



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

---

**Opinia Rady Przejrzystości  
nr 208/2019 z dnia 8 lipca 2019 roku  
w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych,  
w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku  
Kineret (anakinra) we wskazaniu: młodzieńcze idiopatyczne zapalenie  
stawów o początku uogólnionym**

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Kineret (anakinra), roztwór do iniekcji, ampułkostrzykawka á 100 mg/0,67 ml, we wskazaniu: młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów o początku uogólnionym.*

### **Uzasadnienie**

#### Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

*Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS) jest najczęstszą, przewlekłą chorobą tkanki łącznej wieku rozwojowego o podłożu immunologicznym. Dla MIZS o początku uogólnionym (uMIZS/Choroba Stillą), dla populacji europejskiej (brak danych dla Polski) zapadalność wynosi 0,6/100 000 dzieci rocznie, natomiast chorobowość 5,1/100 000 dzieci rocznie.*

*W opinii eksperta klinicznego ankietowanego przez Agencję, następstwami ocenianego stanu klinicznego są: przedwczesny zgon, niezdolność do samodzielnej egzystencji, niezdolność do pracy, przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba, obniżenie jakości życia. Zastosowanie ocenianej technologii lekowej może uratować życie i doprowadzić do poprawy stanu zdrowia.*

#### Skuteczność kliniczna i praktyczna

*W Raporcie Analitycznym przedstawiono 2 przeglądy systematyczne (Tarp 2015 i Otten 2013) i 1 randomizowane badanie kliniczne (Quartier 2010), oceniające skuteczność i bezpieczeństwo kliniczne oraz 1 prospektywne badanie (Kearsley-Fleet 2018) oceniające skuteczność praktyczną.*

*W trakcie trwającej 1 miesiąc zaślepionej fazy badania randomizowanego (Quartier 2010) u 8 z 12 pacjentów (67%) z grupy otrzymującej anakinrę (ANA) i u 1 z 12 pacjentów (8%) z grupy placebo (PLC) obserwowano odpowiedź na leczenie. Dodatkowo wykazano wystąpienie istotnych statystycznie (IS)*



różnic, na korzyść ANA względem PLC, dla następujących punktów końcowych: poziom CRP (białko C-reaktywne), poziom ESR (odczyn Biernackiego/wskaźnik opadania erytrocytów) i poziom SAA (surowiczy amyloid A), liczba stawów z aktywną chorobą oraz ocena aktywności choroby przez lekarza za pomocą skali VAS (wizualna skala analogowa). W trakcie fazy open-label badania, w trakcie której 10 pacjentów z grupy PLC rozpoczęło terapię ANA, odpowiedź na leczenie po 1. miesiącu od rozpoczęcia terapii biologicznej wystąpiła u 9 z 10 pacjentów leczonych w fazie zaślepionej za pomocą PLC (w publikacji Quartier 2010 nie przedstawiono innych wyników dotyczących skuteczności dla fazy open-label).

W przeglądzie systematycznym (SR) i metaanalizie (MA) Tarp 2015, w odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego (JIA ACR30), wszystkie leki biologiczne (ANA, kanakinumab (KAB), riloncept i tocilizumab (TOC)) wykazały statystycznie istotną (IS) przewagę nad PLC. W wykonanej metaanalizie sieciowej (NMA) wykazano, iż nie ma różnic IS dotyczących skuteczności pomiędzy ANA, KAB i TOC w ocenie odpowiedzi wg zmodyfikowanej skali JIA ACR30 (na podstawie danych dla czasu terapii wynoszącego od 4 do 12 tygodni).

W przeglądzie Otten 2013 dla porównania pośredniego ANA vs. KAB oraz ANA vs. KAB vs. TOC, nie wykazano różnic IS w ocenie odpowiedzi na leczenie wg zmodyfikowanej skali ACR pedi 30 (na podstawie danych dla czasu terapii wynoszącego od 15 dni do 12 tygodni).

W prospektywnym badaniu skuteczności praktycznej, po roku terapii ANA u 22 pacjentów, raportowano: odpowiedź na leczenie według zmodyfikowanych kryteriów ACR Pedi 90 u 31% pacjentów; minimalną aktywność choroby (MDA) u 49% pacjentów, natomiast całkowity brak objawów choroby (CID) u 25% pacjentów. Dodatkowo dla wszystkich ocenianych w badaniu drugorzędowych punktów końcowych (z wyjątkiem występowania objawów systemowych/ogólnych, dla którego na początku badania nie były dostępne dane wszystkich pacjentów) po rocznym leczeniu ANA wykazano istotną statystycznie poprawę względem wartości początkowych.

#### Bezpieczeństwo stosowania

W trakcie trwającej 1 miesiąc zaślepionej części badania RCT (Quartier 2010) raportowano 14 przypadków zdarzeń niepożądanych (AE) w grupie otrzymującej ANA i 13 w grupie PLC. Nie stwierdzono żadnego przypadku ciężkiego zdarzenia niepożądanego (SAE). Podczas fazy open-label badania (wyniki przedstawiono łącznie dla całej populacji fazy open-label), u 6 pacjentów stwierdzono ciężkie AEs, w tym u 4 pacjentów doszło do infekcji, a u 1 pacjenta do zapadnięcia kręgu (wszyscy ci pacjenci kontynuowali udział w badaniu), natomiast u 1 osoby, krótko po 2 miesiącu obserwacji, zdiagnozowano chorobę Crohna, w związku z czym została ona wykluczona z udziału w badaniu. Innymi obserwowanymi AE były głównie nieciężkie reakcje w miejscu wstrzyknięcia i częste infekcje. Jeden pacjent

przerwał stosowanie ANA w 6. miesiącu obserwacji z powodu nagłego wzrostu aktywności aminotransferaz w surowicy.

W przeglądzie systematycznym Tarp 2015 nie wykazano IS wyższego ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych w odniesieniu do każdego z analizowanych leków biologicznych (w tym ANA) względem PLC.

Według ChPL Kineret do bardzo częstych ( $\geq 1/10$ ) działań niepożądanych ANA należą: ból głowy, reakcje w miejscu wstrzyknięcia oraz zwiększenie stężenia cholesterolu. Wśród 15 pacjentów z uMIZS pozostających pod obserwacją przez okres do 1,5 roku po leczeniu ANA, u jednego pacjenta wystąpiło ciężkie zapalenie wątroby w związku z zakażeniem wirusem cytomegalii. Nie istnieją żadne przesłanki wynikające z doświadczenia po wprowadzeniu ocenianego produktu leczniczego do obrotu wskazujące na to, że rodzaj i nasilenie zakażeń u pacjentów z chorobą Stilla (uMIZS) są inne niż u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS) lub okresowymi zespołami zależnymi od białka kriopiryny (CAPS). Wśród pacjentów z uMIZS pozostających pod obserwacją przez okres do 1,5 roku po leczeniu ANA odnotowano jeden przypadek przemijającej neutropenii. Żadna z reakcji alergicznych wśród pacjentów z uMIZS nie była poważna i żadne z działań niepożądanych związanych z alergią, nie wymagało przerwania leczenia ANA.

Po wprowadzeniu ocenianego produktu leczniczego do obrotu zgłaszano przypadki: śródmiąższowej choroby płuc, proteinozy pęcherzyków płucnych i nadciśnienia płucnego głównie u dzieci i młodzieży z chorobą Stilla leczonych inhibitorami IL-6 i IL-1, w tym produktem Kineret. Wydaje się, że pacjenci z trisomią 21 stanowią znaczny odsetek tych przypadków.

#### Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Ekspert kliniczny wskazał, że na podstawie rejestrów, antagoniści receptora IL-1 (do tej grupy należy ANA) są skutecznym i bezpiecznym sposobem leczenia, a skuteczność i bezpieczeństwo stosowania tych leków w Polsce są podobne jak w innych krajach. Europejska Agencja ds. Leków (EMA) uznała relację korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania leku Kineret u pacjentów z chorobą Stilla za pozytywną. Wskazano, iż korzystne efekty zdrowotne wykazane w badaniach z i bez grupy kontrolnej przeważają nad zidentyfikowaną potencjalnie zwiększoną częstotliwością wystąpienia toksycznych powikłań wątrobowych w tej grupie pacjentów.

#### Konkurencyjność cenowa

W przypadku dzieci poniżej 2 r.ż. w ocenianym wskazaniu nie ma aktywnego leczenia alternatywnego, natomiast u dzieci od 2 r.ż. alternatywną technologią może być kanakinumab.

W zleceniu Ministra Zdrowia zidentyfikowano rozbieżności między wskazaną ceną 1 opakowania leku Kineret a 28 ampułkostrzykawek, a całkowitym kosztem

2-miesięcznej terapii, w związku z tym koszt terapii anakinrą przedstawiono w 2 wariantach. Koszt 2-miesięcznej terapii anakinrą jest [REDAKTOWANE] od kosztu stosowania technologii alternatywnej.

Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej w ramach RDTL u 5-10 pacjentów (według opinii eksperta klinicznego, ankietowanego przez Agencję) przez 2 miesiące jest relatywnie niski.

Alternatywna technologia medyczna, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Biorąc pod uwagę odnalezione wytyczne kliniczne, można stwierdzić, że dla ocenianego wskazania, dla pacjentów w wieku od 8 miesiąca życia do 2 r.ż. w Polsce nie ma technologii alternatywnej. Natomiast w wieku od 2 do 18 r.ż. technologią alternatywną w ramach RDTL dla ANA we wnioskowanym wskazaniu może być KAB.

**Tryb wydania opinii**

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt. 4 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510, z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, nr: OT.422.47.2019 „Kineret (anakinra) we wskazaniu: młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów o początku uogólnionym w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych”. Data ukończenia: 3 lipca 2019 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (Swedish Orphan Biovitrum AB) 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 2016 r., poz. 1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419).

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

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