



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

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)”

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne 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 ramach programu lekowego „Leczenie aktywnej postaci reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06, M08)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie.*

*Rada Przejrzystości nie zgłasza uwag do*

*Rada zgłasza następującą uwagę do programu lekowego: w zakresie kryteriów włączenia do programu lekowego należy zmodyfikować zapisy, wskazując, że do kwalifikacji do leczenia anakinrą dorosłych pacjentów z chorobą Stilla (Adult Onset Still Disease – AOSD) po niepowodzeniu terapii metotreksatem w postaci doustnej lub podskórnej, która była zastosowana przez co najmniej 3 miesiące, nie mają zastosowania obowiązujące rekomendacje EULAR. Wytyczne EULAR odnoszą się do pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS), u których wystąpiły czynniki złej prognozy; w przypadku pacjentów z AOSD czynniki takie nie zostały zdefiniowane w ww. rekomendacjach.*

### **Uzasadnienie**

#### Problem decyzyjny

*Wniosek dotyczy poszerzenia wskazań refundacyjnych dla leku Kineret o populację pacjentów z układową postacią Młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (zuMIZS) lub AOSD, z wysoką aktywnością choroby, nieodpowiadających na wcześniejsze leczenie glikokortykoidami lub lekami modyfikującymi przebieg choroby (GKS i/lub LMPCh). W przypadku refundacji anakinra byłaby dodatkową opcją dla pacjentów z uMIZS lub AOSD oraz nową opcją terapeutyczną w podgrupach pacjentów, w której aktualnie nie ma żadnego aktywnego leczenia standardowego.*



Aktualnie w leczeniu są refundowane: niesterydowe leki przeciwzapalne (NLPZ), glikokortykosteroidy, leki modyfikujące przebieg choroby (metotreksat, cyklosporyna A, sulfasalazyna, azatiopryna, leflunomid) oraz leki biologiczne dostępne w ramach programu lekowego B.33. Leki biologiczne nie są dostępne dla pacjentów poniżej 2 r.ż.

#### Dowody naukowe

Nie więcej jak umiarkowanej jakości dowody naukowe potwierdzają skuteczność anakinry. Kearsley-Fleet 2019 (uMIZS) to dwuramienne, prospektywne badanie obserwacyjne oparte na danych z rejestru Biologics for Children with Rheumatic Diseases (BCRD). Do badania włączono 76 pacjentów z uMIZS, w tym do grupy anakinry (ANA) 22 (29%), a do grupy tocilizumabu (TOC) 54 (71%) pacjentów. W porównaniu z TOC (w okresie obserwacji wynoszącym 1 rok) stosowanie ANA związane było z istotnie statystycznie większą poprawą wartości wskaźnika ESR. Nie wykazano znamienych statystycznie różnic dla pozostałych ocenianych punktów końcowych.

Vercruysse 2019 (AOSD) to dwuramienne, retrospektywne, wieloośrodkowe, badanie obserwacyjne, do którego włączono 27 pacjentów z AOSD, w wieku 16 lat i starszych, po wcześniejszym leczeniu NLPZ, GKS i leczeniu biologicznym. Do grupy TOC włączono 13 pacjentów (48%), a do ANA 14 pacjentów (52%). Na leczenie ANA odpowiedziało 87% pacjentów, pozostałych 2 otrzymało ANA jako III linię leczenia (1 po niepowodzeniu TOC, 1 z późną odpowiedzią na TOC). Na terapię TOC odpowiedziało 82% uczestników.

Nordstrom 2012 (NordicAOSD05) to badanie randomizowane (w stosunku 1:1 do grup ANA i sLMPCh), 2 fazy, wieloośrodkowe, przeprowadzone w układzie grup równoległych. Do badania włączono 22 pacjentów z AOSD, po wcześniejszej terapii GKS i/lub sLMPCh. Głównym punktem końcowym ocenianym w badaniu było zmniejszenie aktywności choroby w 8. tygodniu zdefiniowane jako brak gorączki ( $\leq 37^{\circ}\text{C}$ , przy braku zastosowania NLPZ, w ciągu 24 godzin przed pomiarem), spadek wartości CRP i ferrytyny do poziomu referencyjnego oraz liczba obrzękniętych i tkliwych stawów. 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.

#### Wytyczne kliniczne

Inhibitory IL-1 są zalecane w leczeniu uMIZS z dominującymi objawami układowymi w pierwszej linii leczenia. Wytyczne zalecają anakinrę u chorych

z MIZS w pierwszej lub kolejnej linii leczenia oraz u chorych nieodpowiadających na glikokortykosteroidy lub metatreksat. Większość wytycznych wskazuje, że po nieskuteczności terapii standardowej (NLPZ lub glikokortykosteroidów, leków modyfikujących przebieg choroby) u pacjentów z uMIZS wskazane jest zastosowanie leczenia biologicznego (w ramach leczenia biologicznego wymieniane są inhibitory: IL-1 i IL-6 oraz TNF).

#### Rekomendacje refundacyjne:

NICE 2021 - anakinra jest rekomendowana warunkowo jako opcja leczenia choroby Still'a z umiarkowaną do wysokiej aktywności choroby lub trwającą aktywnością choroby, mimo stosowania NLPZ lub GKS, pod warunkiem, że odnosi się do pacjentów: z AOSD, u których nie wystąpiła wystarczająca odpowiedź na leczenie  $\geq 2$  konwencjonalnymi LMPCh, z uMIZS w wieku  $\geq 8$  miesięcy i masie ciała  $\geq 10$  kg, którzy nie odpowiedzieli na  $\geq 1$  konwencjonalny LMPCh.

SMC 2018 - anakinra jest rekomendowana do stosowania u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku  $\geq 8$  miesięcy, o masie ciała  $\geq 10$  kg w leczeniu choroby Still'a, w tym uMIZS i AOSD, z aktywnymi cechami ogólnoustrojowymi o umiarkowanej do wysokiej aktywności choroby lub u pacjentów z utrzymującą się aktywnością choroby po leczeniu NLPZ lub GKS w ramach monoterapii lub terapii skojarzonej z innymi lekami przeciwzapalnymi i LMPCh.

HAS 2019 - anakinra jest rekomendowana do stosowania u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku  $\geq 8$  miesięcy, o masie ciała  $\geq 10$  kg w leczeniu choroby Still'a, w tym uMIZS i AOSD, z aktywnymi cechami ogólnoustrojowymi o umiarkowanej do wysokiej aktywności choroby lub u pacjentów z utrzymującą się aktywnością choroby po leczeniu NLPZ lub GKS.

#### Problem ekonomiczny



Wyniki szacowania ICUR dla porównania anakinry z PLC obarczone są dużym marginesem niepewności. Dla podgrup pacjentów, u których alternatywę kliniczną stanowi tocilizumab, należy opierać się na wynikach analizy minimalizacji kosztów.

#### Główne argumenty decyzji

1. Brak alternatywnej terapii lekami biologicznymi dla dzieci z uMIZS w wieku 8 miesięcy - 2 r.ż.

2. *Anakinra będzie dodatkową opcją terapeutyczną dla pacjentów po nieskutecznym leczeniu NLPZ, glikokortykosteroidami, lekami modyfikującymi przebieg choroby lub lekami biologicznymi.*
3. *Dowody naukowe o umiarkowanej sile wskazują na skuteczność i bezpieczeństwo stosowania we wnioskowanych wskazaniach.*
4. *Pozytywna decyzja refundacyjna nie powinna znacząco obciążyć budżetu płatnika.*

#### **Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej 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.

Inne wykorzystane źródła danych:

1. Opinia eksperta przedstawiona w trakcie posiedzenia Rady Przejrzystości.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Swedish Orphan Biovitrum AB (publ) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 r., poz.1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419).

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

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