



## Opinia nr 52/2019

z dnia 11 lipca 2019 r.

### Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

#### w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Kineret (anakinra), roztwór do iniekcji, ampułkostrzykawka á 100 mg/0,67 ml, we wskazaniu: młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów o początku uogólnionym (ICD-10: M08.2), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784) **opiniuje pozytywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Kineret (anakinra), roztwór do iniekcji, ampułkostrzykawka á 100 mg/0,67 ml, we wskazaniu: młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów o początku uogólnionym (ICD-10: M08.2), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

#### Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe oraz rekomendacje kliniczne uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii.

W ramach analizy klinicznej odnaleziono 2 przeglądy systematyczne (Tarp 2015 i Otten 2013) i 1 randomizowane badanie kliniczne (Quartier 2010) dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa klinicznego oraz 1 prospektywne badanie (Kearsley-Fleet 2018) odnoszące się do skuteczności praktycznej anakinry (ANA) we wnioskowanym wskazaniu.

Zgodnie z wynikami badania Quartier 2010 stosowanie ANA w porównaniu z placebo (PLC) wiązało się z istotnymi statystycznie różnicami na korzyść ANA vs PLC w zakresie punktów końcowych dotyczących m.in.: odpowiedzi na leczenie wg zmodyfikowanych kryteriów ARCpedi 30; odpowiedzi na leczenie dla objawów ogólnych; liczby stawów z aktywną chorobą.

Wyniki przeglądu systematycznego Tarp 2015 dotyczące stosowania kilku leków biologicznych we wnioskowanym wskazaniu (ANA, kanakinumab (KAB), riloncept i tocilizumab (TOC)) wykazały statystycznie istotną przewagę ww. leków biologicznych nad PLC w odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego JIA ACR30. Jednak wyniki metaanalizy sieciowej wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy ANA, KAB i TOC w ocenie odpowiedzi



wg zmodyfikowanej skali JIA ACR30. Podobnie wyniki metaanalizy Otten 2013 dla porównania pośredniego 2 leków biologicznych (ANA vs KAB) oraz 3 leków biologicznych (ANA vs KAB, ANA vs TOC, KAB vs TOC) wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w ocenie odpowiedzi na leczenie wg zmodyfikowanej skali ACR pedi 30.

W zakresie profilu bezpieczeństwa, w badaniu Quartier 2010, w trwającej 1 miesiąc fazie zaślepionej nie raportowano żadnego przypadku ciężkiego zdarzenia niepożądanego, a liczba zdarzeń niepożądanych była podobna w grupie ANA i PLC. Natomiast w trwającej 11 miesięcy fazie *open-label* ww. badania odnotowano 6 ciężkich zdarzeń niepożądanych (najczęściej infekcje). Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Kineret najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi były: ból głowy, reakcje w miejscu wstrzyknięcia oraz zwiększenie stężenia cholesterolu.

Wyniki dotyczące skuteczności praktycznej wnioskowanej technologii są spójne z wynikami w zakresie skuteczności klinicznej.

Odnalezione wytyczne kliniczne rekomendują zastosowanie anakinry we wnioskowanym wskazaniu.

### **Przedmiot zlecenia**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Kineret (anakinra), roztwór do iniekcji, ampułkostrzykawka á 100 mg/0,67 ml, we wskazaniu: młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów o początku uogólnionym (ICD-10: M08.2), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, na podstawie art. 47f ust. 1 lub 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2018 r., poz. 1510 z późn. zm.).

### **Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego**

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS) jest najczęstszą, przewlekłą chorobą tkanki łącznej wieku rozwojowego o podłożu immunologicznym. Według definicji ILAR (ang. *International League of Associations for Rheumatology*) MIZS to heterogenna grupa zapaleń stawów, rozpoczynających się przed 16. rokiem życia i trwających co najmniej 6 tygodni.

Według klasyfikacji ILAR z 2001 r. wyróżnia się kilka postaci MIZS: zapalenie stawów o początku uogólnionym (uMIZS/choroba Still), zapalenie stawów o początku nielicznostawowym (nMIZS), zapalenie stawów o początku wielostawowym (wMIZS), łuszczycowe zapalenie stawów, zapalenie stawów z zapaleniem przyczepów ścięgien (ERA) oraz niezróżnicowane zapalenie stawów.

MIZS jest chorobą rzadką. Według dostępnych danych w Polsce liczba nowych zachorowań wynosi 7/100 000 dzieci rocznie. Dla uMIZS, w populacji europejskiej (brak danych dla Polski) zapadalność wynosi 0,6/100 000 dzieci rocznie, natomiast chorobowość 5,1/100 000 dzieci rocznie.

uMIZS to najcięższa postać MIZS, która jest przyczyną śmierci 2-4% pacjentów. U 30% dzieci już w początkowym okresie choroby występuje zapalenie osierdza oraz mięśnia sercowego i wsierdza. W tej postaci zapalenia stawów występuje bardzo duże ryzyko rozwoju skrobiawicy, inaczej amyloidozy. Kolejnym ciężkim i zagrażającym życiu powikłaniem jest zespół aktywacji makrofaga (ZAM,) czyli inaczej powikłanie zapalnych układowych chorób tkanki łącznej. Szacuje się, że występuje ono u około 13% chorych na uMIZS i jest najczęstszym powodem zgonów. Bardzo częstym powikłaniem jest również uszkodzenie narządu wzroku w wyniku zapalenia błony naczyniowej oka. W przypadku braku odpowiedniego leczenia istnieje niebezpieczeństwo pogorszenia widzenia, aż do ślepoty. Z rozwojem choroby związane są także zaburzenia wzrostu. Podczas dużej aktywności zapalnej dzieci nie rosną prawie w ogóle lub tylko 1-2 cm na rok.

## Alternatywne technologie medyczne

Biorąc pod uwagę odnalezione wytyczne oraz opinie ekspertów klinicznych, w przypadku ocenianego wskazania, w populacji pacjentów pediatrycznych od 2 do 2 r.ż. w Polsce brak jest technologii alternatywnej. Natomiast w populacji pacjentów w wieku od 2 do 18 r.ż. technologię alternatywną dla ocenianej stanowi inny lek z grupy inhibitorów interleukiny 1 (IL-1) – kanakinumab (KAB).

Wobec powyższego, w populacji pacjentów pediatrycznych od 0 do 2 r.ż. brak jest technologii alternatywnej. Natomiast w populacji pacjentów w wieku od 2 do 18 r.ż. jako komparator przyjęto KAB.

## Opis wnioskowanej technologii medycznej

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Kineret substancja czynna leku – anakinra to antagonistą ludzkich receptorów interleukiny-1, wytwarzany w komórkach *Escherichia coli* za pomocą techniki rekombinacji DNA. Anakinra neutralizuje aktywność biologiczną interleukiny-1 $\alpha$  (IL-1 $\alpha$ ) i interleukiny-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) poprzez kompetycyjne hamowanie wiązania z receptorem interleukinowym typu I (IL-1RI). Interleukina-1 (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.

Zarajestrowane wskazania produktu leczniczego Kineret obejmują:

- Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) - Kineret jest wskazany do stosowania u dorosłych w terapii skojarzonej z metotreksatem w leczeniu objawów przedmiotowych i podmiotowych RZS w przypadku niewystarczającej odpowiedzi na monoterapię metotreksatem;
- Okresowe zespoły zależne od kriopiryny (CAPS, ang. *Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes*) - Kineret jest wskazany do stosowania u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg w leczeniu CAPS, 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*);
- Choroba Still'a - Kineret jest wskazany do stosowania u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg w leczeniu choroby Still'a, w tym postaci uMIZS i choroby Still'a u dorosłych (AOSD, ang. *Adult-Onset Still's Disease*), z czynnymi objawami układowymi wskazującymi na umiarkowaną lub znaczną aktywność choroby lub u pacjentów z utrzymującą się aktywnością choroby po leczeniu niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) lub glikokortykosteroidami.

Lek Kineret można stosować w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwzapalnymi i lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (DMARD, ang. *disease-modifying antirheumatic drugs*).

Wskazanie wnioskowane zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym ocenianego leku – choroba Still'a.

## Ocena skuteczności (klinicznej i praktycznej) oraz bezpieczeństwa stosowania, w tym ocena relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

W ramach analizy klinicznej oceniającej skuteczność i bezpieczeństwo anakinry (ANA) przedstawiono:

- 2 przeglądy systematyczne

- Tarp 2015 – Populację stanowili pacjenci z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów o początku uogólnionym (sJIA, ang. *systemic juvenile idiopathic arthritis*) (łącznie 458 pacjentów). Oceniano skuteczność i bezpieczeństwo leków biologicznych (anakinra ANA, kanakinumab KAB, rilonacept, tocilizumab TOC) w porównaniu z placebo, csDMARD (ang. *conventional synthetic DMARD*) i innymi lekami biologicznymi. Do przeglądu włączono 5 badań równoległych (ang. *parallel trials*): Quartier 2011 (ANA vs PLC, 24 pacjentów), Ruperto 2013 (KAB vs PLC 84 pacjentów), Lovell 2011 (24 pacjentów), Ilowite 2014 (71 pacjentów) (rilonacept vs PLC) i De Benedetti 2012 (TOC vs PLC, 112 pacjentów) oraz 2 badania typu *withdrawal* (badanie nad skutkami odstawienia leku) uwzględniające KAB (Ruperto 2013, 100 pacjentów) i TOC (Yokota 2008, 43 pacjentów). Czas terapii w badaniach równoległych wynosił od 4 do 12 tyg. W badaniach typu *withdrawal* czas fazy *open-label* wynosił od 6 do 32 tyg., a fazy *withdrawal* od 12 do 88 tyg. Jakość przeglądu oceniono jako umiarkowaną przy pomocy narzędzia AMSTAR 2;
- Otten 2013 – Populację stanowili pacjenci z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów (JIA, ang. *juvenile idiopathic arthritis*). Oceniano skuteczność i bezpieczeństwo leków biologicznych (anakinra ANA, kanakinumab KAB, rilonacept, tocilizumab TOC) w porównaniu z placebo, csDMARD i innymi lekami biologicznymi. Do przeglądu włączono 5 badań: Quartier 2010 (ANA vs PLC), Ruperto 2011 (KAB vs PLC), Lovell 2011 (rilonacept vs PLC), De Benedetti 2011 (TOC vs PLC), Yokota 2008 (TOC vs PLC). Do porównania ANA, TOC i KAB z PLC wybrano trzy badania (Quartier 2010, De Benedetti 2011, Ruperto 2011). Czas fazy podwójnie zaślepionej w badaniu De Benedetti 2011 wynosił 12 tyg., w badaniu Quartier 2010 – 1 miesiąc, a w badaniu Ruperto 2011 – 15 dni. Jakość przeglądu oceniono jako niską przy pomocy narzędzia AMSTAR 2.

W przeglądzie systematycznym Tarp 2015 (opisanym powyżej) uwzględniono tożsame badania, które pochodziły one z dłuższych okresów obserwacji i/lub pełnych tekstów publikacji. Zatem w ramach niniejszej rekomendacji przedstawiono jedynie podsumowanie wyników skuteczności i bezpieczeństwa dla ocenianego leku (ANA) oraz potencjalnego komparatora (KAB) przeprowadzone w ramach przeglądu Otten 2013.

- 1 randomizowane badanie kliniczne:

- Quartier 2010 - wieloośrodkowe, międzynarodowe, podwójnie zaślepione, z grupą kontrolną otrzymującą placebo (PLC). Celem badania było porównanie skuteczności ANA i PLC po 1 miesiącu terapii. Typ hipotezy: superiority. Do badania włączono po 12 pacjentów do grupy ANA i PLC. Okres obserwacji wynosił 1 miesiąc w części A badania (okres zaślepienia) oraz 11 miesięcy w części B badania (okres bez zaślepienia – faza *open-label*). W części B badania wszyscy pacjenci otrzymywali terapię anakinrą. Jakość badania oceniono na podstawie ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane Handbook. Ryzyko oceniono jako niejasne w domenach wykonanie i detekcja oraz jako niskie w pozostałych ocenianych domenach.

Część wyników z badania Quartier została uwzględniona w ww. przeglądach systematycznych. Nstomiast w niniejszej publikacji przedstawiono szczegółowe wyniki badania Quartier.

Ponadto do analizy skuteczności praktycznej włączono 1 prospektywne badanie:

- Kearsley-Fleet 2018 - w badaniu uwzględniono pacjentów z uMIZS na podstawie danych z brytyjskiego rejestru „*Biologics for Children with Rheumatic Diseases (BCRD)*” z okresu 01.01.2010 r. – 31.12.2016 r. (minimum 1 rok obserwacji w ramach rejestru). W ramach badania przeprowadzono porównania: ANA vs TOC oraz pacjenci stosujący pierwszy raz leczenie biologiczne vs pacjenci wcześniej leczeni tego typu terapiami. Do badania włączono łącznie 76 pacjentów, z czego 22 stosowało ANA (15 (68%) dziewczynek i 7 (32%) chłopców). 19/22 (86%) pacjentów stosowało ANA jako pierwszy lek biologiczny, 2 pacjentów stosowało

wcześniej 1 terapię biologiczną, natomiast 1 pacjent stosował wcześniej 2 terapie biologiczne. Wcześniej stosowane terapie biologiczne to: 2 x inhibitory TNF- $\alpha$  i 2 x inhibitory IL-6. Mediana wieku pacjentów wynosiła 6 lat (zakres 2-13), natomiast mediana czasu trwania choroby wynosiła 1 rok (zakres 0-1, informacja dostępna dla n=21 pacjentów). Syndrom aktywacji makrofagów występował u 7 pacjentów (informacja dostępna dla n=19 pacjentów). Wcześniejsze leczenie metotreksatem (MTX) było stosowane u 19 (86%) pacjentów i u takiej samej liczby było stosowane w trakcie badania jednocześnie z leczeniem biologicznym. Wcześniejsza sterydoterapia była stosowana u wszystkich pacjentów, natomiast sterydoterapia jako leczenie towarzyszące terapii biologicznej została zastosowana u 13 (59%) pacjentów.

W celu oceny skuteczności posłużono się wskaźnikami:

- Wskaźnik poprawy choroby w młodzieńczym idiopatycznym zapaleniu stawów; obecnie nazywany JIA ACR Pedi (ang. *American College of Rheumatology Pediatric*) – Odpowiedź na leczenie ocenia się na podstawie wskaźnika poprawy ACR Pedi 30. Oznacza on poprawę o 30% (względem wartości początkowych) w trzech z sześciu powyższych wskaźników, a jednocześnie pogorszenie o 30% w nie więcej niż jednym z sześciu powyższych parametrów. Można ocenić również ACR Pedi 50, 70, 90 oraz 100. Oznaczają one odpowiednio poprawę o 50, 70, 90 i 100% względem wartości początkowych;
- Wskaźnik niepełnosprawności wg kwestionariusza CHAQ-DI (ang. *Childhood Health Assessment Questionnaire-Disability Index*) – Składa się on z 20 pytań pogrupowanych w osiem kategorii dotyczących radzenia sobie z codziennymi czynnościami i konieczności pomocy w ich wykonaniu. Chory udziela odpowiedzi w skali od 0 do 3 punktów, przy czym 0 oznacza brak niepełnosprawności, a 3 całkowitą niepełnosprawność. Skala ta posiada 25 możliwych wartości (np. 0, 0,125, 0,250, 0,375 ... 3). Zgodnie z niektórymi badaniami za minimalną istotną klinicznie zmianę należy uznać zmianę o 0,22 pkt., a według innych źródeł wartość ta wynosi 0,10 pkt;
- Wskaźnik aktywności młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (ang. *Juvenile Arthritis Disease Activity Score, JADAS*) – Skala ta jest szczególnie przydatna w ocenie MIZS o początku wielostawowym i skąpostawowym rozszerzającym się; zakres skali od 0 do 101. W tej skali uwzględnia się: ocenę aktywności choroby przez lekarza na podstawie 10-centymetrowej wizualnej skali analogowej VAS (ang. *Visual Analogue Scale*) gdzie 0 oznacza brak aktywności a 10 maksymalną aktywność; ocenę ogólnego samopoczucia pacjenta w ocenie dziecka lub opiekuna mierzona na podstawie 10-centymetrowej skali VAS gdzie 0 oznacza bardzo dobre samopoczucie a 10 bardzo złe samopoczucie; liczbę aktywnych stawów w których występuje obrzęk. Jeżeli obrzęk nie występuje ocenie poddaje się ograniczoną ruchomość, zwiększoną temperaturę stawu, ból i tklivość. Ocenie poddaje się 71, 27 lub 10 stawów odpowiednio JADAS-71, JADAS-27 i JADAS-10. Wartość JADAS to suma wszystkich wskaźników oceniana w skali 0-101, 0-57 i 0-40 w zależności ile stawów poddano ocenie.

W badaniu Quartier 2010 pierwszorzędowy punkt końcowy określono jako odpowiedź na leczenie na podstawie kryteriów ACPpedi 30, zmodyfikowanych na potrzeby badania – pacjenci musieli spełnić 3 następujące warunki:

- odpowiedź na leczenie zgodna z kryteriami ACRpedi 30,
- brak gorączki związanej z chorobą (temperatura ciała < 38°C przez ostatnie 8 dni) oraz
- 50% wzrost lub normalizacja poziomu białka C-reaktywnego (CRP) i wskaźnika opadania erytrocytów (ESR) w porównaniu z 1. dniem badania.

*Skuteczność kliniczna*

### Wyniki na podstawie przeglądów systematycznych

#### Tarp 2015

Zgodnie z wynikami przeglądu w odniesieniu do pierwszorzędownego punktu końcowego JIA ACR30 wszystkie leki biologiczne (ANA, KAB, riloncept i TOC) wykazały statystycznie istotną przewagę nad placebo.

W metaanalizie sieciowej wykazano także, że KAB i TOC wykazują istotnie statystyczną wyższą skuteczność w porównaniu do rilonceptu.

Na podstawie metaanalizy sieciowej brak istotnie statystycznych różnic w skuteczności wykazano w przypadku porównania pomiędzy 2 lekami biologicznymi (ANA vs rilonceptem) oraz porównania pomiędzy 3 lekami biologicznymi (ANA vs KAB, ANA vs TOC, KAB vs TOC).

W metaanalizie sieciowej badań Quartier 2011, Ruperto 2013, Lovell 2013, Ilowite 2014, De Benedetti 2012 wykazano, że KAB jest związany z istotnie statystyczną lepszą odpowiedzią na leczenie wg zmodyfikowanej skali JIA ACR50 i JIA ACR70 w porównaniu do rilonceptu. Natomiast pomiędzy ANA a rilonceptem lub KAB nie wykazano różnic istotnych statystycznie.

W przypadku badania dla KAB (Ruperto 2013) wykazano, że 100 z 177 pacjentów przyjmujących KAB miało odpowiedź co najmniej w skali JIA ACR30 wraz z brakiem gorączki i w związku z tym zostali zrandomizowani do kontynuacji KAB (n=50) lub do PLC (n=50). Nawrotu aktywności choroby nie zaobserwowano u 39 (78%) pacjentów z grupy KAB i u 24 (48%) pacjentów z grupy PLC. Szansa na brak nawrotu aktywności choroby była istotnie statystycznie 3,84 razy większa w grupie KAB vs PLC, iloraz szans (OR, ang. *odds ratio*) wynosił OR=3,84 (95% CI: 1,61; 9,16). Mediana czasu do nawrotu aktywności choroby w grupie KAB była istotnie statystycznie dłuższa (>88 tygodni) w porównaniu do PLC (38 tygodni) (wskazano wartość parametru p-value, p=0,003).

#### Otten 2013

Jak wspomniano, w ramach niniejszej rekomendacji przedstawiono jedynie podsumowanie wyników skuteczności i bezpieczeństwa dla ocenianego leku (ANA) oraz potencjalnego komparatora (KAB) przeprowadzone w przeglądzie Otten 2013.

W przeglądzie, na podstawie badania Quartier 2010 (ANA vs PLC) wykazano, że w ramieniu ANA istotnie statystycznie więcej osób osiąga odpowiedź na leczenie wg kryteriów ACRpedi30 w porównaniu do grupy PLC (odpowiednio 8/12 w grupie ANA vs 1/12 w grupie PLC). Prawdopodobieństwo wystąpienia ww. punktu końcowego było 8 razy większe w grupie ANA vs PLC. Ryzyko względne (RR, ang. *risk ratio*) wynosiło RR=8,00 (95 CI: 1,17; 54,50).

W przypadku badania Ruperto 2011 (KAB vs PLC) również wykazano, że w ramieniu KAB istotnie statystycznie więcej osób osiąga odpowiedź na leczenie wg ACRpedi30 w porównaniu do grupy PLC (odpowiednio 36/43 w grupie KAB vs 4/41 w grupie PLC). Prawdopodobieństwo wystąpienia ww. punktu końcowego było 8,58 razy większe w grupie KAB vs PLC. Ryzyko względne wynosiło RR=8,58 (95% CI: 3,35; 21,97).

Zgodnie z wynikami przeglądu, dla porównania pośredniego ANA z KAB, nie wykazano różnic istotnych statystycznie w ocenie odpowiedzi wg zmodyfikowanej skali ACRpedi30.

Ponadto, w ramach przeglądu przeprowadzono porównanie pośrednie 3 leków biologicznych (ANA vs TOC, ANA vs KAB, TOC vs KAB), które nie wykazało istotnych statystycznie różnic pomiędzy lekami w ocenie odpowiedzi wg zmodyfikowanej skali ACRpedi30.

### Wyniki na podstawie badania klinicznego

#### Quartier 2010

W części A badania (trwająca 1 miesiąc faza podwójnie zaślepiona) u 8 z 12 pacjentów (67%) z grupy ANA i u 1 z 12 pacjentów (8%) z grupy PLC stwierdzono istotnie statystyczną lepszą odpowiedź

na leczenie wg zmodyfikowanych kryteriów ARCpedi 30 po miesięcznym okresie obserwacji (wskazano wartość parametru p-value  $p=0,003$ ).

W grupie kontrolnej 2 pacjentów przerwało leczenie (w 5 i 11 dniu badania) z powodu bólu w miejscu podania. Jeden z nich był jedynym pacjentem, który uzyskał odpowiedź na leczenie w pierwszym miesiącu obserwacji.

Ponadto odnotowano istotnie statystycznie większą poprawę w grupie ANA w porównaniu z grupą PLC w odniesieniu do następujących punktów końcowych (wskazano jedynie wartość parametru p-value):

- odpowiedź dla objawów ogólnych – 8/12 (67%) w grupie ANA vs 1/12 (8%) w grupie PLC,  $p=0,003$ ;
- odpowiedź na leczenie zgodna z kryteriami ARC pedi 30 i brak gorączki – 11/12 (92%) w grupie ANA vs 6/12 (50%) w grupie PLC,  $p=0,025$ ;
- odpowiedź na leczenie zgodna z kryteriami ARC pedi 30, brak gorączki i  $CRP < 15$  mg/l – 10/12 (83%) w grupie ANA vs 3/12 (25%) w grupie PLC,  $p=0,004$ ;
- odpowiedź na leczenie zgodna z kryteriami ARC pedi 50 – 7/12 (58%) w grupie ANA vs 0/12 (0%) w grupie PLC,  $p=0,005$ ;
- odpowiedź na leczenie zgodna z kryteriami ARC pedi 70 – 5/12 (42%) w grupie ANA vs 0/12 (0%) w grupie PLC,  $p=0,038$ ;
- poziom białka C-reaktywnego (CRP) – zmiana o -71% w grupie ANA vs -16% w grupie PLC,  $p=0,001$ ;
- poziom wskaźnika opadania erytrocytów (ESR) – zmiana o -64% w grupie ANA vs -18% w grupie PLC,  $p=0,002$ ;
- poziom surowiczego amyloidu A (SAA) – zmiana o -70% w grupie ANA vs -2% w grupie PLC,  $p<0,001$ ;
- liczba stawów z aktywną chorobą – zmiana o -46% w grupie ANA vs -18% w grupie PLC,  $p=0,04$ ;
- ocena aktywności choroby przez lekarza za pomocą VAS (0-100 mm) – zmiana o -63% w grupie ANA vs -20% w grupie PLC,  $p=0,002$ .

Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy ANA i PLC zaobserwowano w zakresie punktów końcowych:

- odpowiedź na leczenie zgodna z kryteriami ARC pedi 30;
- odpowiedź na leczenie zgodna z kryteriami ARC pedi 100;
- liczba stawów z ograniczeniem ruchu pasywnego;
- ocena wg dziecięcego kwestionariusza oceny zdrowia (CHAQ);
- ogólna ocena za pomocą skali VAS (0-100 mm) dokonana przez rodzica/pacjenta;
- ocena bólu za pomocą VAS (0-100 mm) dokonana przez rodzica/pacjenta.

Do części B badania (trwająca 11 miesięcy faza *open-label*) włączono 22 pacjentów. W trakcie fazy *open-label* 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 wcześniej w fazie zaślepionej za pomocą PLC. Natomiast nie odniesiono się do pacjentów już wcześniej leczonych ANA.

Po 1. miesiącu obserwacji, zgodnie z protokołem badania, zmniejszono dawkę prednizonu/prednizolonu u wszystkich pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie i kontynuowali udział w badaniu (8 osób z grupy ANA) oraz u 7 pacjentów, u których stwierdzono częściową poprawę (zgodnie z decyzją badacza, 4 z grupy ANA i 3 z grupy PLC). Przy każdej wizycie

dawka GKS była utrzymywana na stałym poziomie lub zmniejszona zgodnie z zaleceniami protokołu. Trzech pacjentów z grupy ANA, u których zmniejszono dawkę GKS nie uzyskało już odpowiedzi na leczenie po 2. miesiącach obserwacji. 16 pacjentów uczestniczyło w badaniu do wizyty po 12. miesiącu obserwacji. W tej grupie, spośród 7 osób odpowiadających na leczenie, u 6 zaprzestano podawania GKS, a u 5 z nich stwierdzono brak aktywności choroby.

#### *Skuteczność praktyczna*

##### Kearsley-Fleet 2018

Zgodnie z wynikami wśród 22 pacjentów leczonych anakinrą, po roku terapii, pierwszorzędowe punkty końcowe osiągnięto u:

- odpowiedź na leczenie wg ACR Pedi 90 – 31% pacjentów;
- minimalną aktywność choroby (ang. *minimal disease activity* MDA) – 49% pacjentów;
- całkowity brak objawów choroby (ang. *clinically inactive disease* CID) – 25% pacjentów.

We wszystkich ocenianych drugorzędowych punktach (z wyjątkiem występowania objawów systemowych/ogólnych, dla którego na początku badania nie były dostępne dane dla wszystkich pacjentów) wykazano wystąpienie po roku obserwacji istotnej statystycznie poprawy względem wartości początkowych (przy czym wskazano jedynie wartość parametru p-value):

- liczba stawów z aktywną chorobą – średnia zmiana wynosiła -6,4% (odchylenie standardowe SD=2,0),  $p < 0,001$ ;
- liczba stawów z ograniczoną ruchomością – zmiana wynosiła -5,2% (SD=2,1),  $p < 0,001$ ;
- ocena wg skali *Physician global assessment of disease activity* (PGA) [0-10 cm VAS] – zmiana wynosiła -2,1% (SD=0,9),  $p = 0,002$ ;
- ocena wg skali *Global evaluation of well-being* PGE [0-10 cm VAS] – zmiana wynosiła -2,1% (SD=1,0),  $p = 0,005$ ;
- ocena wg dziecięcego kwestionariusza oceny zdrowia (ang. *Childhood Health Assessment Questionnaire* CHAQ) [zakres 0-3] – zmiana wynosiła -0,4% (SD=0,2),  $p = 0,005$ ;
- odczyn Biernackiego/wskaźnik opadania erytrocytów (ang. *erythrocyte sedimentation rate* ESR) [mm/h] – zmiana wynosiła -43% (SD=11),  $p < 0,001$ ;
- ocena wg skali *71-joint juvenile arthritis disease activity score* JADAS-71 – zmiana wynosiła -14% (SD=3,1),  $p < 0,001$ .

#### *Bezpieczeństwo*

##### Wyniki na podstawie przeglądów systematycznych:

##### Tarp 2015

W badaniu dotyczącym anakinry nie raportowano ciężkich zdarzeń niepożądanych (zarówno w grupie ANA, jak i PLC). Nie wykazano istotnie statystycznego wyższego ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych w odniesieniu do każdego z analizowanych leków biologicznych względem placebo. Ponadto wskazano na brak różnic pomiędzy lekami w analizowanych ciężkich zdarzeniach niepożądanych.

Metaanaliza sieciowa wykazała, że KAB i TOC istotnie statystycznie zwiększają ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych w porównaniu do rilonaceptu oraz, że TOC istotnie statystycznie zwiększa ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych w porównaniu z KAB.



Ponadto wykazano, że KAB i TOC istotnie statystycznie zwiększają ryzyko wystąpienia infekcji w porównaniu z PLC.

W badaniu dla KAB (Ruperto 2013) wykazano, że zarówno w ramieniu KAB, jak i PLC po 6 pacjentów miało ciężkie zdarzenia niepożądane (11 622 pacjentodni w grupie KAB vs 9 045 pacjentodni w grupie PLC). W grupie KAB leczenie przerwało 22% pacjentów, a w grupie PLC 52%. W grupie KAB z powodu zdarzeń niepożądanych leczenie przerwało mniej pacjentów w porównaniu do grupy PLC (odpowiednio 0% vs 12%). Odsetek pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi (KAB 92% vs PLC 82%), infekcjami (58% vs 42%) i ciężkimi infekcjami (4% vs 4%). Powyższe różnice nie były istotne statystycznie.

#### Wyniki na podstawie badania klinicznego

##### Quartier 2010

W trakcie trwającej 1 miesiąc zaślepionej części badania raportowano 14 przypadków zdarzeń niepożądanych (ang. *Adverse events* AEs) w grupie otrzymującej ANA i 13 w grupie PLC. Nie stwierdzono żadnego przypadku ciężkiego zdarzenia niepożądanego (ang. *Serious adverse events* SAE).

Podczas części B badania (faza *open-label*) po leczeniu ANA 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, po 2 miesiącu obserwacji, zdiagnozowano chorobę Crohna, w związku z czym została wykluczona z dalszego udziału w badaniu. Innymi obserwowanymi AEs były głównie nieciężkie reakcje w miejscu wstrzyknięcia i częste infekcje. 1 pacjent przerwał stosowanie ANA w 6. miesiącu obserwacji z powodu nagłego wzrostu aktywności aminotransferaz w surowicy.

##### Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Zgodnie z ChPL Kineret do działań niepożądanych występujących bardzo często ( $\geq 1/10$ ) należą: ból głowy, reakcje w miejscu wstrzyknięcia oraz zwiększenie stężenia cholesterolu.

Na stronach organizacji monitorujących bezpieczeństwo leczenia (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych - URPL; Europejska Agencja Leków ang. European Medicines Agency - EMA; Agencja ds. Żywności i Leków ang. Food and Drug Administration - FDA) odnaleziono następujące informacje/komunikaty dotyczące bezpieczeństwa stosowania ocenianej technologii:

- URPL – odnaleziono komunikat z dnia 8 czerwca 2015 roku: „Anakinra, Kineret 100 mg i 100 mg/0,67 ml roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce: skargi związane z produktem dotyczące obecności materiału stałego widocznego na powierzchni igły”. W związku z powyższym (osadem na igle – komentarz analityka Agencji) 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;
- FDA – odnaleziono komunikat: „Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified from the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS): January - March 2018”, zgodnie z którym FDA rozważa podjęcie kroków w związku z potencjalnym związkiem między stosowaniem leków z grupy inhibitorów IL-1 i IL-6 [Actemra (tocilizumab), Arcalyst (rilonacept), Ilaris (canakinumab), Kevzara (sarilumab), Kineret (anakinra)], a występowaniem: nadciśnienia płucnego, chorób śródmiąższowych płuc i proteinozy pęcherzyków płucnych.

##### Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji w ramach wskazania: leczenie dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych z chorobą Still'a, w tym postaci układowej młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, z czynnymi objawami układowymi wskazującymi na umiarkowaną lub znaczną aktywność choroby lub u pacjentów

z utrzymującą się aktywnością choroby po leczeniu NLPZ lub GKS. Wskazanie rejestracyjne obejmuje wskazanie wnioskowane.

W związku z faktem, że lek zarejestrowano w ww. wskazaniu, można wnioskować, że relacja ta jest pozytywna.

#### *Ograniczenia analizy*

Podstawowym ograniczeniem wiarygodności przedstawionych wyników jest fakt, iż nie odnaleziono randomizowanych badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię z aktywnym komparatorem. W ramach analizy uwzględniono 1 badanie RCT porównujące wnioskowaną technologię z placebo. Ww. badanie charakteryzowało się następującymi ograniczeniami wpływającymi na wiarygodność wnioskowania:

- niska liczebność porównywanych grup (po 12 pacjentów), co ogranicza możliwość uogólniania wyników uzyskanych w małej próbie;
- wiek pacjentów w badaniu (od 2 do 20 r.ż.) nie jest w pełni zgodny z wnioskowanym wskazaniem, które obejmuje populację pediatryczną;
- historia wcześniejszego leczenia pacjentów włączonych do badania może nie być zgodna z historią leczenia pacjentów, którzy mieli być leczeni ANA w ramach RDTL;
- krótki okres obserwacji, część pierwsza badania (randomizowana, podwójnie zaślepią) obejmowała 1 miesiąc obserwacji, natomiast druga część badania, podczas której wszyscy pacjenci stosowali anakinrę trwała 11 miesięcy,

W przypadku przeglądów systematycznych nie wszystkie odnalezione badania włączono do porównania pośredniego z powodu heterogeniczności. Ponadto część badań włączonych do przeglądów była dostępna jedynie w formie abstraktów konferencyjnych. W badaniach włączonych do przeglądów raportowano wyniki wg zmodyfikowanej skali JIA ACR30. Jednak w poszczególnych badaniach skala ta modyfikowana była w różny sposób (np. uwzględnianie/brak w kryteriach wysypki, gorączki, dawkowania GKS). Odpowiedzi wg zmodyfikowanych skali JIA ACR50, JIA ACR70, JIA ACR90 nie raportowano w badaniach z rilonceptem, ani w ramieniu PLC badania dotyczącego TOC. Odpowiedź wg zmodyfikowanej skali JIA ACR90 raportowano wyłącznie w badaniu dla KAB.

#### **Ocena konkurencyjności cenowej**

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi, przyjęto, iż w przypadku dzieci w wieku poniżej 2 r.ż. nie ma aktywnego leczenia alternatywnego. Natomiast u dzieci od 2 r.ż. alternatywną technologią we wnioskowanym wskazaniu może być KAB, który aktualnie nie jest refundowany w Polsce.

W ramach wniosku założono, że terapia anakinrą będzie stosowana przez okres 2 mies. Zgodnie z wnioskiem koszt jednego opakowania leku Kineret (anakinra) wynosi [redacted] netto. Alternatywny koszt 1 opakowania został oszacowany na podstawie wskazanego we wniosku całkowitego kosztu terapii [redacted] netto. Zatem koszt 2-miesięcznej terapii produktem w przeliczeniu na jednego pacjenta wyniesie [redacted] (oszacowany na podstawie kosztu jednostkowego opakowania) [redacted] netto.

Koszt kanakinumabu oszacowano na podstawie danych odnalezionych na słowackiej stronie internetowej (<https://www.adc.sk/databazy/produkty/detail/ilaris-150-mg-ml-injektyny-roztok-535342.html>, data dostępu: 02.07.2019 r.) i wynosi on 50 157,77 zł za 1 opakowanie. Dawkowanie kanakinumabem przyjęto na podstawie danych z ChPL Ilaris. Zakładając minimalne dawkowanie kanakinumabu (30 mg; u dzieci z m.c.  $\geq$  7,5 kg: 4 mg/kg m.c., podawane co 4 tyg.) koszt 2 mies. terapii wyniesie 20 063,11 zł. Przy założeniu maksymalnego dawkowania kanakinumabu (300 mg, podawane co 4 tyg.) koszt 2 mies. leczenia wyniesie 200 631,10 zł.

Zakładając, że rok to 52 tygodnie, roczny koszt leczenia 1 pacjenta anakinrą wyniesie [REDAKTOWANE]. Natomiast roczny koszt leczenia kanakinumabem 1 pacjenta wyniesie 120 378,66 (przy ww. dawkowaniu minimalnym) i 1 203 786,60 zł (przy ww. dawkowaniu maksymalnym).

Rasumując koszty leczenia kanakinumabem są wyższe niż terapia anakinrą (ok. [REDAKTOWANE] w zależności od dawkowania leku).

Warto także wspomnieć, iż cena produktu Kineret (100 mg/0,67 ml, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, opakowanie á 28 ampułkostrzykawek) we wcześniejszej ocenie tego leku w Agencji, w innym wskazaniu była niższa i wynosiła [REDAKTOWANE] netto (oszacowany koszt 2 miesięcznej terapii to: [REDAKTOWANE] netto).

### **Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego i świadczeniobiorców**

Zgodnie z opinią eksperta klinicznego przyjęto, iż liczebność populacji w analizowanym wskazaniu wynosi 5-10 dzieci. Przyjmując, zgodnie z wnioskiem, że planowany czas terapii wynosi 2 miesiące oraz, że w trakcie terapii zostaną zużyte 2 opakowania leku (każde po 28 ampułkostrzykawek) koszt terapii populacji docelowej wyniesie od [REDAKTOWANE] do [REDAKTOWANE] netto.

W drugim wariantcie zastosowano cenę anakinry ze zlecenia MZ dotyczącą całkowitego kosztu terapii, zgodnie z którą koszt 2-miesięcznej terapii wynosi [REDAKTOWANE] netto. W tym przypadku koszt leczenia populacji docelowej (5-10 osób) oszacowano od [REDAKTOWANE] do [REDAKTOWANE] netto. W przypadku kanakinumabu koszt 2-miesięcznej terapii populacji docelowej wyniesie od 100 315,55 zł do 200 631,10 zł przy dawkowaniu minimalnym oraz od 1 003 155,50 zł do 2 006 311 zł przy dawkowaniu maksymalnym.

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego w związku z objęciem refundacją wnioskowanej technologii lekowej, np. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistej ceny leku, liczby pacjentów czy czasu, przez który będzie stosowane przedmiotowe leczenie.

### **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

Odnaleziono 4 wytyczne kliniczne dotyczące postępowania terapeutycznego w analizowanym wskazaniu, w tym 2 polskie:

- Paediatric Rheumatology European Association (PReS) 2018 (Europa),
- Rutkowska 2016 (Polska);
- Zalecenia Zespołu Ekspertów przy Konsultancie Krajowym w dziedzinie reumatologii (ZEKK) 2013 (Polska);
- American College of Rheumatology (ACR) 2013 (USA), aktualizacja wytycznych z 2011 r.

W obu polskich wytycznych, opracowanych na podstawie wytycznych amerykańskich z 2011 r., w leczeniu ciężkiego lub nawrotowego przebiegu postaci układowej MIZS zaleca się stosowanie: cyklosporyny, inhibitorów TNF, anty-IL-6, a dodatkowo wytycznych ZEKK 2013: talidomidu i przeszczepienia komórek macierzystych. Wskazano także na możliwość podania innego leku modyfikującego przebieg choroby (sulfasalazyny, cyklosporyny, azatiopryny), terapię tę można skojarzyć z podaniem dostawowych iniekcji steroidów.

Ponadto w polskich wytycznych wskazano, iż we wszystkich postaciach MIZS można zastosować chlorochinę lub hydroksychlorochinę, jednakże nie określono, w ramach której linii leczenia.

Wytyczne amerykańskie wskazują, iż w ramach kontynuacji leczenia układowej postaci MIZS rekomendowane jest stosowanie:

- abataceptu – po sekwencyjnej terapii IL-1 i TOC, po leczeniu MTX lub leflunomidem, ANA lub TOC,
- ANA – po niepowodzeniu monoterapii GSK leczenia wstrzyknięciami dostawowymi lub NLPZ w monoterapii, MTX lub leflunomidem,
- inhibitorów kalcyneuryny – po niepowodzeniu sekwencyjnej terapii IL-1 i TOC,
- kanakinumabu – po zastosowaniu monoterapii GSK, po terapii MTX lub leflunomidem, ANA, TOC lub po monoterapii NLPZ, a także po niepowodzeniu leczenia DMARDs z ANA lub TOC, DMARD z inhibitorami TNF $\alpha$  lub abataceptem,
- monoterapii GSK – po niepowodzeniu monoterapii NLPZ,
- MTX lub leflunomidu – po zastosowaniu monoterapii GSK, inhibitorów IL-1 lub TOC, a także po niepowodzeniu terapii wstrzyknięciami dostawowymi, NLPZ w monoterapii,
- inhibitorów TNF $\alpha$  – po niepowodzeniu inhibitorów IL-1 lub TOC, po niepowodzeniu sekwencyjnej terapii inhibitorami IL-1 i TOC oraz po niepowodzeniu terapii MTX lub leflunomidem, ANA,
- TOC po niepowodzeniu leczenia GSK w monoterapii, MTX lub leflunomidem, ANA lub NLPZ w monoterapii.

W wytycznych europejskich nie przedstawiono schematów leczenia MIZS. Wskazano jedynie, że cel terapeutyczny i metody leczenia powinny być ustalane indywidualnie dla każdego pacjenta.

#### **Podstawa przygotowania opinii**

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 14.06.2019 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.2944.2019.AK), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Kineret (anakinra), roztwór do iniekcji, ampułkostrzykawka á 100 mg/0,67 ml, we wskazaniu: młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów o początku uogólnionym, na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r. poz. 1510, z późn. zm.), na podstawie Opinii 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 oraz raportu nr OT.422.47.2019 Kineret (anakinra) we wskazaniu: młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów o początku uogólnionym w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych. Data ukończenia: 3 lipca 2019 r.