Rekomendacja nr 122/2021

z dnia 2 listopada 2021 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie oceny leku Kineret (anakinra) we wskazaniu: w ramach programu lekowego „B.33. Leczenie aktywnej postaci reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)”

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego:

- Kineret (anakinra) roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/0,67 ml, 7 amp.-strzyk. 0,67 ml z podziałką, EAN: 07350031442090

w programie lekowym „Leczenie aktywnej postaci reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)”, w istniejącej grupie limitowej i wydawanie go bezpłatnie **pod warunkiem**

Uzasadnienie rekomendacji

Przedmiotowy wniosek dotyczy poszerzenia wskazań refundacyjnych dla leku Kineret – w przypadku objęcia refundacją anakinra (ANA) stanowiłaby dodatkową opcją refundacyjną dla pacjentów z uogólnionym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów (uMIZS), od 2 r.ż. i dla pacjentów z chorobą Stilla (AOSD), którzy rozpoczynają leczenie w ramach programu lekowego B.33 oraz nową opcją terapeutyczną w podgrupach pacjentów, w której aktualnie nie ma żadnego aktywnego leczenia standardowego, tj.: pacjentów z uMIZS od 8. miesiąca życia do 2. roku życia i pacjentów z uMIZS lub AOSD, u których wystąpiło niepowodzenie leczenia lekami refundowanymi w ramach programu lekowego B.33.

Wnioskodawca dokonał pośredniego porównania względem tocilizumabu (TOC) pacjentów z uMIZS pomimo stosowania glikokortykosteroidów (GKS) i leków modyfikujących przebieg choroby (LMPCh). Wyniki wskazują, że stosowanie ANA vs TOC (w okresie obserwacji 1-3 miesiące) związane jest z istotnie statystycznie mniejszym prawdopodobieństwem osiągnięcia odpowiedzi wg ACRpedi30. Nie wykazano różnic znamiennych statystycznie między porównywanymi terapiami dla pozostałych ocenianych punktów końcowych, dla których przeprowadzono porównanie pośrednie.

Natomiast nie odnaleziono randomizowanych badań porównujących efekty stosowania ANA względem PLC w subpopulacji pacjentów z uMIZS w wieku od 8 miesięcy do 2 lat jak również, w populacji pacjentów po niepowodzeniu stosowania leków z programu lekowego B.33. W związku z powyższym przedstawiono jedynie wyniki na podstawie dostępnych badań dla grup pacjentów stosujących ANA.

Wnioskodawca jako komparator w populacji pacjentów z uMIZS od 2 r.ż. i pacjentów z AOSD, którzy rozpoczynają leczenie w ramach programu lekowego B.33 przyjął tocilizumab (TOC). W subpopulacjach pacjentów z AOSD, u których wystąpiło niepowodzenie leczenia niemal wszystkimi lekami refundowanymi w ramach programu lekowego B.33, pacjentów z uMIZS od 8. miesiąca życia do 2. roku życia oraz pacjentów z uMIZS, u których wystąpiło niepowodzenie leczenia lekami refundowanymi w ramach programu lekowego B.33 wnioskodawca jako komparator przyjął placebo (PLC).

Jednakże, ostatecznie w analizie wnioskodawcy przeprowadzono dwa porównania ekonomiczne: względem tocilizumabu (CMA) oraz względem leczenia standardowego (CUA) wśród wszystkich pacjentów z populacji, ogółem (bez podziału na pacjentów z MIZS i pacjentów z AOSD). Jako uzasadnienie takiego podejścia wskazano na ograniczoną dostępność danych klinicznych dotyczących analizowanej populacji chorych (analizowane wskazanie spełnia kryteria ultrarzadkiej choroby).

Zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej w populacji ogólnej (pacjenci z MIZS i AOSD), u których ANA miałaby być stosowana w ramach I linii leczenia stosowanie anakinry w miejsce tocilizumabu, niezależnie od przyjętej perspektywy (NFZ, wspólnej) jest W populacji pacjentów, u których wyczerpano wszystkie możliwe opcje dostępne w programie B.33 oszacowany ICUR dla porównania anakinra vs komparator wyniósł z perspektywy NFZ a z perspektywy wspólnej . W populacji pacjentów w wieku poniżej 2 lat, u których anakinra stosowana będzie w I linii leczenia oszacowany ICUR dla porównania anakinra vs komparator wyniósł z perspektywy NFZ , a z perspektywy wspólnej: . Wartości te znajdują się poniżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji. Przy czym oszacowania przedstawione w ramach CUA charakteryzują się niską wiarygodnością.

Analiza wpływu na budżet wnioskodawcy wykazała wzrost kosztów płatnika publicznego w wysokości
Założenia analizy wnioskodawcy mogą wpływać na niepewność oszacowania populacji docelowej i powodować niedoszacowanie kosztów inkrementalnych.

Zidentyfikowano 3 rekomendacje refundacyjne dotyczące stosowania wnioskowanej technologii (pozytywne – francuską HAS 2019 i szkocką SMC 2018 oraz 1 pozytywną warunkową –brytyjską NICE 2021). Podsumowując, w ww. rekomendacjach zwrócono uwagę na brak danych pozwalających na porównanie skuteczności z innym leczeniem biologicznym, jednocześnie wskazano na przewagę ANA nad PLC. W rekomendacji warunkowej NICE 2021 wskazano, że stosowanie ANA należy ograniczyć do pacjentów z AOSD, u których nie wystąpiła wystarczająca odpowiedź na leczenie ≥2 konwencjonalnymi LMPCh i do pacjentów z uMIZS

w wieku ≥8 miesięcy i masie ciała ≥10 kg, którzy nie odpowiedzieli na ≥d1 konwencjonalny LMPCh.

Reasumując, należy zaznaczyć, że wnioskowanie nt. skuteczności ocenianej technologii na podstawie dostępnych dowodów naukowych jest obarczone niepewnością. Ponadto należy wziąć pod uwagę ograniczenia oszacowań wnioskodawcy dotyczące kosztów stosowania anakinry we wnioskowanych subpopulacjach pacjentów. Niemniej, zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych, możliwość zastosowania wnioskowanej technologii stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę zdrowotną i stwarza szanse aktywnego leczenia u większej grupy chorych. Zatem, mając na uwadze powyższe oraz stanowisko Rady Przejrzystości, uznaje się za zasadne finansowanie ocenianej terapii ze środków publicznych pod warunkiem

Ponadto za zasadne uznaje się uszczegółowienie zapisów określających populację docelową dla wnioskowanej technologii. Wskazane jest m.in. doprecyzowanie treści kryteriów kwalifikacji w taki sposób, aby do leczenia ANA nie włączać pacjentów po niepowodzeniu terapii metotreksatem w postaci doustnej lub podskórnej, która była zastosowana przez co najmniej 3 miesiące u pacjentów z występowaniem czynników złej prognozy zgodnie z obowiązującymi rekomendacjami EULAR. Ponadto proponuje się dodanie oceny jakości życia pacjentów przy kwalifikacji i podczas monitorowania leczenia w programie, by uzyskać rzeczywiste dane z polskiej praktyki klinicznej.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Kineret (anakinra) roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/0,67 ml, 7 amp.-strzyk. 0,67 ml z podziałką, EAN: 07350031442090, proponowana cena zbytu netto wynosi ;

we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie aktywnej postaci reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)".

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: poziom odpłatności dla pacjenta – bezpłatnie, w programie lekowym (PL), w istniejącej grupie limitowej 1153.0 Anakinra.

Problem zdrowotny

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS) jest najczęstszą, przewlekłą chorobą tkanki łącznej wieku rozwojowego o podłożu immunologicznym. Według definicji ILAR MIZS to heterogenna grupa zapaleń stawów rozpoczynających się przed 16. rokiem życia i trwających co najmniej 6 tygodni. Wg klasyfikacji ILAR z 2001 r. wyróżnia się kilka postaci MIZS.

MIZS o początku uogólnionym (uMIZS) charakteryzuje się występowaniem: gorączki trwającej co najmniej 2 tygodnie (codziennie przez co najmniej 3 kolejne dni) oraz zapaleniem ≥ 1 stawu i co najmniej jednym z następujących objawów: nawracające wysypki skórne, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych, powiększenie wątroby lub śledziony, zapalenie błon surowiczych.

Choroba Stilla (AOSD – ang. Adult Onset Still's Disease) jest rzadką chorobą tkanki łącznej – klasyfikowana jako układowa postać MIZS przebiegająca z gorączką, osutką, powiększeniem węzłów chłonnych i śledziony oraz zapaleniem błon surowiczych i wielu narządów u dorosłych.

Choroba Stilla i uMIZS definiowane są jako ta sama jednostka chorobowa, rozróżnienie wynika z wieku pacjentów – u pacjentów poniżej 16 r.ż. diagnozowany jest uMIZS, u pacjentów dorosłych choroba Stilla.

MIZS jest najczęściej występującą reumatyczną chorobą wieku rozwojowego. Wskaźnik zapadalności wynosi od 1,6 do 23 przypadków/100 000/rok i jest najmniejszy w Azji, a największy w krajach skandynawskich. Wskaźnik chorobowości waha się od 3,8 do nawet 167 (Belgia) i 400 (Australia) przypadków/100 000. Dostępne dane epidemiologiczne dla Polski są fragmentaryczne. Według danych z województw łódzkiego i świętokrzyskiego wskaźnik zapadalności wynosił 5–6,5/100 000/rok. Roczna chorobowość na uMIZS w Polsce w latach 2008-2021 wynosiła 0,243-0,298 na 1 000 mieszkańców. Zgodnie z informacjami przedstawianymi przez ekspertów ankietowanych przez Agencję pacjenci z uMIZS stanowią ok 5-10% wszystkich pacjentów z MIZS. Roczna zapadalność na chorobę Stilla wynosi 0,1-1,0/100 000 osób w wieku 16-35 lat.

U chorych na MIZS istnieje podwyższone ryzyko zgonu, ze śmiertelnością wynoszącą 2-4%. W przypadku choroby Stilla 5 lat przeżywa 90-95% chorych.

Alternatywna technologia medyczna

Wnioskodawca jako komparator w populacji pacjentów z uMIZS od 2 r.ż. i pacjentów z AOSD, którzy rozpoczynają leczenie w ramach programu lekowego B.33 przyjął tocilizumab (TOC).

W subpopulacjach pacjentów z AOSD, u których wystąpiło niepowodzenie leczenia niemal wszystkimi lekami refundowanymi w ramach programu lekowego B.33, pacjentówz uMIZS od 8. miesiąca życia do 2. roku życia oraz pacjentów z uMIZS, u których wystąpiło niepowodzenie leczenia lekami refundowanymi w ramach programu lekowego B.33 wnioskodawca jako komparator przyjął palcebo (PLC).

Mając na uwadze wytyczne kliniczne, opinie ekspertów i opcje terapeutyczne finansowane w Polsce wybór komparatorów uznano za akceptowalny.

Opis wnioskowanego świadczenia

Anakinra neutralizuje aktywność biologiczną interleukiny-1α (IL-1α) i interlekukiny-1β (IL-1β) poprzez kompetycyjne hamowanie wiązania z receptorem interleukinowym typu I (IL-1RI).

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Kineret jest wskazany do stosowania m.in. u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg, w tym postaci układowej młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (uMIZS) i choroby Stilla 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 (GKS).

Wnioskowane wskazanie odpowiada zarejestrowanemu, przy czym jest doprecyzowane kryteriami selekcji do programu lekowego.

[redacted]

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 przeglądzie systematycznym wnioskodawcy uwzględniono 3 badania RCT,

w tym 2 badania wykorzystane do porównania pośredniego ANA i TOC,

- ANA vs PLC u pacjentów z uMIZS (badanie ANAJIS – Quartier 2010): Okres obserwacji 1 rok (faza RCT – 1 mies, faza przedłużona od 2. do 12. mies.). Liczba pacjentów: 24 (ITT) (faza RCT: grupa ANA N=12, grupa PLC N=12, faza przedłużona: grupa ANA N=22). Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane wykazała niejasne ryzyko w domenach: utajenie randomizacji, selektywna prezentacja wyników, inne czynniki oraz nieskie ryzyko w pozostałych domenach;
- TOC vs PLC u pacjentów z uMIZS (badanie TENDER – Benedetti 2021, Benedetti 2015, Brunner 2020): Okres obserwacji: faza RCT 12 tyg., faza otwarta do 5 lat; Liczba pacjentów: 112 (ITT) (faza RCT: grupa TOC N=75, grupa PLC N=37, faza przedłużona: grupa ANA N=112). Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane wykazała niejasne ryzyko w domenach: procedura randomizacji, selektywna prezentacja wyników, inne czynniki oraz nieskie ryzyko w pozostałych domenach;

oraz 1 badanie porównujące

- ANA vs LMPCh u pacjentów z AOSD (NordicAOSD05 – Nordstrom 2012, Schanberg 2020): Okres obserwacji wynosił 24 tygodnie. Do badania włączono 22 pacjentów z AOSD po wcześniejszej terapii GKS i/lub sLMPCh.

Ponadto do przeglądu wnioskodawcy włączono publikacje o niższym poziomie wiarygodności, w tym:

- dotyczące uMIZS:
  - ✓ badania prospektywne, dot. ANA, jednoramienne: Klein 2019, Gomes 2011, Gattorno 2008, Pascual 2005;
  - ✓ badania retrospektywne, jednoramienne: Gattorno 2011, Naselli 2011, Naselli 2013, Sag 2018, Sag 2019, Zeft 2009, Ohlsson 2008, Pardeo 2013, Pardeo 2015, Pardeo 2021, Saccomanno 2019, Tibaldi 2018, Tibaldi 2019, Giancane 2020;
  - ✓ badanie retrospektywne dot. ANA, w populacji pacjentów z różnymi schorzeniami, z wyodrębnionymi wynikami dla uMIZS: Miettunen 2011;
  - ✓ badania dwuramienne: Atemnkeng 2020 (ANA nie leczeni biologicznie/LPMCh/GKS vs ANA po leczeniu biologicznym/LMPCh/GKS, Lainka 2021 (ANA vs KAN); o badania zawierające porównanie ANA z TOC: Kearsley-Fleet 2019, Shenoi 2017;
- dotyczące uMIZS i AOSD:
  - ✓ badania retrospektywne Lequerre 2008 (jednoramienne ANA), Vitale 2016 (ANA vs KAN);
- dotyczące AOSD
  - ✓ badania dwuramienne, zawierające porównanie ANA vs TOC: Palmou 2015, Riancho-Zarrabeitia 2015, Toz 2015, Toz 2016, Vercruysse 2019, Campochiaro 2020 (w AKL wnioskodawcy Farina 2020);

- ✓ badania retrospektywne, jednoramienne (ANA): Vitale 2019, Vitale 2020, Cavalli 2013 Cavalli 2014, Cavalli 2015, Della Torre 2013, Giampietro 2013, Ortiz-Sanjuan 2015, Riancho-Zarrabeitia 2014, Colafrancesco 2017, Iliou 2013, Sfriso 2016, Riera 2011, Ugurlu. 2018, Gerfaud-Valentin 2014, Franchini 2010, Giampietro 2010;
- ✓ opisy serii przypadków: Naumann 2010, Fitzgerald 2005, Haraoui 2004, Priori 2008, Maria 2014;

- badania uwzględnione w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa (ANA): RCT Ilowite 2009 (szczątkowe wyniki w podgrupie pacjentów z MIZS o układowym początku przedstawiono również w zasadniczej części analizy) i opis przypadków Smith 2018.

W analizie klinicznej wnioskodawcy uwzględniono również

- 3 badania nieopublikowane (2005-004008-36, NCT03932344, 2015-004393-16).
- opracowania wtórne:
  - ✓ przeglądy systematyczne z meta-analizą: o pacjenci z uMIZS (Otten i wsp. 2013, Tarp 2016, Song, 2021); o pacjenci z AOSD (Ruscitti 2017, Hong 2014, Ruscitti 2020);
  - ✓ przeglądy systematycznych bez metaanalizy: o populacji pacjentów z uMIZS (Gartlehner 2008, Swart 2010, Sönmez 2018, Boom 2015, Diamantopoulos 2013, Kuemmerle-Deschner 2019, Anink 2012); o 5 w populacji pacjentów z AOSD (Ramos-Casals 2008, Junge 2017, Zhou 2018, Homood 2014, Giacomelli 2021);
- oraz 12 referencji uwzględnionych w dodatkowej ocenia bezpieczeństwa: ChPL Kineret, streszczenie oraz pełne teksty 3 raportów EPAR dla produktu leczniczego Kineret, publiczne obwieszczenie dotyczące zwiększonego ryzyka ciężkich infekcji oraz neutropenii u pacjentów przyjmujących jednocześnie produkty lecznicze Kineret oraz Enbrel, ulotkę dla pacjenta zatwierdzoną przez FDA - produkt leczniczy Kineret, obwieszczenie dotyczące zwiększonego ryzyka ciężkich zakażeń oraz neutropenii u pacjentów przyjmujących jednocześnie produkty lecznicze Kineret oraz Enbrel, komunikat dla fachowych pracowników ochrony zdrowia dotyczący skarg związanych z produktem leczniczym Kineret odnoszących się do obecności materiału stałego na powierzchni igieł, fragmenty zaleceń PRAC dotyczące nowej treści informacji o produkcie leczniczym Kineret, raport Lareb dotyczący zdarzeń niepożądanych, raport z badania kohortowego, dotyczący działań niepożądanych związanych ze stosowaniem leków biologicznych opracowany na zlecenie Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb, zestawienie raportów dotyczących występowania zdarzeń niepożądanych zgłoszonych do Lareb oraz WHO.

Skuteczność

<u>Populacja pacjentów z uMIZS (pomimo stosowania GKS i LMPCh)</u>

Zgodnie z wynikami porównania pośredniego stosowanie ANA vs TOC (w okresie obserwacji 1-3 miesiące) związane jest z istotnie statystycznie mniejszym prawdopodobieństwem osiągnięcia odpowiedzi wg ACRpedi30. Nie wykazano różnic znamiennych statystycznie między porównywanymi terapiami dla pozostałych ocenianych punktów końcowych, dla których przeprowadzono porównanie pośrednie.

Na podstawie zestawienia wyników po miesiącu terapii ANA vs PLC istotną statystycznie poprawę obserwowano w średniej zmianie: ESR, liczby stawów z aktywnym procesem chorobowym i ogólnej oceny aktywności choroby wg lekarza w skali VAS w porównaniu z wartościami początkowymi. W przypadku TOC vs PLC po 3 miesiącach terapii obserwowano znamiennie statystyczną poprawę w średnich wszystkich analizowanych punktów końcowych w porównaniu z wartościami początkowymi. Ponadto w badaniu ANAJIS poinformowano, że po miesiącu leczenia ANA nie obserwowano gorączki u żadnego z 4 pacjentów, u których była ona notowana na początku. Natomiast

w badaniu TENDER po 3 miesiącach leczenia TOC gorączka ustąpiła u 85% uczestników, którzy mieli ją wyjściowo. Do fazy otwartej badania ANAJIS włączono 22 pacjentów, z czego 16 leczono do 12 miesiąca. Wśród 7 osób z odpowiedzią, 6 zaprzestało leczenia GKS, a 5 z nich miało nieaktywną chorobę.

W RCT Ilowite 2009 w czasie 12-tygodniowej fazy run-in po terapii ANA u 73% (11 z 15) pacjentów z uMIZS obserwowano odpowiedź na leczenie. Natomiast w fazie zaślepionej po 28 tygodniowym leczeniu ANA zanotowano zaostrzenie choroby u 22% (2 z 9) osób z uMIZS

Populacja pacjentów z oporną AOSD (po niepowodzeniu GKS i LMPCh)

W badaniu RCT NordicAOSD05 (Nordstrom 2012) po 24 tygodniach leczenia ANA obserwowano: odpowiedź na leczenie u 50% (6 z 12) pacjentów, obniżenie średniej dawki GKS względem wartości początkowych (o 10,8 mg), obniżenie średniego stężenia CRP względem wartości początkowych oraz poprawę wyników jakości życia w aspekcie fizycznym i mentalnym w SF-36 względem wartości wyjściowych. U 25% (3 z 12) pacjentów możliwe było zaprzestanie stosowania GKS. W fazie otwartej badania w 52. tygodniu terapii ANA 50% (7 z 14) osób osiągnęło remisję.

Bezpieczeństwo

Populacja pacjentów z uMIZS (pomimo stosowania GKS i LMPCh)

W wykonanym porównaniu pośrednim ANA vs TOC (w okresie obserwacji 1-3 miesiące) nie wykazano różnic istotnych statystycznie odnośnie przerwania badania z jakichkolwiek przyczyny oraz przerwania terapii z powodu zdarzeń niepożądanych.

Zgodnie z zestawieniem wyników na podstawie badania ANAJIS zdarzenia niepożądane występowały z podobną częstością w grupie ANA i PLC. Z kolei w badaniu TENDER w grupie TOC zdarzenia niepożądane występowały częściej niż w grupie PLC. Warto jednak wziąć pod uwagę różnice w czasie ekspozycji pacjentów na aktywne leczenie (dla ANA 1 pacjentorok, dla TOC – 14,4 pacjentolat).

W żadnym z ww. badań w fazie randomizowanej nie odnotowano zgonów.

W badaniu ANAJIS 22 pacjentów miało ekspozycję na ANA podczas łącznie 182 miesięcy fazy otwartej (8 osób wycofano z badania między 1-6 miesiącem). Przerwanie terapii z powodu zdarzeń niepożądanych odnotowano u 2 (9%) pacjentów, jakiekolwiek zdarzenie niepożądane u 89% pacjentów ([5,71] pacjentolat), ciężkie zdarzenia niepożądane u 5% pacjetów ([0,33] pacjentolat).

Populacja pacjentów z oporną AOSD (po niepowodzeniu GKS i LMPCh)

W badaniu Nordstrom 2012 po 24 tygodniach leczenia ANA odnotowano reakcje w miejscu podania w stopniu 1 (n=7/12, 58%) i w stopniu 2 (n=1/12, 8%). Raportowano także ciężkie zdarzenie niepożądane u 1 pacjenta. Żaden uczestnik nie został wycofany z badania. Reakcje w miejscu podania obserwowano także u 4 dodatkowych pacjentów w wydłużonej fazie otwartej badania trwającej 28 tygodni.

Dodatkowa analiza skuteczności i bezpieczeństwa

Ocena efektywności praktycznej

Populacja pacjentów z uMIZS (pomimo stosowania GKS i LMPCh)

W niniejszej analizie przedstawiono wyniki dotyczące skuteczności na podstawie badania Kearsley-Fleet 2019, w którym możliwe było porównanie do właściwego komparatora. Wyniki w zakresie bezpieczeństwa przedstwiono jako podsumowanie na podstawie wszystkich badań włączonych do analizy wnioskodawcy.

W badaniu Kearsley-Fleet 2019 wykazano, że stosowanie ANA vs TOC (w okresie obserwacji wynoszącym 1 rok) związane jest z istotnie statystycznie większą poprawą wartości wskaźnika ESR. Między porównywanymi terapiami nie raportowano różnic znamiennych statystycznie dla pozostałych

punktów końcowych. Ponadto w badaniu podano, że leczenia zaprzestano z powodu: remisji u 1 osoby w grupie ANA, nieskuteczności – 4 w grupie ANA i 2 w grupie TOC, innego – 1 uczestnika w grupie TOC. W badaniu Kearsley-Fleet 2019 podano, że leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych zaprzestało: 4 (18%) pacjentów w grupie ANA (skurcze żołądka i biegunka, reakcja w miejscu podania – pacjent zmienił terapię na ETA, trudności w codziennych iniekcjach – 2 pacjentom zmieniono terapię na TOC) i 3 (6%) osoby w grupie TOC (polekowe pogorszenie wysypki, neutropenia i aktywny MAS – pacjentowi zmieniono terapię na ANA).

W badaniu Atemnkeng 2020 51 osób (11 w I i 40 w II linii) otrzymało ANA w którymś momencie leczenia. Po roku terapii ANA minimalną aktywność choroby wg JADAS obserwowano u 62% osób, remisję wg JADAS u 45%, a nieaktywną chorobę wg ACR u 65% pacjentów. W II linii leczenia ANA obserwowano istotną statystycznie poprawę w średnich wynikach JADAS10 (z 11,4 do 1,1, p=0,0014) w porównaniu z wartościami początkowymi. W ostatnim okresie obserwacji po II linii leczenia ANA u 60% pacjentów wystąpiła minimalna aktywność choroby wg JADAS, u 45% - remisja wg JADAS i u 70% - nieaktywna choroba wg ACR. Zanotowano także istotną statystycznie poprawę po 3. miesiącach II linii leczenia ANA w parametrach klinicznych: CRP (p=0,03) i ESR (p=0,02) w porównaniu z wartościami początkowymi. Obserwowano również poprawę w wynikach oceny niepełnosprawności fizycznej wg CHAQ-DI (0,8 ± 1 na początku do 0,4 ± 0,8 w momencie ostatniej oceny). Terapię II linii ANA przerwało 20 (50%) pacjentów, z powodu: nieskuteczności (n=12), remisji (n=7) i ciężkiego zdarzenia niepożądanego (n=1).

W badaniu Leinka 2021 ANA leczono 84 dzieci z uMIZS. Terapia trwała przez 34 (zakres: 6-116) miesiące. Terapia ANA zredukowała lub poradziła sobie z systemowymi objawami choroby u 95% (n=80/84) dzieci. Brak objawów obserwowano u 23% pacjentów. U 16 z 83 pacjentów, którzy otrzymali ANA do normy powrócił poziom CRP. Nieaktywną chorobę wg kryteriów Wallace można było określić dla 28 z 55 dzieci (51%), które otrzymały ANA w jakimkolwiek momencie w ciągu 12 miesięcy. Czas od pierwszej udokumentowanej nieaktywnej choroby wyniósł: 89 dni (zakres: 7-260). Podczas terapii ANA 24% (n=13/55) dzieci osiągnęło remisję choroby na ≥6 miesięcy. Obserwowano: dobrą kliniczną odpowiedź na leczenie u 68% (n=54/80) osób, słabą klinicznie odpowiedź na leczenie u 27% (n=22/80), przejściową odpowiedź u 5% (n=4/80). 61% (51/84) pacjentów przerywało terapię ANA z powodu: braku odpowiedzi (16/51), dobrej klinicznej odpowiedzi (15/51), zmiany badania (10/51), krótkiego okresu na żądanie terapii (ang. short term on demand therapy) (3/51), zdarzeń niepożądanych (2/51), trypanofobii (2/51) i innych, nieznanych (3/51).

Trwałe przerwanie terapii ANA z powodu zdarzeń niepożądanych raportowano u: 2,5-31% osób (Atemnkeng 2020, Leinka 2021, Zeft 2009, Saccomanno 2019).

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych po terapii ANA należały: reakcje w miejscu podania, infekcje (np. reaktywacje utajonych wirusów, górnych dróg oddechowych, zakażenie przewodu pokarmowego), reakcje skórne, podwyższona aktywność transaminaz, neutropenia, ból głowy, trypanofobia, proteinuria, krwiomocz, pokrzywka, trądzik, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, zaburzenia krwi i limfy (Gattorno 2008, Pascual 2005, Pardeo 2005, Atemnkeng 2020, Leinka 2021, Lequerre 2008, Zeft 2009).

Do ciężkich zdarzeń niepożądanych występujących po ANA należały: reakcje w miejscu podania, zespół aktywacji makrofagów, gorączka, infekcja trzewna Leishmania, podwyższona aktywność enzymów wątrobowych (Gattorno 2008, Atemnkeng 2020, Lequerre 2008, Saccomanno 2019, Zeft 2009).

<u>Populacja pacjentów z oporną AOSD (po niepowodzeniu GKS i LMPCh)</u>

W niniejszej rekomendacji przedstawiono wyniki dotyczące skuteczności na podstawie badań: Campochiaro 2020 i Vitale 2019, w których możliwe było porównanie lub zestawienie wyników ANA z TOC. Wyniki w zakresie bezpieczeństwa przedstwiono jako podsumowanie na podstawie wszystkich badań włączonych do analizy wnioskodawcy.

W badaniu Campochiaro 2020 42 pacjentów leczono ≥1 lekiem biologicznym (łącznie 79 kursami terapii). Najczęściej uczestnicy otrzymywali ANA (głównie jako I linię leczenia), a potem TOC. Jeden lek biologiczny otrzymało 21 pacjentów, 2 leki – 11, 3 leki – 6, 4 leki – 3 i 6 leków – 1 osoba. Mediana trwania leczenia biologicznego wyniosła 12 miesięcy (IQR: 6-56).

Odsetek pacjentów z ogólną odpowiedzią na leczenie był porównywalny między ANA i TOC (73% vs 81%, p=1,000). W czasie rozpoczęcia leczenia biologicznego wszyscy uczestnicy otrzymywali GKS. Odsetek pacjentów, u których zaprzestano stosowania GKS był porównywalny między ANA i TOC (46% vs 52%, p=0,789). Łącznie w okresie 24 miesięcy przerwano terapię ANA u 37% pacjentów i TOC u 29% osób. Najczęstszymi powodami przerwania leczenia była jego nieskuteczność (24% w grupie ANA vs 14% w grupie TOC) oraz wystąpienie zdarzeń niepożądanych (po 10% w grupie ANA i TOC).

W badaniu Campochiara 2020 leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych przerwało po 10% osób w grupie ANA i TOC. Terapię ANA przerwano z powodu wystąpienia reakcji w miejscu podania, z kolei leczenie TOC ze względu na neutropenię i anafilaksję.

Zgodnie z Vitale 2019 ANA podawano przez średnio 35,96 (±36,05, mediana=23) miesięcy. ANA leczono 141 pacjentów, którzy wcześniej otrzymywali NLPZ (69%), GSK (98%), sLMPCh (86%), leki biologiczne (21%). Leczenie ANA przerwano z powodu: zdarzeń niepożądanych u 18% (25/141) osób, długotrwałej remisji (trwały zanik wszystkich klinicznych i serologicznych zmian) u 14% (2022/141) pacjentów oraz pierwotnego i wtórnego braku skuteczności odpowiednio u 11% (16/141) i 8% (11/141) uczestników. Skumulowane ryzyko utraty skuteczności ANA oszacowano na: 3% w ciągu pierwszych 12 miesięcy terapii, 14% podczas 60 miesięcznej oceny i 18% po 120 miesiącach.

Trwałe przerwanie terapii ANA z powodu zdarzeń niepożądanych u 7-13% pacjentów (Giampietro 2013, Ortiz-Sanjuan 2015, Lequerre 2008).

W medianie obserwacji (16 miesięcy-5 lat) po terapii ANA najczęściej obserwowanymi zdarzeniami/działaniami niepożądanymi były: reakcje w miejscu podania, zmiany skórne (np. wysypka), infekcje (w tym: zapalenie płuc, reaktywacje wirusa półpaśca), leukopenia, obrzęk naczynioruchowy, zespół aktywacji makrofagów (Cavalli 2015, Ortiz-Sanjuan 2015, Naumann 2010, Giampietro 2013, Lequerre 2008).

Raportowano 3 zgony (z powodu zespołu aktywacji makrofagów, zapalenia mięśnia sercowego i kardiomiopatii zastoinowej) (Vitale 2016).

Informacje na podstawie ChPL

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Kineret najczęściej opisywaną reakcją niepożądaną we wszystkich badaniach po terapii ANA kontrolowanych PLC prowadzonych u pacjentów z RZS były reakcje w miejscu wstrzyknięcia, u większości z nich o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego. Wśród działań niepożądanych występujących bardzo często (≥ 1/10) znajdowały się: ból głowy i zwiększenie stężenia cholesterolu i reakcje w miejscu wstrzyknięcia.

Informacje na podstawie komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Taltz na stronach internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA) oraz Amerykańskiej Agencji do spraw Żywności i Leków (FDA)

Na stronach EMA, FDA, URPL nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku Kineret.

Ograniczenia

Najważniejsze ograniczenia analizy związane są z następującymi aspektami:

- brak jest badań randomizowanych, zarówno w populacji z uMIZS jak i AOSD, porównujących bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo ANA i TOC. W związku z powyższym przeprowadzono porównanie pośrednie przez placebo, które cechuje się ograniczeniami;

- nie odnaleziono randomizowanych porównujących efekty stosowania ANA względem PLC w subpopulacji pacjentów z uMIZS w wieku od 8 miesięcy do 2 lat jak również, w populacji pacjentów po niepowodzeniu stosowania leków z programu lekowego B.33. W związku z powyższym przedstawiono wyniki na podstawie dostępnych badań dla grup pacjentów stosujących ANA;
- w badaniach uwzględnionych w analizie zidentyfikowano zróżnicowanie dotyczące kryteriów włączenia, liczebności pacjentów, okresów obserwacji, definicji ocenianych punktów końcowych (odpowiedzi na leczenie), stosowanego wcześniej leczenia, nasilenia objawów choroby, stosowanych jednocześnie z ANA terapii w badaniach obserwacyjnych utrudniające jednoznaczne przypisanie zidentyfikowanych badań do subpopulacji pacjentów z chorobą Stilla wyodrębnionych w ramach wnioskowanych wskazań.

Podsumowując, wnioskowanie nt. skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ANA na podstawie dostępnych dowodów naukowych obarczone jest niepewnością.

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. z 2021 r., poz. 523).

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.

Porównanie: anakinra vs tocilizumab

Analiza kliniczna nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości wnioskowanej technologii nad komparatorem, zatem w opinii Agencji zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

Urzędowa cena zbytu netto, przy której koszt obu terapii w horyzoncie rocznym zrównuje się, wynosi [redacted] za opakowanie jednostkowe leku Kineret (anakinra).

Porównanie anakinra vs placebo

W związku z faktem, iż w populacji pacjentów, w której wyczerpano wszystkie możliwe opcje dostępne w programie B.33 oraz populacji pacjentów w wieku poniżej 2 lat, u których anakinra stosowana będzie w I linii leczenia nie ma refundowanych aktywnych komparatorów, w opinii Agencji nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

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.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 155 514 zł (3 x 51 838 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.

Ocenę opłacalności stosowania w Polsce terapii anakinrą (Kineret) w leczeniu postaci układowej młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów i choroby Stilla u dorosłych przeprowadzono z zastosowaniem analizy kosztów użyteczności (ang. cost-utility analysis, CUA) dla porównania ANA względem leczenia standardowego oraz analizy minimalizacji kosztów (ang. cost minimization analysis, CMA) dla porównania ANA z tocilizumabem.

Założenia analizy:

- komparatory:
    - tocilizumab (TOC): u pacjentów z MIZS w wieku ≥ 2 lat i pacjentów z AOSD, u których anakinra stosowana byłaby jako pierwszy lek w programie;
    - leczenie standardowe (LS): u pacjentów z MIZS w wieku od 8 miesiąca życia do 2 r.ż., u których anakinra stosowana byłaby jako pierwszy lek w programie; u pacjentów z MIZS i pacjentów z AOSD, u których wyczerpano wszystkie możliwe opcje dostępne w programie B.33;
- perspektywa płatnika publicznego (NFZ) oraz perspektywa wspólna (NFZ i pacjenta);
- horyzont czasowy: CUA w dożywotnim horyzoncie czasowym (66 lat), CMA w rocznym (tj. horyzoncie czasowym;
- uwzględnione koszty: leków, podania leków, diagnostyki, dodatkowej opieki medycznej (koszt wizyt ambulatoryjnych poza programem, koszt leczenia w zagrażającym i zrealizowanym powikłaniu zespołem aktywacji makrofagów (MAS), koszt przeszczepu szpiku kostnego, (ang. Bone Marrow Transplant, BMT)).

Jednakże, ostatecznie w analizie wnioskodawcy przeprowadzono dwa porównania ekonomiczne: względem TOC oraz względem LS wśród wszystkich pacjentów z populacji, ogółem (bez podziału na pacjentów z MIZS i pacjentów z AOSD). Jako uzasadnienie takiego podejścia wskazano na ograniczoną dostępność danych klinicznych dotyczących analizowanej populacji chorych (analizowane wskazanie spełnia kryteria ultrarzadkiej choroby).

Wyniki CMA: anakinra vs tocilizumab

Populacja ogólna (pacjenci z MIZS i AOSD), u których ANA miałaby być stosowana w ramach I linii leczenia

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie anakinry w miejsce tocilizumabu, niezależnie od przyjętej perspektywy (NFZ, wspólnej) jest

Cena zbytu netto, przy której koszt obu terapii w horyzoncie rocznym zrównuje się, wynosi za opakowanie jednostkowe leku Kineret (anakinra). Oszacowane wartości progowe są od wnioskowanej ceny zbytu netto.

Wyniki CUA: anakinra vs leczenie standardowe (LS)

Populacja pacjentów, u których wyczerpano wszystkie możliwe opcje dostępne w programie B.33

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie anakinry w miejsce komparatora, w populacji pacjentów, u których wyczerpano wszystkie możliwe opcje dostępne w programie B.33, jest

Oszacowany ICUR dla porównania anakinra vs komparator wyniósł z perspektywy NFZ a z perspektywy wspólnej . Wartości te znajdują się progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Cena zbytu netto, przy której koszt obu terapii w horyzoncie rocznym zrównuje się, wynosi za opakowanie jednostkowe leku Kineret (anakinra).

Populacja pacjentów w wieku poniżej 2 lat, u których anakinra stosowana będzie w I linii leczenia

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie anakinry w miejsce komparatora, w populacji pacjentów w wieku poniżej 2 lat, u których anakinra stosowana byłaby jako pierwszy lek w programie, jest

Oszacowany ICUR dla porównania anakinra vs komprator wyniósł z perspektywy NFZ , a z perspektywy wspólnej: . Wartości te znajdują się progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku Kineret (anakinra), przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi . Oszacowane wartości progowe są od wnioskowanej ceny zbytu netto. Analiza CUA jest opartna na założeniu o porównywalnej skuteczności ANA w pierwszej i ostatniej linii leczenia biologicznego, ponadto dane pochodzą z badania z badania ANAJIS, w którym nie uwzględniono pacjentów w wieku od 8 mies. do 2 lat) w związku z czym wynik obarczony jest znaczną niepewnością

Wnioskodawca przeprowadził deterministyczną (łącznie 45 scenariuszy dla porównania anakinra vs tocilizumab i 89 scenariuszy dla porównania anakinra vs placebo) oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

<u>Porównanie anakinra vs tocilizumab</u>

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, największy wpływ na koszty inkrementalne związane ze stosowaniem ANA w miejsce TOC oraz zmianę wnioskowania miało uwzględnienie założeń dotyczących:

<u>Porównanie anakinra vs LS</u>

Populacja pacjentów, u których wyczerpano wszystkie możliwe opcje dostępne w programie B.33

Zgodnie z wynikami analizy . Natomiast w z 89 testowanych scenariuszy wartość współczynnika ICUR Najwyższe wartości ICUR otrzymano w przypadku uwzględnienia . Najniższą wartość ICUR otrzymano w przypadku uwzględnienia

Populacja pacjentów w wieku poniżej 2 lat, u których anakinra stosowana będzie w I linii leczenia

Zgodnie z wynikami analizy testowanych scenariuszy w przypadku

Probabilistyczna analiza wrażliwości

Zgodnie z przeprowadzoną przez wnioskodawcę analizą probabilistyczną prawdopodobieństwo opłacalności terapii ANA w porównaniu z komparatorem, przy założonym progu opłacalności

Ograniczenia

Główne ograniczenie analizy wnioskodawcy związane jest z brakiem wiarygodnych danych klinicznych umożliwiających wnioskowanie o rzeczywistych różnicach między ANA i TOC oraz ANA i LS w ocenianych podgrupach pacjentów.

W analizie wnioskodawcy populację określono zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego. Natomiast ostatecznie w ramach analizy podstawowej, w przypadku porównania ANA z LS uwzględniono stosowanie porównywanych interwencji w ostatniej linii leczenia biologicznego, tj. wśród chorych po wyczerpaniu wszystkich dostępnych opcji leczenia w programie B.33., tym samym pominięto pacjentów w wieku od 8 mies. do 2 r.ż., u których ANA miałaby być stosowana w ramach I linii leczenia biologicznego. Wnioskodawca arbitralnie założył taką samą wartość wnioskowanej technologii wśród tych pacjentów jak wśród pacjentów stosujących anakinrę w ostatniej linii leczenia biologicznego. Warto zauważyć, że uwzględnione w CUA dowody naukowe nie obejmują populacji > 2 roku życia i nie odpowiadają w pełni definicji populacji w ostatniej linii leczenia biologicznego zgodnego z programem. Nie uwzględniono też dowodów naukowych dla porównania ANA z TOC, lecz przyjęto założenie o ich porównywalnej skuteczności. Porównanie ANA z LS wśród pacjentów z uMIZS w wieku poniżej 2 lat, uwzględniające kolejne linie leczenia zostało przeprowadzone jedynie jako jeden z wariantów analizy wrażliwości. Natomiast model ekonomiczny umożliwiał przeprowadzenie oszacowań osobno dla populacji pacjentów w wieku poniżej 2 lat, u których anakinra stosowana będzie w I linii leczenia.

Na ograniczenie wiarygodności oszacowań wnioskodawcy wpływa uwzględnienie w analizie podstawowej dla porównania ANA z TOC, i uwzględnienie ceny komparatora (TOC) tylko na podstawie danych z obwieszczenia MZ . Przyjęte założenie może powodować zawyżenie rzeczywistych kosztów terapii TOC. Należy zwrócić uwagę, iż wyniki CMA wskazują, że terapia ANA jest od terapii TOC, natomiast uwzględnienie wskazuje, że terapia ANA jest od terapii TOC .

Należy również zwrócić uwagę, iż w analizie klinicznej wnioskodawcy nie wykazano równoważności klinicznej, braku różnic istotnych klinicznie pomiędzy porównywanymi terapiami czy równorzędności terapeutycznej w wynikach zdrowotnych porównywanych substancji. W ramach przeprowadzonej analizy ekonomicznej wnioskodawca nie uwzględnił danych z przeprowadzonego porównania pośredniego, w którym m.in. wykazano różnice istotne statystycznie dla porównania ANA vs TOC. W związku z powyższem istnieje niepewność odnośnie poprawności wyboru przez wnioskodawcę techniki analitycznej, tj. CMA dla porównania ANA oraz TOC.

Szczegółowy opis ograniczeń przedstawiono w Analizie Weryfikacyjnej Agencji.

Obliczenia własne Agencji

W związku z dostępnością danych NFZ dotyczących refundacji w programach lekowych za okres I-VI 2021 r. (Komunikat NFZ za okres I-VI 2021 r.), w których przedstawiono kwotę refundacji TOC za ww. okres oraz danych dotyczących liczby rozliczonych jednostek rozliczeniowych w poszczególnych zakresach (tj. TOC podawanego podskórnie oraz TOC podawanego dożylnie) i liczby osób objętych programem lekowym B.33 w ramach leczenia szpitalnego w ramach obliczeń własnych Agencji przeprowadzono oszacowania aktualizacyjne.

Zgodnie z oszacowaniami Agencji stosowanie anakinry w miejsce tocilizumabu . Warto jednak zauważyć, że przedstawione wyliczenia mogą nie odzwierciedlać w pełni aktualnie obowiązującego dla TOC.

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.

Analizę wpływu na budżet (AWB) przeprowadzono w celu oszacowania wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych anakinry (Kineret) w leczeniu pacjentów spełniających kryteria włączenia do programu lekowego: „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)".

Założenia analizy:

- perspektywa płatnika publicznego (NFZ);
- horyzont czasowy: 2-letni;
- uwzględnione koszty: bezpośrednie koszty medyczne analogicznie jak w analizie ekonomicznej;
- liczebność populacji – pacjentów w I roku oraz pacjentów w II roku analizy.

Wyniki analizy wnioskodawcy wskazują, że objęcie refundacją produktu leczniczego Kineret spowoduje wzrost kosztów płatnika publicznego w wysokości

Wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości, która obejmowała analizę

[redacted]

Ograniczenia

Głównym ograniczeniem związanym z oceną wydatków z budżetu płatnika publicznego jest brak danych umożliwiających ocenę odsetka wykorzystania wnioskowanej technologii w przypadku jej refundacji. Prognozowane udziały anakinry w scenariuszu nowym są niepewne i mogą nie oddawać faktycznej sytuacji na rynku.

Największe niepewności związane z AWB wnioskodawcy wynikają z oceny liczebności populacji pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku. W przypadku choroby Stilla uwzględniono badania z innych krajów, co w konsekwencji może nie odzwierciedlać rzeczywistej liczby pacjentów z ocenianym wskazaniem. Ponadto, ze względu na brak innych danych, pacjentów kwalifikujących się do programu lekowego wśród wszystkich chorych na chorobę Stilla określono na podstawie danych, dotyczących chorych na MIZS. Dodatkowo, w celu określenia liczby chorych, u których możliwe byłoby zastosowanie anakinry po niepowodzeniu innych leków biologicznych, zastosowano podejście konserwatywne uwzględniając niepowodzenie wyłącznie jednej linii leczenia przed przystąpieniem do stosowania anakinry (program lekowy umożliwia włączenie pacjentów także po niepowodzeniu kilku linii leczenia: np. z zastosowaniem dwóch inhibitorów TNF oraz tocilizumabu).

Ponadto, w obliczeniach uwzględniono [redacted] dla tocilizumabu w oparciu o dane NFZ, co może nie odzwierciedlać w całości tego rzeczywistego.

Szczegółowy opis ograniczeń przedstawiono w Analizie Weryfikacyjnej Agencji.

Obliczenia własne Agencji

W związku z dostępnością danych NFZ dotyczących refundacji w programach lekowych za okres I-VI 2021 r. (Komunikat NFZ za okres I-VI 2021 r.), w których przedstawiono kwotę refundacji TOC za ww. okres oraz danych dotyczących liczby rozliczonych jednostek rozliczeniowych w poszczególnych zakresach (tj. TOC podawanego podskórnie oraz TOC podawanego dożylnie) i liczby osób objętych programem lekowym B.33 w ramach leczenia szpitalnego w ramach obliczeń własnych Agencji przeprowadzono oszacowania aktualizacyjne.

Wg obliczeń Agencji objęcie refundacją produktu leczniczego Kineret spowoduje wzrost kosztów płatnika publicznego w wysokości [redacted] względem wyniku analizy wnioskodawcy.

[redacted]

[redacted]

Uwagi do programu lekowego

Podsumowując, wnioskowany program lekowy odpowiada w większości kryteriom włączenia i wyłączenia z aktualnie obowiązującego programu lekowego B.33. Niemniej część zapisów pozostaje niejasna i wymaga doprecyzowania, w szczególności nowe zapisy określające populację docelową dla wnioskowanej technologii. Ponadto wskazane byłoby doprecyzowanie treści kryteriów kwalifikacji w taki sposób, aby do leczenia ANA nie włączać pacjentów po niepowodzeniu terapii metotreksatem w postaci doustnej lub podskórnej, która była zastosowana przez co najmniej 3 miesiące u pacjentów z występowaniem czynników złej prognozy zgodnie z obowiązującymi rekomendacjami EULAR.

Ponadto proponuje się dodanie oceny jakości życia pacjentów przy kwalifikacji i podczas monitorowania leczenia w programie, by uzyskać rzeczywiste dane z polskiej praktyki klinicznej.

Szczegółowe komentarze ekspertów klinicznych przedstawiono w Analizie Weryfikacyjnej Agencji.

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.

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

Zgodnie z wynikami analizy racjonalizacyjnej zaproponowane przez wnioskodawcę rozwiązanie pokrywa wzrost wydatków płatnika publicznego związany z objęciem wnioskowanego leku refundacją.

Szczegółowe propozycje wnioskodawcy przedstawiono w Analizie Weryfikacyjnej Agencji

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Rekomendacje kliniczne

Odnaleziono następujące rekomendacje kliniczne:

- Rutkowska-Sak 2016 Zspół Ekspertów ds. Reumatologii Dziecięcej 2013 (Polska),
- American College of Rheumatology ACR 2013 (Stany Zjednoczone),
- Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance CARRA 2012 (Stany Zjednoczone),
- Panel ekspertów w dziedzinie reumatologii 2019 (Włochy),
- PCCRA 2016 (Kanada),
- PRO-KIND podkomitet German Society for Pediatric Rheumatology (GKJR) 2018 r. (Niemcy).

Podsumowując, inhibitory IL-1 są zalecane w leczeniu uMIZS z dominującymi objawami układowymi w 1. (Rutkowska-Sak 2016, ACR 2013, CARRA 2012) lub kolejnych liniach leczenia (ACR 2013, CARRA 2012 – wymieniono ANA). Wytyczne zalecają ANA u chorych z MIZS w 1. lub kolejnej linii leczenia (GKRJ 2018) oraz u chorych nieodpowiadających na GKS lub MTX (PCCRA 2018). Wytyczne nie odnosiły się do leczenia pacjentów poniżej 2 r.ż. Większość wytycznych wskazuje, że po nieskuteczności terapii standardowej (NLPZ i/lub GKS, sLMPCh) u pacjentów z uMIZS wskazane jest zastosowanie leczenia biologicznego (w ramach leczenia biologicznego wymieniane są iIL-1, iIL-6 oraz iTNF - jednak wytyczne GKRJ 2019 i PCCRA 2019 wskazują na ograniczone możliwości stosowania iTNF u pacjentów z uMIZS).

Jedyne wytyczne odnoszące się do AOSD (Panel ekspertów w dziedzinie reumatologii z Włoch 2019) zalecają iIL-1 w 1. lub kolejnej linii leczenia. Wytyczne nie odnosiły się do innych grup leków.

Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono 3 rekomendacje refundacyjne odnoszące się do ocenianej technologii:

- National Institute for Health and Care Excellence (Wielka Brytania) NICE 2021 – pozytywna warunkowa,
- Haute Autorité de Santé HAS 2019 (Francja) – pozytywna,
- Scottish Medicines Consortium SMC 2018 (Szkocja) – pozytywna.

Podsumowując, w rekomendacjach zwraca się uwagę na brak danych pozwalających na porównanie skuteczności z innym leczeniem biologicznym, jednocześnie wskazano na przewagę ANA nad PLC. W rekomendacji warunkowej NICE 2021 wskazano, że stosowanie ANA należy ograniczyć do pacjentów

z AOSD, u których nie wystąpiła wystarczająca odpowiedź na leczenie ≥2 konwencjonalnymi LMPCh i do pacjentów z uMIZS w wieku ≥8 miesięcy i masie ciała ≥10 kg, którzy nie odpowiedzieli na ≥1 konwencjonalny LMPCh. Ponadto w rekomendacji brytyjskiej wskazano na podobne koszty stosowania ANA i TOC.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Kineret jest finansowany w 18 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). Jest on refundowany ze środków publicznych w 100% (w 10 krajach), 65% (w 2 krajach) lub indywidualnie (w 6 krajach). W żadnym z rozpatrywanych krajów nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 16.07.2021 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.1067.2021.11.RBO), w sprawie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku: Kineret (anakinra) roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/0,67 ml, 7 amp.-strzyk. 0,67 ml z podziałką, EAN: 07350031442090, we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie aktywnej postaci reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)", 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 2021 r., poz. 523), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 122/2021 z dnia 2 listopada 2021 roku w sprawie oceny leku Kineret (anakinra) w ramach programu lekowego „Leczenie aktywnej postaci reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06, M08)".

Z UPOWAŻNIENIA PREZESA
Kamila Malinowska
DYREKTOR BIURA PREZESA
/dokument podpisany elektronicznie/

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 122/2021 z dnia 2 listopada 2021 roku w sprawie oceny leku Kineret (anakinra) w ramach programu lekowego „Leczenie aktywnej postaci reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06, M08)".
2. Raport nr OT.4231.35.2021 „Wniosek o objęcie refundacją leku Kineret (anakinra) w ramach programu lekowego »Leczenie aktywnej postaci reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)«". Data ukończenia: 21 października 2021 r.