



Rekomendacja nr 61/2016

z dnia 30 września 2016 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego**

**Kineret, anakinra, 100 mg/0,67 ml, roztwór do wstrzykiwań
w ampułkostrzykawce, 28 ampułkostrzykawek, 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)**

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją na wnioskowanych zasadach produktu leczniczego: Kineret, anakinra, 100 mg/0,67 ml, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 28 ampułkostrzykawek, EAN 7350031440300 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).



Natomiast Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego: Kineret, anakinra, 100 mg/0,67 ml, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 28 ampułkostrzykawkę, EAN 7350031440300 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) w ramach utworzonego właściwego dla tych zespołów programu lekowego, z wydawaniem leku do domu.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe i wyniki analiz farmakoekonomicznych, oraz wytyczne krajowe i międzynarodowe stwierdza, że finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej jest zasadne, ale w kontrolowanych warunkach, np. w ramach programu lekowego.

Dostępne dowody dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii są bardzo słabej jakości, choć liczba publikacji jest spora. Trudno dokonać agregacji wyników z uwagi na wielość rozważanych punktów końcowych o różnorodnych definicjach. Wskazują one jednak na skuteczność terapii wnioskowanym produktem i poprawę jakości życia pacjentów i ich rodzin - głównie w domenie dyskomfortu i ograniczeń fizycznych. Mniej widoczne było działanie leku w domenie psychosocjalnej i psychospołecznej. Ocena bezpieczeństwa stosowania terapii, jako najcięższe zdarzenia niepożądane, wskazała infekcje, głównie dotyczące płuc i górnych dróg oddechowych. Ponadto, najczęściej raportowano bóle stawów i bóle głowy, a ze względu na postać i mechanizm działania leku często występowały reakcje w miejscu podania. Wpływu technologii na przeżycie całkowite pacjentów nie oceniano.

Zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej anakinra jest technologią kosztowo-użyteczną w przypadku wszystkich rozpatrywanych wskazań i bez względu na perspektywę analizy. Należy mieć jednak na uwadze, że zwiększenie parametru związanego z liczbą zużytych ampułek zmienia powyższe wnioskowanie, a jest on istotny z uwagi na konieczność dostosowania dawki do wagi pacjenta, indywidualizacji dawki względem ciężkości choroby, uwzględnienia waste.

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. Należy mieć przy tym na uwadze niepewność w oszacowaniu rozmiaru populacji docelowej z powodu trudności diagnostycznych oraz przypuszczalnie większy niż zakładany poziom zużycia leku.

Z uwagi na powyższe bardziej zasadne dla wnioskowanej technologii wydaje się objęcie jej refundacją w ramach kategorii refundacyjnej „program lekowy” niż wnioskowanej „lek dostępny w aptece na receptę”. Głównie ze względu na bardzo prawdopodobny wzrostowy trend w liczebności populacji docelowej na przestrzeni kolejnych lat oraz 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 wskazane jest, aby wnioskodawca zaproponował instrument podziału ryzyka umożliwiający zabezpieczenie wydatkowania środków publicznych przed wzrostem zużycia zasobów.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Kineret, anakinra, 100 mg/0,67 ml, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 28 ampułkostrzykawek, EAN 7350031440300, 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-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).

Proponowana cena zbytu netto to: . Lek miałby być dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym, wydawany pacjentowi za odpłatnością ryczałtową, w ramach nowej grupy limitowej. Wnioskodawca nie zaproponował instrumentu dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

Okresowe zespoły zależne od kriopiryny (CAPS, ang. Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes) to grupa bardzo rzadkich chorób autoimmunologicznych uwarunkowanych genetycznie, reprezentowanych głównie przez trzy rozpoznania szczegółowe:

- noworodkową zapalną chorobę wieloukładową (NOMID, ang. Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease), zwaną też przewlekłym niemowlęcym zespołem neurologiczno-skróno-stawowym (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).

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.

W CAPS charakterystyczne dla wszystkich rozpoznań są nawracające stany zapalne z towarzyszącą gorączką, pokrzywką, bólem stawowym, bólem głowy i ogólnie złym samopoczuciem.

Podstawą klasyfikacji CAPS na FCAS, MWS i NOMID/CINCA są inne objawy kliniczne:

- w FCAS - to typowa pokrzywka, przejściowe bóle stawowe pojawiające się w wyniku ekspozycji na zimno i potrafiące przejść samoistnie.
- w MWS - to m.in. ostre epizody bólu i zapaleń stawów, postępująca, obustronna czuciowo-nerwowa utrata słuchu oraz amyloidoza u ok. 25% pacjentów. U osób z MWS choroba jest odczuwalna w sposób bardziej stały, chociaż pewne objawy potrafią mieć charakter nawrotowy.
- w NOMID/CINCA – to 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). Symptomy NOMID/CINCA pojawiają się

wkrótce po urodzeniu – w ciągu pierwszych tygodni życia. Prawie wszyscy pacjenci z NOMID/CINCA doświadczają 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. NOMID/CINCA jest również chorobą raczej przewlekłą.

Rozpoznawanie CAPS jest trudne 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, a następnie potwierdzenia badaniami genetycznymi.

Badania laboratoryjne w CAPS wskazują na obecność uogólnionego zapalenia i obejmują leukocytozę, podwyższony poziom amyloidu A (SAA), białka C-reaktywnego (CRP) oraz wskaźnika opadania erytrocytów (ESR).

Dla pacjentów z FCAS długofalowe rokowanie 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. Szacuje się, że przed wdrożeniem terapii anty-interleukinowej śmiertelność pacjentów z NOMID/CINCA przed osiągnięciem dojrzałości wynosiła ok. 20%.

Dane epidemiologiczne zespołów CAPS na świecie wskazują, że CAPS występuje u od 1 do 5 na 1 000 000 osób. Występowanie zespołów CAPS we Francji szacuje się na 1/360 000 osób. W innym doniesieniu podano, 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. Zespół CINCA/NOMID rozpoznany został dotychczas u około 100 osób na całym świecie – dane Orphanet z 2007 r. W Niemczech pomiędzy lipcem 2003 i czerwcem 2006 roku przeprowadzono prospektywne, obserwacyjne badanie mające na celu ocenę rozpowszechnienia CAPS u dzieci i zdiagnozowano 14 nowych przypadków CAPS (1 FCAS, 6 MWS, 4 NOMID/CINCA i 3 niesklasyfikowane przypadki CAPS).

Nie odnaleziono danych epidemiologicznych pozwalających na precyzyjne określenie liczby pacjentów z zespołami CAPS w Polsce. Zgodnie z opinią eksperta w Polsce z prawidłowym rozpoznaniem CAPS jest obecnie nie więcej niż [] chorych, przy czym 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, gdzie zdiagnozowanych i objętych opieką medyczną jest [] osób ([] z zespołem MWS, [] z FCAS i [] z NOMID/CINCA). Rocznie rozpoznaje się od [] do [] nowych przypadków zespołów CAPS w Polsce, z czego: [] dotyczy NOMID/CINCA, [] dotyczy MWS, [] dotyczy FCAS.

Alternatywna technologia medyczna

Aktualnie rekomendowane postępowanie terapeutyczne w CAPS obejmuje inhibitory IL-1¹ (anakinra, kanakinumab i rilonacept). Zgodnie z opinią eksperta klinicznego, stosowanie kanakinumabu nie stanowi obecnie praktyki klinicznej w Polsce.

Brak jest dowodów na skuteczność leków z grupy DMARD² lub terapii biologicznych innych niż blokujące IL-1. Krótkotrwałe leczenie NLPZ³ i kortykosteroidami może być stosowane w leczeniu uzupełniającym objawów choroby, nie powinno być natomiast stosowane jako pierwszoliniowe leczenie podtrzymujące.

Jako podstawowy komparator dla anakinry w rozważanym wskazaniu wnioskodawca wskazał kanakinumab, jako dodatkowy – BSC⁴, w którego skład wchodzić ma [REDAKTOWANE]. Ponadto, wnioskodawca stwierdził, że zasadne jest porównanie leku do placebo.

BSC jest jedynym powszechnie dostępnym leczeniem dla pacjentów z CAPS, częściowo refundowanym, a w opinii Agencji leczeniem uzupełniającym. Wśród leków z grupy NLPZ refundowanych w rozważanym wskazaniu znajdują się także np.: ketoprofen, naproksen lub diklofenak.

Zgodnie z aktualnym na czas złożenia wniosku refundacyjnego obwieszczeniem Ministra Zdrowia, w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych brak jest produktu leczniczego refundowanego specyficznie w rozważanym wskazaniu.

Opis wnioskowanego świadczenia

Kineret (anakinra) jest antagonistą ludzkich receptorów interleukiny-1, wytwarzanym w komórkach *Escherichia coli* za pomocą techniki rekombinacji DNA.

W warunkach *in vitro* hamuje etapy odpowiedzi wywołanej przez interleukinę-1 (IL-1) (neutralizuje aktywność biologiczną interleukiny-1 α (IL-1 α) i interleukiny-1 β (IL-1 β)) poprzez kompetycyjne hamowanie wiązania z receptorem interleukinowym typu I (IL-1RI).

IL-1 jest cytokiną odgrywającą zasadniczą rolę w reakcji zapalnej, pośredniczącą w wielu etapach odpowiedzi komórkowej, w tym istotnych etapach procesu zapalnego w obrębie błony maziowej.

Kineret jest zarejestrowany do stosowania:

- 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-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).

¹ interleukina

² leki modyfikujące przebieg choroby (ang. Disease-modifying antirheumatic drugs)

³ niesteroidowe leki przeciwzapalne

⁴ ang. Best Supportive Care – najlepsza terapia wspomagająca

W rozważanym przypadku populacja wnioskowana do objęcia refundacją jest węższa od zdefiniowanej w ChPL produktu leczniczego Kineret i obejmuje ona wyłącznie drugie z zarejestrowanych wskazań.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego w analizowanym wskazaniu nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących anakinrę (ANA) z wybranymi komparatorami. Nie odnaleziono też badań pozwalających na odpowiednie porównania pośrednie. Wobec powyższego, w niniejszej rekomendacji odstąpiono od prezentowania wyników badań dla komparatorów, których charakter byłby wyłącznie poglądowy. Ponadto, kanakinumab (KAN) proponowany przez wnioskodawcę jako komparator, nie jest stosowany w polskiej praktyce klinicznej.

Nie odnaleziono kontrolowanych badań, w których oceniano efektywność anakinry, wobec czego włączono do analizy badania o niższym stopniu wiarygodności. Większość odszukanych badań nad tą substancją dotyczyła porównania stanu klinicznego pacjentów przed jej zastosowaniem ze stanem po leczeniu z jej udziałem.

Do głównej oceny skuteczności wnioskowanej technologii wśród *pacjentów z przeważającym udziałem NOMID/CINCA* wykorzystano dane z

- *03-AR-0298* (opisanego w publikacjach Goldbach-Mansky 2006, Wittkowski 2011, Sibley 2012, Kullenberg 2016, a także na stronie internetowej www.clinicaltrials.gov (CT 03-AR-0298)) - prospektywnego, jednoośrodkowego badania jednoramiennego, o trudnej do ustalenia metodologii, prowadzonego w latach 2003 – 2015; z okresem obserwacji – do maks. 60 miesięcy, z liczbą pacjentów: 43, w tym: NOMID/CINCA, n=36 (84%); MWS/NOMID/CINCA, n=7 (16%), w którym oceniano zmiany w nasileniu objawów choroby po 3-6 miesiącach leczenia. W czasie badania zachodziły zmiany w dawkowaniu ANA.

Ponadto do oceny skuteczności anakinry wykorzystano wyniki badań wnioskowanej technologii w populacjach:

a) Pacjenci z populacji mieszanych – CAPS ogółem:

- *Leslie 2006* - jednoośrodkowa retrospektywna seria przypadków - 15 pacjentów z różnymi fenotypami CAPS; okres obserwacji: mediana 17,7 miesiąca (zakres: 1-39,1 miesiąca);
- *Rossi-Semerano 2015* - badanie retrospektywne obejmujące 21 pacjentów z CAPS; okres obserwacji: mediana 1059 dni;

b) Pacjenci z populacji mieszanych – MWS i przeważający udział NOMID/CINCA:

- *Lepore 2010* – rejestr 20 pacjentów z CAPS (pomiędzy 2-43 rokiem życia w tym: 14 pacjentów leczonych ANA: MWS n=4, NOMID/CINCA n=10 (5 osób dorosłych, 9 dzieci), 6 pacjentów nieleczonych ANA: 1 z MWS, 5 z NOMID/CINCA (dzieci)); okres obserwacji:

mediana 37,5 miesiąca (zakres: 12-54 miesiące) dla pacjentów leczonych ANA, 45,2 miesiący (19-52) dla pacjentów nieleczonych ANA.

- *Gattorno 2007* - seria przypadków z jednego kraju opisująca 6 pacjentów z CAPS pomiędzy 3.1-33.8 rokiem życia, w tym: NOMID/CINCA n=5, MWS n=1; okres obserwacji: średnia 12,6 miesiąca (zakres:5-15 miesiący);

c) Pacjenci z NOMID/CINCA:

- *Neven 2010* - retrospektywny opis serii przypadków w 2 ośrodkach, opisano 10 osób: 7 w tzw. grupie starszych i 3 (w tym 2 w wieku 3 i 4 miesiący) w tzw. grupie młodszych, z NOMID/CINCA; okres obserwacji mieścił się w zakresie od 26 do 54 miesiący; okres leczenia ANA wynosił od 26 do 46 miesiący;
- *Caroli 2007* - rejestr pacjentów z 4 ośrodków z jednego kraju, obejmujący 7 pacjentów z ciężką postacią NOMID/CINCA; okres obserwacji: mediana 12±4 miesiąca;

d) Pacjenci z MWS:

- *Kuemmerle-Deschner 2011 A* - jednoośrodkowe badanie obserwacyjne/seria przypadków obejmujące 12 pacjentów z MWS z 4 rodzin (5 dzieci poniżej 18 roku życia), 4pacjentów zostało wykluczonych z badania: 1 z powodu dializ, 1 chorował na stwardnienie rozsiane, 2 odmówiło codziennych podań podskórnych; okres obserwacji: mediana 51 miesiący (zakres:22-114 miesiący);

e) Pacjenci z FCAS:

- *Hoffman 2004* - jednoośrodkowe badanie prospektywne z grupą kontrolną o cechach badania eksperymentalnego, do którego włączono 7 pacjentów dorosłych, w tym 4 z FCAS z jednej rodziny w wieku 49-74 lat oraz 3 zdrowe osoby, jako grupa kontrolna niepoddawana leczeniu; okres obserwacji: 12 miesiący;
- *Ross 2008* - jednoośrodkowe badanie prospektywne o cechach badania eksperymentalnego obejmujące 8 pacjentów dorosłych z FCAS z jednej rodziny w wieku 29-77 lat; okres obserwacji wynosił 8 tyg.: 2 tyg. przed leczeniem, 4 tyg. leczenia i 2 tyg. bez leczenia.

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.

Skuteczność

- Ocena jakości życia

Pacjenci z przeważającym udziałem NOMID/CINCA (badanie główne – 03-AR-0298)

Wyniki uzyskane u 28 pacjentów z zastosowaniem skali CHAQ⁵ wskazują, że 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).

Pacjenci z populacji mieszanych – MWS i przeważający udział NOMID/CINCA (Lepore 2010)

⁵ Childhood Health Assessment Questionnaire - 0 oznacza brak problemów lub nie dotyczy, a 3 – brak możliwości wykonania czynności, zatem większa punktacja wskazuje na gorszy stan.

Wyniki zmiany jakości życia ocenionej w kwestionariuszu CHQ-PF50⁶ u 13 pediatrycznych pacjentów na ostatniej wizycie wskazują, że wprowadzenie leczenia ANA prowadziło do utrzymującej się poprawy w komponentcie fizycznej (przed leczeniem: mediana: 38, SD: 11,8, po leczeniu: 52,2, 4,5; $p < 0,001$) i w komponentcie psychosocjalnej (przed leczeniem: 43,8, 8,2, po leczeniu: 47,8, 8,4; $p < 0,05$).

Pacjenci z FCAS (Ross 2008)

Zaobserwowano istotną redukcję w punktacji DLQI⁷ 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, $p = 0,0019$).

We włączonych badaniach nie oceniano jakości życia pacjentów z: populacji mieszanych – CAPS ogółem, NOMID/CINCA, MWS.

- Odpowiedź na leczenie

Pacjenci z NOMID/CINCA

- *Neven 2010*: w starszej grupie 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 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.

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 celu kontroli aktywności choroby, dawka została szybko zwiększona do dawki wynoszącej 6 mg/kg/dzień u jednego pacjenta, oraz 10 mg/kg/dzień u drugiego.

- *Caroli 2007*: kilka dni po rozpoczęciu stosowania leku całkowicie ustąpiły gorączka i wysypka, zaobserwowano 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.

Pacjenci z przeważającym udziałem NOMID/CINCA - badanie główne 03-AR-0298

- Zmiany w średniej DSSS⁸ 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, a spadek był utrzymany przez cały czas trwania badania na poziomie 0,7 lub niższym i był istotny statystycznie. Porównywalną poprawę 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.

- 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, po zaprzestaniu podawania ANA 10 wykazało kryteria nawrotu choroby. Mediana czasu do nawrotu choroby wyniosła 5 dni (95% CI: 2,5; 6;0), najczęściej pacjenci doznawali pokrzywki i bólu głowy.

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 stabilna. Różnica

⁶ CHQ-PF50 – 50-item Version of the Child Health Questionnaire – Parent Form - zakres od 0 do 50; im większa punktacja, tym lepsza jakość życia.

⁷ DLQI – Dermatology Life Quality Index - 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.

⁸ codzienny zapis symptomów (ang. Diary Symptom Sum Score)

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, nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie między obiema tymi grupami w zakresie średnich zmian DSSS względem wartości wejściowych - obie grupy – odstawienia i leczenia – miały podobne średnie DSSS.

Pacjenci z populacji mieszanych – MWS i przeważający udział NOMID/CINCA

- *Lepore 2010*: 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. Znaczącej poprawie uległy m. in. objawy ze strony układu nerwowego – częstotliwość występowania bólów głowy szybko spadła po rozpoczęciu leczenia ANA i bóle te nie występowały w trakcie całego okresu obserwacji.

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).

- *Gattorno 2007*: 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. Nie wykazano znaczącej poprawy w zakresie oceny stanu wzroku i słuchu.

Pacjenci z populacji mieszanych – CAPS ogółem

– *Leslie 2006*: 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). 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 nerczycowego 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.

– *Rossi-Semerano 2015*: 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/utraty skuteczności leczenia, 1 – remisji choroby, 1 – AE, 8 pacjentów nie było zadowolonych z terapii ANA. Trzech pacjentów zmieniło terapię na KAN.

Pacjenci z MWS

- *Kuemmerle-Deschner 2011 A*: 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 DAS⁹ wyniosła 3,2, co daje istotną statystycznie poprawę w stosunku do średniej wartości wejściowej 12,8 (p=0,0005).

- Poziom markerów zapalnych

Pacjenci z NOMID/CINCA

⁹ ocena aktywności choroby (ang. Disease Activity Score; wskaźnik aktywności choroby) - 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 wynik poniżej 10 pkt oznacza łagodne nasilenie objawów, powyżej 10 pkt – poważne.

- *Neven 2010*: u wszystkich pacjentów ze starszej grupy poziomy wszystkich markerów zapalenia (m.in. CRP¹⁰, SAA¹¹, ESR¹²) 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.

- *Caroli 2007*: w czasie pierwszego miesiąca leczenia nastąpiła normalizacja poziom ESR i CRP.

Pacjenci z przeważającym udziałem NOMID/CINCA (badanie główne 03-AR-0298)

- w populacji ITT (ang. *intention to treat*)

Poziom SAA, CRP oraz ESR był podwyższony przed leczeniem ANA, po jego wdrożeniu uległ znacznemu zmniejszeniu – w przypadku SAA i hsCRP¹³, 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 mm/h do 13 mm/h w miesiącu 1, po czym zmieniał się tylko nieznacznie na kolejnych wizytach. Zmniejszenie w poziomach SAA, CRP oraz ESR na każdej z wizyt kontrolnych względem wartości wejściowych było istotne statystycznie ($p < 0,0001$).

- w grupie odstawienia populacji 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 – 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.

Pacjenci z populacji mieszanych – MWS i przeważający udział NOMID/CINCA

- *Gattorno 2007*: w pierwszych tygodniach leczenia u większości pacjentów nastąpiła normalizacja markerów procesu zapalnego.

Pacjenci z populacji mieszanych – CAPS ogółem

- *Leslie 2006*: 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).

Pacjenci z MWS

- *Kuemmerle-Deschner 2011 A*: 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.

Pacjenci z przeważającym udziałem NOMID/CINCA - dodatkowe wyniki badania głównego 03-AR-0298-

- IQ

Publikacja *Sibley 2012* z badania *03-AR-029,8* 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.

¹⁰ CRP - białko c-reaktywne (C Reactive Protein)

¹¹ SAA - surowicze białko prekursorowe amyloidu

¹² ESR - wskaźnik opadania erytrocytów (erythrocyte sedimentation rate)

¹³ wysoko czułe białko C-reaktywne

- Terapia wspóltowarzysząca

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. 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.

Pacjenci z FCAS

- *Hoffman 2004*: Ekspozycja na zimno po podaniu ANA (24h i 1h przed próbą): pacjenci z FCAS po zażyciu leku przed ekspozycją (n=3) po ekspozycji nie raportowali żadnych z objawów występujących bez leczenia (gorączka, wysypka, ból stawów oraz zapalenie spojówek). 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).

- *Ross 2008*: Ocena nasilenia objawów choroby w Daily Diary: 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.

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 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, $p \leq 0.0001$), 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.

Bezpieczeństwo

Pacjenci z NOMID/CINCA

- *Neven 2010*: Nie obserwowano działań niepożądanych, poza łagodnym pieczeniem i zaczerwienieniem w miejscu wstrzyknięcia. 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.

Pacjenci z przeważającym udziałem NOMID/CINCA - badanie główne 03-AR-0298

Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) stwierdzono u 14 pacjentów, przy czym nie było wśród nich zgonów. Najczęściej raportowano infekcje – 13 przypadków u 7 pacjentów (z czego 7 przypadków u 3 pacjentów w wieku mniejszym niż 2 lata). Do najczęstszych ciężkich infekcji należały zapalenie płuc i grypa żołądkowa.

Nie było przypadków całkowitego odstawienia leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych terapii. U 5 pacjentów zastosowano modyfikacje dawki w postaci jej zwiększenia. W czasie pierwszych 3 lat badania występowanie zdarzeń ulegało zmniejszeniu.

Jako najczęściej występujące, tj. zdarzenia w liczbie więcej niż 100, występował ból głowy i ból stawów. Ból głowy występował nieznacznie rzadziej w przypadku pacjentów stosujących wyższe dawki ANA niż u tych stosujących niższe. Większość zdarzeń (86%) była łagodna w nasileniu, 13% – umiarkowana, a 1% – ostra. Sześć z 14 zdarzeń o ostrym nasileniu było infekcjami.

Zgłoszono 17 reakcji w miejscu podania u 10 osób; (65%) zostało zgłoszonych w pierwszym miesiącu, żadna tego typu reakcja nie została zaobserwowana po 2 latach podawania ANA.

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).

W trakcie trwania badania, w celu uzyskania odpowiedniego efektu leczenia, dochodziło do konieczności zwiększania dawki ANA.

Nie stwierdzono większych różnic w częstości raportowania AE (*ang. adverse effects*, działania niepożądane) 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).

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 osób lokalna reakcja w miejscu wstrzyknięcia na początku leczenia, u 2 istotny wzrost wagi, u 1 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.

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.

- *Rossi-Semerano 2015*: Pacjenci nie raportowali ciężkich zdarzeń niepożądanych.

Pacjenci z MWS

- *Kuemmerle-Deschner 2011 A*: Nie było żadnych ciężkich zdarzeń niepożądanych w okresie badania. Łagodnymi zdarzeniami 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%).

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.

Ograniczenia analizy

Na wiarygodność wnioskowania na podstawie wyników analizy klinicznej ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- brak jest 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, także odrębnie w poszczególnych subpopulacjach; badania, które zostały wykorzystane do oceny skuteczności wnioskowanej technologii były niskiej wiarygodności;
- brak jest badań bezpośrednio porównujących lub umożliwiających wykonanie pośredniego porównania anakinry z najlepszą dostępną opieką wspomagającą – *ang. Best Supportive Care* lub placebo czy kanakinumabem; należy jednak mieć na uwadze zastrzeżenia natury etycznej w odniesieniu do stworzenia grupy kontrolnej w przebiegu tej choroby;
- brak jest możliwości przeprowadzenia meta-analizy i agregacji wyników odnalezionych badań głównie ze względu na różną definicję analizowanych punktów końcowych oraz 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);

- badanie główne dla anakinry – 03-AR-0298 – charakteryzowało się trudną do ustalenia metodologią; pierwotnie badanie miało na celu zbadanie patofizjologii choroby, w trakcie w wyniku stwierdzonej skuteczności anakinry, podlegało zmianom mającym na celu szersze jej zbadanie;
- 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;
- 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.

Na niepewność wnioskowania na podstawie wyników analizy klinicznej ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- populacja pacjentów może nie być zgodna z wnioskowaną; w Polsce kandydatami do leczenia są chorzy, którzy mogli już przyjmować anakinrę sprowadzoną w ramach importu docelowego, tymczasem w opisie włączonych badań wśród stosowanych terapii nie wymieniono możliwości wcześniejszego stosowania anakinry przez pacjentów; w części publikacji opisywano wyniki po odstawieniu leczenia z następującym powrotem do zaprzestanej terapii;
- niewielkie liczebności analizowanych grup pacjentów w dostępnych badaniach;
- subiektywna ocena nasilenia aktywności choroby przeprowadzana przez pacjentów w ramach codziennego zapisu objawów klinicznych choroby;
- można podejrzewać, że niektórzy pacjenci i wyniki ich leczenia uwzględnione zostały w kilku badaniach ponieważ duża część populacji włączonej do badań dotyczących anakinry pochodziła z Francji lub Włoch;
- trudności z wyodrębnieniem wyników oddzielnie dla wszystkich subpopulacji zgodnych ze zleceniem.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Wnioskodawca nie zaproponował instrumentu dzielenia ryzyka.

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

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

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

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

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

Aktualny próg opłacalności wynosi 125 955 zł (3 x 41 985 zł).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Ocenę opłacalności stosowania produktu leczniczego Kineret (anakinra) 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 wnioskodawca przeprowadził stosując analizę kosztów-użyteczności oraz kosztów-efektywności dla porównania z najlepszą terapią wspomagającą (BSC) w 28-dniowym horyzoncie czasowym, z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) i wspólnej (NFZ i pacjenta).

Mimo przeprowadzenia przez wnioskodawcę analizy minimalizacji kosztów dla porównania anakinry z nierefundowanym kanakinumabem, wobec braku dowodów pozwalających na przeprowadzenie porównania bezpośredniego lub pośredniego oraz dowodów, które wskazywałyby, że efekty zdrowotne uzyskiwane u pacjentów z analizowanej populacji przyjmujących porównywane leki są równorzędne, analizę tę uznano za nieuprawnioną i odstąpiono od prezentacji jej wyników.

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 w przypadku zastosowania anakinry + BSC w miejsce BSC wynosi z perspektywy NFZ i wspólnej w przypadku:

- FCAS – odpowiednio: 1 811,30 PLN oraz 1 794,59 PLN,
- MWS – odpowiednio: 2 207,07 PLN oraz 2 190,68 PLN,
- NOMID/CINCA – odpowiednio: 2 398,10 PLN oraz 2 382,03 PLN.

Wartość współczynnika ICUR wynosi z perspektywy NFZ i wspólnej w przypadku:

- FCAS – odpowiednio: 80 530 PLN/QALYG oraz 79 501 PLN/QALYG;
- MWS – odpowiednio: 99 066 PLN/QALYG oraz 98 042 PLN/QALYG;
- NOMID/CINCA – odpowiednio: 93 285 PLN/QALYG oraz 92 409 PLN/QALYG.

Jednokierunkowe analizy wrażliwości wpływu poszczególnych założeń na wyniki analiz wskazały parametry, których zmiana prowadzi do zmiany wnioskowania z analizy:

- liczba ampułek anakinry na jedno podanie:
 - przyjęcie zużycia anakinry na poziomie 3 ampułek (zamiast 1) skutkuje znacznym (ponad []-krotnym) wzrostem współczynnika ICUR;
 - w przypadku FCAS, MWS i NOMID/CINCA przyjęcie zużycia anakinry na podstawie badania Lepore 2010 (1,31 ampułki zamiast 1 ampułki) skutkuje []-krotnym wzrostem ICUR. W przypadku FCAS anakinra pozostaje technologią kosztowo użyteczną;
- odpowiedź na leczenie BSC: przyjęcie odsetka odpowiadających pacjentów w granicach 50% (więcej niż w analizie podstawowej) skutkuje od ponad 2-krotnym do 2,7-krotnego wzrostu współczynnika ICUR;
- odpowiedź na leczenie anakinrą: przyjęcie odsetka odpowiadających na anakinrę w okolicach 70% (mniej niż w analizie podstawowej) skutkuje []-krotnym wzrostem ICUR;

- 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 do []-krotnego wzrostu ICUR ;
- zmiany użyteczności stanu zdrowia: przyjęcie minimalnej wartości inkrementalnej użyteczności stanu zdrowia na poziomie 0,17 (zamiast zmiany o 0,34) skutkuje prawie []-krotnym wzrostem ICUR.

Zmiany pozostałych parametrów nie prowadziły do zmiany wnioskowania.

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 zł), dla poszczególnych wskazań wynosi z perspektywy NFZ i poszerzonej odpowiednio:

- FCAS: [] ;
- MWS: [] ;
- NOMID/CINCA: [] ;

Cena progowa jest tym samym wyższa od proponowanej.

Ograniczenia analizy

Na wiarygodność oszacowań i wnioskowania na podstawie analizy ekonomicznej ma wpływ kilka czynników:

- model odnosi się do fazy terapii podtrzymującej i pomija etap ustalania dawki;
- przyjęto, że reakcja na leczenie anakinrą jest natychmiastowa, nie uwzględniono czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie;
- 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;
- wątpliwości budzą przyjęte użyteczności stanów zdrowia; w analizie transformowano wyniki kwestionariusza DLQI (dotyczy on pacjentów z łuszczycą i koncentruje się na problemach dermatologicznych) 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 (n=8) Ross 2008 dotyczącym tylko populacji FCAS, a wartości DLQI odczytano z wykresu;
- należy mieć na uwadze małą dostępność danych klinicznych oraz bardzo niską jakość dostępnych danych.

Na niepewność oszacowań i wnioskowania na podstawie analizy ekonomicznej ma wpływ kilka czynników:

- skład terapii wspomagającej BSC, jako obecnej praktyki klinicznej wnioskodawca ustalił na podstawie opinii jednego eksperta. 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);
- z analizy badań wynika, że wpływ anakinry na niektóre istotne, konkretne aspekty choroby był ograniczony (utrata słuchu, dysplazja kości, upośledzenie umysłowe, zaburzenia czynności nerek czy obrzęk tarczy nerwu wzrokowego); poddaje to w wątpliwość możliwość uzyskania efektu zdrowotnego na przyjętym w modelu poziomie;

- punkt końcowy odpowiedź na leczenie był bardzo ogólnie zdefiniowany¹⁴ jako poprawa objawów choroby; subiektywna ocena „poprawy” oraz brak informacji o kryteriach oceny i ich ewentualnych wagach zwiększają niepewność co do jakości uzyskanych w badaniach wyników;
- populacja pacjentów nie była zgodna z wnioskowaną; w Polsce kandydatami do leczenia są chorzy, którzy mogli już przyjmować anakinrę sprowadzoną w ramach importu docelowego;
- brak jest danych porównawczych odnośnie bezpieczeństwa terapii, a dane dotyczące bardzo małych populacji mogą nie oddawać potencjalnych zagrożeń związanych z leczeniem.

Obliczenia własne Agencji

Agencja przeprowadziła obliczenia własne przyjmując założenie o zużyciu anakinry na poziomie 2 ampułek na jedno podanie.

Z uwagi na sposób dawkowania leku w przeliczeniu na wagę ciała pacjenta oraz potrzebę w cięższych zespołach CAPS indywidualnego zwiększenia dawki do poziomu pozwalającego na uzyskanie optymalnej skuteczności dla pacjenta, zużycie jednej ampułki na jedno podanie wydaje się być mało realne. Na podstawie badania *Lepore 2010* oszacowane zużycie wynosi 1,31 ampułki. Stad, uwzględniając waste, należy założyć, że rzeczywiste zużycie leku będzie mogło wynosić 2 ampułki na podanie.

Skutkuje to znacznym wzrostem współczynnika ICUR w stosunku do wariantu podstawowego wnioskodawcy, który wynosi:

Z perspektywy NFZ dla wskazania:

- FCAS wynosi [redacted],
- MWS ICUR wynosi [redacted],
- NOMID/CINCA wynosi [redacted].

Z perspektywy NFZ + pacjent dla wskazania:

- FCAS wynosi [redacted],
- MWS wynosi [redacted],
- NOMID/CINCA wynosi [redacted].

Wzrost wykorzystania anakinry o każdą kolejną ampułkę skutkuje wzrostem wartości ICUR w przypadku:

- FCAS o [redacted],
- MWS o [redacted],
- NOMID/CINCA o [redacted].

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. nr 122, poz.696 z późn. zm.)

¹⁴ 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 OUN, w tym ucha wewnętrznego (MRI lub TK, nakłucie łądźziowe 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 OUN i okulistyczne można wykonywać raz do roku.

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

W rozpatrywanym przypadku zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji. Jednakże należy mieć na uwadze, że rola BSC jako komparatora pozostaje niedoprecyzowana, a wytyczne wskazują je jako leczenie uzupełniające. Z uwagi na mnogość schematów i dawek możliwych do zastosowania, nie jest możliwe wskazanie najbardziej uzasadnionego postępowania terapeutycznego i przeprowadzenia wyliczeń na tej podstawie. Podkreślenia wymaga jednak fakt, że model wnioskodawcy wskazuje na zróżnicowanie kosztów BSC w zależności od tego czy stosowana jest również wnioskowana technologia (koszty te są wyższe w przypadku braku stosowania ANA). W przypadku zrównania tychże kosztów, urzędowa cena zbytu Kineretu z perspektywy płatnika publicznego powinna wynosić w zależności od subpopulacji:

- FCAS: [REDACTED],
- MWS: [REDACTED]
- CINCA/NOMID: [REDACTED]

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Oceny wpływu na budżet płatnika objęcia refundacją terapii produktem leczniczym Kineret (anakinra) we wnioskowanych wskazaniach dokonano z perspektywy płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych) oraz oddzielnie z perspektywy świadczeniobiorców (z uwagi na współpłacenie pacjentów), w 3 letnim horyzoncie czasowym, uwzględniając koszty leków (anakinra, BSC, kanakinumab), opieki medycznej (wizyty specjalistyczne, hospitalizacje, kalprotektyna + surowiczy amyloid A [SAA]) i terapii działań niepożądanych.

Populację pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w wypadku podjęcia decyzji o refundacji Kineretu w kolejnych trzech latach refundacji (przy najbardziej prawdopodobnej wielkości populacji) oszacowano odpowiednio na [REDACTED], [REDACTED] i [REDACTED] osób.

Współfinansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych na rozpatrywanych zasadach (w ramach nowej grupy limitowej) będzie związane z wydatkami z budżetu płatnika publicznego

przeznaczonego na refundację produktu Kineret w kolejnych trzech latach refundacji wynoszącymi, przy najbardziej prawdopodobnej wielkości populacji, odpowiednio: 431 803 PLN, 543 752 PLN i 655 701 PLN (przy minimalnej wielkości populacji, odpowiednio: 383 825 PLN, 447 796 PLN i 511 767 PLN; w wariacie maksymalnym odpowiednio: 799 636 PLN, 959 563 PLN i 1 119 490 PLN).

Wyniki rozpatrujące najbardziej prawdopodobny wariant wielkości analizowanej populacji sugerują, że współfinansowaniu ocenianej technologii ze środków publicznych będą towarzyszyć dodatkowe koszty dla płatnika publicznego (na które złoży się koszt leku, koszt terapii działań niepożądanych oraz oszczędności wynikające z mniejszego zużycia BSC i niższe koszty opieki), wynoszące: 340 244 PLN w roku 1., 428 455 PLN w roku 2. i 516 666 PLN w roku 3. (w wariacie minimalnym dodatkowe koszty dla płatnika publicznego wyniosą: 302 439 PLN w roku 1., 352 845 PLN w roku 2., 403 252 PLN w roku 3.; w wariacie maksymalnym dodatkowe koszty dla płatnika publicznego wyniosą: 568 048 PLN w roku 1., 681 658 PLN w roku 2. i 795 268 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. (w wariacie minimalnym oszczędności wyniosą: 178 431 PLN w roku 1., 208 169 PLN w roku 2., 237 908 PLN w roku 3.; w wariacie maksymalnym oszczędności wyniosą: 187 768 PLN w roku 1., 225 321 PLN w roku 2. i 262 875 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.

Wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości, z której wynika, że największą zmianę wartości kosztów dla płatnika publicznego w odniesieniu do wartości z analizy podstawowej obserwuje się w przypadku:

- przyjęcia szacunków eksperta dotyczących rozpowszechniania CAPS w Polsce na podstawie danych z innych krajów. 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 – 7 -krotnym wzorem kosztów.
- przyjęcie wyższego średniego dobowego zużycia preparatu Kineret. 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%.

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

Realizacja żadnego z rozpatrywanych w ramach analizy wrażliwości scenariuszy nie spowodowała zmiany wnioskowania z analizy podstawowej zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i pacjenta.

Ograniczenia analizy

Na wiarygodność wnioskowania na podstawie analizy wpływu na budżet ma wpływ kilka czynników:

- szacunki oparto o opinię tylko jednego eksperta; uwzględniając dane literaturowe liczba osób z CAPS w Polsce może wynieść od [] do [], ponieważ z uwagi na trudności diagnostyczne nie są oni odpowiednio leczeni;
- zmiany zużycia oraz skład BSC oszacowano na podstawie opinii tylko jednego eksperta klinicznego;

- we wniosku refundacyjnym wnioskodawca przedstawił szacunkowe ilości dostarczanych opakowań leku na lata 2013-2016, podczas gdy horyzont czasowy analizy obejmuje lata 2017-2019; dane za lata ubiegłe mogą nie odzwierciedlać liczebności populacji, jaka zgłosi się na leczenie w przypadku objęcia leku refundacją;
- dawkowanie anakinry przyjęto na poziomie 1 ampułki dla wszystkich pacjentów (uwzględniając odpadki (waste)); dawkowanie to może być jednak wyższe dla części pacjentów;

Na niepewność oszacowań wyników analizy wpływu na budżet ma wpływ:

- wprowadzenie anakinry do refundacji skutkować może wzrostem liczby pacjentów stosujących ten lek, co pociągnie za sobą wzrost kosztów wynikających z refundacji anakinry; zmiany w rynku leków obecnie używanych w ocenianych wskazaniach będą polegały jedynie na zmniejszeniu zużycia BSC przez pacjentów odpowiadających na terapię anakinrą; wprowadzenie terapii zmniejszającej uciążliwe objawy chorobowe odczuwane przez pacjenta spowodować może zmniejszenie zużycia leków dotychczas przez niego w tym celu stosowanych;
- brak jest precyzyjnych danych epidemiologicznych dla rozważanej jednostki chorobowej, a tym samym trudno oszacować populację docelową, również z uwagi na trudności w diagnostyce;
- pominięto ewentualne zmniejszenia wielkości populacji wynikające ze zgonu czy zaprzestania leczenia z powodu działań niepożądanych czy stwierdzonego braku jego skuteczności.

Obliczenia własne Agencji

Analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne przyjmując założenie o zużyciu anakinry na poziomie 2 ampułek na jedno podanie (analogicznie do obliczeń własnych na potrzeby analizy ekonomicznej – co wynika m.in. z dostosowania dawki do wagi pacjenta, indywidualizacji dawki względem ciężkości choroby, uwzględnienia waste).

Całkowite nakłady finansowe płatnika publicznego w 3 kolejnych latach wyniosą 772 047 zł, 972 207 zł, 1 172 367, a świadczeniobiorców oszczędności odpowiednio: 400 075 zł, 503 798 zł, 607 521 zł.

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

Ograniczeniem powyższych oszacowań jest arbitralne przyjęcie założenia o zużyciu 2 ampułek na jedno podanie przez każdego pacjenta. Wydaje się to mało prawdopodobne, ale należy mieć jednak na uwadze, że ze względu na sposób dawkowania (faza ustalania dawki; faza podtrzymująca; dawkowanie zależne od wagi ciała; waste) zużycie leku może być większe niż zakłada wnioskodawca.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Wnioskodawca nie zaproponował instrumentu dzielenia ryzyka, mimo niepewności parametrów dotyczących skuteczności leczenia i wielkości zużycia zasobów. Dowody na skuteczność ocenianej technologii są niskiej jakości, a szacunki dotyczące wielkości populacji docelowej oraz przyjmowanych dawek leku trudne do oszacowania z powodu braku danych epidemiologicznych. Wskazana byłaby partycypacja wnioskodawcy w kosztach związanych z refundacją ocenianego leku w przypadku, gdy zużycie okaże się większe lub leczenie nieskuteczne.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej w ocenianych wskazaniach.

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

Wnioskodawca rozpatrywał 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. 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 oszacowano łącznie na 5 238 120 zł podczas, gdy w ramach analizy wpływu na budżet wykazano, że wzrost wydatków dla NFZ związany z refundacją anakinry wyniesie łącznie, w scenariuszu maksymalnym 2 044 974 zł.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje dotyczących stosowania anakinry w leczeniu zespołów CAPS.

Agencje: szkocka Scottish Medicines Consortium (SMC) i walijska All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) w swoich rekomendacjach odstąpiły od wydania stanowiska z powodu niezłożenia przez podmiot odpowiedzialny wniosku o finansowanie w danym wskazaniu.

Jedynie francuska agencja Haute Autorité De Santé (HAS) wydała w 2014 r. rekomendację pozytywną we wskazaniu: 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, z rekomendowanym poziomem odpłatności wynoszącym 65%.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Kineret jest finansowany w 9 krajach UE i EFTA (na 30 dla których informację przekazano) (Cypr, Finlandia, Francja, Grecja, Holandia, Niemcy, Słowenia, Szwecja, Wielka Brytania). Dodatkowo w 3 jest refundowany w ramach kosztów szpitala (Austria, Dania, Norwegia) i kolejnych 3 na zasadzie indywidualnej zgody na refundację (Czechy, Słowacja, Węgry). Najczęściej poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100%. W żadnym z analizowanych krajów nie funkcjonują instrumenty podziału ryzyka.

Rozpatrywany lek jest finansowany w 3 krajach (Węgry, Słowacja, Grecja) o zbliżonym do Polski poziomie PKB *per capita*.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 19.07.2016 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.1250.2016.1.KB), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją

i ustalenia urzędowej ceny zbytu leku Kineret, anakinra, 100 mg/0,67 ml, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 28 ampułkostrzykawek, EAN 7350031440300 we wskazaniu 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-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), na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 102/2016 z dnia 26 września 2016 roku w sprawie oceny leku Kineret (anakinra), kod EAN: 7350031440300, w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 102/2016 z dnia 26 września 2016 roku w sprawie oceny leku Kineret (anakinra), kod EAN: 7350031440300, w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny.
2. Analiza weryfikacyjna Nr OT.4350.16.2016. 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).