacjent, u którego łagodne objawy trwały przez ostatnie 10 lat. Wszystkie odnotowane symptomy FCAS ustąpiły w ciągu 24h od pierwszego podania ANA i pacjenci pozostawali w remisji podczas całego 4-tygodniowego okresu leczenia. Objawy nawróciły w pełni w ciągu 36h od ostatniej dawki ANA u wszystkich pacjentów za wyjątkiem tego, który wcześniej nie raportował ciężkich objawów FCAS (opisany powyżej).

**Poziom markerów zapalnych:** wszystkie badane wskaźniki laboratoryjne były w normie w czasie trwania badania, za wyjątkiem CRP i SAA, których poziom był podwyższony zarówno przed, jak i o po 4-tygodniowym leczeniu ANA, natomiast normalny w jego trakcie. Zmniejszenie stężenia CRP podczas leczenia ANA było znaczące (średnia zmiana -14,38, 95% CI: -7,35; -21,42, p<0.0001), po czym w okresie odstawienia ANA następował znaczny wzrost w stężeniu tego czynnika (średnia zmiana 15,19, 95% CI: 4,88; 25,50, p=0,0013). Analogiczne wyniki uzyskano dla SAA.

**Ogólna ocena leczenia w wykonaniu pacjenta:** pod koniec badania, na pytanie, „jak skuteczne było leczenie”, wszyscy pacjenci odpowiedzieli, że było „całkowicie skuteczne”.

**Follow-up po zakończeniu badania:** wszyscy pacjenci po 8 tygodniach badania wyrazili chęć kontynuowania przyjmowania ANA, przy czym po 16 miesiącach 5 z nich regularnie przyjmowało lek, a 3 pozostali twierdzili, że chcieliby się leczyć regularnie, jednak nie mogli z powodu trudności w dostępie do ANA lub ze względów finansowych. Pacjenci przyjmujący lek różnili się między sobą w częstotliwości jego podawania z różnych powodów, włączając uzależnienie od przewidywanej ekspozycji na zimno oraz ograniczenia finansowe. Trzech pacjentów

raportowało bardzo łagodne reakcje w miejscu wstrzyknięcia, które ustąpiły po 3 miesiącach leczenia. Wszyscy pozostali bardzo zadowoleni z jego efektywności. (Ross 2008)

#### 4.2.1.5. Wyniki analizy skuteczności – badania nad kanakinumabem

Przedmiotem włączonych do analizy klinicznej badań nie była ocena przeżycia całkowitego pacjentów, tym samym brak jest dowodów na wpływ kanakinumabu na ten parametr. Ponadto, ocenę poziomu markerów procesu zapalnego przedstawiano tylko dla badań Lachmann 2009 oraz Kueemmerle-Deschner 2011 K ze względu na dużą liczebność ich populacji oraz wystarczającą wiarygodność.

#### Badanie główne – Lachmann 2009 – populacja z przeważającym udziałem MWS

##### I faza badania

##### Odsetek pacjentów z całkowitą odpowiedzią na leczenie

Trzydziestu czterech (97%) pacjentów (po pojedynczej dawce KAN) wykazało całkowitą odpowiedź na leczenie, która nastąpiła w 8 (n=25), 15 (n=8) i 29 (n=1) dniu badania.

Ustąpienie objawów związanych z CAPS następowało po ok. 24h od wystąpienia całkowitej odpowiedzi na leczenie. W 8 dniu od podania KAN lekarze ocenili, że u ponad 90% pacjentów ból stawów, mięśni, głowy/migrena i wysypka, a u ponad 80% pacjentów zapalenie spojówek i zmęczenie, były minimalne lub nie występowały. Całkowita odpowiedź utrzymywała się przez całą I fazę (ocena objawów jako nieobecne lub minimalne na końcu I fazy) u ponad 95% pacjentów z bólami stawów i mięśni, bólem głowy/migreną i wysypką, oraz u więcej niż 85% chorych cierpiących na zapalenie spojówek i zmęczenie/złe samopoczucie. W 8 dniu ponad 80% pacjentów oceniło poszczególne objawy na nieobecne lub minimalne. Jeden pacjent z częściową odpowiedzią otrzymywał niższe dawki leku do samodzielnego podania, w efekcie został wykluczony z badania.

##### II faza badania

##### Pierwszorządowy punkt końcowy – odsetek pacjentów z nawrotem lub zaostrzeniem przebiegu choroby

Pod koniec II fazy badania wszyscy pacjenci (n=15) z grupy KAN pozostawali w remisji, natomiast w grupie PLC 13 z 16 pacjentów (81%) doświadczyło nawrotu choroby już po pierwszym podaniu interwencji (p<0,001). W ich przypadku mediana czasu do nawrotu choroby wynosiła 100 dni począwszy od rozpoczęcia II fazy badania (i ok. 22 tyg. po początkowej dawce KAN w fazie I).

Przedmiotem analizy była także składowa pierwszorządowego punktu końcowego – oceny aktywności choroby: pod koniec fazy II badania wszyscy uczestnicy z grupy KAN zostali ocenieni przez lekarza jako pacjenci bez (n=8, 53%) lub z minimalną (n=7, 47%) aktywnością choroby. Natomiast u wszystkich pacjentów w grupie PLC po jego pierwszym podaniu choroba była wciąż aktywna na poziomie minimalnym (n=4, 25%), łagodnym (n=8, 50%) oraz umiarkowanym (n=4, 25%), wobec czego do końca fazy II w grupie PLC pozostało tylko 4 pacjentów, którzy mieli minimalną aktywność choroby, natomiast reszta została wprowadzona od razu w III fazę badania. Porównanie wszystkich pacjentów z grupy KAN i 4 pacjentów z minimalną aktywnością choroby z grupy PLC, którzy ukończyli II fazę badania, wykazało przewagę grupy KAN w zdolności redukcji aktywności choroby na poziomie istotności statystycznej (p<0,001). Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące zmian w aktywności choroby w ocenie lekarza, a także pacjenta, oraz nasilenia wysypki podczas trwania badania, przy czym wartości p dla oceny wysypki zostały wyliczone post-hoc.

Tabela 23. Wyniki oceny aktywności choroby przez lekarza i pacjenta oraz nasilenia wysypki – badanie Lachmann 2009

Zmienna	Wszyscy pacjenci rozpoczynający badanie – faza I (N = 35)	Początek I fazy		Początek II fazy		Koniec II fazy		Koniec III fazy
		KAN (N = 15)	PLC (N = 16)	KAN (N = 15)	PLC (N = 16)	KAN (N = 15)	PLC (N = 16)	KAN (N = 31)
<b>Ocena aktywności choroby przez lekarza</b>								
brak	0	0	0	9 (60)	8 (50)	8 (53)	0	20 (65)
minimalna	2 (6)	1 (7)	0	4 (27)	8 (50)	7 (47)	4 (25)	10 (32)
łagodna	7 (20)	2 (13)	5 (31)	2 (13)	0	0	8 (50)	1 (3)
umiarkowana	22 (63)	10 (67)	9 (56)	0	0	0	4 (25)	0
ciężka	4 (11)	2 (13)	2 (12)	0	0	0	0	0
p< 0,001*								
<b>Ocena aktywności choroby przez pacjenta</b>								
brak	4 (11)	2 (13)	2 (12)	9 (60)	8 (50)	6 (40)	0	17 (55)
minimalna	6 (17)	2 (13)	2 (12)	4 (27)	5 (31)	4 (27)	5 (31)	9 (29)

łagodna	8 (23)	4 (27)	3 (19)	0	2 (12)	1 (7)	4 (25)	1 (3)
umiarkowana	9 (26)	5 (33)	3 (19)	0	0	0	6 (38)	2 (6)
ciężka	4 (11)	2 (13)	2 (12)	1 (7)	0	4 (27)	0	1 (3)
brak danych	4 (11)	0	4 (25)	1 (7)	1 (6)	0	1 (6)	1 (3)
p< 0,28								
Wysypka n (%)								
brak	4 (11)	1 (7)	2 (12)	13 (87)	13 (81)	14 (93)	5 (31)	29 (94)
minimalna	6 (17)	3 (20)	3 (19)	2 (13)	3 (19)	1 (7)	3 (19)	2 (6)
łagodna	9 (26)	4 (27)	5 (31)	0	0	0	5 (31)	0
umiarkowana	15 (43)	7 (47)	5 (31)	0	0	0	3 (19)	0
ciężka	1 (3)	0	1 (6)	0	0	0	0	0
p< 0,001								

\* dla por. wszystkich pt. z gr. KAN i 4 pt. z minimalną aktywnością choroby z grupy PLC, którzy ukończyli II fazę badania

**Markery procesu zapalnego** – pod koniec II fazy w grupie KAN i PLC, odpowiednio, mediana CRP wyniosła 2,1 mg/l (0,2-15,1) i 24,4 mg/l (3,1-104,8) (p<0,001), a SAA 6,1 mg/l (0,0-38,9) i 43,4 mg/l (3,1-560,0) (p=0,002).

### III faza badania

**Kliniczna i biochemiczna odpowiedź na leczenie** – kliniczna i biochemiczna remisja CAPS utrzymała się u 28 z 29 pacjentów (97%), którzy ukończyli III fazę. Jeden pacjent miał nawrót choroby w ostatnim dniu (dzień 336), 62 dni po otrzymaniu ostatniej dawki KAN. W końcowej ocenie III fazy w sumie 30 z 31 pacjentów (97%), którzy do niej weszli, według oceny lekarzy nie miała lub miała minimalną, a 1 pacjent miał łagodną aktywność choroby. Brak wysypki odnotowano u 29 z 31 pacjentów (94%), a minimalną u 2. Brak lub minimalne objawy choroby wystąpiły u 26 z 31 pacjentów (84%), łagodne u 1, umiarkowane u 2, a ciężkie u 1 pacjenta, który miał również fibromialgię. (Lachmann 2009)

### Badania dodatkowe – pacjenci z populacji mieszanych – FCAS, MWS, NOMID/CINCA

#### Kuemmerle-Deschner 2011 K

**Odpowiedź na leczenie:** w grupie 109 pacjentów wcześniej nieleczonych, 85 (78%) wykazało całkowitą odpowiedź na leczenie: 79 (78%) w 8 dniu i 5 (22%) w pomiędzy 10-21 dniem leczenia, 23 (21,1%) pacjentów wykazało odpowiedź częściową, u 2 pacjentów – brak danych. Wśród 141 ocenionych pacjentów w remisji pozostawało 127 (90%), a co najmniej jeden nawrót choroby wystąpił u 14 (10%) chorych.

Tabela poniżej przedstawia wyniki oceny aktywności choroby oraz nasilenia wysypki u pacjentów uczestniczących w badaniu.

Tabela 24. Wyniki oceny aktywności choroby oraz nasilenia wysypki – badanie Kuemmerle-Deschner 2011 K

Zmienna	Wszyscy pacjenci		Uprzednio nieleczeni		Pacjenci pediatryczni		Uprzednio nieleczeni pacjenci pediatryczni	
	Początek bad. (N=166)	8 tydzień (n=163)	Początek (N = 108)	8 dzień (N = 109)	Początek (N = 47)	8 tydzień (N = 47)	początek (N = 38)	8 dzień (N = 38)
Aktywność choroby n (%)								
brak	34 (20,6)	76 (46,6)	14 (13,0)	55 (50,5)	6 (12,8)	26 (56,5)	3 (7,9)	20 (52,6)
minimalna	38 (23,0)	53 (32,5)	22 (20,4)	39 (35,8)	10 (21,3)	10 (21,7)	9 (23,7)	12 (31,6)
łagodna	47 (28,5)	28 (17,2)	32 (29,6)	12 (11,0)	17 (36,2)	9 (19,6)	13 (34,2)	5 (13,2)
umiarkowana	40 (24,2)	6 (3,7)	35 (32,4)	2 (1,8)	12 (25,5)	1 (2,2)	12 (31,6)	1 (2,6)
ciężka	6 (3,6)	0	5 (4,6)	1 (0,9)	2 (4,3)	0	1 (2,6)	0
Wysypka (%)								
brak	78 (47,0)	127 (77,9)	30 (27,5)	89 (81,7)	16 (34,0)	38 (82,6)	8 (21,1)	34 (89,5)
minimalna	23 (13,9)	28 (17,2)	18 (16,5)	14 (12,8)	7 (14,9)	5 (10,9)	6 (15,8)	2 (5,3)
łagodna	25 (15,1)	7 (4,3)	21 (19,3)	5 (4,6)	9 (19,1)	2 (4,3)	9 (23,7)	2 (5,3)
umiarkowana	31 (18,7)	0	31 (28,4)	1 (0,9)	12 (25,5)	0	12 (31,6)	0
ciężka	9 (5,4)	1 (0,6)	9 (8,3)	0	3 (6,4)	1 (2,2)	3 (7,9)	0

**Poziom markerów zapalnych:** w 8 tygodniu badania u 109 pacjentów uprzednio nieleczonych mediany CRP i SAA wynosiły 2,45 mg/l (0,2-147,9) i 4,6 mg/l (0-636,0), odpowiednio, w porównaniu do wartości wejściowej 19,6mg/l (0,4- 257,6) dla CRP i 35,6 mg/l (0-2010) dla SAA. U pacjentów wcześniej leczonych inhibitorami IL-1

w ramach innych badań poziom CRP i SAA utrzymywał się w normie przez 2 lata trwania badania. (Kuemmerle-Deschner 2011 K)

### Kuemmerle-Deschner 2015 K

**Odpowiedź na leczenie:** całkowita odpowiedź na leczenie była raportowana w przypadku 49 pacjentów (72%) podczas ostatniej wizyty obserwacyjnej – wykazało ją 20/27 dzieci (74%) i 29/41 dorosłych (71%). Pacjenci z łagodnymi i umiarkowanymi postaciami CAPS osiągnęli ją częściej (76% i 85%, odpowiednio) niż pacjenci z ciężkimi postaciami (14%). Mediana czasu do jej wystąpienia wynosiła 6,0 miesięcy (zakres: 0,5-41,0 miesięcy), nieco dłuższa u pacjentów pediatrycznych (6,8 miesięcy) w porównaniu z osobami dorosłymi (5,8 miesięcy). Całkowitej odpowiedzi na leczenie nie wykazało 19 pacjentów (28%), w tym 7 dzieci i 12 dorosłych.

Większość pacjentów, którzy nie osiągnęli odpowiedzi całkowitej, spełniło kryteria odpowiedzi częściowej (15/19, 79%), w tym 2/3 pacjentów z łagodną, 9/10 z umiarkowaną i 4/6 z ciężką postacią fenotypu CAPS. Czterech pacjentów (6%) wykazało brak odpowiedzi na leczenie (2 osoby dorosłe i 2 dzieci). W przypadku pacjentów pediatrycznych odpowiedź nie nastąpiła pomimo zwiększenia dawki. Wyniki badania w rozdziale na poszczególne fenotypy przedstawia tabela poniżej.

Tabela 25. Wyniki oceny odpowiedzi na leczenie w rozdziale na poszczególne fenotypy – badanie Kuemmerle-Deschner 2015

	Dawka	Liczba pacjentów	Całkowita odpowiedź na leczenie (n,%)	Częściowa odpowiedź na leczenie (n,%)	Brak odpowiedzi (n,%)
<b>CAPS ogółem</b>	Każda dawka	68	49 (72)	15 (22)	4 (6)
<b>FCAS n=1</b>	Każda dawka	1	1 (100)	0	0
	1	1	1 (100)	0	0
<b>FCAS/MWS n=19</b>	Każda dawka	19	16 (84)	2 (11)	1 (5)
	1	7	6 (86)	0	1 (14)
	2	11	9 (82)	2 (18)	0
	Powyżej 4	1	1 (100)	0	0
<b>MWS n=41</b>	Każda dawka	41	31 (76)	9 (22)	1 (2)
	1	34	25 (74)	8 (24)	1 (3)
	2	4	3 (75)	1 (25)	0
	4	1	1 (100)	0	0
	Powyżej 4	2	2 (100)	0	0
<b>MWS / NOMID/CINCA n=4</b>	Każda dawka	4	1 (25)	2 (50)	1 (25)
	1	1	1 (50)	0	0
	2	3	0	2 (67)	1 (33)
<b>NOMID/CINCA n=3</b>	Każda dawka	3	0	2 (67)	1 (33)
	1	1	0	1 (100)	0
	2	1	0	0	1
	4	1	0	1 (100)	0

### Badania dodatkowe – pacjenci z NOMID/CINCA lub przeważającym udziałem NOMID/CINCA

#### Imagawa 2013

**Odpowiedź na leczenie:** odsetek pacjentów z całkowitą odpowiedzią na leczenie wyniósł 18 (94,7%), w tym: 15 pacjentów w 15, 2 w 29, a 1 w 148 dniu (kliniczna remisja u tego pacjenta nastąpiła w 29 dniu leczenia, jednak podwyższone markery procesu zapalnego utrzymywały się do 148 dnia); 1 pacjent nie wykazał całkowitej remisji, ale poziom markerów CRP, SAA wykazały znaczny spadek w porównaniu do wartości wejściowych w 24 tygodniu.

W 24 tyg. 14/18 pacjentów (77,8%) pozostawało w remisji, bez nawrotu. U 3 pacjentów z NOMID/CINCA i 1 z MWS wystąpił nawrót choroby w 24 tygodniu. Wszyscy pacjenci, którzy odpowiedzieli wcześniej na leczenie ANA, uzyskali odpowiedź w leczeniu KAN.

W obrębie CUN z 12 pacjentów chorujących na NOMID/CINCA remisję osiągnęło 4 (33,3%) w 8, a 5 (41,7%) w ostatnim dniu badania. Dziewięciu na 12 pacjentów NOMID/CINCA pozostało w remisji w 24 tygodniu leczenia. Nawrót w obrębie CUN pojawił się w przypadku 2 pacjentów (16,7%) w 57 oraz u 1 pacjenta (9,1%) w 113 dniu.

Ocena płynu mózgowo-rdzeniowego została wykonana u 6 pacjentów i wykazała poziom białych krwinek w normie lub nieznacznie podwyższony. U tych pacjentów odnotowano także podwyższone poziomy CRP i SAA. (Imagawa 2013)

### Sibley 2015

**Odpowiedź na leczenie:** wszyscy pacjenci wykazali poprawę stanu ogólnego w stosunku do wartości wejściowych, 4 pacjentów spełniło kryteria remisji objawów zapalnych w 6 miesiącu leczenia. Żaden pacjent nie osiągnął zdefiniowanej w badaniu remisji w obrębie CUN, u 5 występowały bóle głowy, 1 pacjent mimo normalnego poziomu leukocytów w płynie mózgowo-rdzeniowym cierpiał na uporczywe bóle głowy i ostatecznie żaden pacjent w pełni nie osiągnął zdefiniowanego pierwszorzędowego punktu końcowego. Pomimo to poddano ocenę otrzymane wyniki: na 142 wizyt kontrolnych całkowita remisja występowała w 10,3% tych wizyt (zakres 0-25%), natomiast remisja objawów zapalnych w 70,7% wizyt (zakres 14,8-93,3%).

Z powodu braku remisji w obrębie CUN wydłużono badanie (mediana wynosiła 615 dni (zakres: 232-749)) oraz zwiększono dawki KAN. Po 12 miesiącach leczenia w remisji objawów zapalnych pozostawało 4 pacjentów, 1 pacjent osiągnął remisję w obrębie CUN. Po 18 miesiącach w remisji objawów zapalnych pozostawało 3 pacjentów i 1 pacjent w remisji CUN. Dwóch pacjentów poddano ocenie po 24 miesiącach, pozostawali oni w remisji objawów zapalnych i nie osiągnęli remisji w obrębie CUN.

W 6 miesiącu leczenia wszyscy pacjenci odnotowali zmniejszenie bólu w skali VAS, a 5 pacjentów w skali Daily Diary w porównaniu do stanu wyjściowego. Podobne wyniki zostały odnotowane w przedłużonej fazie badania we wszystkich ocenianych punktach czasowych.

Poziom słuchu (skala 4F- PTA) był stabilny u wszystkich pacjentów. W fazie przedłużonej u 1 pacjenta odnotowano pogorszenie słuchu w jednym uchu. Wzrok pacjentów nie zmieniał się w trakcie badania.

Początkowo 2 pacjentów wykazywało aseptyczne zapalenie opon mózgowych, średnia liczba leukocytów w płynie mózgowo-rdzeniowym wynosiła 10,3 (12,4). W 6 miesiącu leczenia poziom ten wzrósł do średniej 37,2 (28,9), a aseptyczne zapalenie opon mózgowych występowało u 5 pacjentów. Ból głowy (oceniany w ramach pierwszorzędowego pkt. końcowego) utrzymujący się u 5 pacjentów przez 6 miesięcy trwania badania zmniejszył swoje nasilenie. Stan opon miękkich mózgu w obrazie MR uległ pogorszeniu u 3 pacjentów, u 1 wykazano nieznaczna poprawę, 2 pacjentów nie wykazało zmian. (Sibley 2015)

### Badania dodatkowe – populacja z przeważającym udziałem MWS

#### Russo 2014

**Odpowiedź na leczenie:** dziewięciu pacjentów z DAS>0 wykazało poprawę w tej skali 2 miesiące po podaniu pierwszej dawki KAN i poprawa ta utrzymywała się przez 12 miesięcy badania i do ostatniej wizyty kontrolnej (mediana 21 miesięcy (zakres: 12-31). Minimalną aktywność choroby osiągnęło 3 pacjentów (30%) w czasie do 8 tygodni od pierwszej dawki i 6 pacjentów (60%) w średnim czasie 6 miesięcy (zakres od 2-21). U jednego pacjenta z CINCA wystąpiły 2 nawroty w 8 i 16 tygodniu po rozpoczęciu leczenia KAN. Szczegółowe wyniki dotyczące zmian w aktywności choroby (wyrażone w skali DAS i PGA) przedstawia tabela poniżej.

Tabela 26. Wyniki zmian w aktywności choroby wyrażone w skali DAS i PGA – badanie Russo 2014

Zmienna	Wartość początkowa (n=10)	2 miesiąc (n=10)	4 miesiąc (n=10)	6 miesiąc (n=10)	12 miesiąc (n=10)	Ostatnia wizyta mediana 21 miesięcy (zakres12-31) (n=10)
	<b>Mediana (zakres)</b>					
DAS*	7 (0-10)	3 (0-10)	1(0-11)	1 0-7	1 (05)	1 (0-5)
	p=0,03^			p=0,01^		p=0,01^
PGA**	1 (0-2)	1 (0-1)	1 0-1	1 0-1	1 (0-1)	1 (0-1)

\*Zakres DAS: 0-20, im wyższy wyn k tym poważniejsza aktywność choroby \*\*PGA (ang. physician's global assessment) – 3 stopniowa skala oceny choroby uogólnionej przeprowadzona przez lekarza, gdzie 0= brak aktywności choroby, 1= łagodna do umiarkowana 2= ciężka; ^ wartość p dla porównania między wartością początkową a 2,12 mies. i ostatnią wizytą.

#### 4.2.1.6. Wyniki analizy skuteczności – badania dodatkowe nad anakinrą i kanakinumabem

### Badania dodatkowe – pacjenci z populacji mieszanych – CAPS ogółem

#### Haar 2013

**Odpowiedź na leczenie:** terapię za pomocą ANA stosowało 61 chorych, z których całkowitą odpowiedź wykazano u 39 (64%) chorych, a częściową odpowiedź u 21 (34%). KAN powodował całkowitą remisję objawów u 39 chorych (75%) i częściową u 13 (25%) chorych. Stosowanie NLPZ jako dodatkową terapię na żądanie

przynosiło znaczące korzyści u 19/24, a kortykosteroidów – u 25/36 pacjentów, jednak u większości z nich stosowanie tych leków nie powodowało całkowitego ustąpienia objawów. *U 8 pacjentów raportowano całkowitą/częściową odpowiedź na leczenie po zastosowaniu NLPZ i kortykosteroidów jako jedyne leczenie.* (Haar 2013)

### Houx 2015

**Odpowiedź na leczenie:** na 29 osób stosujących ANA pod koniec okresu obserwacji, 10 (34%) wykazało częściową, a 19 (66%) całkowitą odpowiedź na leczenie w obrębie stawów. W odniesieniu do 64 pacjentów stosujących KAN pod koniec okresu obserwacji, częściowa odpowiedź na leczenie w obrębie stawów uzyskana była u 15 (23%), a całkowita u 49 (77%) pacjentów. *Wśród 31 pacjentów z uporczywymi objawami, którzy nie otrzymali terapii antagonistami IL-1, 26 (84%) raportowało bóle stawów.* (Houx 2015)

### Badania dodatkowe – pacjenci z populacji mieszanych – MWS i NOMID/CINCA

#### Caorsi 2013

**Odpowiedź na leczenie:** przed rozpoczęciem leczenia KAN pacjenci z MWS lub MWS / NOMID/CINCA pozostawali w całkowitej (n=4) lub częściowej (n=2) remisji objawów. U pacjentów z CINCA uprzednio uzyskano całkowitą (n=1) lub częściową odpowiedź na leczenie (n=5), brak odpowiedzi odnotowano u 1 pacjenta.

W badaniu zestawiono wyniki 13 pacjentów leczonych KAN z wynikami 12 tych samych pacjentów leczonych wcześniej ANA. Początkowy zakres dawek KAN wynosił od 2 do 6 mg/kg, podawanych co 8 tygodni s.c., końcowy zakres dawek od 2 do 5,9 mg/kg co 4 do 10 tygodni. Końcowy zakres dawek ANA wynosił od 0,66 do 2 mg/kg na dobę (20 do 100 mg/dobę). W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 27. Zestawienie wyników leczenia ANA i KAN – badania Caorsi 2013

Diagnoza CAPS	Anakinra, ostatnia wizyta kontrolna					Kanakinumab, ostatnia wizyta kontrolna				
	Dawka mg (mg/kg) /częstotliwość	CRP mg/dl	SAA mg/l	Ocena nasilenia choroby przez badacza	Odpowiedź na leczenie	Dawka mg (mg/kg) /częstotliwość	CRP mg/dl	SAA mg/l	Ocena nasilenia choroby przez badacza	Odpowiedź na leczenie
NOMID/CINCA	75 (1,30) /dobę	0,61	25,0	brak	częściowa	300 (4,30) /5 tyg.	1,17	29,9	łagodna	częściowa
NOMID/CINCA	75 (2,00) /dobę	neg.	18,0	brak	częściowa	150 (4,00) /6 tyg.	1,18	Nd.	umiarkowana	brak
NOMID/CINCA	100 (1,80) /dobę	0,47	7,50	brak	częściowa	300 (5,90) /6 tyg.	2,67	18,1	brak	częściowa
NOMID/CINCA	100 (2,00) /dobę	neg.	neg.	min	całkowita	150 (2,80) /6 tyg.	neg.	neg.	brak	całkowita
MWS / NOMID/CINCA	55 (2,00) /dobę	neg.	neg.	min	całkowita	78 (2,00) /8 tyg.	neg.	neg.	brak	całkowita
MWS	100 (1,16) /dobę	0,63	neg.	łagodna	częściowa	300 (3,75) /7 tyg.	0,57	6,5	brak	częściowa
NOMID/CINCA	100 (1,30) /dobę	0,73	neg.	brak	częściowa	300 (3,70) /4 tyg.	1,20	64,0	łagodna	częściowa
MWS	Nd.					150 (2,30) /6 tyg.	neg.	neg.	brak	całkowita
MWS / NOMID/CINCA	50 (1,00) /dobę	neg.	neg.	brak	całkowita	150 (2,40) /8 tyg.	neg.	neg.	brak	całkowita
MWS	20 (0,66) /dobę	neg.	Neg.	brak	całkowita	100 (2,00) /8 tyg.	neg.	neg.	brak	całkowita
NOMID/CINCA	23 (1,00) /dobę	neg.	13,2	łagodna	częściowa	60 (2,00) /7 tyg.	neg.	neg.	brak	całkowita
NOMID/CINCA	55 (1,00) /dobę	neg.	neg.	brak	całkowita	150 (2,00) /8 tyg.	neg.	neg.	brak	całkowita
MWS / NOMID/CINCA	38 (1,00) /dobę	neg.	neg.	brak	całkowita	78 (2,00) /10 tyg.	neg.	neg.	brak	całkowita



Sześciu z siedmiu pacjentów z NOMID/CINCA wymagało modyfikacji w dawkowaniu KAN z powodu podwyższonego CRP oraz występowania łagodnych objawów klinicznych. U jednego pacjenta z NOMID/CINCA aktywność choroby utrzymywała się pomimo zwiększania dawek oraz częstotliwości podań KAN, ze względu na preferencje rodziców pacjenta zaprzestano leczenia KAN i rozpoczęto leczenie ANA, które doprowadziło do pełnej kontroli objawów klinicznych i parametrów stanu zapalnego. Tylko jeden pacjent z MWS nie osiągnął całkowitej odpowiedzi na leczenie, zarówno podczas leczenia ANA, jak i KAN. (Caorsi 2013)

## Badania dodatkowe – pacjenci z MWS

### Kuemmerle-Deschner 2013 AK1

**Odpowiedź na leczenie:** aktywność choroby w grupie ANA oceniona przez badacza w skali MWS-DAS spadła z wartości średniej 13 (SD: 2,2) do 3 (1,0) ( $p < 0,001$ ) w 14 dniu terapii, natomiast na ostatniej wizycie kontrolnej wynosiła 4 (3,2), co nadal stanowiło znaczny spadek w stosunku do wartości wejściowej ( $p < 0,001$ ). W grupie KAN w 8 dniu od otrzymania pierwszej dawki aktywność choroby w skali MWS-DAS wyniosła średnio 3 (1,8), co wskazuje na spadek w porównaniu do wartości wejściowej 6 (1,9) ( $p = 0,002$ ), pod koniec badania na ostatniej wizycie aktywność jeszcze się zmniejszyła do 2 ( $p < 0,001$ ).

Szczegółowe wartości oceny aktywności choroby oraz markerów procesu zapalnego przedstawia tabela poniżej.

Tabela 28. Zestawienie wyników leczenia ANA i KAN – badanie Kuemmerle-Deschner 2013 AK1

Punkt końcowy	Anakinra, N=12					Kanakinumab, N=14				
	Początek badania	ocena leczenia w 14 dn. badania	p; ocena początek vs. 14 dn.	ocena leczenia na ostatniej wizycie	p; ocena początek vs ostatnia wizyta	Początek badania	ocena leczenia w 8 dn. badania	p: KT vs PB	ocena leczenia na ostatniej wizycie	p; ocena początek vs ostatnia wizyta
<b>średnia±SD</b>										
Ocena akt. chor. wg DAS	13 ± 2,2	3 ± 1,0	0,0005	4 ± 3,2	0,0005	6 ± 1,9	3 ± 1,8	0,002	2 ± 1,3	0,0002
ESR (mm/godz.)	32 ± 17	13 ± 16	0,02	10 ± 5	0,0005	24 ± 9,8	11,9 ± 4,6	<0,0001	8,4 ± 4,8	<0,0001
CRP (mg/dl)	2,1 ± 1,3	0,9 ± 1,9	0,09	0,4 ± 0,5	0,0005	2,3 ± 2,1	0,1 ± 0,1	0,001	0,2 ± 0,3	0,001
SAA (mg/l)	36,5 ± 26,1	27,5 ± 70,5	0,67	6,6 ± 5,2	0,001	88,4 ± 185,1	3,4 ± 3,8	0,01	4,5 ± 5,8	0,11
S100A12 (ng/ml)	240 ± 172, N=11	142 ± 57, N=11	0,05	273 ± 330, N=11	0,70	284,1 ± 255,5	73,4 ± 51,4	0,01	76,4 ± 44,5	0,01
<b>n (%)</b>										
Pacjenci z remisją choroby	Nd.	8 (67)	-	9 (75)	-	Nd.	13 (93)	-	13 (93)	-
<b>Liczba (n) i % pacjentów z podniesionym poziomem/wartością:</b>										
ESR (>22 mm/godz.)	9 (75)	1 (8)	-	1 (8)	-	9 (64)	0	-	1 (7)	-
CRP (>0,5 mg/dl)	11 (92)	4 (33)	-	3 (25)	-	12 (86)	0	-	1 (7)	-
SAA (>10 mg/l)	11 (92)	4 (33)	-	3 (25)	-	9 (64)	1 (7)	-	1 (7)	-
S100A12 (>130 ng/ml)	6/11 (55)	6/11 (55)	-	5/11 (45)	-	10 (71)	1 (7)	-	2 (14)	-

Leczenie KAN i ANA było skuteczne w zakresie ustąpienia klinicznych objawów i normalizacji poziomu markerów procesu zapalnego. Kryteria krótkoterminowej odpowiedzi na leczenie zostały spełnione zarówno w grupie ANA, jak i KAN. Warto jednak zauważyć, że u pacjentów którzy zostali włączeni do grupy ANA wejściowa aktywność choroby wg skali MWS-DAS była dużo wyższa niż w grupie KAN (13 do 6). Wartości markerów procesu zapalnego uległy poprawie w obu schematach leczenia.

Podsumowując, 67% pacjentów leczonych ANA osiągnęło kliniczną i laboratoryjną remisję choroby w 14 dniu leczenia; 75% pacjentów z remisją w 14 dniu pozostawała w niej do ostatniej wizyty kontrolnej (osiągnęli długoterminowy punkt końcowy). Trzech z pięciu pacjentów pediatrycznych wymagała zwiększenia dawki ANA, co nie zdarzyło się w przypadku dorosłych pacjentów. W grupie KAN remisję choroby raportowało 93% pacjentów w obu punktach końcowych badania. Nie odnaleziono różnic w skuteczności terapii pomiędzy leczeniem ANA a KAN u pacjentów nieleczonych lub pacjentów, którzy w trakcie badania przeszli z grupy ANA

do KAN. Pacjenci, którzy migrowali z grupy ANA do KAN z powodu niepowodzenia leczenia ANA lub własnych preferencji uzyskali taki sam efekt leczenia w grupie KAN. Jeden pacjent w grupie KAN nie pozostawał w remisji na ostatniej wizycie kontrolnej.

**Ocena słuchu:** w przypadku 23 pacjentów oceniono stan słuchu, u 22 (96%) pacjentów słuch poprawił się lub pozostawał bez zmian podczas leczenia inhibitorami anty-IL1. Poprawę słuchu zarejestrowano w 11 uszach, w tym 6 z grupy KAN i 5 z ANA. Zmiany audiologiczne nie występowały podczas leczenia w przypadku 33 uszu (20 z grupy KAN i 13 z ANA). W przypadku 2 pacjentów z grupy ANA słuch pogorszył się w jednym uchu, natomiast w drugim pozostawał bez zmian. (Kuemmerle-Deschner 2013 AK1, Kuemmerle-Deschner 2015 AK)

#### Kuemmerle-Deschner 2011 AK

Odpowiedź na leczenie w skali MWS-DAS zmniejszyła się ze średniej 9,6 do 6 dla ANA i od 5,9 do 2,7 dla KAN.

**Poziom markerów zapalnych:** parametry laboratoryjne SAA i CRP uległy poprawie podczas leczenia ANA i KAN i wynosiły odpowiednio: SAA (mg/l) zmniejszył się z 35,9 do 6,8 dla ANA i z 27,6 do 4,7 dla KAN, a CRP (mg/dl) spadł z 2,26 do 0,64 dla ANA i z 2,25 do 0,23 dla KAN. Słuch poprawił się u 3 pacjentów leczonych KAN oraz u dwóch leczonych ANA. (Kuemmerle-Deschner 2011 AK)

#### Kuemmerle-Deschner 2013 AK2

**Ocena słuchu:** słuch u większości pacjentów z MWS nie zmieniał się w trakcie leczenia ANA i KAN. Reakcje na leczenie obserwowano jedynie u pacjentów z mutacją genu E311K NLRP3. U pięciu pacjentów z tą mutacją słuch poprawił się po zastosowaniu inhibitorów IL-1, 2 pacjentów z grupy ANA i 3 z grupy KAN. Jeden pacjent leczony ANA doznał pogorszenia. (Kuemmerle-Deschner 2013 AK2)

### 4.2.1.7. Wyniki analizy bezpieczeństwa – badania nad anakinrą

#### Badanie główne – 03-AR-0298 – pacjenci z przeważającym udziałem NOMID/CINCA

Główne kategorie zdarzeń niepożądanych w populacji Safety zaobserwowanych w trakcie badania przedstawia tabela poniżej.

Tabela 29. Główne kategorie zdarzeń niepożądanych w populacji Safety – badanie 03-AR-0298

	N=43		Liczba zdarzeń (159,8 pacjentolat)	
	n	%	Liczba zdarzeń	Liczba zdarzeń/pacjentolata
<b>Jakikolwiek AE</b>	41	95,3	1233	7,7
<b>O ostrym nasileniu</b>	7	16,3	14	0,1
<b>Istotny AE</b>	15	34,9	32	0,2
<b>Śmierć</b>	0	0	0	0
<b>Inne SAE</b>	14	32,6	24	0,2
<b>AE prowadzący do całkowitego zakończenia leczenia ANA</b>	0	0	0	0
<b>AE prowadzące do czasowego przerwania podawania ANA</b>	1	2,3	3	0
<b>AE prowadzące do modyfikacji dawki*</b>	5	11,6	11	0,1

\* wszystkie modyfikacje dawki polegały na jej zwiększeniu

Prawie wszyscy (ok. 95%) pacjenci w badaniu doznali przynajmniej jednego zdarzenia niepożądanego. Ogółem zaobserwowano 1233 zdarzeń, a ich liczba na pacjentolata wyniosła 7,7, przy czym w kategoriach wiekowych <2 lat, 2-11 lat, 12-17 lat i powyżej 18 – 9,5, 8,6, 3,6 (dla 5 pacjentów) i 9,5, odpowiednio. Ciężkie zdarzenia stwierdzono u 14 pacjentów, przy czym nie było wśród nich zgonów. Nie było też przypadków całkowitego odstawienia leczenia z powodu efektów ubocznych terapii. U 1 pacjenta przerwano na jakiś czas leczenie z powodów bezpieczeństwa, u 5 zastosowano modyfikacje dawki w postaci jej zwiększenia. (Kullenberg 2016, EMA Kineret)

W czasie pierwszych 3 lat badania występowanie zdarzeń ulegało zmniejszeniu, jakkolwiek od 4 roku doszło do wzrostu ich częstości ze względu na wprowadzoną do protokołu procedurę raportowania wszystkich ogólnych objawów CAPS jako zdarzeń niepożądanych. Roczny odsetek (zdarzeń na pacjentolata) infekcji i infestacji był nieznacznie wyższy w pierwszym roku w porównaniu z pozostałą częścią badania (ze średnią powyżej 2 infekcji na pacjentolata). Częstość infekcji nie zmieniła się w 4 roku badania. Jeśli usunąć z analizy typowe dla CAPS objawy zaraportowane jako zdarzenia (przekrwienie oczu, gorączka, zmęczenie, złe samopoczucie, ból stawów, ból głowy, zawroty głowy, pokrzywka i wysypka), ogólny odsetek zdarzeń wykazywał trend malejący w trakcie trwania badania bez wzrostu w roku 4. Podobna sytuacja miała miejsce w przypadku ciężkich zdarzeń

niepożądanych – 11 SAE zgłoszono w pierwszych 6 miesiącach badania, następnych 9 w kolejnych 6 miesiącach i ostatnie 4 – później.

Tabela poniżej przedstawia szczegóły na temat zdarzeń niepożądanych raportowanych w badaniu.

Tabela 30. Poszczególne zdarzenia niepożądane raportowane w badaniu – badanie 03-AR-0298

	N=43, n (%)	Liczba zdarzeń	Nasilenie, n(%)		
			Łagodne	Umiarkowane	Ostre
Jakikolwiek AE	41 (95,3)	1233	1060 (86,0)	159 (12,9)	14 (1,1)
AE u ≥5 pt.					
Ból głowy	21 (48,8)	115	99 (86,1)	16 (13,9)	–
Ból stawów	18 (41,9)	133*	121 (91,0)	11 (8,3)	–
Gorączka	17 (39,5)	51	43 (84,3)	8 (15,7)	–
Zapalenie górnych dróg oddechowych	17 (39,5)	48	39 (81,3)	8 (16,7)	1 (2,1)
Zapalenie nosogardzieli	15 (34,9)	40	39 (97,5)	1 (2,5)	–
Pokrzywka	14 (32,6)	51	44 (86,3)	7(13,7)	–
Przekrwienie oczu	12 (27,9)	35*	33 (94,3)	1 (2,9)	–
Zapalenie zatok	12 (27,9)	28	23 (82,1)	5 (17,9)	–
Infekcja uszu	11 (25,6)	23	20 (87,0)	3 (13,0)	–
Zapalenie ucha środkowego	11 (25,6)	20	14 (70,0)	6 (30,0)	–
Zmęczenie	10 (23,3)	27	25 (92,6)	1 (3,7)	1 (3,7)
Biegunka	10 (23,3)	16	15 (93,8)	1 (6,3)	–
Ból ustno-gardłowy	9 (20,9)	27	22 (81,5)	4 (14,8)	1 (3,7)
Ból w kończynach	9 (20,9)	27	26 (96,3)	1 (3,7)	–
Kaszel	9 (20,9)	19	18 (94,7)	1 (5,3)	–
Reakcje w miejscu podania	8 (18,6)	12	8 (66,7)	4 (33,3)	–
Ból szyi	8 (18,6)	11	10 (90,9)	1 (9,1)	–
Wymioty	7 (16,3)	25	21 (84,0)	4 (16,0)	–
Ból pleców	7 (16,3)	22	18 (81,8)	4 (18,2)	–
Grypa żołądkowa	7 (16,3)	8*	4 (50,0)	3 (37,5)	–
Zapchany nos	6 (14,0)	14	14 (100)	–	–
Mdłości	6 (14,0)	14	12 (85,7)	2 (14,3)	–
Ból brzucha	6 (14,0)	11	11 (100,0)	–	–
Zaburzenia snu	6 (14,0)	10	9 (90,0)	1 (10,0)	–
Infekcja układu moczowego	6 (14,0)	10	8 (80,0)	1 (10,0)	1 (10,0)
Wirusowa infekcja żołądkowo-jelitowa	6 (14,0)	8	8 (100,0)	–	–
Infekcja wirusowa	6 (14,0)	8	6 (75,0)	2 (25,0)	–
Rozdrażnienie	5 (11,6)	7	5 (71,4)	2 (28,6)	–
Upadek	5 (11,6)	6	5 (83,3)	1 (16,7)	–
Zapalenie płuc	5 (11,6)	6	2 (33,3)	4 (66,7)	–
Objawy po punkcji kręgosłupa lędźwiowego	5 (11,6)	5	2 (40,0)	2 (40,0)	1 (20,0)

\* dla jednego z AE brak klasyfikacji nasilenia

Najczęściej (tj. zdarzenia w liczbie więcej niż 100) występował ból głowy i ból stawów, typowe objawy CAPS. Ból głowy występował nieznacznie rzadziej w przypadku pacjentów stosujących wyższe dawki ANA niż u tych stosujących niższe. Wśród wszystkich, większość, bo 86% zdarzeń, była łagodna w nasileniu, 13% – umiarkowana, a 1% – ostra. Sześć z 14 zdarzeń o ostrym nasileniu było infekcjami. (Kullenberg 2016) Nieco ponad 81% zdarzeń była określona jako niezwiązana lub prawdopodobnie niezwiązana z podaniem ANA. (EMA Kineret)

W odniesieniu do ciężkich zdarzeń niepożądanych, doznało ich, jak wspomniano powyżej, 14 pacjentów. Wszystkie 24 SAE, za wyjątkiem 3, rozpoznane u tych osób miały miejsce w pierwszych 12 miesiącach terapii. Najczęściej należały do nich infekcje – 13 przypadków u 7 pacjentów (najczęstsze – zapalenie płuc u 3 pacjentów i grypa żołądkowa u 2), z czego 7 przypadków u 3 pacjentów w wieku mniejszym niż 2 lata. Do najczęstszych ciężkich infekcji należały zapalenie płuc i grypa żołądkowa. Pięć SAE było bólami głowy w następstwie punkcji kręgosłupa lędźwiowego wykonywanej zgodnie z protokołem badania. Stwierdzono jeden przypadek zespołu aktywacji makrofagów u pacjenta po zabiegu operacyjnym, który przed stosowaniem ANA miał wcześniej dwa podobne epizody. Zdarzenie to przeszło bez następstw. Ogółem, 11 SAE zostało uznanych przez badacza za możliwie lub prawdopodobnie związane z podanym leczeniem i wszystkie (plus jedno w

połączeniu z syndromem aktywacji makrofagów) były infekcjami, natomiast 4 SAE będące infekcjami zostały uznane za niezwiązane lub prawdopodobnie niezwiązane z leczeniem.

Zdarzeniami większego zainteresowania, ze względu na postać i mechanizm działania leku, były reakcje w miejscu podania oraz infekcje.

W odniesieniu do reakcji w miejscu podania, zgłoszono ich 17 u 10 osób, przy czym 11 z nich (65%) zostało zgłoszonych w pierwszym miesiącu, a 13 (76%) – w szóstym, żadna tego typu reakcja nie została zaobserwowana po 2 latach podawania ANA. W większości (71%) zaburzenia te przeszły w ciągu tygodnia i zazwyczaj raportowane były u pacjentów w wieku 2-11 lat i powyżej 18. Większość (76%) była łagodna, reszta – umiarkowana, ani razu nie przerwano podawania ANA z powodu takich reakcji.

W badaniu zaraportowano 273 infekcji u 37 pacjentów (86%), co przekłada się na 1,7 infekcji/pacjentolata. Najczęściej – powyżej 40 zdarzeń – zgłaszano infekcje górnych dróg oddechowych oraz zapalenie nosogardzieli. Roczny odsetek zdarzeń był największy u pacjentów poniżej 2 roku życia (3,4 zdarzeń/pacjentolata) i w wieku od 2 do 11 lat (2,2). Ogółem, 230 (84%) infekcji było łagodnych, 36 (13%) – umiarkowanych, a 7 (3%) – ostrych w nasileniu. Szczegóły na temat infekcji i infestacji występujących u min. 1 pacjenta w badaniu przedstawia tabela poniżej. (Kullenberg 2016)

Tabela 31. Infekcje i infestacje występujące u min. 1 pacjenta – badanie 03-AR-0298

	N (%)	Liczba zdarzeń
Infekcja górnych dróg oddechowych	17 (39,5)	48
Zapalenie nosogardzieli	15 (34,9)	40
Zapalenie zatok	12 (27,9)	28
Infekcja ucha	11 (25,6)	23
Zapalenie ucha środkowego	11 (25,6)	20
Grypa żołądkowa	7 (16,3)	8
Infekcja wirusowa układu pokarmowego	6 (14,0)	8
Infekcja układu moczowego	6 (14,0)	10
Infekcja wirusowa	6 (14,0)	8
Zapalenie płuc	5 (11,6)	6
Zapalenie oskrzeli	4 (9,3)	6
Infekcja układu pokarmowego	3 (7,0)	3
Jęczmień	3 (7,0)	3
Zapalenie ucha zewnętrznego	3 (7,0)	3
Zapalenie gardła	3 (7,0)	4
Cellulitis	2 (4,7)	2
zapalenie pęcherza moczowego	2 (4,7)	6
Infekcja związana z wyrobem medycznym	2 (4,7)	3
Ostre zapalenie ucha środkowego	2 (4,7)	2
Streptokokowe zapalenie gardła	2 (4,7)	6
Ogółem	37 (86,0)	273

Jak wskazano powyżej, w trakcie trwania badania, w celu uzyskania odpowiedniego efektu leczenia, dochodziło do konieczności zwiększania dawki ANA. Nie stwierdzono większych różnic w częstości raportowania AE w ujęciu zdarzeń na pacjentolata między dawką ANA zawartą w przedziale 1-3 mg/kg dziennie a dawką 4 i więcej mg/kg dziennie (7,9 i 6,8, odpowiednio) – dawka 3 mg/kg wybrana została jako graniczna w powyższych kalkulacjach ze względu na zaobserwowane dla niej *platou* poziomu ANA osiągnięte w trakcie badania. (EMA Kineret)

## Badania dodatkowe – pacjenci z populacji mieszanych – CAPS ogółem

### Leslie 2006

W badaniu nie raportowano żadnych zdarzeń niepożądanych oprócz niewielkich odczynów zapalnych w miejscu podania, występujących na początku terapii i zmniejszających się stopniowo u większości pacjentów. U trzech pacjentów wystąpił istotny wzrost masy ciała. (Leslie 2006)

### Rossi-Semerano 2015

Pacjenci nie raportowali ciężkich zdarzeń niepożądanych. (Rossi-Semerano 2015)

## Badania dodatkowe – pacjenci z populacji mieszanych – MWS i przeważający udział NOMID/CINCA

### Lepore 2010

Nie było przypadków odstąpienia od leczenia z powodu AE. Do trzech głównych zaobserwowanych AE należały: u 4 pt. lokalna rumieniowata reakcja w miejscu wstrzyknięcia, szczególnie na początku leczenia, u 2 pt. istotny wzrost wagi, u 1 pt. ostre w nasileniu afty, które ustąpiły po czasowym przerwaniu leczenia ANA i pojawiły się ponownie po jego wdrożeniu. Nie stwierdzono ostrych infekcji wymagających długotrwałego wstrzymania podawania ANA czy hospitalizacji. (Lepore 2010)

## Badania dodatkowe – pacjenci z NOMID/CINCA

### Neven 2010

Nie obserwowano efektów ubocznych, poza łagodnym pieczeniem i zaczerwienieniem w miejscu wstrzyknięcia, które stopniowo się zmniejszało u większości pacjentów. Nie stwierdzono ciężkich infekcji. Wszyscy pacjenci byli zaszczepieni przeciwko *Streptococcus pneumoniae* i *Haemophilus influenzae*. Pacjenci z grupy młodszej otrzymywali raz na dobę penicylinę i trimetoprim ze względu na podawanie wysokiej dawki ANA oraz bardzo młody wiek. (Neven 2010)

## Badania dodatkowe – pacjenci z MWS

### Kuemmerle-Deschner 2011 A

Ogólnie, leczenie ANA było dobrze tolerowane. Nie było żadnych ciężkich zdarzeń niepożądanych w okresie badania. Łagodnymi efektami ubocznymi były: odczyn zapalny w miejscu wstrzyknięcia u 5 pacjentów (42%) oraz łagodne infekcje u 5 pacjentów (42%), nadpobudliwość i przyrost masy ciała wystąpiły u 4 pacjentów (33%). (Kuemmerle-Deschner 2011 A)

## Badania dodatkowe – pacjenci z FCAS

### Ross 2008

Jedynymi istotnymi AE były reakcje w miejscu wstrzyknięcia, które pojawiły się u 50% pacjentów w czasie 4-tygodniowego okresu leczenia ANA. Reakcje te zmniejszały swoje nasilenie w tym czasie i ustępowały w wyniku leczenia steroidami naskórnymi. Nie obserwowano neutropenii, infekcji ani innych istotnych efektów ubocznych terapii. (Ross 2008)

### 4.2.1.8. Wyniki analizy bezpieczeństwa – badania nad kanakinumabem

Profil bezpieczeństwa został przedstawiony w 5 z 7 publikacja dotyczących KAN. W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy bezpieczeństwa dla tych badań.

Tabela 32. Wyniki analizy bezpieczeństwa badań nad KAN

Zdarzenia niepożądane (AE)	Lachmann 2009				Kuemmerle-Deschner 2011 K N=166	Kuemmerle-Deschner 2015			Sibley 2015 N=6	Imagawa 2013 N=19
	I faza N=35	II faza		III faza N=31		1 dawka KAN N=44	2 dawki KAN N=19	4 dawki KAN N=5		
		KAN N=15	PLC N=16							
Zapalenie nosa i gardła	4 (11)	4 (27)	2 (12)	4 (13)	17 (10,2)	-	-	-	-	7 (36,8)
Katar	4 (11)	1 (7)	2 (12)	0	27 (16,3)	-	-	-	-	3 (15,8)
Zapalenie oskrzeli	3 (9)	1 (7)	1 (6)	0	18 (10,8)	-	-	-	-	-
Zapalenie zatok	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (16,7)	-
Zapalenie ucha	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (16,7)	-
Nudności	3 (9)	1 (7)	1 (6)	1 (3)	11 (6,6)	-	-	-	-	-
Wymioty	-	-	-	-	16 (9,6)	-	-	-	-	-
Przyrost masy ciała	3 (9)	0	0	1 (3)	-	2	-	-	-	-
Grypa	1 (3)	2 (13)	3 (19)	0	-	-	-	-	1 (16,7)	-
Gorączka	-	-	-	-	-	-	-	-	2 (33,3)	-

Opryszczka ustna	1 (3)	0	2 (12)	0	-	-	-	-	-	-
Zapalenie żołądka i jelit	0	2 (13)	1 (6)	2 (6)	-	-	-	-	-	6 (31,6)
Skręcenie stawu	0	2 (13)	1 (6)	0	-	-	-	-	-	-
Zakażenie dróg moczowych	0	2 (13)	0	1 (3)	-	-	-	-	-	-
Zakażenia wirusowe	0	2 (13)	0	0	-	33	12	-	-	16 (84,2)
Ból głowy	0	2 (13)	0	3 (10)	34 (20,5)	-	-	-	4(66,7)	-
Ból ucha	-	-	-	-	-	-	-	-	2(33,3)	-
Ból gardła	-	-	-	-	14 (8,4)	-	-	-	1(16,7)	-
Ból brzucha	-	-	-	-	13 (7,8)	1	1	-	-	2 (10,5)
Bóle stawów	-	-	-	-	24 (14,5)	-	-	-	3 (50)	-
Ból pleców	-	-	-	-	12 (7,2)	-	-	-	-	-
Bóle kończyn	-	-	-	-	9 (5,4)	-	-	-	-	-
Kaszel	0	2 (13)	0	0	16 (9,6)	-	-	-	-	2 (10,5)
Biegunka	0	1 (7)	2 (12)	5 (16)	18 (10,8)	-	-	-	-	2 (10,5)
Zawroty głowy	2 (6)	0	0	3 (10)	-	-	-	-	-	-
Odczyn zapalny miejscu podania	-	-	-	-	-	14	1	1	-	-
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	-	-	-	-	-	3	0	-	1 (16,7)	6 (31,6)
Zaburzenia układu nerwowego	-	-	-	-	-	1	2	-	-	2 (10,5)
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	-	-	-	-	-	-	-	-	-	7 (36,8)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	-	-	-	-	-	2	1	-	-	6 (31,6)
Grzybica	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (16,7)	-
Nadciśnienie	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2 (10,5)
Trądzik	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2 (10,5)
Suchość skóry	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2 (10,5)

W badaniu Lachmann 2009 najczęstszym AE było zapalenie nosa i gardła które pojawiło się w każdej fazie badania, innymi częstymi zdarzeniami były: zapalenie oskrzeli, zapalenie żołądka i jelit, katar, grypa, nudności, biegunka. Nie stwierdzono zgonów lub zdarzeń niepożądanych zagrażających życiu, 2 pacjentów doznało ciężkich zdarzeń podczas przyjmowania KAN w III fazie badania, co spowodowało przerwanie terapii (1 pacjent miał infekcje dolnych dróg moczowych wymagającą hospitalizacji, u 2 pacjenta wystąpiły zawroty głowy wraz z ostrym atakiem jaskry). W II fazie badania 4 pacjentów z grupy KAN zgłosiło poważne objawy związane z innymi zaburzeniami: 2 miało ostre zapalenie żołądka i jelit, 1 miał bolesną fibromialgię, a 1 migrenę. W grupie PLC nie było ciężkich zdarzeń niepożądanych. Zastosowanie KAN nie miało istotnego wpływu na występowanie zdarzeń niepożądanych innych niż zwiększone ryzyko występowania zakażenia ( $p = 0,03$ ).

W badaniu Kuemmerle-Deschner 2011 K odnotowano występowanie co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego u ok. 90% pacjentów, najczęściej występowały bóle głowy ( $n=34$ , 20,5%), katar ( $n=27$ , 16,3%), oraz bóle stawów ( $n=24$ , 14,5%). Ciężkie zdarzenia niepożądane występowały częściej u dzieci w porównaniu do starszych pacjentów (12,8% vs 10,8%) i występowały głównie w obrębie górnych dróg oddechowych, jednak uznano, że nie są one związane z leczeniem KAN. Ciężki ropień w jamie brzusznej w miejscu wyciętego wyrostka robaczkowego u pediatrycznego pacjenta z MWS i ciężkie nasilenie bólu głowy u innego uczestnika badania również z MWS uznano za potencjalnie związane z leczeniem, zdarzenia te nie powodowały przerwania leczenia. Infekcje występowały częściej u dzieci niż u dorosłych (74,5% vs 62,2%), a u pacjentów powyżej 65 roku życia 50% zdarzeń było infekcjami. Czternastu pacjentów wymagało dostosowania dawki lub przerwania leczenia z powodu łagodnego do umiarkowanego AE (z wyjątkiem dwóch SAE związanych z osłabieniem i zapaleniem wielostawowym). Reakcje skórne w miejscu wstrzyknięcia nie występowały u 92% pacjentów, a u 8% odnotowano reakcje łagodne do umiarkowanych.

Publikacja Sibley 2015 jako najczęstsze zdarzenia niepożądane raportowała ból głowy (n=4). Jedynym ciężkim zdarzeniem niepożądanym był ropień spowodowany zakażeniem gronkowcem złocistym.

Co najmniej jedno AE w badaniu Imagawa 2013 wystąpiło u 18 (94,7%) pacjentów, najczęściej zgłaszanymi ( $\geq 15\%$  pacjentów) były: zapalenie gardła (n=7, 36,8%), zapalenie żołądka i jelit (n=6, 31,6%), zakażenie górnych dróg oddechowych (n = 3, 15,8%) oraz katar (n=3, 15,8%). U 12 (63,2%) pacjentów odnotowane zdarzenia niepożądane mogły być związane z przyjmowaniem KAN. Większość AE miało nasilenie łagodne (n=13, 68,4%) lub umiarkowane (n=3, 15,8%). Zapalenie naczyń i płuc odnotowano u 1 (5,3%) pacjenta. Zapalenie nosa i gardła stwierdzano częściej u pacjentów NOMID/CINCA (n=6, 50%) w porównaniu z pacjentami MWS (n=1, 14,3%). Pozostałe zdarzenia niepożądane w NOMID/CINCA w porównaniu do MWS występowały z podobną częstością lub u mniej niż trzech pacjentów w każdej grupie. U 1 pacjenta odnotowano łagodne reakcje w miejscu wstrzyknięcia. Dwóch pacjentów doznało ciężkich zdarzeń niepożądanych, które mogły być związane z leczeniem KAN (zakażenie parwowirusem, zakażenie wirusem EBV [n = 1] i zapalenie płuc [n = 1]).

#### 4.2.1.9. Wyniki analizy bezpieczeństwa – badania dodatkowe nad anakinrą i kanakinumabem

##### Badania dodatkowe – pacjenci z populacji mieszanych – CAPS ogółem

###### Haar 2013

Podczas leczenia ANA u 3/61 pacjentów wystąpiły zdarzenia niepożądane w postaci infekcji, natomiast 5/52 przyjmujących KAN raportowało owrzodzenia jamy ustnej. Pacjenci, którym podawano kortykosteroidy i NLPZ w ramach terapii na żądanie zgłaszali AE w postaci bólów brzucha (n=1) oraz zahamowanie wzrostu (n=4). (Haar 2013)

##### Badania dodatkowe – pacjenci z populacji mieszanych – MWS i NOMID/CINCA

We włączonym badaniu nie oceniano bezpieczeństwa.

##### Badania dodatkowe – pacjenci z MWS

###### Kuemmerle-Deschner 2013 AK1

Podczas terapii ANA występowały łagodne zdarzenia niepożądane: odczyn zapalny w miejscu wstrzyknięcia u 5 (42%) pacjentów, przyrost masy  $\geq 5$  kg i łagodne infekcje górnych dróg oddechowych u 4 (33%) chorych. Brak poważnych zdarzeń niepożądanych. U jednego pacjenta leczonego KAN wystąpiły zawroty głowy, uznano to za poważne zdarzenie niepożądane z powodu konieczności hospitalizacji. Nie obserwowano reakcji skórnych w miejscu wstrzyknięcia. Występowały natomiast łagodne objawy ze strony górnych dróg oddechowych u 4 (29%) pacjentów oraz przemijające samoistnie bóle głowy u 2 (14%). (Kuemmerle-Deschner 2013 AK1, Kuemmerle-Deschner 2015 AK)

#### 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

##### 4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

W wyniku aktualizacji przeglądu systematycznego wnioskodawcy analitycy Agencji zidentyfikowali jedną publikację spełniającą kryterium włączenia: Kullenberg 2016 opisującą końcowe wyniki oceny bezpieczeństwa badania 03-AR-0298. Publikacja ta nie została uwzględniona w AK wnioskodawcy złożonej do Agencji pierwotnie, wnioskodawca uwzględnił ją natomiast po wezwaniu go do uzupełnień analiz zgodnie z zapisami Rozporządzenia w spr. minimalnych wymagań.

W ramach powyższych uzupełnień wnioskodawca przedstawił dodatkowo, wyszukane w ramach przeglądu systematycznego do 26.08.2016, 6 doniesień opisujących małe serie przypadków, jakkolwiek nie zostały one poddane analizie przez analityków Agencji ze względu na ograniczenia czasowe. Wiadomo natomiast, że 5 z nich to abstrakty, zatem i tak nie zostałyby ocenione w niniejszej AWA. Dane opracowane na ich podstawie znajdują się w AK wnioskodawcy.

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

##### Komunikaty FDA, URPL

W celu odnalezienia dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania substancji czynnej anakinry w dniu 12.09.2016 r. dokonano przeszukania stron internetowych URPL i FDA. Poniżej przedstawiono odnalezione komunikaty bezpieczeństwa.

**Informacje ze strony URPL** (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych)

Na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych odnaleziono komunikat z dnia 8 czerwca 2015 roku dotyczący obecności materiału stałego widocznego na powierzchni igieł ampułko-strzykawek z produktem Kineret (anakinra) różnych serii. Nie odnotowano występowania poważnych działań niepożądanych i nie ma doniesień wskazujących na zwiększone ryzyko wystąpienia innych zdarzeń. Do chwili ustalenia przyczyny, pacjenci, lekarze i pielęgniarki nie powinni używać strzykawek dotkniętych tym zjawiskiem.

Źródło: <http://www.urpl.gov.pl/pl/tytu%C5%82-komunikatu-anakinra-kineret-100-mg-i-100-mg067-ml-roztw%C3%B3r-do-wstrzykiwa%C5%84-w-ampu%C5%82ko-strzykawce> (data dostępu 12.09.2016 r.)

**Informacje ze strony FDA** (Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków) – maj 2016 r.

##### Doświadczenie z badań klinicznych (populacja z RZS)

Lipidy – U niektórych pacjentów leczonych preparatem Kineret zaobserwowano podwyższony poziom cholesterolu.

##### Działania niepożądane po wprowadzeniu produktu do obrotu

Zdarzenia hematologiczne – małopłytkowość, w tym ciężka małopłytkowość (czyli liczba płytek krwi  $<10 \times 10^9/L$ ).

Źródło: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm374589.htm> (data dostępu 12.09.2016 r.)

### 4.3. Komentarz Agencji

W toku przeglądu systematycznego wnioskodawca zidentyfikował jedno opracowanie wtórne spełniające kryteria włączenia do AK – Haar 2013. W ramach tego przeglądu przeszukano bazy Medline, Embase oraz Cochrane w celu wyszukania publikacji dotyczących leczenia chorób autozapalnych. Kryteria włączenia obejmowały: badania prospektywne z liczbą pacjentów wyższą lub równą 5, datę publikacji przed lutym 2012 oraz najwyższy poziom wiarygodności dotyczący poszczególnych form leczenia analizowanych chorób (wg. Oxford CEBM). Do omawianego przeglądu włączono 13 publikacji dotyczących terapii CAPS, w tym 9 opisujących badania nad ANA i 4 nad KAN. Publikacje te są tożsame z tymi, które odnaleziono w ramach przeglądu w AK wnioskodawcy. (Haar 2013)

W ramach przeszukiwań własny analitycy Agencji nie zidentyfikowali innych niż wnioskodawca przeglądów systematycznych.

W przedmiotowym przeglądzie opisano także wyniki leczenia ANA, KAN oraz NLPZ i kortykosteroidami (stosowanymi z ANA i KAN lub samodzielnie) uzyskane z rejestru Eurofever registry. Zostały one przedstawione powyżej, w rozdziale 4.

Podsumowanie wyników analizy skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa znajduje się w rozdziale 12 *Kluczowe informacje i wnioski*.



## 5. Ocena analizy ekonomicznej

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

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

#### 5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy

Celem analizy była ocena opłacalności stosowania produktu leczniczego **Kineret (anakinra)**, 100 mg/0,67 ml, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 28 ampułkostrzykawkę, kod EAN: 7350031440300 w ramach sprzedaży aptecznej we wskazaniu **leczenie okresowych zespołów zależnych od kriopiryny** (ang. Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, CAPS) u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg w porównaniu z samą terapią wspomagającą/kanakinumabem.

##### Technika analityczna

Analiza kosztów-użyteczności oraz kosztów-efektywności dla porównania z najlepszą terapią wspomagającą (ang. Best Supportive Care, BSC).

Analiza minimalizacji kosztów dla porównania z kanakinumabem.

##### Komentarz analityka AOTMiT:

Wnioskodawca podaje, że przeprowadzona została analiza minimalizacji kosztów dla porównania z kanakinumabem ponieważ nie wykazano różnic w skuteczności klinicznej i/lub profilu bezpieczeństwa anakinry oraz kanakinumabu stosowanych u pacjentów z analizowanej populacji. W rzeczywistości analiza minimalizacji kosztów może zostać przedstawiona, jeśli wiarygodne dowody naukowe potwierdzają, że wyniki zdrowotne są równorzędne (a nie jeżeli brak jest danych o różnicach w efektywności porównywanych interwencji). Najlepiej aby równorzędność wyników zdrowotnych została wykazana w badaniu klinicznym o hipotezie *equivalence*. Natomiast anakinra nie była bezpośrednio porównywana z kanakinumabem; możliwe jest jedynie proste zestawienie wyników badań dostępnych dla anakinry i kanakinumabu, które dotyczyły innych populacji i charakteryzowały się często odmienną metodologią. Dostępne są dane dotyczące pacjentów, którzy najpierw otrzymywali anakinrę, a potem przeszli na kanakinumab, jednak początkowe różnice dotyczące nasilenia choroby u pacjentów rozpoczynających terapię anakinrą i kanakinumabem uniemożliwiły przeprowadzenie porównania skuteczności obydwu opcji terapeutycznych. W tej sytuacji analizę minimalizacji kosztów należy raczej traktować jako zestawienie kosztów porównywanych interwencji.

##### Porównywane interwencje

**Kineret (anakinra) + BSC vs Placebo + BSC.** Skład terapii wspomagającej ( ) ustalono jako obecną polską praktykę kliniczną na podstawie opinii jednego eksperta.

##### **Kineret (anakinra) vs Kanakinumab**

##### Perspektywa

Płatnika publicznego (NFZ) i wspólna (NFZ i pacjenta).

##### Horyzont czasowy

Dla porównania **Kineret (anakinra) + BSC vs Placebo + BSC:** 28-dniowy (okres, na który wystarcza jedno opakowanie leku Kineret przy dobowym zużyciu równym jednej ampułkostrzykawce na dzień i 100% *compliance*). W ramach analizy wrażliwości przetestowano horyzont roczny.

##### Komentarz analityka AOTMiT:

Kontrowersyjnie przyjęto, że takie same różnice w efektach zdrowotnych pomiędzy anakinrą i BSC będą się powtarzać w kolejnych cyklach leczenia, pomimo braku dowodów na ten temat.

Dla porównania **Kineret (anakinra) vs Kanakinumab**: 8-tygodniowy ze względu na częstotliwość dawkowania (co 8 tygodni w przypadku kanakinumabu, codziennie w przypadku anakinry). W ramach analizy wrażliwości testowano horyzont roczny (obliczone różnice w kosztach powtarzają się w kolejnych okresach czasu).

### Dyskontowanie

Brak – horyzont czasowy modelu nie przekracza roku.

### Model

W celu porównania opłacalności anakinry dodanej do BSC z samym BSC wykonano prosty model decyzyjny, uprzednio przedłożony do oceny PBAC i dostosowany do warunków polskich.

Model uwzględnia jedynie odpowiedź na leczenie jako następstwo leczenia rozpatrywanymi technologiami, rozróżniając każde z objętych wnioskiem wskazań, tj. FCAS, MWS, NOMID/CINCA, dla których skuteczność leczenia jest różna. Pacjent wchodzi do modelu z rozpoznaniem FCAS, MWS lub NOMID/CINCA; model uwzględnia wycinek z okresu leczenia w fazie podtrzymującej (po ustaleniu skuteczności dawki). Nie ma możliwości przejścia pomiędzy różnymi fenotypami. Pacjenci poddawani są leczeniu anakinrą z BSC lub samym BSC, uzyskując odpowiedź na leczenie bądź nie, zgodnie z wynikami badań uwzględnionych w analizie klinicznej. Pacjent kontynuuje leczenie bez względu na fakt uzyskania odpowiedzi ze względu na ciężkość choroby i brak alternatywnych metod leczenia. Pacjenci odpowiadający i nieodpowiadający na leczenie mają różną użyteczność stanu zdrowia oraz różny jest koszt ich leczenia (w zależności od przyjmowanej farmakoterapii, dla pacjentów odpowiadających i nieodpowiadających różny jest także koszt opieki medycznej – ze względu na różną częstotliwość otrzymywanych świadczeń ambulatoryjnych, szpitalnych, za zgodą płatnika). Uwzględniono zdarzenia niepożądane anakinry (reakcje w miejscu wstrzyknięcia oraz infekcje), tj. koszt ich leczenia i spadek użyteczności związany z ich wystąpieniem.

Model analizuje wysokość zużycia zasobów medycznych po zastosowaniu zestawianych interwencji, odsetek odpowiedzi na leczenie oraz liczbę lat życia skorygowanych o jakość, pozwalając określić koszt uzyskania dodatkowego efektu zdrowotnego w postaci odpowiedzi na leczenie (analiza kosztów-efektywności) oraz zyskanego roku życia skorygowanego o jakość (analiza kosztów-użyteczności) przy zastosowaniu anakinry +BSC w miejsce BSC.

W przypadku analizy minimalizacji kosztów porównywane są jedynie koszty leczenia anakinrą i kanakinumabem.

## 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

### Charakterystyka pacjentów/Inne założenia

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego zalecana dawka początkowa anakinry w przypadku wszystkich podtypów CAPS to 1-2 mg/kg mc./dobę we wstrzyknięciu podskórnym. W przypadku CAPS o łagodnym nasileniu (FCAS, łagodna postać MWS) pacjenci są zwykle dobrze kontrolowani dzięki utrzymaniu zalecanej dawki początkowej (**1 do 2 mg/kg mc./dobę**) w ramach **terapii podtrzymującej**. Dawka podtrzymująca w przypadku CAPS o ciężkim nasileniu (MWS i NOMID/CINCA) zakłada możliwość zwiększenia dawki w ciągu 1-2 miesięcy, w zależności od reakcji terapeutycznej. Dawka podtrzymująca w przypadku CAPS o ciężkim przebiegu wynosi zazwyczaj **3 do 4 mg/kg mc./dobę** i można ją zwiększyć do maksymalnie **8 mg/kg mc./dobę**.

Ze względu na zróżnicowane dawkowanie i różnice w masie ciała pacjentów z NOMID/CINCA, MWS oraz FCAS, trudne jest określenie zużycia leku na podanie. Wnioskodawca przyjął w tej sytuacji za ekspertem klinicznym (ekspert wskazał, że średnia dawka u dzieci wynosi      mg/kg, natomiast u dorosłych      mg/kg) ogólne założenie, że przy uwzględnieniu strat leku wynikających z braku możliwości ponownego wykorzystania otwartej ampułki, pacjent średnio zużywa **1 ampułkostrzykawkę anakinry na dobę** we wszystkich wskazaniach (co eliminuje konieczność wskazywania dokładnej średniej dawki oraz średniej masy ciała pacjentów). W analizie wrażliwości powołano się na badanie Lepore 2010 dotyczące pacjentów z różnymi fenotypami CAPS, w którym średnia dawka na pacjenta wyniosła 1,79 mg/kg. W badaniu nie podano informacji o masie ciała pacjentów, ale przedstawiono dane dotyczące płci oraz wieku dla 13 pacjentów. Na podstawie informacji o wieku i płci oszacowano przybliżoną masę ciała każdego z pacjentów, przyjmując dla dzieci do 17 roku życia wartości dla 50 centyla na podstawie opublikowanych w literaturze siatek centylowych. Dla dorosłego mężczyzny przyjęto masę ciała ok. 80 kg, dla dorosłej kobiety ok. 65 kg. Uwzględniając dawkę i masę ciała dla każdego pacjenta obliczono zużycie ampułkostrzykawk leku na podanie oraz średnie ważone zużycie w analizowanej grupie, które wyniosło 1,31 ampułkostrzykawki na podanie (76,9% pacjentów przyjmowało 1 ampułkostrzykawkę na podanie, 15,4% - 2 ampułkostrzykawki, a 7,7% 3). Powyższe średnie zużycie uwzględniono w analizie wrażliwości. Testowano również zużycie 3 ampułkostrzykawk leku na podanie. Szacowanie zużycia leku ze względu na ograniczoność dostępnych danych obarczone jest dużą niepewnością.

Brak jest w badaniach klinicznych danych na temat wartości *compliance* wśród pacjentów leczonych anakinrą. Biorąc pod uwagę ciężkość choroby przyjęto, że wartość *compliance* wśród pacjentów z NOMID/CINCA (najcięższa postać), MWS oraz FCAS będzie wynosiła odpowiednio [redacted]. W ramach analizy wrażliwości przyjęto wartość równą [redacted] dla powyższych parametrów.

Dalej, zgodnie z opinią eksperta założono, że wraz z anakinrą podawane jest BSC, tj. [redacted].

[redacted]. W oryginalnym modelu założono, że na BSC składa się prednizon w dawce 10 mg na dobę oraz metotreksat w dawce 2,5 mg na dobę (zgodnie z badaniem 03-AR-0298). Założono stosowanie powyższych leków wraz z anakinrą u odpowiednio 33,3% oraz 20% pacjentów. Taki wariant terapii BSC uwzględniono w analizie wrażliwości.

Jeśli chodzi o ramię Placebo + BSC, na podstawie opinii eksperta przyjęto, że w ramach najlepszej terapii wspomagającej u pacjentów z analizowanej populacji podawany jest [redacted].

W oryginalnym modelu założono, że na BSC składa się prednizon w dawce 10 mg na dobę oraz metotreksat w dawce 2,5 mg na dobę (zgodnie z badaniem 03-AR-0298). Założono stosowanie powyższych leków u odpowiednio 47,1% oraz 26,5% pacjentów. Taką opcję przetestowano w analizie wrażliwości.

W przypadku kanakinumabu założono zużycie 1 fiołki leku na podanie (150 mg). W ramach analizy wrażliwości testowano wartość maksymalną – 2 fiołki leku po 150 mg co 8 tygodni. Wartość *compliance* dla kanakinumabu przyjęto jak dla anakinry. W ramach analizy minimalizacji kosztów uwzględniono jedynie koszty porównywanych interwencji, pozostałe koszty klasyfikując jako nieróżnicujące.

### Skuteczność kliniczna

Dane o skuteczności klinicznej zaczerpnięto z różnych źródeł, o różnym poziomie wiarygodności.

### Odpowiedź na leczenie

Cały model (CUA/CEA) opiera się na przyjętych odsetkach odpowiedzi na leczenie. Do oceny odsetka pacjentów odpowiadających na leczenie wykorzystano wyniki następujących badań uwzględnionych w analizie klinicznej:

- Ross 2008 dla wskazania FCAS;
- Kuemmerle-Deschner 2011 dla wskazania MWS,
- Lepore 2010, Goldbach-Mansky 2006 dla wskazania NOMID/CINCA.

W badaniu Kuemmerle-Deschner 2011 nie uwzględniono nieleczzonej grupy kontrolnej. W związku z tym brak danych dla oceny odpowiedzi na samo leczenie BSC wśród pacjentów z MWS. Wnioskodawca uznał, że możliwa jest „spontaniczna” odpowiedź w obrębie tego fenotypu – jeden pacjent (20%) z MWS w badaniu Lepore 2010 z łagodnym przebiegiem choroby był raportowany jako wolny od objawów podczas ostatniej oceny. Na potrzeby analizy przyjęto odsetek odpowiedzi równy 5% wśród pacjentów z MWS leczonych samym BSC. W ramach analizy wrażliwości testowano wartość 0% oraz 50%.

Przyjęte w modelu odsetki odpowiedzi po zastosowanym leczeniu przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 33. Odsetki odpowiedzi po zastosowanym leczeniu

Fenotyp	Anakinra + BSC				Placebo + BSC			
	Wartość podstawowa		Wartość dolna (95% LCI)	Wartość górna (95% UCI)	Wartość podstawowa		Wartość dolna (95% LCI)	Wartość górna (95% UCI)
	%	n/N			%	n/N		
FCAS	100%	8/8	67,6%	100%	12,5%	1/8	2,2%	47,1%
MWS	91,7%	11/12	64,6%	98,5%	5%	-	0%	50%
NOMID/CINCA	100%	10/10	72,2%	100%	0%	0/4	0%	49%

Przyjęto, że odpowiedź na leczenie jest w zasadzie natychmiastowa i utrzymuje się na stałym poziomie pod warunkiem ciągłości terapii.

### Zdarzenia niepożądane

Uwzględniono najczęściej występujące zdarzenia niepożądane, tj. reakcje w miejscu wstrzyknięcia oraz infekcje. Wpływ wzrostu masy ciała nie został uwzględniony ponieważ uznano, że w wielu przypadkach będzie traktowany jako korzyść z leczenia i nie wiąże się z dodatkowymi kosztami ani spadkiem jakości życia (pacjenci z rozpoznaniem CAPS charakteryzują się niską masą ciała).

W analizie podstawowej zastosowano zagregowane wartości z uwzględnionych badań klinicznych, w analizie wrażliwości wykorzystano zaś wartości z poszczególnych badań (patrz tabela poniżej).

Tabela 34. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych

Zdarzenie	Badanie 03-AR-0298	Lepore 2010	Kuemmerle-Deschner 2011	Ross 2008	Agregacja
Liczba zdarzeń - infekcja	48	0	5	0	53
Liczba zdarzeń – reakcja na wstrzyknięcie	12	4	5	4	25
N	43	20	12	8	83
N, pacjentolata	159,8	62,5	51	0,61	273,91
Okres ekspozycji [lata]	3,72	3,13	4,25	0,08	3,3
Horyzont analizy [lata]	0,08				
<b>Prawdopodobieństwo zdarzeń w horyzoncie</b>					
Reakcja na wstrzyknięcie	0,57%	0,49%	0,75%	39,35%	<b>0,70%</b>
Infekcja	2,28%	0,00%	0,75%	0,00%	<b>1,47%</b>

W modelu przedłożonym PBAC przyjęto inną częstość występowania zdarzeń niepożądanych w miesiącu – 20% dla reakcji w miejscu wstrzyknięcia i 10% w przypadku infekcji. Wartości te w analizie wrażliwości przyjęto dla okresu 28-dniowego.

Po wezwaniu o uzupełnienie analiz w związku z niezgodnościami względem wymagań minimalnych, dodano kolejny scenariusz analizy wrażliwości oparty o opinię eksperta, który stwierdził, że reakcja na wstrzyknięcie występuje u [ ] chorych, a infekcja u [ ] .

W ramach analizy założono wartość dla spadku użyteczności w trakcie wystąpienia i leczenia poszczególnych zdarzeń niepożądanych równą 0,1 dla obu zdarzeń niepożądanych (na podstawie modelu oryginalnego). Czas trwania danego zdarzenia określono na podstawie opinii eksperta - odpowiednio [ ] oraz [ ] dnia dla reakcji na wstrzyknięcie oraz infekcji. W analizie wrażliwości testowano wartości 28 dni oraz 14 dni jak w modelu przedłożonym PBAC.

#### Uwzględnione koszty

W analizie uwzględniono koszty leków (w tym koszty współpłacenia przez pacjenta), koszty porad, hospitalizacji i świadczeń za zgodą płatnika oraz koszty terapii zdarzeń niepożądanych.

Zgodnie z propozycją wnioskodawcy, uwzględniona w analizach cena detaliczna opakowania wnioskowanego leku Kineret (28 ampułkostrzykawk) wynosi [ ] PLN (co oznacza koszt opakowania dla płatnika publicznego na poziomie [ ] PLN oraz dla pacjenta [ ] PLN [odpłatność ryczałtową]). Uwzględniając zakładany *compliance* oznacza to koszt 28-dniowej terapii anakinrą na poziomie:

- w przypadku FCAS: dla płatnika publicznego [ ] PLN, dla pacjenta: [ ] PLN;
- w przypadku MWS: [ ] PLN dla płatnika publicznego, dla pacjenta: [ ] PLN;
- w przypadku NOMID/CINCA: [ ] PLN dla płatnika publicznego, dla pacjenta: [ ] PLN.

W przypadku terapii wspomagającej koszt [ ] (oraz metotreksatu – uwzględnionego w analizie wrażliwości) ustalono w oparciu o Wykaz leków refundowanych oraz komunikat DGL Narodowego Funduszu Zdrowia odnośnie kwot refundacji w 2015 r. (obliczono średni ważony koszt 1 mg substancji dla płatnika publicznego i pacjenta). Dla [ ] w postaci płynnej, który nie jest refundowany, koszt zaczerpnięto z Medycyny Praktycznej (założono, że postać stałą leku przyjmują pacjenci z MWS ([ ]), których średnia masa ciała, zgodnie z opinią eksperta, wynosi [ ] kg, natomiast pozostali pacjenci ([ ]) przyjmują postać płynną – zgodnie z opinią eksperta średnia masa ciała pacjentów z NOMID/CINCA oraz FCAS wynosi odpowiednio [ ] oraz [ ] kg). W tabeli poniżej przedstawiono średni koszt jednostkowy substancji uwzględnionych w ramach BSC.

Tabela 35. Koszt substancji stosowanych w ramach BSC

	Płatnik publiczny	Pacjent
[ ]	0,0370 PLN	0,0773 PLN
Metotreksat 1 mg	0,0458 PLN	0,0427 PLN
[ ]	0,0002 PLN	0,0004 PLN
[ ]	0,0 PLN	0,0022 PLN
[ ]	0,0 PLN	0,0081 PLN
[ ]	0,0 PLN	0,0034 PLN

Miesięczny koszt terapii BSC dla płatnika publicznego wynosi 24,62 PLN ( ), i 0,63 PLN ( ), a dla pacjenta 51,38 PLN ( ) oraz 1,59 PLN ( ).

Kanakinumab nie jest w tej chwili finansowany ze środków publicznych. Jego koszt zaczerpnięto z opracowania AOTMiT nr AOTMiT-OT-434-26/2015, w którym oparto się o dane MZ. Średnia cena opakowania kanakinumabu (produkt Ilaris, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 150 mg) wynosi 62 000 PLN netto (66 960 PLN z VAT, co oznacza koszt za 1 mg kanakinumabu w wysokości 446,40 PLN). Założono, że koszt kanakinumabu będzie w całości ponoszony przez płatnika publicznego na poziomie ceny zbytu netto powiększonej o podatek VAT, a tym samym koszt 8-tygodni terapii to 66 960 PLN (kanakinumab jest ok. 1000 krotnie droższy od anakinry).

Koszt opieki medycznej określono na podstawie opinii eksperta, który uznał że jest on taki sam bez względu na fenotyp CAPS. Różni się natomiast u pacjentów odpowiadających i nieodpowiadających na leczenie.

Zakres świadczeń rozliczanych u pacjentów odpowiadających i nieodpowiadających na leczenie zebrano w tabeli poniżej.

**Tabela 36. Świadczenia rozliczane w ramach opieki nad pacjentem z analizowanej populacji**

Rodzaj świadczenia	Odpowiadający	Nieodpowiadający
Świadczenia ambulatoryjne	W12 u lub W13 u pacjentów, co 1-3 miesiące	W12 u lub W13 80% u pacjentów, co 1-2 miesiące
Świadczenia szpitalne	S52 u pacjentów, 1 na rok	S52 u pacjentów, 3 na rok
Świadczenia za zgodą płatnika	hospitalizacja za zgodą płatnika u pacjentów, 1 na rok	hospitalizacja za zgodą płatnika u pacjentów, 3 na rok
	kalprotektyna w surowicy u pacjentów, 6-12 rocznie	kalprotektyna w surowicy u pacjentów, 6-12 rocznie
	SAA w surowicy u pacjentów, 6-12 rocznie	SAA w surowicy u pacjentów, 6-12 rocznie

Ekspert wskazał dodatkowo badania genetyczne wykonywane jednorazowo u pacjentów (zarówno odpowiadających jak i nieodpowiadających), których koszt szacowany jest na 3 500 PLN (zakres: 1 500 – 5 500) – z uwagi na trudność w określeniu kosztu ww. badań w horyzoncie analizy oraz fakt, że są one rozliczane z tą samą częstotliwością i u tego samego odsetka pacjentów w obu grupach (nie są kosztem różniącym), nie zostały uwzględnione w analizie

Wycenę punktową uwzględnionych świadczeń zaczerpnięto z zarządzeń Prezesa NFZ.

**Tabela 37. Wycena świadczeń rozliczanych w ramach opieki nad pacjentem z analizowanej populacji**

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Liczba pkt rozliczeniowych	Koszt jednostkowy z perspektywy płatnika publicznego
W12 5.30.00.0000012	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	7	92,28 PLN
W13 5.30.00.0000013	W13 Świadczenie specjalistyczne 3-go typu	13	171,38 PLN
S52 5.51.01.0016052	Niedobory odporności inne niż HIV/ AIDS	49	2 548,00 PLN
5.52.01.0001363	Rozliczenie za zgodą płatnika	1	-

Cenę punktu rozliczeniowego (52 PLN za punkt w lecznictwie szpitalnym i 13,18 PLN za punkt w lecznictwie ambulatoryjnym (zakres: alergologia)) oszacowano na podstawie Informatora o umowach zawartych na rok 2016 przez Oddziały Wojewódzkie Narodowego Funduszu Zdrowia ze świadczeniodawcami, biorąc pod uwagę średnią ważoną liczbą kontraktu dla danego punktu przy uwzględnieniu 3 świadczeniodawców z każdego oddziału wojewódzkiego o najwyższej wartości „Sumarycznej kwoty zobowiązań” w ramach umów związanych z analizowanym produktem w 2016 r.

Koszt świadczeń za zgodą płatnika określono na podstawie informacji od eksperta klinicznego:

- PLN (zakres: ) w przypadku hospitalizacji,
- PLN w przypadku badania kalprotektyna ( PLN) oraz SAA ( PLN).

Podsumowując, obliczono, że średni miesięczny koszt opieki medycznej wynosi 1 345,60 PLN (zakres: 1 149,18-1 542,03) dla pacjentów odpowiadających na leczenie oraz 2 916,59 PLN (zakres: 1 162,14-4 671,03) dla pacjentów nieodpowiadających na leczenie.

Następnie uwzględniono też koszt leczenia zdarzeń niepożądanych na podstawie informacji od eksperta klinicznego. Świadczenia rozliczane oraz farmakoterapię stosowaną w ramach leczenia poszczególnych zdarzeń niepożądanych zebrano w tabeli poniżej.

**Tabela 38. Świadczenia oraz farmakoterapia rozliczane w ramach leczenia zdarzeń niepożądanych**

Rodzaj świadczenia	Reakcja na wstrzyknięcie	Infekcja
Świadczenia ambulatoryjne	W12 u lub W13 u 90% pacjentów	W12 u lub W13 u pacjentów
Świadczenia szpitalne	S52 u pacjentów	S52 u pacjentów
Farmakoterapia		

--	--	--

\* założono zużycie 1 opakowania każdego ze wskazanych leków w trakcie jednego epizodu danego zdarzenia niepożądanego; [redacted] dostępne są w postaci płynnej oraz stałej – założono, analogicznie jak w przypadku [redacted] w ramach BSC, że postać płynną przyjmuje [redacted] pacjentów a postać stałą [redacted]

Koszt farmakoterapii jednego epizodu poszczególnych zdarzeń niepożądanych wyniósł 8,82 PLN (zakres: 8,53-9,49) w przypadku reakcji na wstrzyknięcie oraz 11,27 PLN (zakres 11,09-11,96) w przypadku infekcji z perspektywy płatnika publicznego i odpowiednio 21,30 PLN (zakres: 19,78-23,09) oraz 24,55 PLN (zakres: 17,11-37,83) z perspektywy pacjenta. Koszt świadczeń ambulatoryjnych i szpitalnych rozliczanych w przypadku wystąpienia jednego epizodu poszczególnych zdarzeń niepożądanych wyniósł 373,45 PLN w przypadku reakcji na wstrzyknięcie oraz 856,68 PLN w przypadku infekcji (koszt ten jest w całości ponoszony przez płatnika publicznego).

#### Użyteczności stanów zdrowia

W ramach badań klinicznych dla anakinry stosowano wiele różnych miar jakości życia (np. CHAQ, CHQ-PF50, DLQI). Nie zidentyfikowano zwalidowanej metody konwersji jakości życia uzyskanej za pomocą tych metod do wag użyteczności. W tej sytuacji oparto się na przeglądzie, który przeprowadzili autorzy oryginalnego modelu w celu identyfikacji algorytmów, które można by wykorzystać do obliczenia przewidywanych wag użyteczności oraz wzrostu wagi użyteczności w wyniku zastosowanego leczenia. Ostatecznie uwzględniono 4 badania oceniające korelację pomiędzy DLQI oraz EQ-5D:

- Currie 2007 - zależność opisana równaniem:  $EQ-5D = 0,956 - (0,02548 * DLQI)$ ,
- Norlin 2012 - zależność opisana równaniem:  $EQ-5D = 0,8781 - (0,0197 * DLQI)$ ,
- Blome 2013 - zależność opisana równaniem:  $EQ-5D = (77,367 + DLQI * (-1,493)) / 100$ ,
- Heredi 2014 - zależność opisana równaniem:  $EQ-5D = 0,8 - (0,02 * DLQI)$ .

Na potrzeby analizy kosztów-użyteczności powyższe algorytmy zastosowano do średnich wartości DLQI raportowanych dla populacji **FCAS** na początku badania, podczas leczenia oraz na koniec okresu wycofania z leczenia, które odczytano z wykresu (Ross 2008). Wzrost użyteczności wynikający z odpowiedzi na zastosowane leczenie został obliczony jako różnica wartości indeksu EQ-5D (otrzymana na drodze konwersji) podczas leczenia oraz tej wartości na początku badania.

**Tabela 39. Uwzględnione wartości użyteczności**

Opis	Wartość DLQI	Norlin 2012	Heredi 2014	Currie 2007	Blome 2013	Średnia
Wartość bazowa	19,00	0,50	0,42	0,47	0,49	0,47
Podczas leczenia	2,25	0,83	0,76	0,90	0,74	0,81
Na koniec wycofania	23,13	0,42	0,34	0,37	0,43	0,39
Wartość inkrementalna	-	0,33	0,34	0,43	0,25	0,34

Wartość średnia obliczona na podstawie wyliczeń wynikających z 4 różnych algorytmów sugeruje, że waga użyteczności wśród pacjentów nieleczonych anakinrą wynosi 0,47, natomiast skuteczne leczenie powoduje wzrost wagi użyteczności do wartości 0,81 (wartość inkrementalna 0,34).

W ramach analizy wrażliwości posłużono się danymi z przeglądu literatury, w ramach którego zidentyfikowano publikacje dotyczące jakości życia pacjentów z analizowanej populacji, ale leczonych innymi lekami. Do testowania wybrano wartości skrajne zidentyfikowanych wag użyteczności:

- wartość bazowa: 0,54 oraz 0,64;
- wartość inkrementalna: 0,17 oraz 0,29.

Przytoczony sposób szacowania użyteczności obarczony jest bardzo licznymi ograniczeniami (patrz rozdział *Ocena danych wejściowych do modelu*).

## 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

### 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

#### Analiza kosztów użyteczności (CUA)

Tabela poniżej przedstawia wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy poszerzonej (NFZ + pacjent) dla porównania produktu leczniczego Kineret (anakinra) + BSC z samą najlepszą opieką wspomagającą (BSC).

Wyniki przedstawiono niezależnie dla każdego z rozpatrywanych wskazań: zespół rodzinnej zimnej pokrzywki (FCAS), zespół Muckle-Wellsa (MWS) oraz przewlekły niemowlęcy zespół neurologiczno-skróno-stawowy (NOMID/CINCA).

Tabela 40. Zestawienie kosztów i efektów zdrowotnych dla porównania anakinry + BSC z BSC w 28-dniowym horyzoncie czasowym, analiza podstawowa

Parametr	Anakinra	BSC	Różnica
<b>FCAS</b>			
<b>QALY</b>	0,0619	0,0394	<b>0,0225</b>
Perspektywa NFZ			
Koszt leku - anakinra [PLN]			
<b>Suma kosztów [PLN]</b>	4 325,52	2 514,22	<b>1 811,30</b>
Perspektywa NFZ + pacjent			
Koszt leku - anakinra [PLN]			
<b>Suma kosztów [PLN]</b>	4 333,76	2 539,17	<b>1 794,59</b>
<b>MWS</b>			
<b>QALY</b>	0,0597	0,0374	<b>0,0223</b>
Perspektywa NFZ			
Koszt leku - anakinra [PLN]			
<b>Suma kosztów [PLN]</b>	4 829,68	2 622,61	<b>2 207,07</b>
Perspektywa NFZ + pacjent			
Koszt leku - anakinra [PLN]			
<b>Suma kosztów [PLN]</b>	4 838,23	2 647,56	<b>2 190,68</b>
<b>NOMID/CINCA</b>			
<b>QALY</b>	0,0619	0,0361	<b>0,0257</b>
Perspektywa NFZ			
Koszt leku - anakinra [PLN]			
<b>Suma kosztów [PLN]</b>	5 092,97	2 694,86	<b>2 398,10</b>
Perspektywa NFZ + pacjent			
Koszt leku - anakinra [PLN]			
<b>Suma kosztów [PLN]</b>	5 101,84	2 719,81	<b>2 382,03</b>

Wnioskodawca oszacował, że anakinra + BSC w porównaniu z BSC przynosi dodatkowy efekt zdrowotny w zależności od wskazania: FCAS – 0,0225 QALY; MWS – 0,0223 QALY; NOMID/CINCA – 0,0257 QALY. Inkrementalne koszty całkowite wyniosły w zależności od wskazania: FCAS – 1 811,30 PLN (perspektywa NFZ), 1 794,59 PLN (perspektywa NFZ + pacjent); MWS - 2 207,07 PLN (perspektywa NFZ), 2 190,68 PLN (perspektywa NFZ + pacjent); NOMID/CINCA – 2 398,10 PLN (perspektywa NFZ), 2 382,03 PLN (perspektywa NFZ + pacjent).

Tabela 41. Wyniki podstawowej analizy CUA, dla porównania anakinry + BSC z BSC w 28-dniowym horyzoncie czasowym

Wskazanie	ICUR [PLN / QALYG]	
	Perspektywa NFZ	Perspektywa NFZ + pacjent
FCAS	80 515	79 772

Wskazanie	ICUR [PLN / QALYG]	
	Perspektywa NFZ	Perspektywa NFZ + pacjent
MWS	99 051	98 315
NOMID/CINCA	93 271	92 646

Zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej wnioskodawcy anakinra **jest technologią kosztowo-użyteczną** w przypadku wszystkich rozpatrywanych wskazań i bez względu na perspektywę analizy. W przypadku FCAS wartość współczynnika ICUR wyniosła z perspektywy NFZ 80 530 PLN/QALYG, natomiast z perspektywy poszerzonej 79 501 PLN/QALYG. W przypadku MWS wartość współczynnika ICUR wyniosła z perspektywy NFZ 99 066 PLN/QALYG, natomiast z perspektywy poszerzonej 98 042 PLN/QALYG. W przypadku NOMID/CINCA wartość współczynnika ICUR wyniosła z perspektywy NFZ 93 285 PLN/QALYG, natomiast z perspektywy poszerzonej 92 409 PLN/QALYG.

Inkrementalny koszt uzyskania odpowiedzi na leczenie w przypadku zastosowania anakinry + BSC w miejsce BSC wynosi z perspektywy płatnika publicznego i płatnika odpowiednio:

- 2 070 PLN oraz 2 051 PLN w przypadku FCAS,
- 2 547 PLN oraz 2 528 PLN w przypadku MWS,
- 2 398 PLN oraz 2 382 PLN w przypadku CINCA/NOMID.

### Analiza minimalizacji kosztów (CMA)

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy minimalizacji kosztów (CMA) dla porównania anakinry z kanakinumabem w 8-tygodniowym horyzoncie czasowym.

Wyniki przedstawiono niezależnie dla każdego z rozpatrywanych wskazań: zespół rodzinnej zimnej pokrzywki (FCAS), zespół Muckle-Wellsa (MWS) oraz przewlekły niemowlęcy zespół neurologiczno-skróno-stawowy (NOMID/CINCA).

Tabela 42. Wyniki podstawowej analizy CMA, dla porównania anakinry z kanakinumabem w 8-tygodniowym horyzoncie czasowym

Wskazanie	Anakinra	Kanakinumab	Koszt inkrementalny
<b>Perspektywa NFZ [PLN]</b>			
FCAS		53 568,00	
MWS		60 264,00	
NOMID/CINCA		66 960,00	
<b>Perspektywa NFZ + pacjent [PLN]</b>			
FCAS		53 568,00	
MWS		60 264,00	
NOMID/CINCA		66 960,00	

**Koszt stosowania anakinry zamiast kanakinumabu jest niższy** w 8-tygodniowym horyzoncie czasowym, bez względu na perspektywę analizy, **dla wszystkich rozpatrywanych wskazań**. Dla poszczególnych wskazań koszt terapii anakinrą z perspektywy NFZ jest niższy od kosztu terapii kanakinumabem: w przypadku FCAS o [ ] PLN; MWS o [ ] PLN; NOMID/CINCA o [ ] PLN. Koszty z perspektywy NFZ + pacjent są praktycznie na tym samym poziomie.

### 5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej, oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto jednego opakowania leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości progu opłacalności (125 955 PLN), o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, dla poszczególnych wskazań wynosi:

- **FCAS:** z perspektywy NFZ – [ ] PLN; perspektywa poszerzona – [ ] PLN;
- **MWS:** z perspektywy NFZ – [ ] PLN; perspektywa poszerzona – [ ] PLN;
- **NOMID/CINCA:** z perspektywy NFZ – [ ] PLN; perspektywa poszerzona – [ ] PLN;



Cena progowa jest tym samym **wyższa** od proponowanej. Cena zrównująca koszty terapii anakinrą z kosztami terapii kanakinumabem, jest jeszcze wyższa i wynosi z perspektywy NFZ 29 137,28 PLN za opakowanie leku, natomiast z perspektywy poszerzonej 29 134,50 PLN.

**W rozpatrywanym przypadku zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.** Z powodu charakteru terapii – terapia dodana – wyznaczenie ceny maksymalnej zrównującej koszty anakinry + BSC z samym BSC nie jest możliwe.

### 5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

#### Analiza kosztów użyteczności (CUA)

Autorzy AE wnioskodawcy przeprowadzili jednokierunkowe analizy wrażliwości w celu sprawdzenia wpływu poszczególnych założeń na wyniki analiz. Wnioski z analizy wrażliwości są praktycznie tożsame z obu perspektyw dlatego poniżej przedstawiono wyniki jedynie z perspektywy NFZ. Przedstawiono wpływ parametrów mających kluczowe znaczenie dla wyników analizy; szczegółowe wyniki dla wszystkich badanych parametrów znajdują się w AE wnioskodawcy.

**Poniżej przedstawiono parametry, których zmiana prowadzi do zmiany wnioskowania z analizy.** Parametrami mającymi największy wpływ na wyniki analizy są (w kolejności od parametrów mających największy wpływ):

- **Liczba ampułek anakinry na jedno podanie:**

- przyjęcie zużycia anakinry na poziomie 3 ampułek (zamiast 1) skutkuje znacznym (ponad [ ]-krotnym) wzrostem współczynnika ICUR. Dla wskazania FCAS ICUR wynosi [ ] PLN/QALYG, dla wskazania MWS ICUR wynosi [ ] PLN/QALYG, natomiast dla NOMID/CINCA ICUR wynosi [ ] PLN/QALYG.

- w przypadku MWS i NOMID/CINCA przyjęcie zużycia anakinry na podstawie badania Lepore 2010 (1,31 ampułki zamiast 1 ampułki)<sup>2</sup> skutkuje 1,5-krotnym wzrostem ICUR do poziomu odpowiednio [ ] PLN/QALYG i [ ] PLN/QALYG. W przypadku wskazania FCAS wartość ICUR również rośnie około 1,5-krotnie, lecz osiąga poziom [ ] PLN/QALYG, czyli anakinra pozostaje technologią kosztowo użyteczną.

- **Odpowiedź na leczenie BSC:**

- przyjęcie odsetka odpowiadających pacjentów z FCAS na poziomie 47,1% (zamiast 12,5%) skutkuje ponad 2-krotnym wzrostem ICUR do wartości 169 920 PLN/QALYG. Przyjęcie tego odsetka dla MWS na poziomie 50% (zamiast 5%) skutkuje 2,7-krotnym wzrostem ICUR do poziomu 266 801 PLN/QALYG. W przypadku NOMID/CINCA przyjęcie odsetka odpowiedzi na BSC na poziomie 49% (zamiast 0%) skutkuje 2,5-krotnym wzrostem ICUR do wartości 236 873 PLN/QALYG.

- **Odpowiedź na leczenie anakinrą:**

- przyjęcie odsetka odpowiadających na anakinrę w przypadku pacjentów z FCAS na poziomie 67,6% (zamiast 100%) skutkuje 2-krotnym wzrostem ICUR do wartości 161 095 PLN/QALYG. Przyjęcie tego odsetka dla MWS na poziomie 71,5% (zamiast 91,7%) skutkuje około 1,7-krotnym wzrostem ICUR do poziomu 169 534 PLN/QALYG. W przypadku NOMID/CINCA przyjęcie odsetka odpowiedzi na anakinrę na poziomie 72,2% (zamiast 100%) skutkuje 1,6-krotnym wzrostem ICUR do wartości 150 705 PLN/QALYG.

- **Średni miesięczny koszt BSC pacjentów nieodpowiadających na leczenie:**

- przyjęcie miesięcznego kosztu BSC na poziomie 1 162,14 PLN (zamiast 2 916,59 PLN) dla wszystkich wskazań skutkuje [ ]-krotnym wzrostem ICUR dla wskazania FCAS do poziomu [ ] PLN/QALYG. W przypadku MWS przyjęcie niższego kosztu BSC skutkuje [ ]-krotnym wzrostem ICUR do wartości [ ] PLN/QALYG, natomiast w przypadku NOMID/CINCA ICUR wzrósł [ ]-krotnie do wartości [ ] PLN/QALYG. Warto dodać, że wzrost kosztów BSC pacjentów nieodpowiadających na leczenie prowadzi do znacznego obniżenia ICUR, można zatem uznać, że wartość tego parametru jest

<sup>2</sup> Taki wariant należy bardziej traktować jako rozważenie scenariusza dla którego część pacjentów zużywa odpowiednio 1, 2 lub 3 ampułkostrzykawkę leku na podanie, a nie jako wariant bez waste.

kluczowa dla wyników analizy. Zmiany kosztów BSC u pacjentów odpowiadających na leczenie nie mają tak znacznego wpływu na wyniki analizy, warto jednak zauważyć, że testowany w tym przypadku zakres jest znacznie węższy niż testowany zakres kosztów BSC dla pacjentów nieodpowiadających na leczenie.

- **Zmiany użyteczności stanu zdrowia:**

- przyjęcie minimalnej wartości inkrementalnej użyteczności stanu zdrowia na poziomie 0,17 (zamiast zmiany o 0,34) skutkuje prawie 2-krotnym wzrostem ICUR. Wartość ICUR dla FCAS, MWS i NOMID/CINCA wyniosła odpowiednio 158 916 PLN/QALYG, 195 502 PLN/QALYG i 184 089 PLN/QALYG.

#### **Komentarz analityka AOTMiT:**

W przypadku „maksymalnej” testowanej zmiany wartości użyteczności stanu zdrowia wartość inkrementalna była mniejsza niż wartość przyjęta w ramach scenariusza podstawowego (odpowiednio zmiana na poziomie 0,29 i 0,34), zatem warto podkreślić, że „maksymalna” wartość jest niższa niż przyjęta w ramach analizy podstawowej. Należy zauważyć, że maksymalna inkrementalna wartość użyteczności odnaleziona przez wnioskodawcę pochodzi z publikacji Currie 2007 – zmiana na poziomie 0,43. Przyjęcie wyższej wartości zmiany użyteczności skutkuje zwiększeniem inkrementalnego zysku QALY, a co za tym idzie obniżeniem wartości ICUR.

**Zmiany pozostałych parametrów nie prowadziły do zmiany wnioskowania** – technologia oceniana pozostawała użyteczna kosztowo. Poniżej przedstawiono procentowy wpływ parametrów wpływających w znacznym stopniu na wyniki analizy, jednak nieprowadzących do zmiany wnioskowania.

- **Średni miesięczny koszt BSC pacjentów nieodpowiadających na leczenie:**

- parametr ten ma kluczowe znaczenie dla wyników analizy – przyjęcie niższych kosztów BSC skutkowało zmianą wnioskowania z analizy. Przyjęcie średniego miesięcznego kosztu BSC na poziomie 4 671,03 PLN (zamiast (2 916,59 PLN) skutkowało znacznym obniżeniem wartości ICUR w przypadku wszystkich uwzględnionych wskazań. Obniżenie wartości ICUR dla FCAS, MWS i NOMID/CINCA wyniosło odpowiednio [REDACTED]

- **Wartość compliance:**

- zmiany w uwzględnionej wartości *compliance* miały wpływ na wyniki analizy – przyjęcie wyższych wartości *compliance* skutkowało wzrostem wartości ICUR, natomiast przyjęcie niższych wartości *compliance* skutkowało obniżeniem ICUR. W przypadku FCAS przyjęcie *compliance* na poziomie 100% (zamiast [REDACTED] skutkowało [REDACTED] wzrostem ICUR; w ramach wariantu minimalnego przyjęto wartość 80%, [REDACTED]

[REDACTED] W przypadku MWS przyjęcie 100% *compliance* (zamiast [REDACTED] skutkowało [REDACTED] wzrostem ICUR, natomiast przyjęcie *compliance* na poziomie 80% skutkowało [REDACTED] obniżeniem ICUR. W przypadku NOMID/CINCA w ramach wariantu podstawowego uwzględniono *compliance* na poziomie [REDACTED], przyjęcie *compliance* na poziomie 80% skutkowało [REDACTED] obniżeniem ICUR.

- **Użyteczność stanu zdrowia:**

- na podstawie przeprowadzonej analizy wrażliwości można stwierdzić znaczny wpływ przyjętych wartości użyteczności stanu zdrowia na wyniki analizy. Przyjęcie minimalnej zmiany użyteczności stanu zdrowia, w zależności od odpowiedzi na leczenie, zmienia wnioskowanie z analizy – patrz wyżej. W przypadku uwzględnienia alternatywnych źródeł danych warto zwrócić uwagę na wyniki uzyskane na podstawie publikacji Currie 2007 i Blome 2013. Przyjęcie wartości użyteczności z publikacji Currie 2007 (zmiana użyteczności na poziomie 0,43 zamiast 0,34) skutkuje znacznym obniżeniem wartości ICUR na poziomie 21% dla wszystkich wskazań. Przyjęcie wartości użyteczności z publikacji Blome 2013 (zmiana użyteczności na poziomie 0,25 zamiast 0,34) skutkuje znacznym wzrostem wartości ICUR na poziomie 34% dla wszystkich wskazań (w przypadku wskazania MWS dochodzi do zmiany wnioskowania z analizy – technologia przestaje być kosztowo użyteczna). Warto nadmienić, że testowano również wpływ mniejszej zmiany użyteczności w zależności od wystąpienia odpowiedzi na leczenie (zmiana o 0,17), wyniki przedstawiono wyżej – w przypadku wszystkich wskazań doszło do zmiany wnioskowania.

- **Częstość występowania zdarzeń niepożądanych**

- wpływ częstości występowania zdarzeń niepożądanych nie ma dużego wpływu na wyniki analizy. W zależności od przyjętego źródła danych wartość ICUR rośnie o ok. 12% (częstość na podstawie opinii eksperta) lub maleje poniżej 1% (częstość dla FCAS na podstawie publikacji Lepore 2010, dla MWS i NOMID/CINCA na podstawie publikacji Kueimmerle-Deschner 2011). Zatem wartość przyjęta w ramach analizy podstawowej jest bardzo zbliżona do wartości minimalnej.

#### **Analiza minimalizacji kosztów (CMA)**

Autorzy AE wnioskodawcy przeprowadzili jednokierunkowe analizy wrażliwości w celu sprawdzenia wpływu poszczególnych założeń na wyniki analiz. Analizę wrażliwości przeprowadzono niezależnie dla każdego z 3 wskazań, jednak wpływ badanych parametrów można uznać za jednakowy dla każdego ze wskazań. Z tego powodu wyniki analizy wrażliwości przedstawiono zbiorczo dla wszystkich wskazań (praktycznie identyczny jest wpływ zmiany parametrów dla każdego wskazania).

**W żadnym z badanych scenariuszy nie odnotowano zmiany wnioskowania** – w każdym rozpatrywanym przypadku, zgodnie z analizą podstawową, stosowanie anakinry jest tańsze od stosowania kanakinumabu. Parametrami mającymi największy wpływ na zmianę wyników analizy były parametry związane ze zużyciem poszczególnych leków. Przyjmując wyższe dawkowanie kanakinumabu (2 ampułki zamiast 1 na podanie) terapia anakinrą jest tańsza od terapii kanakinumabem o około [ ] PLN, natomiast przyjmując maksymalne zużycie anakinry (3 ampułki na podanie zamiast 1) stosowanie anakinry jest tańsze o około [ ] PLN.

### 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 43. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK/?	Komparatorem jest m. in. najlepsza terapia wspomagająca (BSC), której strukturę określono na podstawie opinii eksperta, uznając, że polską praktykę kliniczną w terapii CAPS stanowi [ ]. Podczas gdy prawidłowo komparatorem musi być w pierwszej kolejności dostępna praktyka kliniczna, brak jest danych klinicznych odnośnie efektywności BSC o tak określonym składzie. Odpowiedź na leczenie w przypadku stosowania BSC przyjęto bez analizy jakie konkretnie leczenie składało się na terapię wspomagającą (wiadomo jedynie ogólnie np. że pacjenci w ramach BSC otrzymywali leki z grupy NLPZ).
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	NIE	
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	
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?	Nie dotyczy	
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK/?	Dane dotyczące jakości życia były bardzo słabej jakości. Przeprowadzono mapowanie wartości użyteczności stanów zdrowia.
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	

### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Wnioskodawca wykonał model o prostej strukturze w krótkim horyzoncie czasowym. Modelowanie odnosi się do etapu terapii podtrzymującej i pomija etap ustalania dawki. Nie uwzględniono też czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie, uznając że reakcja na leczenie anakinrą jest właściwie natychmiastowa. Kontrowersyjnie przyjmuje się, że efekt leczenia będzie stały w czasie.

Dla porównania z kanakinumabem, przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów pomimo, że brak jest dobrej jakości dowodów naukowych, które wskazywałyby, że efekty zdrowotne uzyskiwane u pacjentów z analizowanej populacji przyjmujących porównywane leki są równorzędne (w rzeczywistości anakinra może być mniej skuteczna niż kanakinumab lub odwrotnie).

Główna niepewność wyników modelowania związana jest z małą dostępnością koniecznych danych klinicznych oraz bardzo niską jakością danych dostępnych.

### 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Wiele istotnych parametrów modelu opartych jest o dane o słabej jakości lub opinię jednego eksperta klinicznego.

Jako parametr na którym oparto modelowanie dobrano **odpowiedź na leczenie**, nieprecyzyjnie i niespójnie zdefiniowaną w poszczególnych badaniach. Odsetek odpowiedzi na leczenie zaczerpnięto z badań:

- dla populacji NOMID/CINCA: Lepore 2010 (N=19, w tym 14 pacjentów z NOMID/CINCA, z których 10 otrzymywało leczenie anakinrą),
- dla populacji MWS: Kuemmerle-Deschner 2011 (N=12, wszyscy leczeni anakinrą),
- dla populacji FCAS: Ross 2008 (N=8, wszyscy leczeni anakinrą).

Liczebność badań była – jak wskazano powyżej - bardzo niewielka, a w badaniach Kuemmerle-Deschner 2011 oraz Ross 2008 nie było grupy kontrolnej (w badaniu Lepore 2010 gdzie grupa 4 pacjentów z NOMID/CINCA nie otrzymywała leczenia anakinrą ich charakterystyka różniła się od pacjentów otrzymujących ocenianą interwencję). W tej sytuacji należy uznać, że właściwie brak jest danych porównawczych dla porównania anakinra + BSC vs samo BSC. Odpowiedź na leczenie w ramieniu BSC oparto w przypadku populacji NOMID/CINCA o dane dla zaledwie 4 pacjentów przyjmujących leki z grupy NLPZ; w przypadku populacji FCAS w badaniu Ross 2008 znajdowała się informacja, że 8 pacjentów, którzy przyjmowali anakinrę następnie zaprzestali leczenia co wiązało się z nawrotem objawów u wszystkich poza jednym chorym, na podstawie czego przyjęto, że dla ramienia samego BSC 1 na 8 pacjentów odpowiada na leczenie; w przypadku populacji MWS w zasadzie arbitralnie przyjęto, że 5% pacjentów odpowiada na terapię wspomagającą (uznano, że u chorych zdarza się odpowiedź „spontaniczna”, ponieważ jeden na 5 pacjentów (20%) z MWS w badaniu Lepore 2010 z łagodnym przebiegiem choroby był raportowany jako wolny od objawów podczas ostatniej oceny – nie wiadomo jednak w jaki sposób uzasadnia to przyjęcie odpowiedzi na leczenie na poziomie 5%). Pacjenci otrzymujący anakinrę we wskazanych badaniach (we wstrzyknięciu podskórnym) nie byli zaślepieni, a stwierdzenie wystąpienia odpowiedzi na leczenie zależało od ich subiektywnych odczuć (bądź oceny rodzica w przypadku dzieci). Można przypuszczać, że pacjenci świadomi, że otrzymują leczenie mogą przeceniać jego skuteczność, a rzeczywistą korzyść z leczenia trudno skwantyfikować, zwłaszcza, że odpowiedź na leczenie była bardzo ogólnie zdefiniowana<sup>3</sup> – jako poprawa

<sup>3</sup> Zgodnie z ChPL odpowiedź na leczenie przejawia się głównie zmniejszeniem takich objawów klinicznych, jak gorączka, wysypka, ból stawów i ból głowy, a także markerów zapalenia w surowicy (stężenia CRP/SAA) lub częstości występowania nawrotów.

Dodatkowo do oceny objawów klinicznych i markerów zapalnych w ciężkim przebiegu CAPS, zaleca się ocenę zapalenia CUN, w tym ucha wewnętrznego (MRI lub TK, nakucie łądźwiowe i badanie audiologiczne) i oczu (badania okulistyczne) po pierwszych 3 miesiącach terapii, a następnie co 6 miesięcy do momentu ustalenia skutecznej dawki terapeutycznej. Po uzyskaniu dobrej kontroli klinicznej okresowe badania CUN i okulistyczne można wykonywać raz do roku.

objawów choroby. Z analizy badań wynika jednak, że wpływ anakinry na niektóre istotne, konkretne aspekty choroby był ograniczony (utrata słuchu, dysplazja kości, upośledzenie umysłowe, w badaniu Kuemmerle-Deschner 2011 również zaburzenia czynności nerek czy obrzęk tarczy nerwu wzrokowego).

Ponadto, w badaniach uczestniczyli pacjenci, którzy mogą się różnić od populacji, która w Polsce będzie leczona – zgodnie z kryteriami wykluczenia w badaniu Ross 2008 nie mogli uczestniczyć pacjenci wcześniej leczeni anakinrą (chorzy nie mogli też na 2 tygodnie przed włączeniem przyjmować BSC), a w badaniu Kuemmerle-Deschner 2011 pacjenci otrzymujący leki o działaniu immunomodulującym. W Polsce kandydatami do leczenia są chorzy, którzy mogli już przyjmować anakinrę sprowadzoną w ramach importu docelowego/inne leczenie.

Brak jest danych porównawczych odnośnie bezpieczeństwa terapii, a dane dotyczące bardzo małych populacji mogą nie oddawać potencjalnych zagrożeń leczenia.

Innymi kluczowymi parametrami modelu jest liczba zużytych ampułek na podanie oraz wartości użyteczności stanów zdrowia. Trudno oszacować zużycie zasobów, ponieważ dawka jest zmienna (dawka początkowa anakinry wynosi 1-2 mg/kg mc./dobę, dawka podtrzymująca waha się od 3 do 4 mg/kg mc./dobę, a można ją zwiększyć do maksymalnie 8 mg/kg mc./dobę) i zależy od masy ciała chorego, która jest niepewna i bardzo różna w zależności od fenotypu CAPS. Dodatkowo, lek wymaga codziennego podawania we wstrzyknięciach podskórnych, prawdopodobnie w warunkach domowych, ze względu na co przyjęto, że resztki leku nie będą wykorzystywane. W tej sytuacji założono wykorzystanie 1 ampułkostrzykawkę na podanie. Może to jednak wiązać się z niedoszacowaniem zużycia – 1 ampułkostrzykawka na podanie powinna być wystarczająca dla pacjentów z łagodniejszą postacią choroby – FCAS lub MWS, ale już nie NOMID/CINCA w przypadku chorych przyjmujących dawkę 3-4 mg/kg/dobę o wadze wyższej niż 25-33 kg. Należy zwrócić uwagę, że w największym badaniu 03-AR-0298 przyjmowana dawka leku miała tendencję wzrostową, co może wiązać się również z naturalnym wzrostem masy ciała chorych wraz z wiekiem. Dodatkowo, wnioskodawca pominął potencjalny wpływ zdarzenia niepożądanego na leczenie takiego jak wzrost masy ciała, argumentując że nie wiąże się ono z negatywnymi konsekwencjami, a pacjenci z CAPS mają zwykle niską wagę. Wzrost masy ciała ma jednak wpływ na przyjmowaną dawkę leku. W przypadku zaniżenia zużywanej dawki leku dochodzi do niedoszacowania kosztów. W tej sytuacji przeprowadzono obliczenia własne zakładające zużycie 2 ampułkostrzykawkę leku na podanie (przyjęcie zużycia anakinry na poziomie 2 ampułek na każde podanie skutkuje znacznym wzrostem współczynnika ICUR w stosunku do wariantu podstawowego wnioskodawcy - koszty leku rosną wprost proporcjonalnie do jego zużycia. Przy przyjęciu zużycia 2 ampułkostrzykawkę leku na podanie: dla wskazania FCAS ICUR wynosi ██████████ PLN/QALYG, dla wskazania MWS ICUR wynosi ██████████ PLN/QALYG, natomiast dla NOMID/CINCA ██████████ PLN/QALYG z perspektywy płatnika publicznego. Wyniki z perspektywy NFZ + pacjent: dla wskazania FCAS ICUR wynosi ██████████ PLN/QALYG, dla wskazania MWS ICUR wynosi ██████████ PLN/QALYG, natomiast dla wskazania NOMID/CINCA ICUR wynosi ██████████ PLN/QALYG).

Kolejny bardzo istotny parametr analizy, który budzi wątpliwości to użyteczności stanów zdrowia. W analizie transformowano wyniki DLQI do użyteczności stanów zdrowia algorytmami o słabym dopasowaniu. Kwestionariusz DLQI, na którego wynikach się oparto, nie został zwalidowany w CAPS i był stosowany jedynie w niewielkim badaniu Ross 2008 dotyczącym tylko populacji FCAS. Ponadto, DLQI dotyczy pacjentów z łuszczycą i koncentruje się na problemach dermatologicznych, więc może nie oddawać całego spektrum dolegliwości związanych z CAPS. Zakładany zysk użyteczności wynikający z zastosowania leczenia i uzyskania odpowiedzi jest znaczny i wynosi 0,34. Odnośnie spadku użyteczności w przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych przyjęto go arbitralnie w wysokości 0,1.

Podsumowując, główne ograniczenia oszacowań dotyczących jakości życia są następujące:

- uwzględnione algorytmy konwersji na wagi użyteczności opracowano głównie na populacji osób dorosłych z łuszczycą,
- żaden z modeli regresji nie bazował na szczególnie silnej korelacji,
- badanie Ross 2008, z którego zaczerpnięto dane odnośnie jakości życia, dotyczyło tylko populacji z FCAS,
- w badaniu Ross 2008 dostępne są wyłącznie ograniczone informacje dotyczące DLQI, a wartości DLQI odczytano z wykresu,
- badanie Ross 2008 uwzględniało małą liczbę pacjentów - 8,
- DLQI nie zostało zwalidowane w populacji FCAS ani ogólnie w CAPS,
- DLQI nie zostało wykorzystane w żadnym innym badaniu dla anakinry (poza badaniem Ross 2008),
- konwersja została przeprowadzona do indeksów EQ-5D określonych z wykorzystaniem innych norm niż dla populacji polskiej.

Należy podkreślić, że opisane parametry (odpowiedź na leczenie anakinrą, odpowiedź na leczenie BSC, liczba zużytych ampulek leku na podanie, użyteczności stanu zdrowia), dla określenia których dostępne są jedynie dane o wątpliwej jakości, są kluczowe dla wyników analizy, co zostało wykazane w analizie wrażliwości.

Przechodząc do porównania anakinry z kanakinumabem – brak jest porównawczych danych klinicznych dla zestawianych leków. Przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów, mimo braku dobrej jakości dowodów naukowych świadczących o tym, że efektywność porównywanych interwencji jest równorzędna. W analizie pominięto efekty zdrowotne, ale warto zwrócić uwagę, że anakinra wymaga codziennego podawania we wstrzyknięciu podskórnym, podczas gdy kanakinumab podawany jest raz na 8 tygodni, co w przypadku wstrzyknięć podskórnych może mieć znaczenie dla jakości życia pacjenta, a także compliance.

### 5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

W AOTMiT przeprowadzono walidację wewnętrzną dostarczonego przez wnioskodawcę modelu poprzez:

- sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu,
- sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w modelu z wartościami zawartymi w opisie analizy wnioskodawcy,
- sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym.

W strukturze modelu nie odnaleziono błędów, natomiast wątpliwe założenia modelu wnioskodawcy opisano w rozdziałach „Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy” oraz „Ocena danych wejściowych do modelu”.

Możliwość przeprowadzenia walidacji konwergencji była ograniczona – wyniki analizy porównywano jedynie z oryginalnym modelem, na którym bazowano, złożonym do PBAC oraz wynikami opracowania AOTMiT nr AOTMiT-OT-434-26/2015.

### 5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne przyjmując założenie o zużyciu anakinry na poziomie 2 ampulek na jedno podanie. Wnioskodawca w ramach analizy wrażliwości testował wartość tego parametru uwzględniając wartość 1,31 oraz wartość 3. Przyjmując zużycie na podstawie badania Lepore 2010 – 1,31 ampulki – oraz uwzględniając waste można założyć, że zużycie leku będzie wynosić 2 ampulki na każde jego podanie. Poniżej przedstawiono wyniki obliczeń uwzględniając powyższe założenie.

Przyjęcie zużycia anakinry na poziomie 2 ampulek na każde podanie skutkuje znacznym wzrostem współczynnika ICUR w stosunku do wariantu podstawowego wnioskodawcy. Koszty leku rosną wprost proporcjonalnie do jego zużycia. Wyniki z perspektywy NFZ: dla wskazania FCAS ICUR wynosi ██████████ PLN/QALYG, dla wskazania MWS ICUR wynosi ██████████ PLN/QALYG, natomiast dla NOMID/CINCA ICUR wynosi ██████████ PLN/QALYG. Wyniki z perspektywy NFZ + pacjent: dla wskazania FCAS ICUR wynosi ██████████ PLN/QALYG, dla wskazania MWS ICUR wynosi ██████████ PLN/QALYG, natomiast dla NOMID/CINCA ICUR wynosi ██████████ PLN/QALYG.

Można stwierdzić, że wzrost wykorzystania anakinry o każdą kolejną ampulkę skutkuje wzrostem wartości ICUR w przypadku FCAS o ██████████ PLN/QALYG, w przypadku MWS o ██████████ PLN/QALYG, natomiast w przypadku NOMID/CINCA wzrost ICUR o ██████████ PLN/QALYG.

## 5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy była ocena opłacalności stosowania produktu leczniczego **Kineret (anakinra)**, 100 mg/0,67 ml, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 28 ampułkostrzykawek, kod EAN: 7350031440300 w ramach sprzedaży aptecznej we wskazaniu **leczenie okresowych zespołów zależnych od kriopiryny** (ang. Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, CAPS) u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg w porównaniu z samą terapią wspomagającą/kanakinumabem.

Dla porównania z samym BSC wykonano analizę kosztów użyteczności oraz kosztów efektywności w 28-dniowym horyzoncie czasowym, dla porównania z kanakinumabem wykonano analizę minimalizacji kosztów w horyzoncie 8-tygodniowym.

## Wyniki

Wnioskodawca oszacował, że anakinra + BSC w porównaniu z BSC przynosi dodatkowy efekt zdrowotny w zależności od wskazania: FCAS – 0,0225 QALY; MWS – 0,0223 QALY; NOMID/CINCA – 0,0257 QALY. Inkrementalne koszty całkowite wyniosły w zależności od wskazania: FCAS – 1 811,30 PLN (perspektywa NFZ), 1 794,59 PLN (perspektywa NFZ + pacjent); MWS - 2 207,07 PLN (perspektywa NFZ), 2 190,68 PLN (perspektywa NFZ + pacjent); NOMID/CINCA – 2 398,10 PLN (perspektywa NFZ), 2 382,03 PLN (perspektywa NFZ + pacjent).

Zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej wnioskodawcy anakinra **jest technologią kosztowo-użyteczną** w przypadku wszystkich rozpatrywanych wskazań i bez względu na perspektywę analizy. W przypadku FCAS wartość współczynnika ICUR wyniosła z perspektywy NFZ 80 530 PLN/QALYG, natomiast z perspektywy poszerzonej 79 501 PLN/QALYG. W przypadku MWS wartość współczynnika ICUR wyniosła z perspektywy NFZ 99 066 PLN/QALYG, natomiast z perspektywy poszerzonej 98 042 PLN/QALYG. W przypadku NOMID/CINCA wartość współczynnika ICUR wyniosła z perspektywy NFZ 93 285 PLN/QALYG, natomiast z perspektywy poszerzonej 92 409 PLN/QALYG.

Inkrementalny koszt uzyskania odpowiedzi na leczenie w przypadku zastosowania anakinry + BSC w miejsce BSC wynosi z perspektywy płatnika publicznego i płatnika odpowiednio:

- 2 070 PLN oraz 2 051 PLN w przypadku FCAS,
- 2 547 PLN oraz 2 528 PLN w przypadku MWS,
- 2 398 PLN oraz 2 382 PLN w przypadku CINCA/NOMID.

Zgodnie z wynikami analizy minimalizacji kosztów, **koszt stosowania anakinry zamiast kanakinumabu jest niższy** w 8-tygodniowym horyzoncie czasowym, bez względu na perspektywę analizy, **dla wszystkich rozpatrywanych wskazań**. Dla poszczególnych wskazań koszt terapii anakinrą z perspektywy NFZ jest niższy od kosztu terapii kanakinumabem: w przypadku FCAS o ████████ PLN; MWS o ████████ PLN; NOMID/CINCA o ████████ PLN. Koszty z perspektywy NFZ + pacjent są praktycznie na tym samym poziomie.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej, oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto jednego opakowania leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości progu opłacalności (125 955 PLN), o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, dla poszczególnych wskazań wynosi:

- **FCAS:** z perspektywy NFZ – ████████ PLN; perspektywa poszerzona – ████████ PLN;
- **MWS:** z perspektywy NFZ – ████████ PLN; perspektywa poszerzona – ████████ PLN;
- **NOMID/CINCA:** z perspektywy NFZ – ████████ PLN; perspektywa poszerzona – ████████ PLN;

Cena progowa jest tym samym **wyższa** od proponowanej. Cena zrównująca koszty terapii anakinrą z kosztami terapii kanakinumabem, jest jeszcze wyższa i wynosi z perspektywy NFZ 29 137,28 PLN za opakowanie leku, natomiast z perspektywy poszerzonej 29 134,50 PLN.

**W rozpatrywanym przypadku zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.** Z powodu charakteru terapii – terapia dodana – wyznaczenie ceny maksymalnej zrównującej koszty anakinry + BSC z samym BSC nie jest możliwe.

Wiele parametrów analizy obarczonych jest skrajną niepewnością, w tym parametry prowadzące do zmiany wnioskowania z analizy (liczba ampułek anakinry na jedno podanie, odpowiedź na leczenie BSC, odpowiedź na leczenie anakinrą, średni miesięczny koszt BSC pacjentów nieodpowiadających na leczenie, użyteczności stanów zdrowia). Przyjęcie zużycia anakinry na poziomie 2 ampułek na każde podanie skutkuje znacznym wzrostem współczynnika ICUR w stosunku do wariantu podstawowego wnioskodawcy. Koszty leku rosną wprost proporcjonalnie do jego zużycia. W przypadku przyjęcia zużycia w wysokości 2 ampułkostrzykawki na podanie: dla wskazania FCAS ICUR wynosi ████████ PLN/QALYG, dla wskazania MWS ICUR wynosi ████████ PLN/QALYG, natomiast dla NOMID/CINCA ICUR wynosi ████████ PLN/QALYG z perspektywy płatnika publicznego. Wyniki z perspektywy NFZ + pacjent: dla wskazania FCAS ICUR wynosi ████████ PLN/QALYG, dla wskazania MWS ICUR wynosi ████████ PLN/QALYG, natomiast dla NOMID/CINCA ICUR wynosi ████████ PLN/QALYG.

Można stwierdzić, że wzrost wykorzystania anakinry o każdą kolejną ampułkę skutkuje wzrostem wartości ICUR w przypadku FCAS o ████████ PLN/QALYG, w przypadku MWS o ████████ PLN/QALYG, natomiast w przypadku NOMID/CINCA wzrost ICUR o ████████ PLN/QALYG.

## 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 papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

### 6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

#### 6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy jest ocena wpływu na system ochrony zdrowia podjęcia decyzji o współfinansowaniu ze środków publicznych w ramach Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych produktu leczniczego Kineret (anakinra, 100 mg/0,67 ml, opakowanie: 28 ampułko-strzykawek) stosowanego w leczeniu pacjentów z okresowymi zespołami zależnymi od kriopiryny (ang. Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes; CAPS), w latach 2017 - 2019.

##### Populacja

Populacją docelową w analizie wpływu na budżet wnioskodawcy stanowią pacjenci (dorośli, młodzież, dzieci i niemowlęta) w wieku 8 miesięcy i starsi o masie ciała co najmniej 10 kg cierpiący na okresowe zespoły zależne od kriopiryny (CAPS), w tym:

- noworodkową zapalną chorobę wieloukładową (NOMID, ang. Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease) / przewlekły niemowlęcy zespół neurologiczno-skróno-stawowy (CINCA, ang. Chronic Infantile Neurological, Cutaneous, Articular Syndrome),
- zespół Muckle-Wellsa (MWS, ang. Muckle-Wells Syndrome),
- zespół rodzinnej zimnej pokrzywki (FCAS, ang. Familial Cold Autoinflammatory Syndrome).

##### Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych - Narodowego Funduszu Zdrowia) oraz oddzielnie z perspektywy świadczeniobiorców (z uwagi na współpłacenie pacjentów).

##### Horyzont czasowy

3 letni (2017-2019 r.)

##### Koszty

Uwzględniono koszty<sup>4</sup>:

- leków<sup>5</sup> (anakinra, BSC, kanakinumab),
- opieki medycznej (wizyty specjalistyczne, hospitalizacje, kalprotektyna + surowicy amyloid A [SAA])
- terapii działań niepożądanych.

##### Kluczowe założenia

- kategoria odpłatności: **ryczałt** (założenie to jest zgodne z zapisami Ustawy o refundacji). Dodatkowy komentarz w rozdz. 3.1.2.3. *Ocena analityków Agencji*;
- grupa limitowa: kwalifikacja do **nowej grupy limitowej**, w części A1 Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Leki

<sup>4</sup> na podstawie modelu wnioskodawcy

<sup>5</sup> Koszt leków zgodny z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia dotyczącym Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Koszt farmakoterapii lekami nierefundowanymi został określony na podstawie danych zamieszczonych na portalu „Medycyna Praktyczna”.



refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym);

- instrumenty podziału ryzyka: wnioskodawca nie zaproponował **RSS**;
- struktura i zmiany w rynku leków stosowanych w rozpatrywanym wskazaniu: wnioskodawca oszacował zmiany w odsetku wykorzystywanych leków na podstawie opinii ankietowanego eksperta.

W analizie rozważono dwa scenariusze:

- **Scenariusz istniejący** – Kineret nie jest finansowany ze środków publicznych (jest pełnopłatny dla pacjenta), a najlepsza opieka wspomagająca (BSC), na którą składa się podawanie [redacted], jest współfinansowana ze środków publicznych.
- **Scenariusz nowy** – Kineret współfinansowany ze środków publicznych. [redacted] (BSC) współfinansowane ze środków publicznych.

Wnioskodawca przeprowadził **analizę wrażliwości**, w celu oceny wpływu na wyniki następujących parametrów i założeń:

- Scenariusz A – brak różnic w zużyciu zasobów między pacjentami odpowiadającymi i nieodpowiadającymi na leczenie,
- Scenariusz B – wyniki analizy wpływu na budżet przy uwzględnieniu ceny progowej z analizy ekonomicznej,
- Scenariusz C – wyniki analizy wpływu na budżet przy uwzględnieniu ceny maksymalnej z analizy ekonomicznej – cena dla zrównania współczynników CUR,<sup>6</sup>
- Scenariusz D – odsetek pacjentów z poszczególnymi fenotypami CAPS - dane dla populacji niemieckiej,
- Scenariusz E – szacunki eksperta na podstawie liczby pacjentów diagnozowanych i leczonych w innych krajach – dolna wartość,
- Scenariusz F – szacunki eksperta na podstawie liczby pacjentów diagnozowanych i leczonych w innych krajach – górna wartość,
- Scenariusz G – średnie dobowe zużycie Kineret na pacjenta - na podstawie danych z badania Lepore 2010,
- Scenariusz H – wartość *compliance* równa 100% dla wszystkich fenotypów CAPS,
- Scenariusz I – odsetek pacjentów kwalifikujących się do leczenia refundowaną anakinrą równy 100% dla wszystkich fenotypów CAPS.

### Ograniczenia według wnioskodawcy

Zgodnie z BIA wnioskodawcy:

„W ramach niniejszej analizy część parametrów określono w ramach modelowania opisanego w Analizie ekonomicznej. Tym samym ograniczenia przeprowadzonego modelowania dotyczą również niniejszej analizy wpływu na budżet.”

Do ograniczeń analizy ekonomicznej zaliczono:

- „średnie zużycie anakinry w ramach analizy podstawowej przyjęto na poziomie równym 1 ampułko-strzykawka na dobę pomimo, że w praktyce możliwe jest zastosowanie więcej niż 100 mg na dobę, szczególnie u dorosłych pacjentów o większej masie ciała; należy jednak podkreślić, że zgodnie z opinią eksperta większe dawki w przeliczeniu na kg masy ciała konieczne są zazwyczaj u najmłodszych pacjentów – im pacjent starszy tym wymaga mniejszej dawki w przeliczeniu na kg masy ciała; dodatkowo ekspert kliniczny wskazał zużycie wśród pacjentów w Polsce równe 1 ampułko-strzykawka na dobę; parametr poddano analizie wrażliwości testując skrajne wartości”;
- „z uwagi na brak odpowiednich danych wartość *compliance* przyjęto na podstawie modelu oryginalnego (wartości określone na podstawie informacji opisowych przedstawionych w referencyjnych badaniach

<sup>6</sup> Zgodnie z ustawą o refundacji cena maksymalna to cena zrównująca **koszty** terapii wnioskowanej do objęcia refundacją i terapii już refundowanej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania, natomiast wnioskodawca przedstawił cenę oszacowaną na podstawie zrównania współczynników CUR (z uwzględnieniem efektów zdrowotnych, zgodnie z rozporządzeniem ws. wymagań minimalnych).

klinicznych); nie odnaleziono bardziej wiarygodnych informacji w tym temacie; parametr poddano analizie wrażliwości”;

- „zużycie zasobów określono na podstawie odpowiedzi jednego eksperta klinicznego; biorąc jednak pod uwagę liczbę pacjentów z CAPS w Polsce, powyższe podejście wydaje się uzasadnione.” (...)

„Do dodatkowych ograniczeń analizy wpływu na budżet należy zaliczyć:

- z uwagi na status ocenianego problemu zdrowotnego – choroba ultra-rzadka – brak jest precyzyjnych danych epidemiologicznych dla rozważanej jednostki chorobowej,
- szacunków populacji docelowej oraz zużycia zasobów dokonano na podstawie odpowiedzi jednego eksperta klinicznego, jednak z uwagi na liczbę osób z zespołem CAPS w Polsce – [ ] osób zdiagnozowanych i leczonych, nie odnaleziono innych ekspertów mających doświadczenie w leczeniu pacjentów z analizowanej populacji.”

## 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

### Populacja

Zgodnie z ChPL produktu leczniczego Kineret, wnioskowana technologia może być stosowana wśród następujących grup pacjentów:

- u osób dorosłych w terapii skojarzonej z metotreksatem w leczeniu objawów przedmiotowych i podmiotowych reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) w przypadku niewystarczającej odpowiedzi na monoterapię metotreksatem;
- u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (CAPS, ang. Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes), w tym:
  - noworodkowej zapalnej choroby wieloukładowej (NOMID, ang. Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease) / przewlekłego niemowlęcego zespołu neurologiczno-skróno-stawowego (CINCA, ang. Chronic Infantile Neurological, Cutaneous, Articular Syndrome)
  - zespołu Muckle-Wellsa (MWS, ang. Muckle-Wells Syndrome)
  - zespołu rodzinnej zimnej pokrzywki (FCAS, ang. Familial Cold Autoinflammatory Syndrome).

W rozważanym przypadku populacja wnioskowana do objęcia refundacją jest węższa od zdefiniowanej w ChPL produktu leczniczego Kineret. Obejmuje ona wyłącznie jedno zarejestrowane wskazanie, tj. leczenie okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (CAPS).

Zespoły CAPS należą do chorób ultra-rzadkich, w związku z czym nie odnaleziono danych epidemiologicznych pozwalających na precyzyjne określenie liczby pacjentów z zespołami CAPS w Polsce. Natomiast w wyniku przeszukania baz danych odnaleziono pewne doniesienia dotyczące epidemiologii zespołów CAPS na świecie. Występowanie zespołów CAPS we Francji szacuje się na 1/360 000 osób [Hoffman 2001]. W innym doniesieniu [Giat 2014] wskazano, że rozpowszechnienie zespołów CAPS może wynosić od 1 do 10 przypadków na milion mieszkańców, w zależności od kraju. Dane Orphanet z 2015 roku podają liczbę rozpoznanych przypadków z zespołem MWS na świecie wynoszącą 200 pacjentów [Orphanet 2015]. Zespół NOMID/CINCA rozpoznany został dotychczas u około 100 osób na całym świecie [Orphanet 2007]. W Niemczech pomiędzy lipcem 2003 i czerwcem 2006 roku przeprowadzono prospektywne, obserwacyjne badanie mające na celu ocenę rozpowszechnienia CAPS u dzieci. W trakcie 3-letniego okresu badania zdiagnozowano 14 nowych przypadków CAPS (1 FCAS, 6 MWS, 4 NOMID/CINCA i 3 niesklasyfikowane przypadki CAPS) [Lainka 2010].

W analizie wnioskodawcy uwzględniono dane z badania kwestionariuszowego, w którym udział wzięli 1 ekspert kliniczny ([ ]). Zgodnie z opinią ww. eksperta w Polsce z prawidłowym rozpoznaniem CAPS jest obecnie **nie więcej niż [ ] chorych**, jednak liczba ta jest niedoszacowana ze względu na niską rozpoznawalność choroby. Największa liczba pacjentów z chorobami autozapalnymi, w tym CAPS jest obecnie pod opieką Instytutu "Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka" w Warszawie. Ekspert kliniczny wskazał ponadto, że w chwili obecnej w Polsce zdiagnozowanych i objętych opieką medyczną jest [ ] osób ([ ] z zespołem MWS, [ ] z FCAS i [ ] z NOMID/CINCA).

W ramach wariantu najbardziej prawdopodobnego oraz minimalnego przyjęto liczbę pacjentów z CAPS w Polsce równą [ ] osób, natomiast w ramach wariantu maksymalnego uwzględniono wartość równą [ ] (górną granicę wskazaną przez eksperta). Warianty różnią się między sobą rocznym przyrostem pacjentów –

ankietowany przez wnioskodawcę ekspert kliniczny wskazał, że **rocznie rozpoznaje się od [ ] do [ ] nowych przypadków zespołów CAPS w Polsce**, z czego: [ ] dotyczy NOMID/CINCA, [ ] dotyczy MWS, [ ] dotyczy FCAS. W związku z tym, w ramach wariantu najbardziej prawdopodobnego przyjęto wartość średnią z podanych zakresów, natomiast wartość dolną i górną odpowiednio w ramach wariantu minimalnego i maksymalnego.

Wnioskodawca z uwagi na „niską liczbę pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku oraz ograniczone informacje na temat liczebności tej populacji” zdecydował się na **niezaokrąglanie w modelu skalkulowanej liczebności do liczb całkowitych**.

Tabela 44. Liczba pacjentów z CAPS w Polsce [BIA wnioskodawcy, tab. 2 i tab. 3]

	Wariant minimalny	Wariant najbardziej prawdopodobny	Wariant maksymalny	Odsetek pacjentów kwalifikujących się do leczenia anakinrą*
<b>Liczba pacjentów w Polsce</b>				
<b>CAPS - ogółem</b>	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
FCAS	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
MWS	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
NOMID/CINCA	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
<b>Liczba nowych przypadków zespołów CAPS rocznie w Polsce</b>				
<b>CAPS - ogółem</b>	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
FCAS	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
MWS	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
NOMID/CINCA	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]

\* zgodnie z opinią eksperta ankietowanego przez wnioskodawcę ([ ]).

Ekspert zaznaczył, że z dużym prawdopodobieństwem liczba osób w Polsce z zespołem CAPS jest znacznie wyższa, jednak z uwagi na trudności diagnostyczne nie są oni odpowiednio leczeni. Zgodnie z opinią eksperta, rozpowszechnienie zespołów CAPS w innych krajach m. in. Niemczech i USA, wynosi 1/350-500 tys. osób. Uwzględniając powyższą wartość oraz populację Polski (38 454 tys; źródło: www.stat.gov.pl) obliczono, że **liczba osób z CAPS w Polsce może wynieść od [ ] do [ ]**. Powyższe wartości uwzględniono w ramach analizy wrażliwości.

W BIA wnioskodawcy na podstawie danych dostarczonych przez eksperta przyjęto, że [ ] pacjentów z zespołem CAPS, to osoby odpowiednio z fenotypami NOMID/CINCA, MWS, FCAS. W ramach analizy wrażliwości odsetek pacjentów z poszczególnymi fenotypami CAPS przyjęto na podstawie danych dla populacji niemieckiej [Lainka 2010] i wyniósł on odpowiednio 36,4%, 54,5%, 9,1%.

W BIA wnioskodawcy na podstawie opinii eksperta ustalono, że odsetek pacjentów z poszczególnymi fenotypami CAPS, którzy kwalifikują się do leczenia anakinrą wynosi: [ ] w przypadku FCAS, [ ] w przypadku MWS oraz [ ] w przypadku CINCA/NOMID. W ramach analizy wrażliwości uwzględniono wariant zakładający konserwatywnie, że [ ] pacjentów ze wszystkimi fenotypami CAPS kwalifikuje się do leczenia anakinrą.

Dodatkowo w BIA wnioskodawcy (na podstawie opinii ankietowanego eksperta) założono, że [ ] pacjentów z zespołem CAPS leczonych jest obecnie pełnopłatnym preparatem Kineret. Na podstawie powyższych informacji, odsetka poszczególnych fenotypów CAPS oraz udziału poszczególnych schematów w scenariuszu istniejącym ustalono, że w scenariuszu nowym [ ] pacjentów poddanych zostanie leczeniu refundowanym preparatem Kineret, natomiast pozostali pacjenci ([ ]) nadal kontynuować będą samą najlepszą opiekę wspomagającą (BSC).

#### Komentarz Analityka AOTMiT:

Oszacowana przez eksperta ankietowanego przez wnioskodawcę liczba osób z CAPS jest zbieżna z danymi otrzymanymi od MZ (załącznik z dnia 5 sierpnia 2016 r. do pisma nr: PLD.46434.3737.2016.AP z 31 sierpnia 2016 r. dotyczącego danych na temat importu docelowego leków zawierających substancje czynne: anakinra, kanakinumab i ryloncept w latach 2015-2016) [przedstawione w tabeli poniżej]. Należy zwrócić uwagę, że wydano zgody na sprowadzenie leku Kineret dla 3 pacjentów w 2016 r., jednak dla żadnego z nich anakinra nie została zrefundowana.

**Tabela 45. Import docelowy leku Kineret, *anakinra* za lata 2015-2016 [zaktualizowany załącznik do pisma nr: PLD.46434.3737.2016.AP z 31 sierpnia 2016 r.] – pacjentów z CAPS wyróżniono czcionką bold**

Nazwa produktu leczniczego, dawka	Rok	Liczba sprowadzonych opakowań**	Oznaczenie pacjentów	Wiek pacjenta	Wskazanie do stosowania	Średnia cena za opakowanie*
Kineret (anakinra), 100 mg / 0,67 ml	2015	3	A	11 lat	TRAPS	3 650 PLN netto
		12	<b>B</b>	<b>13 lat</b>	<b>Systemowa choroba autozapalna (SAIDs)</b>	
		12	E	11 lat	TRAPS	
		3	F	6 lat	TRAPS	
		9	H	11 lat	TRAPS	
		3	I	5 lat	TRAPS	
	2016 (do 29 sierpnia 2016 r.)	6	A	11 lat	TRAPS	
		24	<b>B</b>	<b>13 lat</b>	<b>Systemowa choroba autozapalna (SAIDs)</b>	
		9	<b>C</b>	<b>12 miesięcy</b>	<b>Wrodzony zespół autozapalny</b>	
		4	D	6 lat	TRAPS	
		25	E	11 lat	TRAPS	
		4	<b>G</b>	<b>12 miesięcy</b>	<b>Wrodzony zespół autozapalny - kriopirynopatia</b>	
		6	H	11 lat	TRAPS	
4	I	5 lat	TRAPS			

\* średnia cena hurtowej sprzedaży netto za opakowanie na podstawie zestawień cen sprowadzanych z zagranicy produktów leczniczych dotyczących 2015 r. oraz I i II kwartału 2016 roku, przesyłanych przez hurtownie farmaceutyczne.

\*\* należy podkreślić, że wydanie zgody na sprowadzenie danego produktu leczniczego z zagranicy na podstawie art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 roku Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2008 r., Nr 45, poz. 271, z późn. zm.) nie jest równoznaczne z wydaniem zgody na refundację danego produktu leczniczego, wydawanej na podstawie art. 39 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 345, z późn. zm.). Zgodnie z danymi otrzymanymi od MZ żaden pacjent z CAPS nie otrzymał refundacji leku Kineret.

Określona na podstawie przedstawionych powyżej informacji roczna wielkość populacji pacjentów z zespołami CAPS w Polsce wyniosła (wartości zaokrąglone):

- pacjentów w 2016 roku, zakres: [ ] (rok 0. – stan obecny),
- pacjentów w 2017 roku, zakres: [ ] (rok 1.),
- pacjentów w 2018 roku, zakres: [ ] (rok 2.),
- pacjentów w 2019 roku, zakres: [ ] (rok 3.).

Ankietowany przez wnioskodawcę ekspert kliniczny wskazał, że w chwili obecnej w Polsce jest jedna pacjentka z CAPS – niemowlę z rozpoznaniem NOMID/CINCA, która otrzymuje anakinrę. Dwoje pacjentów z podejrzeniem CAPS w trakcie weryfikacji również jest leczonych anakinrą, co daje w sumie **3 osoby**. Powyżsi pacjenci samodzielnie finansują lek (brak refundacji ze środków publicznych). W związku z powyższym w analizie wnioskodawcy przyjęto, że wnioskowana technologia – produkt Kineret, będzie stosowana u 3 pacjentów w przypadku braku refundacji (scenariusz istniejący). Założono, że liczba ta w roku 0. (stan obecny) będzie stała niezależnie od liczby pacjentów z CAPS. W kolejnych latach przyjęto, że taki sam jak w roku 0. odsetek osób leczonych będzie anakinrą w przypadku braku refundacji, tj. [ ] osoby (min. [ ], max. [ ]) w roku 1., [ ] osób (min. [ ], max. [ ]) w roku 2. oraz [ ] osób (min. [ ], max. [ ]) w roku 3.

**Tabela 46. Liczba pacjentów stosujących dany schemat terapeutyczny [model wnioskodawcy, zakładka BIA]**

Rok*	Wariant minimalny				Wariant najbardziej prawdopodobny				Wariant maksymalny			
	0.	1.	2.	3.	0.	1.	2.	3.	0.	1.	2.	3.
Analiza podstawowa												
Pacjenci z CAPS	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
Anakinra - brak refundacji – scenariusz istniejący	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
BSC – scenariusz istniejący	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
Kanakinumab – scenariusz istniejący / nowy	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
Anakinra - refundacja – scenariusz nowy	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
BSC	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]

- scenariusz nowy												
-------------------	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

\* rok 0. (obecnie): 2016 r., 1.: 2017 r., 2.: 2018 r., 3.: 2019 r.

**BSC** – najlepsza opieka wspomagająca

### **Komentarz analityka AOTMiT:**

Wątpliwości budzi fakt, iż w analizie wnioskodawcy w scenariuszu istniejącym liczba pacjentów przyjmujących anakinrę w wariantcie najbardziej prawdopodobnym jest wyższa niż w wariantcie maksymalnym (np. w roku 3. wariant najbardziej prawdopodobny wskazuje [redacted] osoby, a wariant maksymalny [redacted] osoby). Wpływa to potem na różnicę w kosztach. Różnica ta wynika z założenia, że liczba pacjentów stosujących anakinrę we własnym zakresie, w pierwszym roku analizy będzie stała niezależnie od liczby pacjentów z CAPS (zmienny odsetek wykorzystania anakinry, zależny od przyjętej liczebności całej populacji). Założono, że odsetek stosujących anakinrę we własnym zakresie w kolejnych latach będzie stały. Skutkiem tak przyjętego założenia jest niższa liczba stosujących anakinrę we własnym zakresie pomimo większej liczby pacjentów.

Nie istnieją dowody stwierdzające, że wnioskowana technologia wpływa na śmiertelność pacjentów i tym samym na wielkość populacji pacjentów poddanych terapii (nie powoduje dodatkowych wykluczeń z populacji docelowej i nie spowoduje wzrostu chorobowości w związku z przedłużeniem życia analizowanych pacjentów), w związku z powyższym uwzględniono takie same wielkości populacji porównywanych scenariuszy (istniejący vs. nowy). Przyjęto także, że pacjent włączony do modelu, obserwowany jest do końca horyzontu czasowego – **pominięto ewentualne zmniejszenia wielkości populacji wynikające ze zgonu czy zaprzestania leczenia z powodu działań niepożądanych czy stwierdzonego braku jego skuteczności.**

### **Koszty**

W ramach szacowania kosztów terapii<sup>7</sup> uwzględniono koszty<sup>8</sup>:

- leków (anakinra, BSC, kanakinumab),
- opieki medycznej (wizyty specjalistyczne, hospitalizacje, kalprotektyna + surowicy amyloid A [SAA])
- terapii działań niepożądanych.

Zużycie anakinry oraz BSC oszacowano w oparciu o opinię ankietowanego eksperta ([redacted]),

- przyjęto, że pacjent zużywa średnio 1 ampułko-strzykawkę anakinry (100 mg) na jedno podanie (uwzględniono waste – bez względu na przyjętą ilość leku, poniżej 100 mg, zużywa się 1 ampułkę), w ramach analizy wrażliwości uwzględniono: średnie dobowe zużycie anakinry równe 1,31 ampułko-strzykawki na pacjenta, określone na podstawie danych z badania Lepore 2010
- przyjęto, że anakinra podawana będzie razem z substancjami stosowanymi w ramach najlepszej opieki wspomagającej (BSC): [redacted]
- przyjęto wartość *compliance* wśród pacjentów z NOMID/CINCA (najcięższa postać choroby), MWS oraz FCAS równą odpowiednio [redacted];  
w ramach analizy wrażliwości uwzględniono: 100% *compliance* we wszystkich fenotypach.

### **Komentarz analityka AOTMiT:**

Przyjęcie stałego zużycia anakinry na 1 ampułko-strzykawkę (100 mg) na jedno podanie pomimo, że jest to duże uproszczenie (zmienny schemat dawkowania, zależny od wagi ciała i nasilenia choroby [od 1 do 8 mg/kg mc./dobę]) nie wydaje się błędne. Autorzy BIA wnioskodawcy uwzględnili waste, i każda dawka mniejsza niż 1 ampułka będzie zwiększana do 1 ampułki. Zgodnie z danymi otrzymanymi od MZ (zaktualizowany załącznik do pisma nr: PLD.46434.3737.2016.AP z 31 sierpnia 2016 r. dotyczącego danych na temat importu docelowego leków zawierających substancje czynne: anakinra, kanakinumab i rylonacept w latach 2015-2016) [przedstawione w tabeli poniżej] w 2016 r. MZ wydało zgody na sprowadzanie produktu Kineret dla **3<sup>9</sup> pacjentów z zespołami CAPS** (2 pacjentów w wieku 12 miesięcy oraz 1 pacjent w wieku 13 lat). Przyjmując średnią wagę pacjentów w danym wieku [tabela 15 niniejszej AWA] oraz medianę dawki dobowej anakinry, zgodnie z wiekiem pacjentów, zgodnie z badaniem Goldbach-Mansky 2006 [EMA Kineret, tabela 23] można wynioskować, że ww. niepełnoletni pacjenci będą przyjmować mniej niż 1 ampułko-strzykawkę (100 mg) na jedno podanie (+ waste). Zatem uwzględnienie zużycia na poziomie 1 ampułko-strzykawki wydaje się

<sup>7</sup> Dane kosztowe zebrano w maju 2016 roku (data odcięcia 31 maja 2016 roku) oraz dokonano aktualizacji 26 sierpnia 2016 r.

<sup>8</sup> na podstawie modelu wnioskodawcy

<sup>9</sup> wskazania znajdujące się na zaświadczeniach załączonych do wniosków złożonych do MZ i potwierdzone przez lekarzy specjalistów: „Wrodzony zespół autozapalny - kriopirynopatia” (2 pacjentów), „systemowa choroba autozapalna (SAIDs)” (1 pacjent).

uzasadnione. Tym nie mniej zużycie może być większe, zwłaszcza wśród pacjentów starszych, z cięższą postacią choroby (CINCA/NOMID), stąd wykonano obliczenia własne zakładające zużycie 2 ampułko-strzykawkę na podanie. Rzeczywiste zużycie prawdopodobnie będzie wahać się pomiędzy 1 (większość) a 2 ampułko-strzykawkami leku na podanie.

W ramach najlepszej opieki wspomagającej (BSC) uwzględniono podawanie [redacted] (co na podstawie opinii ankietowanego przez wnioskodawcę eksperta odpowiada warunkom polskim).

**Tabela 47. Parametry uwzględnione zarówno w analizie ekonomicznej jak i w analizie wpływu na budżet [BIA wnioskodawcy, tab. 13]**

Opis	Wartość uwzględniona	Wartość dolna (95% LCI/min)	Wartość górna (95% UCI/max)
<b>Koszt leku - Kineret</b>			
Anakinra (28 x 100 mg) cena zbytu netto	[redacted]	-	-
Anakinra (28 x 100 mg) płatnik publiczny	[redacted]	-	-
Anakinra (28 x 100 mg) pacjent	[redacted]	-	-
Anakinra (28 x 100 mg) perspektywa wspólna	[redacted]	-	-
<b>Koszt miesięczny leku – BSC - płatnik publiczny</b>			
[redacted]	24,62 PLN	0,00 PLN	32,28 PLN
Metotreksat	0,00 PLN	0,00 PLN	0,00 PLN
[redacted]	0,63 PLN	0,00 PLN	0,63 PLN
<b>Koszt miesięczny leku – BSC - pacjent</b>			
[redacted]	51,38 PLN	7,09 PLN	276,66 PLN
Metotreksat	0,00 PLN	0,00 PLN	0,00 PLN
[redacted]	1,59 PLN	1,59 PLN	13,26 PLN
<b>Koszt leku – Ilaris (kanakinumab) 150 mg</b>			
Płatnik publiczny	66 960,00 PLN	-	-
Pacjent	0,00 PLN	-	-
<b>Średni miesięczny koszt opieki</b>			
Pacjenci odpowiadający	1 345,60 PLN	1 149,18 PLN	1 542,03 PLN
Pacjenci nieodpowiadający	2 916,59 PLN	1 162,14 PLN	4 671,03 PLN
<b>Koszt terapii działań niepożądanych<sup>10</sup></b>			
<b>- płatnik publiczny</b>			
Reakcja na wstrzyknięcie*	koszt leku	8,82 PLN	8,53 PLN
	koszt opieki	373,45 PLN	-
Infekcja**	koszt leku	11,27 PLN	11,09 PLN
	koszt opieki	856,68 PLN	-
<b>- pacjent</b>			
Reakcja na wstrzyknięcie*	koszt leku	21,30 PLN	19,78 PLN
	koszt leku	24,55 PLN	17,11 PLN

\* częstość występowania: 0,70%

\*\* częstość występowania: 1,47%

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia [redacted] współfinansowane są ze środków publicznych w Polsce. W przypadku kanakinumabu założono finansowanie leku, sprowadzanego na indywidualny wniosek pacjenta, przez Narodowy Funduszu Zdrowia (zgodnie z sytuacją z 2012 r. skąd pochodzą ostatnie dane na temat wykorzystania kanakinumabu).

#### Komentarz Analityka AOTMiT:

W sytuacji, w której kanakinumab byłby sprowadzony na indywidualny wniosek pacjenta, to w zależności od tego czy zostałaaby wydana zgoda na refundację lub nie, pacjent zapłaciłby albo ryczałt (3,20 PLN) albo pełną cenę leku.

#### Zużycie leków

Do określonych liczebności populacji pacjentów przypisano odpowiednie wskaźniki dziennego zużycia poszczególnych zasobów medycznych. Zużycie zasobów różniło się w zależności od odpowiedzi na leczenie – w ramach analizy podstawowej uwzględniono różnice w zużyciu zasobów między pacjentami odpowiadającymi a nieodpowiadającymi na leczenie, natomiast w analizie wrażliwości nie uwzględniono tych różnic.

Odsetek pacjentów odpowiadających oraz nieodpowiadających na dane leczenie określono na podstawie danych dotyczących skuteczności klinicznej szczegółowo omówionych w analizie ekonomicznej.

<sup>10</sup> Dokładny sposób wyliczenia przedstawiony w analizie ekonomicznej wnioskodawcy (AE) z rozdziale 3.7.4. *Koszt terapii działań niepożądanych*.

Tabela 48. Odsetek pacjentów odpowiadających oraz nieodpowiadających na dane leczenie [źródło: BIA wnioskodawcy, tab. 12]

Schemat leczenia	Odsetek odpowiadających	Odsetek nieodpowiadających
Anakinra + najlepsza opieka wspomagająca	93,3%	6,7%
Najlepsza opieka wspomagająca	5,3%	94,8%

Iloczyn liczby pacjentów oraz określonych wskaźników umożliwił estymację liczby zużytych zasobów danego dnia.

Tabela 49. Parametry uwzględnione zarówno w analizie ekonomicznej jak i w analizie wpływu na budżet [źródło: BIA wnioskodawcy, tab. 13]

Opis	Wartość uwzględniona w analizie podstawowej
<b>Odsetek wykorzystania - wartość bazowa (BSC) [pacjenci nieopowiadający/nieleczeni]</b>	
Metotreksat	0%
<b>Odsetek wykorzystania z anakinrą [pacjenci odpowiadający na leczenie]</b>	
Metotreksat	0%

W ramach scenariusza A analizy wrażliwości testowano wpływ brak różnic w zużyciu zasobów między pacjentami odpowiadającymi i nieodpowiadającymi.

### Rozpatrywane scenariusze

- **scenariusz istniejący** – zakładający brak finansowania anakinry ze środków publicznych
  - produkt Kineret - pełnopłatny dla pacjenta,
  - najlepsza opieka wspomagająca (BSC), na którą składa się podawanie [redacted] (współfinansowane ze środków publicznych),
  - produkt Ilaris (kanakinumab) – brak stosowania, zgodnie z opinią eksperta ankietowanego przez wnioskodawcę, w chwili obecnej nie jest stosowany wśród pacjentów z analizowanej populacji, jednak w latach poprzednich był sprowadzany w ramach importu docelowego.
- **scenariusz nowy** – produkt Kineret (anakinra) refundowany ze środków publicznych w leczeniu chorych z zespołami CAPS
  - produkt Kineret - współfinansowany ze środków publicznych,
  - najlepsza opieka wspomagająca (BSC), na którą składa się podawanie [redacted] nu (współfinansowane ze środków publicznych),
  - produkt Ilaris – brak stosowania, zgodnie z opinią eksperta ankietowanego przez wnioskodawcę, w chwili obecnej nie jest stosowany wśród pacjentów z analizowanej populacji, jednak w latach poprzednich był sprowadzany w ramach importu docelowego.

Jako różnice pomiędzy porównywanymi scenariuszami (nowym i istniejącym) uwzględniono:

- zmianę formy finansowania wnioskowanej technologii (brak współfinansowania ze środków publicznych w ramach scenariusza istniejącego oraz współfinansowanie w ramach Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych w ramach scenariusza nowego),
- wynikający ze zmiany formy finansowania wzrost wykorzystania wnioskowanej technologii,
- wnioskodawca założył także niższe zużycie zasobów medycznych (schematów leczenia w ramach BSC, hospitalizacji, wizyt ambulatoryjnych) zgodnie z założeniami niższego zużyciu zasobów wśród pacjentów odpowiadających na leczenie w porównaniu z pacjentami nieleczonymi lub nieodpowiadającymi na leczenie.

W ramach analizy podstawowej uwzględniono trzy warianty:

- wariant najbardziej prawdopodobny, uwzględniający średnie wartości parametrów dotyczących wielkości analizowanej populacji i wpływu refundacji wnioskowanej technologii na budżet płatnika publicznego,
- wariant minimalny, uwzględniający skrajne wartości z zakresu niepewności parametrów dotyczących wielkości analizowanej populacji (liczebność początkowa oraz wzrost liczby pacjentów), generujące minimalny wpływ ocenianej decyzji na budżet płatnika publicznego,

- wariant maksymalny, uwzględniający skrajne wartości zakresu niepewności parametrów dotyczących wielkości analizowanej populacji (liczebność początkowa oraz wzrost liczby pacjentów), generujące maksymalny wpływ ocenianej decyzji na budżet płatnika publicznego.

#### Uwagi analityków Agencji do wykorzystanych przez wnioskodawcę danych wejściowych:

- Na podstawie opinii tylko jednego eksperta uwzględniono dawkowanie anakinry na poziomie 1 ampułko-strzykawki dla wszystkich pacjentów (uwzględniając waste), warto jednak podkreślić, że dawkowanie to może być wyższe dla części pacjentów. Założenie to testowano w ramach analizy wrażliwości, przyjmując dawkowanie na podstawie publikacji Lepore 2010 (1,31 ampułki). Testując zużycie anakinry na podstawie publikacji Lepore 2010 nie uwzględniono jednak waste, z tego powodu analitycy przeprowadzili obliczenia własne uwzględniając zużycie na poziomie 2 ampułkostrzykawk na jedno podanie (należy jednak podkreślić, że zużycie 2 ampułek na jedno podanie przez **każdego** pacjenta wydaje się mało prawdopodobne).
- Ograniczenie analizy stanowi fakt uwzględnienia składu BSC na podstawie opinii tylko jednego eksperta. Uwzględnienie w ramach BSC podawania tylko **leków** ( ), biorąc pod uwagę, że w głównym badaniu anakinry (Goldbach-Mansky 2006) pacjenci przyjmowali oprócz doustnych GKS i NLPZ także DMARD (metotreksat, etanercept, talidomid, chlorochina) wydaje się błędne. Ekspert kliniczny stwierdza jednak, że **stanowią** w Polsce standard leczenia w ocenianych wskazaniach. Założenie to testowano jednak w ramach analizy wrażliwości.

## 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Poniżej przedstawione są wyniki analizy wpływu na budżet w wariancie bez RSS (wnioskodawca nie zaproponował RSS).

Oszacowane roczne koszty terapii przedstawiono w tabelach poniżej.

#### Scenariusz podstawowy, wariant najbardziej prawdopodobny

Tabela 50. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji - scenariusz podstawowy, wariant najbardziej prawdopodobny

Populacja	Roczna liczba pacjentów*
Pacjenci, u których <b>może być stosowany</b> wnioskowany lek (obejmuje wszystkie zarejestrowane wskazania, w tym RZS)	< 58 tys.
<b>Populacja docelowa**</b>	Rok 0.: Rok 1.: Rok 2.: Rok 3.:
<b>Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu istniejącym**</b>	Rok 0.: Rok 1.: Rok 2.: Rok 3.:
<b>Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym**</b>	Rok 0.: Rok 1.: Rok 2.: Rok 3.:

\* 0. (obecnie): 2016 r., 1.: 2017 r., 2.: 2018 r., 3.: 2019 r.

\*\* przedstawiono wartości w zaokrągleniu do liczb całkowitych

Tabela 51. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy, perspektywa NFZ i perspektywa pacjenta - scenariusz podstawowy, wariant najbardziej prawdopodobny [BIA wnioskodawcy]

Kategoria	Rok*	Perspektywa płatnika publicznego [PLN]			Perspektywa pacjenta [PLN]		
		Scenariusz istniejący	Scenariusz nowy	Koszty inkrementalne	Scenariusz istniejący	Scenariusz nowy	Koszty inkrementalne
Całkowite nakłady finansowe płatnika publicznego i świadczeniobiorców	0.	292 012			150 425		
	1	394 217	734 460	<b>340 244</b>	203 074	2 339	<b>-200 735</b>
	2	496 421	924 876	<b>428 455</b>	255 723	2 946	<b>-252 777</b>



	3	598 626	1 115 292	<b>516 666</b>	308 371	3 552	<b>-304 819</b>
Koszt Kineret (anakinra)	0.	0			147 926		
	1	0	431 803	431 803	199 700	360	-199 340
	2	0	543 752	543 752	251 475	453	-251 021
	3	0	655 701	655 701	303 249	547	-302 702
Koszt Ilaris (kanakinumab)	0.	0			0		
	1	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0
Koszt BSC ( )	0.	1 177			2 480		
	1	1 589	910	-679	3 348	1 920	-1 428
	2	2 001	1 146	-855	4 217	2 418	-1 799
	3	2 413	1 382	-1 031	5 085	2 916	-2 169
Koszt opieki	0.	290 277			0		
	1	391 874	299 964	-91 910	0	0	0
	2	493 471	377 732	-115 739	0	0	0
	3	595 068	455 501	-139 567	0	0	0
Koszt terapii działań niepożądanych	0.	558			19		
	1	753	1 783	1 030	25	59	34
	2	949	2 245	1 297	31	75	43
	3	1 144	2 708	1 564	38	90	52

\* 0. (obecnie): 2016 r., 1.: 2017 r., 2.: 2018 r., 3.: 2019 r.









Współfinansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych na rozpatrywanych zasadach (współfinansowanie w ramach nowej grupy limitowej) będzie związane z wydatkami z budżetu płatnika publicznego przeznaczonymi na refundację produktu Kineret w roku 1., roku 2. i roku 3. wynoszącymi, przy najbardziej prawdopodobnej wielkości populacji, odpowiednio: **431 803 PLN, 543 752 PLN i 655 701 PLN**. Wyniki rozpatrujące najbardziej prawdopodobny wariant wielkości analizowanej populacji sugerują, że współfinansowaniu ocenianej technologii ze środków publicznych będą towarzyszyć dodatkowe koszty dla płatnika publicznego wynoszące: **340 244 PLN** w roku 1., **428 455 PLN** w roku 2. i **516 666 PLN** w roku 3. Z perspektywy świadczeniobiorcy wykazano oszczędności wynoszące: **200 735 PLN** w roku 1., **252 777 PLN** w roku 2. i **304 819 PLN** w roku 3.

Obserwowane dodatkowe koszty dla płatnika publicznego wynikają przede wszystkim ze wzrostu liczby pacjentów leczonych anakinrą, którzy do tej pory stosowali jedynie BSC. Koszt terapii objawowej (BSC) dla płatnika publicznego jest niewielki w stosunku do terapii aktywnej anakinrą.

Oszczędności dla pacjentów wynikają przede wszystkim z refundacji przez płatnika publicznego kosztów anakinry, które do tej pory ponosili pacjenci.

### Scenariusz podstawowy, warianty skrajne (zakres: wariant minimalny, wariant maksymalny)

Tabela 52. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji - scenariusz podstawowy, warianty skrajne (zakres: wariant minimalny, wariant maksymalny)

Populacja	Roczna liczba pacjentów*
Pacjenci, u których <b>może być stosowany</b> wnioskowany lek (obejmuje wszystkie zarejestrowane wskazania, w tym RZS)	< 58 tys.
<b>Populacja docelowa**</b>	Rok 0.:  Rok 1.:  Rok 2.:  Rok 3.: 
<b>Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu istniejącym**</b>	Rok 0.:  Rok 1.:  Rok 2.:  Rok 3.: 

Populacja	Roczna liczba pacjentów*
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym**	Rok 0.: <span style="background-color: yellow;"> </span> Rok 1.: <span style="background-color: yellow;"> </span> Rok 2.: <span style="background-color: yellow;"> </span> Rok 3.: <span style="background-color: yellow;"> </span>

\* rok 0. (obecnie): 2016 r., 1.: 2017 r., 2.: 2018 r., 3.: 2019 r.

\*\* przedstawiono wartości w zaokrągleniu do liczb całkowitych

Tabela 53. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy, perspektywa NFZ i perspektywa pacjenta - scenariusz podstawowy, warianty skrajne: wariant minimalny, wariant maksymalny [BIA wnioskodawcy]

Kategoria	Rok*	Perspektywa płatnika publicznego [PLN]			Perspektywa pacjenta [PLN]		
		Scenariusz istniejący	Scenariusz nowy	Koszty inkrementalne	Scenariusz istniejący	Scenariusz nowy	Koszty inkrementalne
Wariant minimalny							
Całkowite nakłady finansowe płatnika publicznego i świadczeniobiorców	0. (obecnie)	292 012			150 425		
	1	350 415	652 854	<b>302 439</b>	180 510	2 079	<b>-178 431</b>
	2	408 817	761 663	<b>352 845</b>	210 595	2 426	<b>-208 169</b>
	3	467 220	870 472	<b>403 252</b>	240 680	2 772	<b>-237 908</b>
Koszt Kineret (anakinra)	0. (obecnie)	0			147 926		
	1	0	383 825	383 825	177 512	320	-177 191
	2	0	447 796	447 796	207 097	373	-206 723
	3	0	511 767	511 767	236 682	427	-236 255
Koszt Ilaris (kanakinumab)	0. (obecnie)	0			0		
	1	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0
Koszt BSC ( )	0. (obecnie)	1 177			2 480		
	1	1 413	809	-604	2 976	1 707	-1 270
	2	1 648	944	-704	3 472	1 991	-1 481
	3	1 883	1 078	-805	3 969	2 276	-1 693
Koszt opieki	0. (obecnie)	290 277			0		
	1	348 333	266 635	-81 698	0	0	0
	2	406 388	311 074	-95 314	0	0	0
	3	464 444	355 513	-108 931	0	0	0
Koszt terapii działań niepożądanych	0. (obecnie)	558			19		
	1	670	1 585	915	22	53	30
	2	781	1 849	1 068	26	61	35
	3	893	2 113	1 220	30	70	41
Wariant maksymalny							
Całkowite nakłady finansowe płatnika publicznego i świadczeniobiorców	0. (obecnie)	633 651			153 680		
	1	792 063	1 360 112	<b>568 048</b>	192 100	4 332	<b>-187 768</b>
	2	950 476	1 632 134	<b>681 658</b>	230 519	5 198	<b>-225 321</b>
	3	1 108 889	1 904 156	<b>795 268</b>	268 939	6 065	<b>-262 875</b>
Koszt Kineret (anakinra)	0. (obecnie)	0			0		
	1	0	799 636	799 636	184 908	667	-184 241
	2	0	959 563	959 563	221 889	800	-221 089
	3	0	1 119 490	1 119 490	258 871	934	-257 937
Koszt Ilaris (kanakinumab)	0. (obecnie)	0			0		
	1	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0

	3	0	0	0	0	0	0
Koszt BSC ( )	0. (obecnie)	2 722			5 735		
	1	3 403	1 685	-1 718	7 169	3 556	-3 613
	2	4 084	2 022	-2 062	8 602	4 267	-4 336
	3	4 764	2 359	-2 405	10 036	4 978	-5 058
Koszt opieki	0. (obecnie)	630 370			0		
	1	787 963	555 489	-232 474	0	0	0
	2	945 555	666 587	-278 969	0	0	0
	3	1 103 148	777 684	-325 463	0	0	0
Koszt terapii działań niepożądanych	0. (obecnie)	558			19		
	1	698	3 302	2 605	23	110	86
	2	837	3 963	3 125	28	132	104
	3	977	4 623	3 646	32	153	121

\* 0. (obecnie): 2016 r., 1.: 2017 r., 2.: 2018 r., 3.: 2019 r.

Współfinansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych na rozpatrywanych zasadach (współfinansowanie w ramach nowej grupy limitowej) będzie związane z wydatkami NFZ na lek Kineret w roku 1., roku 2. i roku 3. wynoszącymi, przy minimalnej wielkości populacji, odpowiednio: 383 825 PLN, 447 796 PLN i 511 767 PLN. Wyniki rozpatrujące minimalny wariant wielkości analizowanej populacji sugerują, że współfinansowaniu ocenianej technologii ze środków publicznych będą towarzyszyć dodatkowe koszty dla płatnika publicznego wynoszące: **302 439 PLN** w roku 1., **352 845 PLN** w roku 2., **403 252 PLN** w roku 3.

Z perspektywy pacjenta wykazano oszczędności wynoszące: **178 431 PLN** w roku 1., **208 169 PLN** w roku 2., **237 908 PLN** w roku 3.

Natomiast współfinansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w wariantcie maksymalnym związane będzie z kwotą refundacji NFZ za lek Kineret w roku 1. – 799 636 PLN, 2. – 959 563 PLN i 3. – 1 119 490 PLN.

Wyniki maksymalnego wariantu wielkości analizowanej populacji sugerują, że współfinansowaniu ocenianej technologii ze środków publicznych będą towarzyszyć dodatkowe koszty dla płatnika publicznego wynoszące: **568 048 PLN** w roku 1., **681 658 PLN** w roku 2. i **795 268 PLN** w roku 3.

Z perspektywy pacjenta wykazano oszczędności wynoszące: **187 768 PLN** w roku 1., **225 321 PLN** w roku 2. i **262 875 PLN** w roku 3.

### 6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 54. 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?	?	Ze względu na brak precyzyjnych danych szacunki te oparto o opinię tylko jednego ankietowanego eksperta. Jednak jako parametr kluczowy były testowane w ramach analizy wrażliwości.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	Wprowadzenie anakinry do refundacji skutkować będzie wzrostem liczby pacjentów stosujących ten lek. Zmiany w rynku leków obecnie używanych w ocenianych wskazaniach będą polegały jedynie na zmniejszeniu zużycia BSC przez pacjentów odpowiadających na terapię anakinrą. Zmiany zużycia BSC oszacowano na podstawie opinii tylko jednego eksperta klinicznego, co stanowi ograniczenie niniejszej analizy.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK/?	Zgodnie z danymi przedstawionymi przez MZ aktualnie brak jest <b>refundacji</b> anakinry dla pacjentów z CAPS.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	?	We wniosku refundacyjnym wnioskodawca przedstawił szacunkowe ilości dostarczanych opakowań leku na lata 2013-2016, podczas gdy horyzont czasowy analizy obejmuje lata 2017-2019. Nie jest więc możliwa weryfikacja założeń dotyczących przyszłej sprzedaży leku.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości.

### 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W AOTMiT przeprowadzono walidację wewnętrzną dostarczonego przez wnioskodawcę modelu poprzez:

- sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu,
- sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w modelu z wartościami zawartymi w opisie analizy wpływu na budżet wnioskodawcy,
- sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym.

Analizy nie odnaleźli błędów w strukturze modelu, można więc założyć, że niepewność wyników niniejszej analizy związana jest z niepewnością danych wejściowych do modelu (szacowaniem wielkości populacji oraz średniego dobowego zużycia leków).

### 6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Poza parametrami testowanymi w ramach wariantów skrajnych analizy podstawowej (skrajne wartości parametrów oceny wielkości populacji docelowej) w ramach analizy wrażliwości testowano wpływ pozostałych parametrów modelowania.

Tabela 55. Parametry testowane w ramach analizy wrażliwości

Scenariusz	Zmienna	Wartość w analizie podstawowej	Wartości testowane w analizie wrażliwości
A	Brak różnic w zużyciu zasobów między pacjentami odpowiadającymi i nieodpowiadającymi	Nieodpowiadający / odpowiadający [redacted] [redacted]	Nieodpowiadający / odpowiadający [redacted] [redacted]
B	Wyniki dla ceny progowej Kineret z AE	[redacted]	[redacted]

Scenariusz	Zmienna	Wartość w analizie podstawowej	Wartości testowane w analizie wrażliwości
C	Wyniki dla ceny maksymalnej Kineret z AE - najniższa z cen dla CUR		
D	Odsetek pacjentów z poszczególnymi fenotypami CAPS - dane niemieckie	pacjentów z zespołem CAPS, to osoby odpowiednio z fenotypami NOMID/CINCA, MWS, FCAS	odsetek pacjentów z poszczególnymi fenotypami CAPS przyjęto na podstawie danych dla populacji niemieckiej [Lainka 2010] i wyniósł on odpowiednio 36,4%, 54,5%, 9,1%.
E	Szacunki eksperta na podst. liczby pacjentów diagnozowanych i leczonych w innych krajach - dolna wartość	Rok 0 (obecnie, 2016): pacjentów z CAPS, z tego stosujących refundowaną anakinrę; Rok 1 (2017): pacjentów z CAPS, z tego stosujących refundowaną anakinrę; Rok 2 (2018): pacjentów z CAPS, z tego stosujących refundowaną anakinrę; Rok 3 (2018): pacjentów z CAPS, z tego stosujących refundowaną anakinrę	Rok 0 (obecnie, 2016): pacjentów z CAPS, z tego stosujących refundowaną anakinrę; Rok 1 (2017): pacjentów z CAPS, z tego stosujących refundowaną anakinrę; Rok 2 (2018): pacjentów z CAPS, z tego stosujących refundowaną anakinrę; Rok 3 (2018): pacjentów z CAPS, z tego stosujących refundowaną anakinrę
F	Szacunki eksperta na podst. liczby pacjentów diagnozowanych i leczonych w innych krajach - górna wartość	Rok 0 (obecnie, 2016): pacjentów z CAPS, z tego stosujących refundowaną anakinrę; Rok 1 (2017): pacjentów z CAPS, z tego stosujących refundowaną anakinrę; Rok 2 (2018): pacjentów z CAPS, z tego stosujących refundowaną anakinrę; Rok 3 (2018): pacjentów z CAPS, z tego stosujących refundowaną anakinrę	Rok 0 (obecnie, 2016): pacjentów z CAPS, z tego stosujących refundowaną anakinrę; Rok 1 (2017): pacjentów z CAPS, z tego stosujących refundowaną anakinrę; Rok 2 (2018): pacjentów z CAPS, z tego stosujących refundowaną anakinrę; Rok 3 (2018): pacjentów z CAPS, z tego stosujących refundowaną anakinrę
G	Średnie dobowe zużycie Kineret - na podstawie Lepore	1 ampulka	1,31 ampulki na podstawie danych z badania Lepore 2010
H	Compliance 100% dla wszystkich fenotypów CAPS	compliance wśród pacjentów z NOMID/CINCA (najcięższa postać choroby), MWS oraz FCAS równą odpowiednio	compliance 100% dla wszystkich fenotypów CAPS
I	Odsetek pacjentów kwalifikujących się do leczenia anakinrą równy 100% dla wszystkich fenotypów CAPS	pacjentów leczonych anakinrą, natomiast pacjenci nadal kontynuować będą samą najlepszą opiekę wspomagającą (BSC).	100% pacjentów z CAPS będzie leczonych anakinrą

[Źródło: opracowanie własne AOTMiT na podstawie BIA wnioskodawcy]

W tabeli poniżej przedstawiono koszty inkrementalne wszystkich scenariuszy uwzględnionych w ramach analizy wrażliwości. Poszczególne wyniki są opisane w rozdziale 3.4. *Wyniki Analizy Wrażliwości* analizy BIA Wnioskodawcy. Wyniki ze znakiem minus oznaczają oszczędności dla pacjenta.

**Tabela 56. Wyniki analizy wrażliwości – koszty inkrementalne [model wnioskodawcy, zakładka AW BIA]**

scenariusz	analiza podst.	A	B	C	D	E	F	G	H	I
<b>Perspektywa płatnika publicznego – koszt inkrementalny [PLN]</b>										
<b>Rok 1</b>	340 244	432 833	415 198	259 521	381 783	1 679 417	2 345 892	473 106	388 222	451 852
<b>Rok 2</b>	428 455	545 049	522 843	326 804	480 764	1 752 518	2 418 316	595 763	488 872	568 999
<b>Rok 3</b>	516 666	657 265	630 487	394 087	579 745	1 825 618	2 490 739	718 420	589 522	686 146
<b>Perspektywa pacjenta – koszt inkrementalny [PLN]</b>										
<b>Rok 1</b>	-200 735	-199 306	-200 735	-200 735	-206 572	-166 104	-169 111	-262 070	-222 884	-201 574
<b>Rok 2</b>	-252 777	-250 978	-252 777	-252 777	-260 127	-173 334	-174 332	-330 014	-280 668	-253 834
<b>Rok 3</b>	-304 819	-302 650	-304 819	-304 819	-313 683	-180 565	-179 553	-397 958	-338 453	-306 093

Największą zmianę wartości kosztów dla płatnika publicznego w odniesieniu do wartości z analizy podstawowej zaobserwowano w przypadku:

- o przyjęcia szacunków eksperta dotyczących rozpowszechniania CAPS w Polsce na podstawie danych z innych krajów (scenariusze E i F). Powodem wzrostu kosztów jest zmiana oszacowanej populacji pacjentów z CAPS, a co za tym idzie **wzrost przewidywanej populacji pacjentów** przyjmujących lek Kineret, co skutkuje mniej więcej 5-krotnym wzorem kosztów w ramach scenariusza E oraz 7-krotnym wzorem kosztów w ramach scenariusza F,
- o przyjęcie wyższego średniego dobowego zużycia preparatu Kineret (scenariusz G). Powodem wzrostu kosztów jest **wzrost oszacowanego dobowego zużycia anakinry** z 1 ampułki na 1,31 ampułki. Przyjęcie dobowego zużycia na poziomie 1,31 ampułki zamiast 1 ampułki skutkuje 39% wzrostem kosztów inkrementalnych z perspektywy NFZ i zwiększeniem inkrementalnych oszczędności z perspektywy pacjenta o 31%.

Podsumowując można stwierdzić, że kluczowe dla wyników niniejszej analizy są założenia związane z liczbą leczonych anakinrą pacjentów oraz dawkowaniem produktu leczniczego Kineret.

Realizacja żadnego scenariusza analizy wrażliwości nie spowodowała zmiany wnioskowania z analizy podstawowej zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i pacjenta.

### 6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne przyjmując założenie o zużyciu anakinry na poziomie 2 ampułko-strzykawkę na jedno podanie. Wnioskodawca w ramach analizy wrażliwości testował wartość tego parametru uwzględniając wartość 1,31 - na podstawie badania Lepore 2010. Uwzględniając waste można założyć, że **zużycie leku będzie wynosić 2 ampułko-strzykawkę na każde jego podanie**. Poniżej przedstawiono wyniki obliczeń uwzględniających powyższe założenie.

Tabela 57. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania własne Agencji, perspektywa NFZ i perspektywa pacjenta - wariant najbardziej prawdopodobny

Kategoria	Rok*	Perspektywa płatnika publicznego [PLN]			Perspektywa pacjenta [PLN]		
		Scenariusz istniejący	Scenariusz nowy	Koszty inkrementalne	Scenariusz istniejący	Scenariusz nowy	Koszty inkrementalne
Całkowite nakłady finansowe płatnika publicznego i świadczeniobiorców	0.	292 012			298 351		
	1	394 217	1 166 264	<b>772 047</b>	402 774	2 699	<b>-400 075</b>
	2	496 421	1 468 628	<b>972 207</b>	507 197	3 399	<b>-503 798</b>
	3	598 626	1 770 993	<b>1 172 367</b>	611 620	4 099	<b>-607 521</b>
W tym koszt anakinry (Kineret)	0.	0			295 853		
	1	0	863 606	863 606	399 401	720	-398 681
	2	0	1 087 504	1 087 504	502 949	907	-502 042
	3	0	1 311 402	1 311 402	606 498	1 094	-605 404

\* 0. (obecnie): 2016 r., 1.: 2017 r., 2.: 2018 r., 3.: 2019 r.

Przyjęcie średniego dobowego zużycia preparatu Kineret na poziomie 2 ampułko-strzykawkę (w porównaniu z 1 ampułko-strzykawką w scenariuszu podstawowym) skutkuje 2-krotnym wzrostem kosztów inkrementalnych z perspektywy NFZ oraz 2-krotnym zwiększeniem inkrementalnych oszczędności z perspektywy pacjenta.

## 6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy była ocena wpływu na system ochrony zdrowia podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych w ramach części A1 Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych produktu leczniczego Kineret (anakinra) stosowanego w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (CAPS) u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz oddzielnie z perspektywy pacjenta (z uwagi na współpłacenie pacjentów) w 3-letnim horyzoncie czasowym (lata 2017 - 2019).

W analizie rozważono dwa scenariusze:

- **Scenariusz istniejący** – Kineret nie jest finansowany ze środków publicznych (jest pełnopłatny dla pacjenta), a najlepsza opieka wspomagająca (BSC), na którą składa się podawanie [REDAKTOWANE], jest współfinansowana ze środków publicznych.
- **Scenariusz nowy** – Kineret współfinansowany ze środków publicznych. [REDAKTOWANE] (BSC) współfinansowane ze środków publicznych. Pacjenci odpowiadający na terapię anakinrą stosują mniejsze ilości leków w ramach BSC.

Wnioskowany lek po wpisaniu do części A1 Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym) ma być wydawany pacjentowi za odpłatnością ryczałtową i ma być finansowany w ramach nowej grupy limitowej, w której będzie wyznaczał podstawę limitu finansowania.

Wnioskodawca nie zaproponował RSS.

#### **Wyniki analizy wnioskodawcy:**

Wyniki przeprowadzonej analizy wpływu na budżet wykazały, że współfinansowaniu ocenianej technologii ze środków publicznych na rozpatrywanych zasadach (współfinansowanie w ramach nowej grupy limitowej) z wysokim prawdopodobieństwem towarzyszyć będą dodatkowe koszty z perspektywy płatnika publicznego oraz oszczędności z perspektywy pacjenta.

Dodatkowe koszty dla budżetu płatnika publicznego towarzyszące finansowaniu ocenianej technologii ze środków publicznych na proponowanych zasadach wyniosą w wariantcie najbardziej prawdopodobnym (zakres: wariant minimalny – wariant maksymalny): **340 tys. PLN** (302 tys. PLN – 568 tys. PLN) w roku 1., **428 tys. PLN** (353 tys. PLN – 682 tys. PLN) w roku 2. oraz **517 tys. PLN** (403 tys. PLN – 795 tys. PLN) w roku 3. Oszczędności z perspektywy pacjenta wyniosą: **201 tys. PLN** (178 tys. PLN – 188 tys. PLN) w roku 1., **253 tys. PLN** (208 tys. PLN – 225 tys. PLN) w roku 2. oraz **305 tys. PLN** (238 tys. PLN – 263 tys. PLN) w roku 3.

#### **Wyniki analizy wrażliwości wnioskodawcy:**

Kluczowe dla wyników niniejszej analizy są założenia związane z liczbą leczonych anakinrą pacjentów oraz dawkowaniem produktu leczniczego Kineret.

#### **Obliczenia własne Agencji:**

Przyjęcie średniego dobowego zużycia preparatu Kineret na poziomie 2 ampułko-strzykawk (w porównaniu z 1 ampułko-strzykawką w scenariuszu podstawowym) skutkuje 2-krotnym wzrostem kosztów inkrementalnych z perspektywy NFZ oraz 2-krotnym zwiększeniem inkrementalnych oszczędności z perspektywy pacjenta.

## 7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Celem analizy racjonalizacyjnej jest przedstawienie rozwiązań, których wdrożenie spowoduje uwolnienie środków finansowych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi wydatków z budżetu płatnika publicznego (NFZ) związanemu z objęciem refundacją produktu leczniczego Kineret (anakinra) w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (CAPS) u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg.

Autorzy AR wnioskodawcy rozpatrywali założenie zakładające obniżenie wydatków płatnika publicznego wynikające z wprowadzenia do refundacji produktów generycznych pregabaliny. Zgodnie z ustawą refundacyjną objęcie refundacją odpowiednika leku pociąga za sobą konieczność ustanowienia ceny nowowprowadzonego preparatu na poziomie co najmniej 25% niższym w porównaniu do aktualnie refundowanego preparatu oryginalnego (art. 13 ust. 6 pkt. 1).

W analizie uwzględniono substancję pregabalinum, dla której rejestracja pierwszego odpowiednika (produkt Pregabalin Teva) miała miejsce w grudniu 2015 r. W obliczeniach założono 25% spadek kosztów związanych z refundacją produktów leczniczych zawierających pregabalinę. Powyższe założenie można uznać za uzasadnione ponieważ zgodnie z ustawą refundacyjną cena wprowadzonego na Wykaz odpowiednika musi być niższa o minimum 25% w stosunku do ceny preparatu już refundowanego, dodatkowo nowowprowadzony lek stanie się podstawą limitu finansowania w danej grupie limitowej (art. 15 ust. 7). Zatem wydatki płatnika, związane z refundacją leków w danej grupie limitowej (grupa limitowa „242.0, Leki działające na układ nerwowy – pregabalina”) spadną o co najmniej 25%. W opracowaniu uwzględniono opakowanie o takiej samej zawartości jak lek refundowany wyznaczający podstawę limitu w grupie 242.0 (Lyrica, 56 kaps. twarde, 150 mg). Przyjęto założenie o wprowadzeniu do refundacji odpowiednika (Pregabalin Teva) od 1 stycznia 2017 r. Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ w 3-letnim (odpowiadającym BIA) horyzoncie czasowym.

Wielkość uwolnionych środków finansowych w związku z realizacją rozwiązania zaproponowanego przez wnioskodawcę w kolejnych latach jego funkcjonowania przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 58. Wielkość uwolnionych środków finansowych w związku z realizacją zaproponowanego rozwiązania (szacunki na podstawie danych z roku 2012-2014)**

Zaproponowane rozwiązanie	w I roku [PLN]	w II roku [PLN]	W III roku [PLN]
Wprowadzenie do refundacji odpowiednika pregabaliny, w ramach grupy limitowej „242.0, Leki działające na układ nerwowy – pregabalina”	1 746 040	1 746 040	1 746 040
<b>Łącznie</b>	<b>5 238 120</b>		

W ramach analizy wpływu na budżet wykazano, że wzrost wydatków dla NFZ związany z refundacją anakinry wyniesie, w scenariuszu maksymalnym 568 048 PLN, 681 658 PLN, oraz 795 268 PLN w kolejnych latach analizy. Sumaryczny wzrost wydatków dla płatnika publicznego wyniesie więc 2 044 974 PLN. Należy zwrócić uwagę, że powyższe szacunki odnoszą się do scenariusza maksymalnego, co można uznać za podejście konserwatywne.

Według obliczeń autorów AR wnioskodawcy wprowadzenie przedstawionego rozwiązania spowoduje uwolnienie środków finansowych, które kompensują wydatki NFZ oszacowane w wariantcie maksymalnym BIA wnioskodawcy. W 3-letnim horyzoncie czasowym szacunki wzrostu wydatków NFZ, związane z wprowadzeniem refundacji anakinry, wyniosą nieco ponad 2 mln PLN, natomiast szacunkowe oszczędności wynikające z wprowadzenia zaproponowanego w ramach analizy racjonalizacyjnej rozwiązania wyniosą ponad 5 mln PLN.



## **8. Uwagi do zapisów programu lekowego - nie dotyczy**

## 9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania substancji **anakinra** (produkt leczniczy **Kineret**) w leczeniu zespołów CAPS przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/> (NICE)
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/> (SMC)
- Walia – <http://www.awmsg.org/> (AWMSG)
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/> (NCPE)
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> (CADTH)
- Francja – <http://www.has-sante.fr/> (HAS)
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/> (ZiN)
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> (G-BA) oraz <https://www.iqwig.de/> (IGWiG)
- Australia – <http://www.health.gov.au> (PBAC)
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz> (PTAC)

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 12.09.2016 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: anakinra, Kineret, CAPS, Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje dotyczące stosowania anakinry w leczeniu zespołów CAPS. Agencje: szkocka (SMC) i walijska (AWMSG) w swoich rekomendacjach odstąpiły od wydania stanowiska z powodu niezłożenia przez podmiot odpowiedzialny wniosku o finansowanie w danym wskazaniu. Jedynie francuska agencja HAS wydała w 2014 r. rekomendację pozytywną.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 59. Rekomendacje refundacyjne dla anakinry w leczeniu zespołów CAPS.

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
SMC 2015	<b>Wskazanie:</b> leczenie zespołów CAPS (w tym: NOMID/CINCA, MWS, FCAS) u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt od 8 miesiąca życia o masie ciała 10 kg lub większej. <b>Rekomendacja:</b> brak możliwości wydania rekomendacji W związku z nie złożeniem przez podmiot odpowiedzialny wniosku o finansowanie w danym wskazaniu SMC nie może rekomendować stosowania anakinry w ramach NHS Scotland.
AWMSG 2014	<b>Wskazanie:</b> leczenie zespołów CAPS (w tym: NOMID/CINCA, MWS, FCAS) u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt od 8 miesiąca życia o masie ciała 10 kg lub większej. <b>Rekomendacja:</b> brak możliwości wydania rekomendacji W związku z nie złożeniem przez podmiot odpowiedzialny wniosku o finansowanie w danym wskazaniu produkt leczniczy Kineret nie może być dopuszczony do stosowania w ramach NHS Wales.
HAS 2015	<b>Wskazanie:</b> leczenie zespołów CAPS (w tym: NOMID/CINCA, MWS, FCAS) u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt od 8 miesiąca życia o masie ciała 10 kg lub większej. <b>Rekomendacja:</b> pozytywna Rekomendowany poziom odpłatności: 65%

**CAPS** – okresowe zespoły zależne od kriopiryny, **NOMID** – noworodkowa zapalna choroba wieloukładowa, **CINCA** – przewlekły niemowlęcy zespół neurologiczno-skróno-stawowy, **MWS** – zespół Muckle'a-Wellsa, **FCAS** – zespół objawów zapalnych po ekspozycji na zimno/rodzinna zimna pokrzywka.

## 10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 60. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	nie dotyczy	koszt szpitala - refundowany	nie dotyczy
Belgia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Bułgaria	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Cypr	100%	brak	nie
Czechy	nie dotyczy	indywidualna refundacja	nie dotyczy
Dania	nie dotyczy	koszt szpitala - refundowany	nie dotyczy
<b>Estonia</b>	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Finlandia	65%	brak	nie
Francja	65%	w większości przyp. 100% - ch. przewlekła	nie
<b>Grecja</b>	100%	brak	nie
Hiszpania	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Holandia	100%	nie	nie
Irlandia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Islandia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Liechtenstein	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
<b>Litwa</b>	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Luksemburg	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
<b>Łotwa</b>	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Malta	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Niemcy	100%	brak	nie
Norwegia	nie dotyczy	koszt szpitala - refundowany	nie dotyczy
<b>Portugalia</b>	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Rumunia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
<b>Słowacja</b>	nie dotyczy	indywidualna refundacja	nie dotyczy
Słowenia	100%	brak	nie dotyczy
Szwajcaria	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Szwecja	100%	nie	nie
<b>Węgry</b>	nie dotyczy	indywidualna refundacja	nie dotyczy
Wielka Brytania	100%	nie	nie
Włochy	nie dotyczy	proces w trakcie	nie dotyczy

[Źródło: wnioski refundacyjne – stan na 30/06/2016 r.]

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Kineret jest finansowany w 9 krajach UE i EFTA (na 30 dla których informację przekazano). Dodatkowo w 3 jest refundowany w ramach kosztów szpitala i kolejnych 3 na zasadzie indywidualnej zgody na refundację. Najczęściej poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100%. W żadnym z analizowanych krajów nie funkcjonują instrumenty podziału ryzyka. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

Rozpatrywany lek jest finansowany w 1 kraju (Grecja) o zbliżonym do Polski poziomie PKB *per capita*<sup>11</sup> (w tabeli oznaczone czcionką **bold**, brak danych odnośnie Chorwacji).

<sup>11</sup> <http://epp.eurostat.ec.europa.eu/tgm/refreshTableAction.do?tab=table&plugin=1&pcode=tec00114&language=en>

## 11. Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów

### 11.1. Opinie ekspertów klinicznych


Tabela 61. Opinie ekspertów dotyczące finansowania wnioskowanej technologii

Ekspert	Dr n. med. Małgorzata Pac, KW w dziedzinie immunologii klinicznej, Instytut "Pomnik - Centrum Zdrowia Dziecka", Warszawa
<b>Argumenty za finansowaniem ze śr. publ.</b>	<p>„- koszty leczenia indywidualnego pacjenta w zakresie około 5000–15000 PLN miesięcznie nie są możliwe do zrealizowania przez pacjenta przy 100% odpłatności, szczególnie w terapii przewlekłej (wieloletniej)</p> <p>Pacjenci z NOMID/CINCA:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- brak dostępu do skutecznego leczenia de facto zwiększa nakłady finansowe na leczenie chorych z zespołem NOMID/CINCA ponieważ wymagają częstych hospitalizacji, wizyt ambulatoryjnych, oraz w następstwie przewlekłego procesu autozapalnego dochodzi do drogich w leczeniu powikłań m.in. przewlekłej niewydolności nerek wymagającej dializ, trwałego uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego czy układu kostno-stawowego.</li> <li>-w wieloletniej perspektywie pacjent wymaga dofinansowania ze środków publicznych w zakresie renty inwalidzkiej, nie może podjąć pracy zarobkowej</li> </ul> <p>Pacjenci z MWS:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- brak dostępu do skutecznego leczenia de facto zwiększa nakłady finansowe na leczenie chorych z zespołem MWS ponieważ wymagają częstych hospitalizacji, wizyt ambulatoryjnych, oraz w następstwie przewlekłego procesu autozapalnego dochodzi do drogich w leczeniu powikłań m.in. przewlekłej niewydolności nerek wymagającej dializ, trwałego uszkodzenia słuchu</li> <li>-w wieloletniej perspektywie pacjent wymaga dofinansowania ze środków publicznych w zakresie renty inwalidzkiej, nie może podjąć pracy zarobkowej</li> </ul> <p>Pacjenci z FCAS:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- brak dostępu do skutecznego leczenia de facto zwiększa nakłady finansowe na leczenie chorych z zespołem FCAS ponieważ wymagają częstych hospitalizacji, wizyt ambulatoryjnych, oraz w następstwie przewlekłego procesu autozapalnego może dojść do drogich w leczeniu powikłań m.in. przewlekłej niewydolności nerek wymagającej dializ</li> <li>-w wieloletniej perspektywie pacjent wymaga dofinansowania ze środków publicznych w zakresie renty inwalidzkiej, często nie może podjąć pracy zarobkowej”</li> </ul>
<b>Argumenty przeciw finansowaniu ze śr. publ.</b>	<p>„- nie ma żadnych argumentów przemawiających za nie finansowaniem wnioskowanego leczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- jednostkowy koszt leczenia pacjenta w zakresie około 5000 – 15000 PLN miesięcznie pomnożony przez bardzo małą liczbę pacjentów rozpoznanych do tej pory w Polsce nie stanowi istotnego obciążenia finansowego dla budżetu publicznego”</li> </ul>
<b>Stanowisko własne ws. finansowania ze środków publicznych</b>	<p>„NOMID/CINCA to jedna z kriopirynopatii – wrodzonych defektów układu immunologicznego tzw. chorób autozapalnych. Jest to grupa ultrazadkich chorób, które są nadal bardzo rzadko prawidłowo rozpoznawane i leczone, co przekłada się na bardzo małą grupę – dotychczas pojedyncze przypadki pacjentów: dzieci i dorosłych zdiagnozowanych w Polsce. Częstość występowania zespołu NOMID/CAPS jest szacowana na około 1: 1000 000.</p> <p>Ponad 10-letnie doświadczenia światowe i rekomendacje grup eksperckich potwierdzają skuteczność oraz rekomendują leczenie blokerami interleukiny-1 w tym zespole. Udokumentowano skuteczność leczenia, które całkowicie lub częściowo hamują proces autozapalny zależny od nadmiernej aktywacji interleukiny1 i inflamazomu. Poprawa dotyczy zarówno przebiegu klinicznego, co znacznie poprawia komfort i jakość życia pacjentów, ale również zapobiega przewlekłym powikłaniom prowadzącym do trwałego uszkodzenia narządów.</p> <p>Żadne inne próby terapii z zastosowaniem m.in leków immunosupresyjnych, blokerów czynnik martwicy nowotworów (TNF), kolchicyny nie potwierdziły korzystnego wpływu na przebieg choroby.</p> <p>Stosowane leczenie zmniejsza lub powoduje całkowitą remisję objawów autozapalenia w postaci nawracających, uporczywych stanów gorączkowych, bólów stawowo-mięśniowych, zmian skórnych, objawów ze strony przewodu pokarmowego, zapalenia w obrębie ucha wewnętrznego prowadzącego do postępującej utraty słuchu. W zespole NOMID/CINCA, który charakteryzują się zwykle bardzo ciężkim przebiegiem dochodzi również do postępującego uszkodzenia mózgu z powodu przewlekłego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu, ślepoty z powodu przewlekłego zapalenia siatkówki oraz uszkodzenia układu ruchu.</p> <p>Korzyści płynące z leczenia blokerem interleukiny -1 zdecydowanie przewyższają potencjalne ryzyko objawów ubocznych leczenia, które są rzadkie i zwykle mają łagodny przebieg. Najczęściej obserwujemy przemijające odczyny w miejscu podawania podskórnego leku, które samoistnie ustępują.”</p> <p>W odniesieniu do pacjentów z MWS i FCAS ekspert przedstawił tą samą opinię.</p>
<b>Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka</b>	<p>„Pacjenci z NOMID/CINCA:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- doświadczenia światowe i rekomendacje grup eksperckich potwierdzają zdecydowaną przewagę korzyści zdrowotnych przy stosowaniu blokerów interleukiny-1 w stosunku do ryzyka wystąpienia objawów niepożądanych</li> <li>- wyniki prospektywnego badania z udziałem 43 pacjentów z kriopirynopatią ( NOMID/CINCA, MWS ) wykazały korzystny profil bezpieczeństwa leczenia anakinrą prowadzonego średnio 5 lat, u żadnego pacjenta objawy niepożądane nie były powodem przerwania leczenia; obserwowano głównie przemijające objawy w miejscu podawania leku oraz infekcje takie jak zapalenie płuc czy biegunka ( średnio 1,7 infekcji na pacjenta na rok): 86% objawów niepożądanych oceniono jako łagodne; ty ko 1% objawów niepożądanych zakwalifikowano jako poważne *</li> <li>- bez leczenia blokerami interleukiny-1 w naturalnym przebiegu choroby 25% pacjentów nie przeżywa pierwszych lat życia; u większości pacjentów dochodzi do nieodwracalnego uszkodzenia OUN , utraty wzroku, słuchu oraz deformacji kostno-stawowych</li> <li>- najnowsze raporty rejestru EUROFEVER obejmujące pacjentów leczonych blokerami interleukiny-1 – raportują zmniejszenie ryzyka amyloidozy do poniżej 5 %</li> </ul> <p>Pacjenci z MWS:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- zespół MWS obejmuje podobne spektrum objawów co zespół NOMID/CINCA, ale jego przebieg jest nieco łagodniejszy</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- u pacjentów nie-leczonych blokerami interleukiny -1 u około 75 % chorych dochodzi do nieodwracalnego uszkodzenia słuchu, u około 25% pacjentów do nieodwracalnej niewydolności nerek w przebiegu amyloidozy</li> </ul> <p>Pacjenci z FCA:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- w porównaniu z zespołami NOMID/CINCA i MWS, zespół FCAS ma najłagodniejszy przebieg o charakterze nawrotowych epizodów autozapalenia indukowanych najczęściej ekspozycją na zimno</li> <li>- tylko część pacjentów wymaga stałego leczenia biologicznego blokerami interleukiny-1"</li> </ul>
--	---

## 11.2. Opinie organizacji reprezentujących pacjentów

Tabela 62. Opinie organizacji reprezentujących pacjentów

Ekspert	Argumenty za finansowaniem ze śr. publ.	Argumenty przeciw finansowaniu ze śr. publ.	Stanowisko własne ws. Finansowania ze środków publicznych
	<p>„1. Znacząca poprawa zdrowia pacjentów 2. Mniej wizyt w szpitalu, rzadsze pobyty na OIOMie, które generują ogromne koszty 3. Mniej trwałych uszkodzeń organizmu 4. Mniejsze koszty leczenia powikłań w przyszłości 5. Bezpieczeństwo dla rodzin, lepsza jakość życia pacjentów i ich rodzin 6. Aspekt psychologiczny – dzieci spokojniejsze, mogą chodzić do szkoły, bez konieczności indywidualnej nauki (do tego ograniczonej)”</p>	<p>„Brak powodu”</p>	<p>„Lek jest niezwykle kosztowny, nie spotkaliśmy się z rodziną, która mogłaby sfinansować leczenie z własnej kieszeni. Zbieramy środki finansowe na zakup leku wspólnie z rodzinami dzieci chorych, jednak mamy kilka przypadków, w których koniecznie trzeba podać lek choremu dziecku, a my nie mamy na ten cel zgromadzonych dla niego wystarczających środków. Niektóre rodziny nie mają możliwości pomocy nam w akcji zbierania pieniędzy na zakup leku. Mamy świadomość (po rozmowach z rodzicami), że lek mógłby natychmiast pomóc dziecku, jednak nie możemy go sfinansować. Rodzice chorych dzieci rozmawiają między sobą, wymieniają się informacjami i mają poczucie kompletnej porażki życiowej w sytuacji, kiedy wiedzą o leku i nie mogą go zapewnić własnym dzieciom.”</p>

## 12. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy przygotowania analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego Kineret (anakinra), 100 mg/0,67 ml, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 28 ampułkostrzykawk, EAN: 7350031440300 we wskazaniu: u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (CAPS, ang. Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes), w tym:

- noworodkowej zapalnej choroby wieloukładowej (NOMID, ang. Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease) / przewlekłego niemowlęcego zespołu neurologiczno-skróno-stawowego (CINCA, ang. Chronic Infantile Neurological, Cutaneous, Articular Syndrome),
- zespołu Muckle-Wellsa (MWS, ang. Muckle-Wells Syndrome),
- zespołu rodzinnej zimnej pokrzywki (FCAS, ang. Familial Cold Autoinflammatory Syndrome).

Zgodnie z wnioskowanymi warunkami objęcia refundacją lek ma być finansowany w ramach sprzedaży aptecznej, przy ryczałtowym poziomie odpłatności pacjenta, utworzona ma też zostać dla niego nowa grupa limitowa. Wnioskodawca nie zaproponował instrumentów dzielenia ryzyka.

### Problem zdrowotny

Okresowe zespoły zależne od kriopiryny (CAPS) to grupa bardzo rzadkich chorób autoimmunologicznych uwarunkowanych genetycznie, reprezentowanych głównie przez trzy rozpoznania szczegółowe: NOMID/CINCA, MWS oraz FCAS. Uważa się, że te trzy fenotypy prezentują różne poziomy nasilenia tego samego zaburzenia, gdzie FCAS jest najłagodniejszy, MWS pośredni, a NOMID/CINCA najcięższy, o najgorszych rokowaniach.

Charakterystyczne dla wszystkich rozpoznań w ramach CAPS są nawracające stany zapalne z towarzyszącą gorączką, pokrzywką, bólem stawowym, bólem głowy i ogólnie złym samopoczuciem. Badania laboratoryjne wskazują na obecność uogólnionego zapalenia i obejmują leukocytozę, podwyższony poziom SAA, CRP oraz ESR. Inne objawy kliniczne są natomiast podstawą klasyfikacji CAPS na FCAS, MWS i NOMID/CINCA. W przypadku FCAS typowa pokrzywka, a także przejściowe bóle stawowe, pojawiają się w wyniku ekspozycji na zimno i potrafią przejść samoistnie, natomiast u pacjentów z MWS występują m.in. ostre epizody bólu i zapaleń stawów, postępująca, obustronna czuciowo-nerwowa utrata słuchu oraz amyloidoza u ok. 25% pacjentów. Generalnie, u osób z MWS choroba jest odczuwalna w sposób bardziej stały, chociaż pewne objawy potrafią mieć charakter nawrotowy. NOMID/CINCA jest również chorobą raczej przewlekłą. Może obejmować zmiany w obrębie stawów i kości o różnym nasileniu, manifestujące się w różny sposób – od bólu i puchnięcia tylko w czasie nawrotów, po deformacje prowadzące do poważnych, okaleczających chorób układu ruchu (charakterystyczny jest przerost kości długich, zazwyczaj w obrębie stawu kolanowego). Prawie wszyscy pacjenci z NOMID/CINCA doznają silnego zajęcia centralnego układu nerwowego z infiltracją krwinek białych do płynu mózgowo-rdzeniowego, chronicznych bólów głowy, obrzęku tarczy nerwu wzrokowego, zaburzeń nerwowo-czuciowych, aseptycznych zapaleń mózgu oraz amyloidozy. Z chorobą tą związane jest ryzyko wystąpienia upośledzenia umysłowego, u pacjentów cierpiących na nią zgłaszano także przypadki nieprawidłowości kształtu twarzy oraz pałeczkowate palce. Generalnie, symptomy NOMID/CINCA pojawiają się wkrótce po urodzeniu – w ciągu pierwszych tygodni życia.

Diagnostyka CAPS jest trudna ze względu na niewielkie rozpowszechnienie choroby i nakładanie się objawów z symptomami innych chorób, również autoimmunologicznych – brak specyficznych algorytmów wymusza często diagnostykę drogą ich wykluczania. W związku z tym rozpoznanie może być długotrwałe, w tym poprzedzone niewłaściwymi diagnozami. Ostatecznie, diagnoza CAPS przeprowadzana jest przede wszystkim w oparciu o objawy choroby (występujące obecnie oraz w historii pacjenta i rodziny), potwierdzone następnie badaniami genetycznymi. Pomocne mogą być badania mózgu, kośćca i stawów, a także badania krwi, uszu i oczu.

W odniesieniu do leczenia farmakologicznego, w analizie francuskiego rejestru Houx 2015 wskazano, że na 124 ocenionych pacjentów z CAPS, 61% stosowało leki przeciwbólowe, 42% niesteroidowe lek przeciwzapalne (NLPZ), 29% kolchicynę, 27% doustne kortykosteroidy, 5% metotreksat, 4% antagonistę TNF, 62% anakinrę, a 52% kanakinumab. Z danych przedstawionych w publikacji źródłowej wynika, że anakinra i kanakinumab stosowane były po niepowodzeniu innych, wcześniej wymienionych terapii i na końcu badania ostatecznie 23%

pacjentów stosowało anakinrę, a 52% – kanakinumab. Znaczna część pacjentów stosujących anakinrę zmieniła ją na kanakinumab głównie ze względu na wygodę podania.

Nie jest znana dokładna epidemiologia choroby w Polsce. Nie odnaleziono wiarygodnych źródeł o rejestrach choroby w Polsce, z dostępnych danych wynika, że pacjenci z CAPS, jeśli są prawidłowo zdiagnozowani, leczeni są w kilku ośrodkach specjalistycznych w Polsce, w przypadku dzieci m.in. w Centrum Zdrowia Dziecka w Międzyzlesiu. Literatura podaje, że CAPS występuje u od 1 do 5 na 1000 000 osób na świecie.

### Alternatywne technologie medyczne

Jako podstawowy komparator dla anakinry w rozważanym wskazaniu wnioskodawca wskazał kanakinumab, jako dodatkowy – BSC, w którego skład wchodzić ma [REDAKTOWANE] (na podstawie opinii jednego eksperta). Ponadto, wnioskodawca stwierdził, że zasadne jest porównanie leku do placebo. Z wyborem tym zgadzają się analitycy Agencji.

### Analiza kliniczna

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono żadnych kontrolowanych badań, w których oceniano efektywność anakinry. Większość odszukanych badań nad tą substancją dotyczyła porównania stanu klinicznego pacjentów przed ze stanem po jej zastosowaniu. W przypadku kanakinumabu, badaniem o największej wiarygodności było badanie kliniczne, w którym najpierw wszyscy pacjenci dostawali tę substancję, a następnie ci, którzy uzyskali całkowitą odpowiedź na leczenie, randomizowani byli do grupy kanakinumabu lub placebo.

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono bardzo dużo badań, m.in.:

- dla anakinry, tj. takie, w których stosowano tylko anakinrę:
  - 03-AR-0298, największe populacyjnie, jednoramienne badanie o cechach badania klinicznego,
  - mniejsze populacyjnie i/lub o słabszej wiarygodności badania w postaci badań obserwacyjnych, serii przypadków, rejestrów lub badania o trudnej do określenia metodologii: Leslie 2006, Rossi-Semerano 2015, Lepore 2010, Gattorno 2007, Neven 2010, Caroli 2007, Kuemmerle-Dechner 2011 A, Hoffman 2004 i Ross 2008,
- dla kanakinumabu, tj. takie, w których stosowano tylko kanakinumab, m.in.:
  - opisane powyżej badanie RCT – Lachmann 2009,
  - o słabszej wiarygodności badania kliniczne, serie przypadków lub badania o trudnej do określenia metodologii: Kuemmerle-Deschner 2011 K, Kuemmerle-Deschner 2015 K, Imagawa 2013, Sibley 2015 oraz Russo 2014,
- oraz dla anakinry i kanakinumabu, tj. takie, w których stosowano anakinrę i kanakinumab, ale ze względu na sposób leczenia czy różnice w charakterystykach wejściowych leczonych grup nie było możliwości przeprowadzenia odpowiednich porównań: Haar 2013, Houx 2015, Caorsi 2013, Kuemmerle-Deschner 2013 AK1, Kuemmerle-Deschner 2011 AK oraz Kuemmerle-Deschner 2013 AK2. Były to również badania obserwacyjne, serie przypadków, rejestry lub badania o trudnej do określenia metodologii.

Wśród wszystkich wyszukanych badań dotyczących anakinry za najważniejsze, dostarczające najwiarygodniejszych danych zdaniem analityków Agencji należy uznać badanie 03-AR-0298, natomiast dla kanakinumabu – Lachmann 2009. Za takim postępowaniem i wyborem przemawia konieczność wyselekcjonowania najistotniejszych spośród wielu dostępnych badań dla obu leków – były to badania największe populacyjnie i/lub o najlepszej metodologii, były także głównymi badaniami w procesie rejestracji produktu leczniczego Kineret i Ilaris, odpowiednio, na terenie UE. Pozostałe badania, posłużyć mogą jako badania dodatkowe. Konieczność włączania tak dużej liczby badań dodatkowych wynikała przede wszystkim z faktu braku uwzględnienia w badaniach głównych wszystkich rozpatrywanych w niniejszej AWA rozpoznawanych szczegółowych CAPS – badanie 03-AR-0298 włączało przede wszystkim pacjentów z NOMID/CINCA (w mniejszości byli pacjenci z postacią pośrednią MWS/CINCA), natomiast badanie Lachmann 2009 włączało przede wszystkim pacjentów z MWS (w mniejszości byli pacjenci z postacią pośrednią MWS/CINCA). Ostatecznie, w odniesieniu do liczebności populacji kierowano się kryterium liczby pacjentów 6 i więcej.

### Jakość życia

#### Badania nad anakinrą

W badaniu 03-AR-0298 w każdym czasie pomiaru, w 3-6, 12, 36 i 60 miesiącu, wykazano poprawę jakości życia pacjentów wg skali CHAQ względem wejścia do badania w bólu ogółem i w ocenie ogólnej pacjenta/rodzica na poziomie istotności statystycznej ( $p < 0,0001$ ).

W badaniu Lepore, w którym uczestniczyli pacjenci z NOMID/CINCA i w mniejszym odsetku z MWS, wyniki 13 pediatrycznych pacjentów na podstawie kwestionariusza CHQ-PF50 wskazują, że wprowadzenie leczenia ANA prowadziło do dużej i utrzymującej się poprawy w komponencie fizycznej (przed leczeniem: mediana: 38, SD:

11,8, po leczeniu: 52,2, 4,5;  $p < 0,001$ ) i w mniejszym stopniu w komponencie psychosocjalnej (przed leczeniem: 43,8, 8,2, po leczeniu: 47,8, 8,4;  $p < 0,05$ ).

W badaniu Ross 2008, w którym uczestniczyli pacjenci z FCAS, zaobserwowano istotną redukcję w punktacji DLQI w czasie leczenia ANA (średnia zmiana -16,75, 95% CI: -26,95; -6,51,  $p = 0,004$ ), a następnie istotny wzrost po jej odstawieniu (średnia zmiana 20,88, 95% CI: 9,43; 31,32,  $p = 0,0019$ ).

W pozostałych badaniach dla anakinry nie raportowano wyników dotyczących jakości życia.

### **Badania nad kanakinumabem**

W badaniu Lachmann 2009 leczenie KAN spowodowało, że pod koniec III fazy jakość życia wg kwestionariuszy FACIT-F, SF-36 PCS i SF-36 MCS zbliżyła się do jakości życia populacji ogólnej. W odniesieniu do wyników wg kwestionariusza HAQ doszło w nim do zmian wskazujących na zmniejszenie niepełnosprawności funkcjonalnej. Jakość życia 5 pacjentów pediatrycznych oceniano za pomocą kwestionariusza CHQ-PF28: w aspekcie fizycznym wartość wejściowa wynosiła 43,4 (średnia), natomiast na końcu I fazy – 53,4, a pod koniec III fazy – 50,1. Średnia wartość CHQ-PF28 w aspekcie mentalnym wykazała niewielką poprawę z 54,3 na 56,1 pod koniec III fazy.

W badaniu Russo 2014, w którym uczestniczyli pacjenci cierpiący głównie na MWS, leczenie KAN spowodowało poprawę jakości życia pacjentów ocenianą za pomocą kwestionariusza CHAQ z mediany 0,375 (0-1,375) do 0,125 (0-2,375) po 8 tygodniach ( $p = 0,58$ ), na ostatniej wizycie kontrolnej wartość mediany wynosiła 0 (0-1,5;  $p = 0,13$ ).

W pozostałych badaniach dla kanakinumabu nie raportowano wyników dotyczących jakości życia.

### **Badania nad anakinrą i kanakinumabem**

W badaniu Caorsi 2013, w którym uczestniczyli pacjenci z MWS i NOMID/CINCA, u pacjentów porównano wyniki jakości życia zarejestrowane na ostatniej wizycie kontrolnej, gdy stosowany był KAN, z analogicznymi wynikami dla tych pacjentów, gdy stosowana była ANA i nie wykazano istotnej różnicy we wpływie obu leków na jakość życia w aspekcie zdrowia fizycznego, natomiast leczenie KAN w porównaniu do ANA powodowało znaczącą poprawę **funkcjonowania psychospołecznego** ( $p = 0,03$ ).

W pozostałych badaniach dla anakinry i kanakinumabu nie raportowano wyników dotyczących jakości życia.

### **Skuteczność**

**Przedmiotem włączonych do analizy klinicznej badań nie była ocena przeżycia całkowitego pacjentów, tym samym brak jest dowodów na wpływ anakinry i kanakinumabu na ten parametr.**

### **Badania nad anakinrą**

W badaniu 03-AR-0298, w którym uczestniczyli głównie pacjenci z NOMID/CINCA, w mniejszym odsetku z MWS / NOMID/CINCA, pierwszorzędnym punktem końcowym była ocena zmian w nasileniu objawów choroby po 3-6 miesiącach leczenia przeprowadzana przez pacjenta w ramach codziennego zapisu symptomów w DSSS (ang. Diary Symptom Sum Score), w których pacjenci oceniali m.in. kluczowe objawy choroby, takie jak: gorączka, pokrzywka, ból głowy, ból stawów i wymioty. Zmiana w średniej DSSS po 3-6 miesiącach podawania ANA względem wartości wejściowych wyniosła -3,5 (95% CI: -3,7; -3,2) i była istotna statystycznie ( $p < 0,0001$ ). Spadek w średniej DSSS nastąpił w ciągu pierwszych 3 dni leczenia, był utrzymany na wszystkich wizytach kontrolnych i był istotny statystycznie (np. po 12, 36 i 60 miesiącach  $p < 0,0001$ ). Porównywalną poprawę w przedmiotowym zakresie odnotowano we wszystkich grupach wiekowych, obu płciach, u pacjentów z i bez mutacji CIAS1 oraz u pacjentów zdiagnozowanych w kierunku NOMID/CINCA oraz tych o fenotypach przejściowych MWS / NOMID/CINCA. Szybki i stały spadek w punktacji DSSS względem wartości wejściowych uzyskano także w analizie każdego z indywidualnych kluczowych symptomów choroby za wyjątkiem wymiotów, które uzyskały bardzo małe wyniki na wejściu do badania.

Odnotowano także szybki i stały spadek w punktacji DSSS względem wartości wejściowych do miesiąca 60 dla dodatkowych symptomów choroby uwzględnionych w powyższym dzienniku – zmęczenia, zaczerwienienia oczu i problemów ze snaniem. W odniesieniu do innych, tj. słuchu, zauważono niewielką zmianę, która ustabilizowała się w 12 miesiącu. Ponad 50% pacjentów na wejściu do badania nie zgłaszało żadnych problemów ze słyszeniem i w tej grupie nie zauważono jego pogorszenia w czasie. Natomiast grupa z objawami utraty słuchu zareportowanymi na początku badania wykazała poprawę ze średniej 2,3 do 0,9 w 12 miesiącu. Widzenie, również oceniane w DSSS, w grupie niezgłaszającej z nim problemów na początku badania (21 z 27) nie uległo dalszemu pogorszeniu. Natomiast u pacjentów z utratą wzroku na wejściu do badania zauważono niewielki spadek tej utraty w samoocenie pacjenta ze średniej 2,1 na początku badania do 1,5 lub mniej na kolejnych



wizytach kontrolnych. Nie wskazano, czy powyższe zmiany w słyszeniu i widzeniu wykazały poziom istotności statystycznej.

Poziom SAA, CRP oraz ESR był podwyższony przed leczeniem ANA, po jego wdrożeniu uległ znacznemu zmniejszeniu. Ogólnie, zmniejszenie w poziomach SAA, CRP oraz ESR na każdej z wizyt kontrolnych względem wartości wejściowych było istotne statystycznie ( $p < 0,0001$ ).

Odstawienie leczenia: w wyniku czasowego zaprzestania podawania ANA w grupie odstawienia liczącej 11 osób, średnia DSSS istotnie statystycznie wzrosła względem wartości na wejściu do badania, w czasie gdy w grupie ciągłego leczenia była raczej stabilna. Różnica między grupami w zakresie średniej zmiany DSSS względem wartości wejściowych była istotna statystycznie ( $p < 0,0001$ ). Po wdrożeniu leczenia w grupie odstawienia, w 6 miesiącu badania, czyli po 3 miesiącach od fazy odstawienia, obie grupy – odstawienia i leczenia – miały podobne średnie DSSS, nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie między obiema tymi grupami w zakresie średnich zmian DSSS względem wartości wejściowych.

U osób, które czasowo odstawiły leczenie, poziom SAA, CRP oraz ESR był podwyższony przed leczeniem ANA, po jego wdrożeniu uległ znacznemu zmniejszeniu. Pod koniec fazy odstawienia doszło do wzrostu powyższych wskaźników względem wartości przed odstawieniem i zmiany te były istotne statystycznie ( $p < 0,0001$ ), a po ponownym podaniu ANA do spadku w 6 miesiącu – pomiary wykazały wówczas brak różnic istotnych statystycznie między poziomami SAA, CRP i ESR po ponownym podaniu ANA a analogicznymi poziomami do czasu przed odstawieniem leczenia.

W badaniu oceniano liczne drugorzędowe punkty końcowe dotyczące poszczególnych narządów zajętych procesem chorobowym.

W odniesieniu do centralnego układu nerwowego wykazano istotne statystycznie zmniejszenie ciśnienia wewnątrzczaszkowego w miesiącu 3-6 oraz 60 ( $p < 0,001$ ). Zaobserwowano także spadek ilości białych krwinek w płynie mózgowo-rdzeniowym w miesiącu 3-6, 12 i 60, istotny statystycznie dla miesięcy 3-6 oraz 60 ( $p = 0,0013$  oraz  $p = 0,0061$ , odpowiednio). Całkowity poziom białek i albumin w CSF spadł w sposób podobny do białych krwinek. Poziom glukozy w CSF był stabilny w czasie. Zmiany obrazu opony miękkiej były obecne u 10 z 25 pacjentów (40%) na wejściu do badania i u 1 z 19 (5%) w miesiącu 60. Ośmiu pacjentów ze zmianami na początku badania miało lepsze wyniki w 36 miesiącu, a 7 – w 60. Publikacja Sibley 2012 opisująca wyniki 26 z 43 osób włączonych do badania wskazuje, że średnie IQ nie zmieniło się istotnie w porównaniu do stanu na wejściu do badania ani w 36, ani 60 miesiącu.

Ocena dermatologiczna wykazała istotne statystycznie zmniejszenie średniej powierzchni ciała zajętej pokrzywką oraz poprawę koloru skóry (z zaczerwienionej w kierunku normalnej) w 3-6, 12, 36 i 60 miesiącu badania ( $p < 0,0001$ ).

Zaobserwowano spadek w liczbie zaatakowanych chorobą stawów – był widoczny w ciągu pierwszych 12 miesięcy badania i utrzymał się na stabilnym poziomie do 60 miesiąca. Zmiany odnośnie średniej liczby opuchniętych stawów oraz liczby stawów nieruchomych w 3-6, 12, 36 i 60 miesiącu w porównaniu do stanu na wejściu do badania były istotne statystycznie ( $p < 0,0001$ ), brak danych o istotności statystycznej dla średniej liczby stawów z bólem w czasie poruszania się.

Publikacja Sibley 2012 opisująca wyniki 26 z 43 osób wskazuje, że przerost kości widoczny był u 10 pacjentów, niektórzy pacjenci mieli przykurcze stawów oraz nierówne długości kończyn. U 4 pacjentów z dostępnymi badaniami porównawczymi wykazano wzrost zmian kostnych w 3, 12 i 36 miesiącu ( $p < 0,05$  dla wszystkich punktów czasowych). U pacjentów ze zmianami w jednej kości jej wzrost podłużny był zaburzony w porównaniu do kości niezajętej procesem chorobowym, co prowadziło do nierówności kończyn. W czasie terapii ANA nie zaobserwowano nowych zmian kostnych.

Ta sama publikacja wskazuje, że pacjenci ze wzrostem poniżej 3-go percentyla na wejściu do badania wykazali największy przyrost tego wzrostu (w ujęciu percentylowym) w 36 i 60 miesiącu i były to zmiany istotne statystycznie ( $p = 0,018$  oraz  $p = 0,021$  vs wartości na wejściu do badania, odpowiednio). Zaobserwowano także wzrost wagi w 36 i 60 miesiącu i również były to zmiany istotne statystycznie ( $p < 0,001$  w obu punktach pomiarowych vs wartości na wejściu do badania).

W badaniu dodatkowym Kuemmerle-Deschner 2011 A prowadzonym wyłącznie na pacjentach z MWS, wszyscy pacjenci ( $n = 12$ ) osiągnęli pierwszorzędowy punkt końcowy – odpowiedź na leczenie w 2 tyg. badania. Dobra odpowiedź została stwierdzona u wszystkich pacjentów. Średnia wartość w skali DAS wyniosła 3,2, co daje istotną statystycznie poprawę w stosunku do średniej wartości wejściowej 12,8 ( $p = 0,0005$ ).

W innych badaniach dodatkowych nad MWS, NOMID/CINCA i MWS / NOMID/CINCA w wyniku leczenia ANA raportowano wystąpienie szybkiej całkowitej lub częściowej odpowiedzi na leczenie u znacznej większości pacjentów. W szczególności raportowano spadek gorączki i ustąpienie pokrzywki, a także objawów ze strony

stawów, zmniejszeniu uległy też bóle głowy. Tarcza zastoinowa ulegała zazwyczaj poprawie lub stabilizacji. Spadały także poziomy markerów procesu zapalnego do normalizacji włącznie. W badaniach, w których to oceniano, nie obserwowano znaczącej poprawy w zmianach kostnych, wzrok i słuch zazwyczaj nie ulegały pogorszeniu.

Odnaleziono dwa dodatkowe badania, Hoffmann 2004 oraz Ross 2008, w których przedstawiono wyniki tylko dla pacjentów z FCAS.

W badaniu Hoffmann 2004 na wejściu do badania między pacjentami z FCAS (n=4) a zdrowymi ochotnikami stanowiącymi kontrolę (n=3) nie zauważono istotnych różnic w poziomie markerów procesu zapalnego. Ani na wejściu do badania, ani w czasie ekspozycji na zimno nie było również istotnych różnic między tymi grupami w temperaturze ciała mierzonej w ustach i na skórze. W wyniku ekspozycji na zimno bez wcześniejszego podania ANA u chorych z FCAS obserwowano wystąpienie łagodnej gorączki, a także wysypki i bólu stawów, łagodnego obrzęku dłoni i tkliwości pozastawowej (n=2) oraz ostrego, bolesnego zapalenie spojówek (n=1). Gorączka, wysypka, ból stawów oraz zapalenie spojówek przeszły całkowicie do następnego ranka. U zdrowych ochotników nie obserwowano w/w objawów. Po ekspozycji na zimno po wcześniejszym podaniu ANA (24h i 1h przed próbą) pacjenci z FCAS (n=3, jeden z 4 pacjentów nie uczestniczył w tej części badania) nie raportowali żadnych z w/w objawów. Po przyjęciu pierwszej dawki ANA obserwowano występowanie jedynie typowej dla pacjentów z FCAS łagodnej wysypki w godzinach wieczornych. Podanie drugiej dawki leku całkowicie eliminowało te objawy na 24-48 godzin, po upływie tego czasu następował nawrót choroby (tj. objawów indukowanych zimnem oraz wysypki). Pacjenci raportowali również zmniejszenie uczucia zmęczenia i poprawę samopoczucia przez 48-72 godziny od zastosowania drugiej dawki ANA. Publikacja źródłowa podaje także, że u pacjentów z FCAS nie było istotnych zmian w poziomie markerów procesu zapalnego po ekspozycji na zimno.

W badaniu Ross 2008 7/8 pacjentów raportowało ciężkie objawy podczas 2-tygodniowego okresu przed leczeniem ANA, w którym również stosowano ekspozycje na zimno. Wszystkie odnotowane symptomy FCAS ustąpiły w ciągu 24h od pierwszego podania ANA i pacjenci pozostawali w remisji podczas całego 4-tygodniowego okresu leczenia. Objawy nawróciły w pełni w ciągu 36h od ostatniej dawki ANA u wszystkich pacjentów za wyjątkiem tego, który wcześniej nie raportował ciężkich objawów FCAS. Wszystkie badane wskaźniki laboratoryjne były w normie w czasie trwania badania, za wyjątkiem CRP i SAA, których poziom był podwyższony zarówno przed, jak i o po 4-tygodniowym leczeniu ANA, natomiast normalny w jego trakcie. Zmniejszenie stężenia CRP podczas leczenia ANA było znaczące ( $p \leq 0,0001$ ), po czym w okresie odstawienia ANA następował znaczny wzrost w stężeniu tego czynnika ( $p = 0,0013$ ). Analogiczne wyniki uzyskano dla SAA.

### **Badania nad kanakinumabem**

W badaniu Lachmann 2009, w którym uczestniczyli głównie pacjenci z MWS, w mniejszym odsetku z MWS / NOMID/CINCA, pierwszorzędnym punktem końcowym był odsetek pacjentów z nawrotem lub zaostrzeniem przebiegu choroby (nawrót: poziom CRP lub SAA powyżej 30 mg/l oraz ocena badacza uogólnionej aktywności choroby na poziomie łagodnym, umiarkowanym lub poważnym, zaostrzenie: brak definicji).

W I fazie badania, w której wszyscy pacjenci stosowali KAN, 34 (97%) pacjentów (po pojedynczej dawce KAN) wykazało całkowitą odpowiedź na leczenie, która nastąpiła w 8 (n=25), 15 (n=8) i 29 (n=1) dniu badania.

Pod koniec II fazy badania, w której pacjentów z całkowitą odpowiedzią na leczenie uzyskaną w fazie I zrandomizowano do grupy KAN i PLC, wszyscy pacjenci (n=15) z grupy KAN pozostawali w remisji, natomiast w grupie PLC 13 z 16 pacjentów (81%) doświadczyło nawrotu choroby już po pierwszym podaniu interwencji ( $p < 0,001$ ). Przedmiotem analizy była także składowa pierwszorzędnego punktu końcowego – oceny aktywności choroby: pod koniec fazy II badania wszyscy uczestnicy z grupy KAN zostali ocenieni przez lekarza jako pacjenci bez (n=8, 53%) lub z minimalną (n=7, 47%) aktywnością choroby. Natomiast u wszystkich pacjentów w grupie PLC po jego pierwszym podaniu choroba była wciąż aktywna na poziomie minimalnym (n=4, 25%), łagodnym (n=8, 50%) oraz umiarkowanym (n=4, 25%), wobec czego do końca fazy II w grupie PLC pozostało tylko 4 pacjentów, którzy mieli minimalną aktywność choroby, natomiast reszta została wprowadzona od razu w III fazę badania. Porównanie wszystkich pacjentów z grupy KAN i 4 pacjentów z minimalną aktywnością choroby z grupy PLC, którzy ukończyli II fazę badania, wykazało przewagę grupy KAN w zdolności redukcji aktywności choroby na poziomie istotności statystycznej ( $p < 0,001$ ). Pod koniec II fazy w grupie KAN mediany CRP i SAA były istotnie statystycznie niższe ( $p < 0,001$  oraz  $p = 0,002$ , odpowiednio).

W końcowej ocenie III fazy w sumie 30 z 31 pacjentów (97%), którzy do niej weszli, według oceny lekarzy nie miała lub miała minimalną, a 1 pacjent miał łagodną aktywność choroby. Brak wysypki odnotowano u 29 z 31 pacjentów (94%), a minimalną u 2. Brak lub minimalne objawy choroby wystąpiły u 26 z 31 pacjentów (84%), łagodne u 1, umiarkowane u 2, a ciężkie u 1 pacjenta, który miał również fibromialgię.

W badaniach dodatkowych nad NOMID/CINCA i MWS / NOMID/CINCA w wyniku leczenia KAN raportowano wystąpienie poprawy u znacznej większości pacjentów. Spadały także poziomy markerów procesu zapalnego. Stwierdzano różne wyniki leczenia w odniesieniu do remisji objawów w obrębie CUN.

Zidentyfikowano dwa badania dodatkowe na populacjach mieszanych, które, w przeciwieństwie do innych badań tylko nad KAN, oprócz pacjentów z MWS i NOMID/CINCA obejmowały także pacjentów z FCAS – Kuemmerle-Deschner 2011 K oraz Kuemmerle-Deschner 2015 K.

W badaniu Kuemmerle-Deschner 2011 K, w którym podano wyniki łącznie dla wszystkich pacjentów, w grupie 109 pacjentów wcześniej nieleczonych inhibitorami IL-1, 85 (78%) wykazało całkowitą odpowiedź na leczenie, 23 (21,1%) pacjentów wykazało odpowiedź częściową, u 2 pacjentów – brak danych. Wśród 141 ocenionych pacjentów w remisji pozostawało 127 (90%), a co najmniej jeden nawrót choroby wystąpił u 14 (10%) chorych. W 8 tygodniu badania u 109 pacjentów uprzednio nieleczonych mediany CRP i SAA znacznie spadły w porównaniu do wartości wejściowych ( $p=bd$ ). U pacjentów wcześniej leczonych inhibitorami IL-1 w ramach innych badań poziom CRP i SAA utrzymywał się w normie przez 2 lata trwania badania.

W badaniu Kuemmerle-Deschner 2015 K całkowita odpowiedź na leczenie była raportowana w przypadku 1/1 pacjenta z FCAS i 16/19 pacjentów z FCAS/MWS. Pozostali pacjenci z FCAS/MWS mieli częściową ( $n=2$ ) odpowiedź na leczenie lub nie wykazali żadnej odpowiedzi na leczenie ( $n=1$ ).

### **Badania nad anakinrą i kanakinumabem**

W badaniu Caorsi 2013 oceniającym pacjentów z MWS i NOMID/CINCA, w którym pacjentów najpierw leczono ANA, a następnie KAN ( $n=12$ ) i zestawiono wyniki tego leczenia z ostatnich wizyt kontrolnych wykazano, że całkowitą i częściową odpowiedź na leczenie po zastosowaniu ANA uzyskano u 6 pacjentów każdą, odpowiednio, natomiast po zastosowaniu KAN – u 7 i 4, odpowiednio, u 1 pacjenta brak danych. Pozostałe badania nad ANA i KAN raportowały wyniki dla innych, nierównych sobie grup pacjentów lub nie było możliwości oceny porównywalności grup.

### **Bezpieczeństwo**

#### **Badania nad anakinrą**

W badaniu 03-AR-0298 prawie wszyscy (ok. 95%) pacjenci w badaniu doznali przynajmniej jednego zdarzenia niepożądanego. Ogółem zaobserwowano 1233 zdarzeń, a ich liczba na pacjentolata wyniosła 7,7, przy czym w kategoriach wiekowych <2 lat, 2-11 lat, 12-17 lat i powyżej 18 – 9,5, 8,6, 3,6 (dla 5 pacjentów) i 9,5, odpowiednio. Ciężkie zdarzenia stwierdzono u 14 pacjentów, przy czym nie było wśród nich zgonów. Nie było też przypadków całkowitego odstawienia leczenia z powodu efektów ubocznych terapii. U 1 pacjenta przerwano na jakiś czas leczenie z powodów bezpieczeństwa, u 5 zastosowano modyfikacje dawki w postaci jej zwiększenia.

W czasie pierwszych 3 lat badania występowanie zdarzeń ulegało zmniejszeniu, jakkolwiek od 4 roku doszło do wzrostu ich częstości ze względu na wprowadzoną do protokołu procedurę raportowania wszystkich ogólnych objawów CAPS jako zdarzeń niepożądanych. Roczny odsetek (zdarzeń na pacjentolata) infekcji i infestacji był nieznacznie wyższy w pierwszym roku w porównaniu z pozostałą częścią badania (ze średnią powyżej 2 infekcji na pacjentolata). Częstość infekcji nie zmieniła się w 4 roku badania. Jeśli usunąć z analizy typowe dla CAPS objawy zraportowane jako zdarzenia (przekrwienie oczu, gorączka, zmęczenie, złe samopoczucie, ból stawów, ból głowy, zawroty głowy, pokrzywka i wysypka), ogólny odsetek zdarzeń wykazywał trend malejący w trakcie trwania badania bez wzrostu w roku 4. Podobna sytuacja miała miejsce w przypadku ciężkich zdarzeń niepożądanych – 11 SAE zgłoszono w pierwszych 6 miesiącach badania, następnych 9 w kolejnych 6 miesiącach i ostatnie 4 – później.

Najczęściej (tj. zdarzenia w liczbie więcej niż 100) występował ból głowy i ból stawów, typowe objawy CAPS. Ból głowy występował nieznacznie rzadziej w przypadku pacjentów stosujących wyższe dawki ANA niż u tych stosujących niższe. Wśród wszystkich, większość, bo 86% zdarzeń, była łagodna w nasileniu, 13% – umiarkowana, a 1% – ostra. Sześć z 14 zdarzeń o ostrym nasileniu było infekcjami. Nieco ponad 81% zdarzeń było określonych jako niezwiązane lub prawdopodobnie niezwiązane z podaniem ANA.

W odniesieniu do ciężkich zdarzeń niepożądanych, doznało ich, jak wspomniano powyżej, 14 pacjentów. Wszystkie 24 SAE, za wyjątkiem 3, rozpoznane u tych osób miały miejsce w pierwszych 12 miesiącach terapii. Najczęściej należały do nich infekcje – 13 przypadków u 7 pacjentów (najczęstsze – zapalenie płuc u 3 pacjentów i grypa żołądkowa u 2), z czego 7 przypadków u 3 pacjentów w wieku mniejszym niż 2 lata. Do najczęstszych ciężkich infekcji należały zapalenie płuc i grypa żołądkowa. Pięć SAE było bólami głowy w następstwie punkcji kręgosłupa lędźwiowego wykonywanej zgodnie z protokołem badania. Stwierdzono jeden przypadek zespołu aktywacji makrofagów u pacjenta po zabiegu operacyjnym, który przed stosowaniem ANA miał wcześniej dwa podobne epizody. Ogółem, 11 SAE zostało uznanych przez badacza za możliwe lub

prawdopodobnie związane z podanym leczeniem i wszystkie (plus jedno w połączeniu z syndromem aktywacji makrofagów) były infekcjami, natomiast 4 SAE będące infekcjami zostały uznane za niezwiązane lub prawdopodobnie niezwiązane z leczeniem.

Zdarzeniami większego zainteresowania, ze względu na postać i mechanizm działania leku, były reakcje w miejscu podania oraz infekcje.

W odniesieniu do reakcji w miejscu podania, zgłoszono ich 17 u 10 osób, przy czym 11 z nich (65%) zostało zgłoszonych w pierwszym miesiącu, a 13 (76%) – w szóstym, żadna tego typu reakcja nie została zaobserwowana po 2 latach podawania ANA. W większości przypadków (71%) zaburzenia te przeszły w ciągu tygodnia i zazwyczaj raportowane były u pacjentów w wieku 2-11 lat i powyżej 18. Większość (76%) była łagodna, reszta – umiarkowana, ani razu nie przerwano podawania ANA z powodu takich reakcji.

W badaniu zaraportowano 273 infekcji u 37 pacjentów (86%), co przekłada się na 1,7 infekcji/pacjentolata. Najczęściej – powyżej 40 zdarzeń – zgłaszano infekcje górnych dróg oddechowych oraz zapalenie nosogardzieli. Roczny odsetek zdarzeń był największy u pacjentów poniżej 2 roku życia (3,4 zdarzeń/pacjentolata) i w wieku od 2 do 11 lat (2,2). Ogółem, 230 (84%) infekcji było łagodnych, 36 (13%) – umiarkowanych, a 7 (3%) – ostrych w nasileniu.

W odniesieniu do pozostałych badań nad ANA, autorzy publikacji bardzo skrótowo odnosili się do kwestii bezpieczeństwa. W większości raportowali jako najczęstsze AE reakcje w miejscu podania, które zazwyczaj ustępowały po pewnym czasie.

### **Badania nad kanakinumabem**

W badaniu Lachmann 2009 najczęstszym AE było zapalenie nosa i gardła, które pojawiało się w każdej fazie badania, innymi częstymi zdarzeniami były zapalenie oskrzeli, zapalenie żołądka i jelit, katar, grypa, nudności, biegunka. Nie stwierdzono zgonów lub zdarzeń niepożądanych zagrażających życiu, 2 pacjentów doznało ciężkich zdarzeń podczas przyjmowania KAN w III fazie badania, co spowodowało przerwanie terapii (1 pacjent miał infekcje dolnych dróg moczowych wymagającą hospitalizacji, u drugiego pacjenta wystąpiły zawroty głowy wraz z ostrym atakiem jaskry). W II fazie badania 4 pacjentów z grupy KAN zgłosiło poważne objawy związane z innymi zaburzeniami: 2 miało ostre zapalenie żołądka i jelit, 1 miał bolesną fibromialgię, a 1 migrenę. W grupie PLC nie było ciężkich zdarzeń niepożądanych. Zastosowanie KAN nie miało istotnego wpływu na występowanie zdarzeń niepożądanych innych niż zwiększone ryzyko występowania zakażenia ( $p = 0,03$ ).

W badaniu Kuemmerle-Deschner 2011 K odnotowano występowanie co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego u ok. 90% pacjentów, najczęściej występowały bóle głowy ( $n=34$ , 20,5%), katar ( $n=27$ , 16,3%), oraz bóle stawów ( $n=24$ , 14,5%). Ciężkie zdarzenia niepożądane występowały częściej u dzieci w porównaniu do starszych pacjentów (12,8% vs 10,8%) i występowały głównie w obrębie górnych dróg oddechowych, jednak uznano, że nie są one związane z leczeniem KAN. Ciężki ropień w jamie brzusznej w miejscu wyciętego wyrostka robaczkowego u pediatrycznego pacjenta z MWS i ciężkie nasilenie bólu głowy u innego uczestnika badania również z MWS uznano za potencjalnie związane z leczeniem, zdarzenia te nie powodowały przerwania leczenia. Infekcje występowały częściej u dzieci niż u dorosłych (74,5% vs 62,2%), a u pacjentów powyżej 65 roku życia 50% zdarzeń było infekcjami. Czternastu pacjentów wymagało dostosowania dawki lub przerwania leczenia z powodu łagodnego do umiarkowanego AE (z wyjątkiem dwóch SAE związanych z osłabieniem i zapaleniem wielostawowym). Reakcje skórne w miejscu wstrzyknięcia nie występowały u 92% pacjentów, a u 8% odnotowano reakcje łagodne do umiarkowanych.

Publikacja Sibley 2015 jako najczęstsze zdarzenia niepożądane raportowała ból głowy ( $n=4$ ). Jedynym ciężkim zdarzeniem niepożądanym był ropień spowodowany zakażeniem gronkowcem złocistym.

Co najmniej jedno AE w badaniu Imagawa 2013 wystąpiło u 18 (94,7%) pacjentów, najczęściej zgłaszanymi ( $\geq 15\%$  pacjentów) były: zapalenie gardła ( $n=7$ , 36,8%), zapalenie żołądka i jelit ( $n=6$ , 31,6%), zakażenie górnych dróg oddechowych ( $n = 3$ , 15,8%) oraz katar ( $n=3$ , 15,8%). U 12 (63,2%) pacjentów odnotowane zdarzenia niepożądane mogły być związane z przyjmowaniem KAN. Większość AE miało nasilenie łagodne ( $n=13$ , 68,4%) lub umiarkowane ( $n=3$ , 15,8%). Zapalenie naczyń i płuc odnotowano u 1 (5,3%) pacjenta. Zapalenie nosa i gardła stwierdzano częściej u pacjentów z NOMID/CINCA ( $n=6$ , 50%) w porównaniu z pacjentami z MWS ( $n=1$ , 14,3%). Pozostałe zdarzenia niepożądane w NOMID/CINCA w porównaniu do MWS występowały z podobną częstością lub u mniej niż 3 pacjentów w każdej grupie. U 1 pacjenta odnotowano łagodne reakcje w miejscu wstrzyknięcia. Dwóch pacjentów doznało ciężkich zdarzeń niepożądanych, które mogły być związane z leczeniem KAN (zakażenie parwowirusem, zakażenie wirusem EBV [ $n = 1$ ] i zapalenie płuc [ $n = 1$ ]).

## Badania nad anakinrą i kanakinumabem

We włączonych badaniach, jeśli raportowano zdarzenia niepożądane, zgłaszano głównie reakcje w miejscu podania oraz rzadziej – infekcje.

### Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Wnioskodawca oszacował, że anakinra + BSC w porównaniu z BSC przynosi dodatkowy efekt zdrowotny w zależności od wskazania: FCAS – 0,0225 QALY; MWS – 0,0223 QALY; NOMID/CINCA – 0,0257 QALY. Inkrementalne koszty całkowite wyniosły w zależności od wskazania: FCAS – 1 811,30 PLN (perspektywa NFZ), 1 794,59 PLN (perspektywa NFZ + pacjent); MWS - 2 207,07 PLN (perspektywa NFZ), 2 190,68 PLN (perspektywa NFZ + pacjent); NOMID/CINCA – 2 398,10 PLN (perspektywa NFZ), 2 382,03 PLN (perspektywa NFZ + pacjent).

Zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej wnioskodawcy anakinra **jest technologią kosztowo-użyteczną** w przypadku wszystkich rozpatrywanych wskazań i bez względu na perspektywę analizy. W przypadku FCAS wartość współczynnika ICUR wyniosła z perspektywy NFZ 80 530 PLN/QALYG, natomiast z perspektywy poszerzonej 79 501 PLN/QALYG. W przypadku MWS wartość współczynnika ICUR wyniosła z perspektywy NFZ 99 066 PLN/QALYG, natomiast z perspektywy poszerzonej 98 042 PLN/QALYG. W przypadku NOMID/CINCA wartość współczynnika ICUR wyniosła z perspektywy NFZ 93 285 PLN/QALYG, natomiast z perspektywy poszerzonej 92 409 PLN/QALYG.

Inkrementalny koszt uzyskania odpowiedzi na leczenie w przypadku zastosowania anakinry + BSC w miejsce BSC wynosi z perspektywy płatnika publicznego i płatnika odpowiednio:

- 2 070 PLN oraz 2 051 PLN w przypadku FCAS,
- 2 547 PLN oraz 2 528 PLN w przypadku MWS,
- 2 398 PLN oraz 2 382 PLN w przypadku CINCA/NOMID.

Zgodnie z wynikami analizy minimalizacji kosztów, **koszt stosowania anakinry zamiast kanakinumabu jest niższy** w 8-tygodniowym horyzoncie czasowym, bez względu na perspektywę analizy, **dla wszystkich rozpatrywanych wskazań**. Dla poszczególnych wskazań koszt terapii anakinrą z perspektywy NFZ jest niższy od kosztu terapii kanakinumabem: w przypadku FCAS o ██████████ PLN; MWS o ██████████ PLN; NOMID/CINCA o ██████████ PLN. Koszty z perspektywy NFZ + pacjent są praktycznie na tym samym poziomie.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej, oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto jednego opakowania leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości progu opłacalności (125 955 PLN), o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, dla poszczególnych wskazań wynosi:

- **FCAS:** z perspektywy NFZ – ██████████ PLN; perspektywa poszerzona – ██████████ PLN;
- **MWS:** z perspektywy NFZ – ██████████ PLN; perspektywa poszerzona – ██████████ PLN;
- **NOMID/CINCA:** z perspektywy NFZ – ██████████ PLN; perspektywa poszerzona – ██████████ PLN;

Cena progowa jest tym samym **wyższa** od proponowanej. Cena zrównująca koszty terapii anakinrą z kosztami terapii kanakinumabem, jest jeszcze wyższa i wynosi z perspektywy NFZ 29 137,28 PLN za opakowanie leku, natomiast z perspektywy poszerzonej 29 134,50 PLN.

**W rozpatrywanym przypadku zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.** Z powodu charakteru terapii – terapia dodana – wyznaczenie ceny maksymalnej zrównującej koszty anakinry + BSC z samym BSC nie jest możliwe.

Wiele parametrów analizy obarczonych jest skrajną niepewnością, w tym parametry prowadzące do zmiany wnioskowania z analizy (liczba ampułek anakinry na jedno podanie, odpowiedź na leczenie BSC, odpowiedź na leczenie anakinrą, średni miesięczny koszt BSC pacjentów nieodpowiadających na leczenie, użyteczności stanów zdrowia). Przyjęcie zużycia anakinry na poziomie 2 ampułek na każde podanie skutkuje znacznym wzrostem współczynnika ICUR w stosunku do wariantu podstawowego wnioskodawcy. Koszty leku rosną wprost proporcjonalnie do jego zużycia. W przypadku przyjęcia zużycia w wysokości 2 ampułkostrzykawki na podanie: dla wskazania FCAS ICUR wynosi ██████████ PLN/QALYG, dla wskazania MWS ICUR wynosi ██████████ PLN/QALYG, natomiast dla NOMID/CINCA ICUR wynosi ██████████ PLN/QALYG z perspektywy płatnika publicznego. Wyniki z perspektywy NFZ + pacjent: dla wskazania FCAS ICUR wynosi ██████████ PLN/QALYG, dla wskazania MWS ICUR wynosi ██████████ PLN/QALYG, natomiast dla NOMID/CINCA ICUR wynosi ██████████ PLN/QALYG.

Można stwierdzić, że wzrost wykorzystania anakinry o każdą kolejną ampułkę skutkuje wzrostem wartości ICUR w przypadku FCAS o ████████ PLN/QALYG, w przypadku MWS o ████████ PLN/QALYG, natomiast w przypadku NOMID/CINCA wzrost ICUR o ████████ PLN/QALYG.

### Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wyniki przeprowadzonej analizy wpływu na budżet wykazały, że współfinansowaniu ocenianej technologii ze środków publicznych na rozpatrywanych zasadach (współfinansowanie w ramach nowej grupy limitowej) z wysokim prawdopodobieństwem towarzyszyć będą dodatkowe koszty z perspektywy płatnika publicznego oraz oszczędności z perspektywy pacjenta.

Współfinansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych na rozpatrywanych zasadach (współfinansowanie w ramach nowej grupy limitowej) będzie związane z wydatkami z budżetu płatnika publicznego przeznaczonymi na refundację produktu Kineret w roku 1., roku 2. i roku 3. wynoszącymi, przy najbardziej prawdopodobnej wielkości populacji, odpowiednio: **431 803 PLN, 543 752 PLN i 655 701 PLN**. Dodatkowe koszty dla budżetu płatnika publicznego towarzyszące finansowaniu ocenianej technologii ze środków publicznych na proponowanych zasadach wyniosą w wariantcie najbardziej prawdopodobnym (zakres: wariant minimalny – wariant maksymalny): **340 tys. PLN** (302 tys. PLN – 568 tys. PLN) w roku 1., **428 tys. PLN** (353 tys. PLN – 682 tys. PLN) w roku 2. oraz **517 tys. PLN** (403 tys. PLN – 795 tys. PLN) w roku 3. Oszczędności z perspektywy pacjenta wyniosą: **201 tys. PLN** (178 tys. PLN – 188 tys. PLN) w roku 1., **253 tys. PLN** (208 tys. PLN – 225 tys. PLN) w roku 2. oraz **305 tys. PLN** (238 tys. PLN – 263 tys. PLN) w roku 3.

### Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

### Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje dotyczących stosowania anakinry w leczeniu zespołów CAPS. Agencje: szkocka (SMC) i walijska (AWMSG) w swoich rekomendacjach odstąpiły od wydania stanowiska z powodu niezłożenia przez podmiot odpowiedzialny wniosku o finansowanie w danym wskazaniu. Jedynie francuska agencja HAS wydała w 2014 r. rekomendację pozytywną.

### Uwagi dodatkowe

Pewne wątpliwości wg opinii analityków Agencji budzi jeden z wnioskowanych warunków objęcia refundacją – kwalifikacja ocenianej technologii do kategorii refundacyjnej 'lek dostępny w aptece na receptę'. W rozpatrywanym w niniejszej AWA przypadku wydaje się, że zasadniejsza byłaby jej kwalifikacja do kategorii 'program lekowy' głównie ze względu na bardzo prawdopodobny wzrostowy trend w liczebności populacji docelowej na przestrzeni kolejnych lat i trudności w diagnostyce i monitorowaniu, przy stosunkowo niewielkiej wiarygodności badań opisujących skuteczność i bezpieczeństwo anakinry w rozważanym wskazaniu. Wydaje się, że umieszczenie leku w programie lekowym umożliwiłoby lepszą kontrolę jego zużycia i efektywności ze strony Narodowego Funduszu Zdrowia, niż gdyby lek był wydawany w aptece na receptę.

Dodatkowo, wnioskodawca nie zaproponował instrumentu dzielenia ryzyka, mimo niepewności parametrów dotyczących skuteczności leczenia i wielkości zużycia zasobów.

## 13. Źródła

Problem decyzyjny		
BIP AOTMiT	<a href="http://www.aotm.gov.pl/bip/">http://www.aotm.gov.pl/bip/</a> (dostęp 23.08.2016)	
ChPL Kineret	<a href="http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000363/WC500042310.pdf">http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR - _Product_Information/human/000363/WC500042310.pdf</a> (dostęp 23.08.2016)	
EMA Ilaris 2009	<a href="http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001109/WC500031679.pdf">http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR - _Public_assessment_report/human/001109/WC500031679.pdf</a>	
EMA Ilaris 2012	<a href="http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/001109/WC500140964.pdf">http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR - Assessment Report - _Variation/human/001109/WC500140964.pdf</a>	
EMA Kineret	<a href="http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000363/WC500156808.pdf">http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR - Assessment Report - _Variation/human/000363/WC500156808.pdf</a>	
FDA Kineret	<a href="http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/103950s5175lbl.pdf">http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/103950s5175lbl.pdf</a> (dostęp 14.09.2016)	
Goldbach-Mansky 2006	Goldbach-Mansky R et al. Neonatal-onset multisystem inflammatory disease responsive to interleukin-1beta inhibition. N Engl J Med. 2006; 355(6): 581-592.	
Houx 2015	Houx L et al. Musculoskeletal Symptoms in Patients With Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes: A Large Database Study. Arthritis Rheumatol. 2015; 67(11): 3027-3036.	
ICD10 Pol	<a href="http://www.icd10.pl/">http://www.icd10.pl/</a> , dostęp 25.08.2016	
ICD10 WHO	<a href="http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2016/en">http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2016/en</a> , dostęp 25.08.2016	
OMZ 25.04.2016	<a href="http://dziennikmz.mz.gov.pl/actdetails.html?year=2016&amp;act=48">http://dziennikmz.mz.gov.pl/actdetails.html?year=2016&amp;act=48</a>	
Rejestr EC	<a href="http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h203.htm">http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h203.htm</a> (dostęp 23.08.2016)	
Sibley 2012	Sibley et al. Sustained response and prevention of damage progression in patients with neonatal-onset multisystem inflammatory disease treated with anakinra: a cohort study to determine three- and five-year outcomes. Arthritis Rheum. 2012; 64(7): 2375-2386.	
Terreri 2016	Terreri MTRA et al. Guidelines for the management and treatment of periodic fever syndromes Cryopyrin-associated periodic syndromes (cryopyrinopathies – CAPS) Rev Bras Reumatol. 2016; 56(1):44–51	
Tilson 2013	Tilson H et al. Methodological challenges in monitoring new treatments for rare diseases: lessons from the cryopyrin-associated periodic syndrome registry. Orphanet J Rare Dis. 2013; 8(1): 139.	
ZO Kineret	<a href="http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_All_Authorised_presentations/human/000363/WC500042306.pdf">http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR - _All_Authorised_presentations/human/000363/WC500042306.pdf</a> (dostęp 23.08.2016)	
Badania pierwotne		
Badania dla anakinry		
03-AR-0298 (główne badanie)	<b>Goldbach-Mansky 2006</b>	Goldbach-Mansky et al. Neonatal-onset multisystem inflammatory disease responsive to interleukin-1beta inhibition. N Engl J Med. 2006; 355(6): 581-592.
	<b>Wittkowski 2011</b>	Wittkowski et al. MRP8 and MRP14, phagocyte-specific danger signals, are sensitive biomarkers of disease activity in cryopyrin-associated periodic syndromes. Ann Rheum Dis. 2011; 70(12): 2075-2081.
	<b>Sibley 2012</b>	Sibley et al. Sustained response and prevention of damage progression in patients with neonatal-onset multisystem inflammatory disease treated with anakinra: a cohort study to determine three- and five-year outcomes. Arthritis Rheum. 2012; 64(7): 2375-2386.
	<b>Kullenberg 2016</b>	Kullenberg T. et al. Long-term safety profile of anakinra in patients with severe cryopyrin-associated periodic syndromes. Rheumatology 2016; 55: 1499-1506.
	<b>CT 03-AR-0298</b>	<a href="https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00069329?term=NCT00069329&amp;rank=1">https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00069329?term=NCT00069329&amp;rank=1</a>
<b>Neven 2010</b>	Neven et al. Long-term efficacy of the interleukin-1 receptor antagonist anakinra in ten patients with neonatal-onset multisystem inflammatory disease/chronic infantile neurologic, cutaneous, articular syndrome. Arthritis Rheum. 2010; 62(1): 258-267.	
<b>Kuemmerle-Deschner 2011 A</b>	Kuemmerle-Deschner et al. Efficacy and safety of anakinra therapy in pediatric and adult patients with the autoinflammatory Muckle-Wells syndrome. Arthritis Rheum. 2011; 63(3): 840-849.	
<b>Hoffman 2004</b>	Hoffman et al. Prevention of cold-associated acute inflammation in familial cold autoinflammatory syndrome by interleukin-1 receptor antagonist. Lancet. 2004; 364(9447): 1779-1785.	
<b>Ross 2008</b>	Ross et al. Use of anakinra (Kineret) in the treatment of familial cold autoinflammatory syndrome with a 16-month follow-up. J Cutan Med Surg. 2008; 12(1): 8-16.	
<b>Lepore 2010</b>	Lepore et al. Follow-up and quality of life of patients with cryopyrin-associated periodic syndromes treated with Anakinra. J Pediatr. 2010; 157(2): 310-315.e1.	
<b>Gattorno 2007</b>	Gattorno et al. Pattern of interleukin-1beta secretion in response to lipopolysaccharide and ATP before and after interleukin-1 blockade in patients with CIAS1 mutations. Arthritis Rheum. 2007; 56(9): 3138-3148.	

<b>Caroli 2007</b>	Caroli et al. Clinical and genetic characterization of Italian patients affected by CINCA syndrome. Rheumatology (Oxford). 2007; 46(3): 473-478..	
<b>Leslie 2006</b>	Leslie et al. Phenotype, genotype, and sustained response to anakinra in 22 patients with autoinflammatory disease associated with CIAS-1/NALP3 mutations. Arch Dermatol. 2006; 142(12): 1591-1597	
<b>Rossi-Semerano 2015</b>	Rossi-Semerano L et al. Tolerance and efficacy of off-label anti-interleukin-1 treatments in France: A nationwide survey. Orphanet J Rare Dis. 2015; 10: 19.	
<b>Houx 2015</b>	Houx et al. Musculoskeletal Symptoms in Patients With Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes: A Large Database Study. Arthritis Rheumatol. 2015; 67(11): 3027-3036.	
<b>Naseli 2016</b>	Naseli et al. Clinical Characteristics of Patients Carrying the Q703K Variant of the NLRP3 Gene: A 10-year Multicentric National Study. The Journal of Rheumatology 2016; 43, no 6:1093-1100	
<b>Badania dla kanakinumabu</b>		
<b>Lachmann 2009 (główne badanie)</b>	<b>Lachmann 2009</b>	Lachmann et al. Use of canakinumab in the cryopyrin-associated periodic syndrome. N Engl J Med. 2009; 360(23): 2416-2425.
	<b>Kone-Paut 2011</b>	Koné-Paut et al. Sustained remission of symptoms and improved health-related quality of life in patients with cryopyrin-associated periodic syndrome treated with canakinumab: results of a double-blind placebo-controlled randomized withdrawal study. Arthritis Res Ther. 2011;13(6): R202.
	<b>CT Lachmann</b>	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00465985?term=NCT00465985&amp;rank=1">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00465985?term=NCT00465985&amp;rank=1</a>
<b>Kuemmerle-Deschner 2011 K</b>	<b>Kuemmerle-Deschner 2011 K</b>	Kuemmerle-Deschner et al. Two-year results from an open-label, multicentre, phase III study evaluating the safety and efficacy of canakinumab in patients with cryopyrin-associated periodic syndrome across different severity phenotypes. Ann Rheum Dis. 2011; 70(12): 2095-2102.
	<b>CT KD</b>	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00685373?term=NCT00685373&amp;rank=1">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00685373?term=NCT00685373&amp;rank=1</a>
<b>Kuemmerle-Deschner 2015 K</b>	Kuemmerle-Deschner et al. Real-life effectiveness of canakinumab in cryopyrin-associated periodic syndrome. Rheumatology (Oxford). 2015 Dec 14. pii: kev416.	
<b>Russo 2014</b>	Russo et al. Efficacy and safety of canakinumab therapy in paediatric patients with cryopyrin-associated periodic syndrome: a single-centre, real-world experience. Rheumatology (Oxford). 2014; 53(4): 665-670.	
<b>Sibley 2015</b>	<b>Sibley 2015</b>	Sibley et al. A 24-month open-label study of canakinumab in neonatal-onset multisystem inflammatory disease. Ann Rheum Dis. 2015; 74(9):1714-1719.
	<b>CT Sibley</b>	<a href="http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00770601?term=NOMID&amp;rank=1">http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00770601?term=NOMID&amp;rank=1</a>
<b>Imagawa 2013</b>	<b>Imagawa 2013</b>	Imagawa et al. Safety and efficacy of canakinumab in Japanese patients with phenotypes of cryopyrin-associated periodic syndrome as established in the first open-label, phase-3 pivotal study (24-week results). Clin Exp Rheumatol. 2013; 31(2): 302-309.
	<b>CT Imagawa</b>	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00991146?term=Cryopyrin&amp;rank=1">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00991146?term=Cryopyrin&amp;rank=1</a>
<b>Badania dodatkowe – nad anakinrą i kanakinumabem</b>		
Kuemmerle-Deschner 2013 AK1	<b>Kuemmerle-Deschner 2013 AK1</b>	Kuemmerle-Deschner et al. Treatment of Muckle-Wells syndrome: analysis of two IL-1-blocking regimens. Arthritis Res Ther. 2013; 15(3): R64.
	<b>Kuemmerle-Deschner 2015 AK</b>	Kuemmerle-Deschner et al. Early detection of sensorineural hearing loss in Muckle-Wells-syndrome. Pediatr Rheumatol Online J. 2015 Nov 4;13(1): 43.
<b>Kuemmerle-Deschner 2011 AK</b>	Kuemmerle-Deschner et al. NLRP3 E311K mutation in a large family with Muckle-Wells syndrome--description of a heterogeneous phenotype and response to treatment. Arthritis Res Ther. 2011; 13 (6): R196.	
<b>Kuemmerle-Deschner 2013 AK2</b>	Kuemmerle-Deschner et al. Hearing loss in Muckle-Wells syndrome. Arthritis Rheum. 2013; 65(3): 824-831.	
<b>Caorsi 2013</b>	Caorsi et al. The schedule of administration of canakinumab in cryopyrin associated periodic syndrome is driven by the phenotype severity rather than the age. Arthritis Res Ther. 2013; 15(1): R33.	
<b>Haar 2013</b>	Ter Haar NT et al. Treatment of autoinflammatory diseases: Results from the Eurofever Registry and a literature review. Ann Rheum Dis. 2013; 72(5): 678-685.	
<b>Opracowania wtórne</b>		
<b>Haar 2013</b>	Ter Haar NT et al. Treatment of autoinflammatory diseases: Results from the Eurofever Registry and a literature review. Ann Rheum Dis. 2013; 72(5): 678-685.	
<b>Rekomendacje refundacyjne</b>		
<b>AWMSG 2014</b>	anakinra (Kineret®). Reference No. 1962. Publication date: 07/05/2014 <a href="http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/1962">http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/1962</a> (data dostępu 12.09.2016 r.)	
<b>HAS 2014</b>	KINERET (anakinra), immunosuppressant. KINERET, an interleukin-1 antagonist for daily injection, has Marketing Authorisation in the treatment of Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes (CAPS) in patients from the age of 8 months, including: Chronic Infantile Neurological, Cutaneous, Articular Syndrome (CINCA), Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease (NOMID), Muckle-Wells Syndrome (MWS), Familial Cold Autoinflammatory Syndrome (FCAS). <a href="http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1765197/en/kineret-anakinra-immunosuppressant">http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1765197/en/kineret-anakinra-immunosuppressant</a> (data dostępu 12.09.2016 r.)	



<b>SMC 2015</b>	anakinra (Kineret®). Treatment of Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes (CAPS) in adults, adolescents, children and infants aged 8 months and older with a body weight of 10 kg or above <a href="http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/1116_15_anakinra_Kineret/anakinra_Kineret">http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/1116_15_anakinra_Kineret/anakinra_Kineret</a> (data dostępu 12.09.2016 r.)
<b>Rekomendacje kliniczne</b>	
<b>Bonilla 2015</b>	Bonilla FA et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. J Allergy Clin Immunol 2015; 136: 1186-1205.378
<b>Haar 2015</b>	ter Haar NM et al. Recommendations for the management of 113 autoinflammatory diseases. Ann Rheum Dis 2015;74:1636–1644.
<b>Terreri 2016</b>	Terreri MTRA et al. Guidelines for the management and treatment of periodic fever syndromes Cryopyrin-associated periodic syndromes (cryopyrinopathies – CAPS). Rev Bras Reumatol. 2016; 56(1):44–51
<b>Analiza wpływu na budżet</b>	
<b>Giat 2014</b>	Giat E, Lidar M. Cryopyrin-Associated Periodic Syndrome. IMAJ 2014; 16: 659-661.
<b>Hoffman 2001</b>	Hoffman H, Wanderer A, Broide D. Familial cold autoinflammatory syndrome: phenotype and genotype of an autosomal dominant periodic fever. J Allergy Clin Immunol 2001;108:615–20.
<b>Lainka 2010</b>	Lainka E, Neudorf U, Lohse P i wsp. Analysis of cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS) in German children: epidemiological, clinical and genetic characteristics. Klin Padiatr. 2010; 222(6):356-361.
<b>Orphanet 2007</b>	<a href="http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&amp;data_id=3395&amp;Disease_Disease_Search_diseaseGroup=CINCA&amp;Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&amp;Disease(s)/group_of_diseases=CINCA-syndrome&amp;title=CINCA-syndrome&amp;search=Disease_Search_Simple">http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&amp;data_id=3395&amp;Disease_Disease_Search_diseaseGroup=CINCA&amp;Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&amp;Disease(s)/group_of_diseases=CINCA-syndrome&amp;title=CINCA-syndrome&amp;search=Disease_Search_Simple</a> (dostęp: sierpień 2016 r.).
<b>Orphanet 2015</b>	<a href="http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_alphabetical_list.pdf">http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_alphabetical_list.pdf</a> (dostęp: sierpień 2016 r.) ze strony: <a href="http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education_Home.php">http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education_Home.php</a>
<b>Analiza ekonomiczna</b>	
<b>Blome 2013</b>	Blome, C, F Beikert, S Rustenbach, and M Augustin. Mapping DLQI on EQ-5D in psoriasis: transformation of skin-specific health-related quality of life into utilities. Arch Dermatol Res 305(3):197-204, 2013.
<b>Currie 2007</b>	Currie, D, and P Conway. Evaluation of the association between EQ-5D utility and dermatology life quality index (DLQI) score in patients with psoriasis. Value in Health 10(6):A470-471, 2007.
<b>Herédi 2014</b>	Herédi, E, F Rencz, O Balogh, L Gulácsi, K Herszényi, P Holló, H Jókai, et al. Exploring the relationship between EQ-5D, DLQI and PASI, and mapping EQ-5D utilities: a cross-sectional study in psoriasis from Hungary. Eur J Health Econ 15 Suppl 1:111-9, 2014.
<b>Kuemmerle-Deschner 2011</b>	Kuemmerle-Deschner, J, P Tyrrell, I Koetter, H Wittkowski, A Bialkowski, N Tzaribachev, P Lohse, et al. Efficacy and safety of anakinra therapy in pediatric and adult patients with the autoinflammatory Muckle-Wells syndrome. Arthritis Rheum 63(3):840-9, 2011.
<b>Lepore 2010</b>	Lepore, L, G Paloni, R Caorsi, M Alessio, D Rigante, N Ruperto, M Cattalini, et al. Follow-up and quality of life of patients with cryopyrin-associated periodic syndromes treated with Anakinra. J Pediatr 157(2):310-315, 2010.
<b>Norlin 2012</b>	Norlin, J, K Steen Carlsson, U Persson, and M Schmitt-Egenolf. Analysis of three outcome measures in moderate to severe psoriasis: a registry-based study of 2450 patients. Br J Dermatol 166(4):797-802, 2012.
<b>Ross 2008</b>	Ross, J, L Finlayson, P Klotz, R Langley, R Gaudet, K Thompson, S Churchman, M McDermott, and P Hawkins. Use of anakinra (Kineret) in the treatment of familial cold autoinflammatory syndrome with a 16-month follow-up. J Cutan Med Surg 12(1):8-16, 2008.

## 14. Załączniki

- Zał. 1. Kineret® (anakinra) stosowany w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, CAPS) u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg, Analiza Problemu Decyzyjnego (APD), ██████████  
██████████ Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Spółka komandytowa, Kraków, sierpień 2016 r.;
- Zał. 2. Kineret® (anakinra) stosowany w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, CAPS) u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg, Analiza Kliniczna (AK) – Przegląd Systematyczny Badań, ██████████  
██████████ Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Spółka komandytowa, Kraków, sierpień 2016 r.;
- Zał. 3. Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Kineret® (anakinra) w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, CAPS) u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg, w warunkach polskich, Analiza Ekonomiczna, ██████████  
██████████ Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Spółka komandytowa, Kraków, sierpień 2016 r.;
- Zał. 4. Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i świadczeniobiorcy decyzji o współfinansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Kineret®(anakinra) w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, CAPS) u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg, w warunkach polskich, Analiza Wpływu Na System Ochrony Zdrowia, ██████████  
██████████ Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Spółka komandytowa, Kraków, sierpień 2016 r.;
- Zał. 5. Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i świadczeniobiorcy decyzji o współfinansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Kineret® (anakinra) w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, CAPS) u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg, w warunkach polskich, Analiza Racjonalizacyjna, ██████████  
██████████ Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Spółka komandytowa, Kraków, sierpień 2016 r.;
- Zał. 6. Kineret® (anakinra) stosowany w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. Cryopyrin - Associated Periodic Syndromes, CAPS) u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg. UZUPEŁNIENIE. Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Spółka komandytowa, Kraków, sierpień 2016 r.