



BP.4320.26.2019.TN

Warszawa, dnia 20 grudnia 2019 r.

**Pan**  
**Maciej Milkowski**  
**Podsekretarz Stanu**  
**Ministerstwo Zdrowia**

**Dotyczy:** **opinii Prezesa Agencji w sprawie oceny zasadności wprowadzenia zmian w dotychczasowym opisie programu lekowego B.86 „Leczenie wrodzonych zespołów autozapalnych (ICD-10 E85, R50.9, D.89.8, D89.9)”**

W odpowiedzi na zlecenie Ministra Zdrowia przekazane pismem o znakach: PLR.4604.1125.2019.PB z dnia 26 września 2019 r. na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, w sprawie oceny zasadności wprowadzenia zmian w dotychczasowym opisie programu lekowego B.86 „Leczenie wrodzonych zespołów autozapalnych (ICD-10 E85, R50.9, D.89.8, D89.9)”, proszę o zapoznanie się z przedstawioną poniżej opinią Prezesa AOTMiT w przedmiotowej sprawie, a w załączeniu przekazuję opinię Rady Przejrzystości.

Prezes Agencji, przy uwzględnieniu opinii Rady Przejrzystości, uważa za zasadne wprowadzenie zmian w zapisach programu lekowego B.86 „Leczenie wrodzonych zespołów autozapalnych (ICD-10 E85, R50.9, D.89.8, D89.9)”.

Proponowana zmiana polega na dołączeniu zapisu, w ramach kryteriów kwalifikacji do programu lekowego, umożliwiającego włączenie pacjentów „z innymi wrodzonymi zespołami autozapalnymi mediowanymi przez IL-1”.

W ramach realizacji zlecenia przeprowadzono analizę dostępnych dowodów naukowych zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego oraz opinii ekspertów klinicznych,



dotyczących zastosowania substancji czynnej anakinra (Kineret) w leczeniu zespołów autozapalnych mediowanych przez IL-1. Ponadto przeprowadzono oszacowanie wpływu zmiany na wydatki płatnika publicznego.

### **Dowody naukowe**

W ramach przeglądu systematycznego, włączono badania:

- Goldbach-Mansky 2006: prospektywne, jednoramienne badanie w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo inhibitora interleukiny-1 $\beta$  (anakinra, ANA) u pacjentów z noworodkową zapalną chorobą wieloukładową; liczba pacjentów: 18 w wieku od 4 do 32 lat;
- Garg 2019: retrospektywny opis serii pediatrycznych przypadków pacjentów z niezidentyfikowanymi chorobami autozapalnymi, u których zastosowano ANA; liczba pacjentów: 22;
- Harrison 2016: retrospektywna analiza kolejno włączanych pacjentów z nieodróżnicowaną systemową chorobą autozapalną leczonych ANA; liczba pacjentów: 11.

### Skuteczność

#### *Goldbach-Mansky 2006*

U wszystkich 18 pacjentów stwierdzono natychmiastową odpowiedź kliniczną na ANA. We wszystkich przypadkach wysypka i zapalenie spojówek ustąpiły w ciągu trzech dni. Wyniki codziennej oceny objawów (zmiany codziennie ocenianych objawów (gorączka, wysypka, ból głowy, ból stawów, wymioty – oceniane w skali od 0 do 4 za każdy objaw, gdzie 0 oznacza brak objawów) po 3 miesiącach terapii uległy istotnie statystycznej poprawie względem baseline. Remisja objawów zapalnych wystąpiła u 44% (8/18 pacjentów) po trzech miesiącach oraz 56% (10/18) po sześciu miesiącach terapii ANA.

#### *Garg 2019*

Na początku terapii ANA ocena PGA (skala oceny choroby uogólnionej przeprowadzona przez lekarza (ang. Physician's Global Assessment)) wynosiła 2 (poważna aktywność choroby) u 17/22 (77%) pacjentów, natomiast u pozostałych 5 (23%) pacjentów ocena PGA wynosiła 1 (umiarkowana aktywność choroby). Po 3 miesiącach terapii u 9/20 (45%) pacjentów ocena PGA wynosiła 0 (brak lub minimalna aktywność choroby), natomiast po 6 miesiącach ten wynik uzyskało 10/18 (55%) pacjentów.

Po 3 miesiącach terapii ANA normalizacja poziomu CRP (białko c-reaktywne (ang. *C Reactive Protein*) wystąpiła u 18/20 (90%) pacjentów, natomiast po 6 miesiącach u 17/18 (94%) pacjentów. Normalizacja poziomu amyloidu A w surowicy krwi po 3 miesiącach wystąpiła u 14/20 (78%) pacjentów, po 6 miesiącach normalizacja wystąpiła u 13/18 (72%) pacjentów.

W trakcie ostatniej wizyty kontrolnej [mediana, 32 mies. (zakres 11-153)] 7/22 (32%) pacjentów wciąż otrzymywało ANA (6/7 było w stadium remisji). Mediana czasu terapii dla pozostałych 15 pacjentów wynosiła 5,1 mies. (zakres 0-100).

#### *Harrison 2016*

Zastosowanie ANA (dawka początkowa: 100 mg/d podawane podskórnice, następnie dawkowanie mogło być modyfikowane) spowodowało pełną kontrolę objawów u 9/11 (82%) pacjentów w ciągu 4-6 tygodni od rozpoczęcia leczenia. Stwierdzono korelację terapii ANA z klinicznie znaczącym obniżeniem poziomu białka CRP, co ostatecznie pozwoliło na stopniowe wyłączenie dotychczas stosowanych terapii kortykosteroidami i/lub DMARD (leki modyfikujące przebieg choroby (ang. *Disease-modifying antirheumatic drugs*)).

#### Bezpieczeństwo

##### *Goldbach-Mansky 2006*

U żadnego pacjenta nie przerwano leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych. U 44% pacjentów (8 osób) wystąpił miejscowy rumień, a czasem bolesna reakcja skórna w miejscu podania, u wszystkich pacjentów zmiany te ustąpiły po 6 tygodniach. Raportowane podczas terapii ANA zdarzenia niepożądane obejmowały: infekcje górnych dróg oddechowych (u 15 pacjentów), infekcje układu moczowego (2 pacjentów) oraz hospitalizację spowodowaną odwodnieniem w wyniku biegunki niebakteryjnej (1 pacjent).

##### *Garg 2019*

Przed 3 mies. badanie przerwało 2 pacjentów z powodu braku efektywności leczenia; przed 6 mies. – kolejnych 2 pacjentów. W trakcie badania raportowano 3 zgony (1 w trakcie terapii ANA z powodu syndromu aktywacji makrofagów, 2 po przerwaniu terapii ANA – z powodu wielonarządowej niewydolności).

Raportowano głównie 3 typy zdarzeń niepożądanych: reakcje w miejscu iniekcji, infekcje oraz neutropenie. U 15/22 (68%) pacjentów wystąpiła mediana 1 zdarzenia niepożądanego (zakres 0-2): infekcje (n=8), neutropenia (n=7), reakcja w miejscu iniekcji (n=5). 12 zdarzeń, które wystąpiły u 10/22 (45%) pacjentów wymagały hospitalizacji.

Przyczyny przerwania terapii obejmowały: brak efektywności terapii (8/15, 53%), śmierć (3/15, 20%), remisja choroby (2/15, 13%), brak tolerancji (1/15, 7%) i zmiana rozpoznania (1/15, 7%).

#### *Harrison 2016*

Terapia ANA była dobrze tolerowana. Leczenie przerwano u 2/11 (18%) pacjentów (u 1 z powodu częściowej odpowiedzi na leczenie, w drugim przypadku z powodu wyraźnego zdarzenia niepożądanego: reakcji w miejscu wstrzyknięcia). Podczas okresu obserwacji zmarło 2 pacjentów (powikłania po grypie – wskazano brak związku z terapią ANA; progresja choroby podstawowej – niewydolność wielonarządowa spowodowana atypowym chłoniakiem z limfocytów T).

U 2 pacjentów, u których nie uzyskano pełnej kontroli objawów, terapię ANA zmieniono na terapię tocilizumabem.

#### **Wpływ na wydatki płatnika publicznego**

Eksperti kliniczni jako szacunkową liczbę dodatkowych pacjentów, którzy zostaną włączeni do programu w związku z dodaniem wskazania „inne zespoły autozapalne mediowane przez IL-1” wskazali na populację wynoszącą od 4 do 10 pacjentów.

W związku z brakiem informacji o dawkowaniu w omawianych wskazaniach, wykorzystano informacje z AWA OT.4350.16.2016 (Kineret (anakinra)), gdzie wskazano, że dawkowanie jest zróżnicowane dla poszczególnych jednostek chorobowych oraz różni się w zależności od masy ciała pacjenta, trudne jest określenie zużycia leku. „Przyjęto więc, że przy uwzględnieniu strat leku wynikających z braku możliwości ponownego wykorzystania otwartej ampułki, pacjent średnio zużywa 1 ampułkostrzykawkę anakinry na dobę we wszystkich wskazaniach”.

Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 23 października 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2019 r, urzędowa cena zbyty (UCZ) produktu leczniczego Kineret, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/0,67 ml (7 amp.-strz. po 0,67 ml) wyniesie 859,46 PLN (CHB, Cena hurtowa brutto: 902,43 PLN).

Zgodnie z powyższymi informacjami przybliżone koszty terapii anakinrą wynoszą:

- w perspektywie miesięcznej dla:
  - 1 pacjenta: 3,7 tys. PLN (UCZ) – 3,9 tys. PLN (CHB);
  - 4 pacjentów: 14,9 PLN (UCZ) – 15,6 tys. PLN (CHB);

- 10 pacjentów: 37,3 PLN (UCZ) – 39,2 tys. PLN (CHB).
- w perspektywie rocznej dla:
  - 1 pacjenta: 44,8 tys. PLN (UCZ) – 47 tys. PLN (CHB);
  - 4 pacjentów: 179,2 PLN (UCZ) – 188,1 tys. PLN (CHB);
  - 10 pacjentów: 447,9 PLN (UCZ) – 470,3 tys. PLN (CHB).

W horyzoncie rocznym koszt terapii populacji docelowej może wynieść od 47,0 tys. do 188,1 tys. PLN (CHB).

Resumując, Prezes Agencji uwzględniając dostępne dowody naukowe oraz pozytywne opinie ekspertów, uważa za zasadne wprowadzenie zmian w zapisach programu lekowego B.86 „Leczenie wrodzonych zespołów autozapalnych (ICD-10 E85, R50.9, D.89.8, D89.9)”. Należy jednak mieć na uwadze, że oszacowania dotyczące wpływu na budżet płatnika publicznego cechują się niepewnością w związku z brakiem dokładnych danych o dawkowaniu anakinry w ocenianych wskazaniach.

#### **Podstawa przygotowania opinii**

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 26.09.2019 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4604.1125.2019.PB), w sprawie przygotowania opinii Prezesa Agencji oceny zasadności wprowadzenia zmian w dotychczasowym opisie programu lekowego B.86 „Leczenie wrodzonych zespołów autozapalnych (ICD-10 E85, R50.9, D.89.8, D89.9)”, na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.).

#### **Piśmiennictwo**

1. Raport Nr: OT.4320.26.2019. Opracowanie dotyczące oceny zasadności wprowadzenia zmian w zapisach programu lekowego: B.86 „Leczenie wrodzonych zespołów autozapalnych (ICD-10: E85, R50.9, D89.8, D89.9)” w zakresie rozszerzenia wskazań objętych leczeniem w ramach programu o „inne zespoły autozapalne mediowane przez IL-1”
2. Opinia Rady Przejrzystości nr 401/2019 z dnia 16 grudnia 2019 roku w sprawie oceny zmian w programie lekowym B.86. „Leczenie wrodzonych zespołów autozapalnych (ICD-10 E85, R50.9, D89.8, D89.9)