



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Ilaris (kanakinumab)
w ramach programu lekowego:**

Leczenie wrodzonych zespołów autozapalnych (ICD-10
E85, R50.9, D89.8, D89.9)

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4231.21.2022

Data ukończenia: 23 czerwca 2022 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Novartis Poland Sp. z o.o.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Novartis Poland Sp. z o.o. 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 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Novartis Poland Sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) 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 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Wykaz wybranych skrótów

ADRs	działania niepożądane (adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryf kacji
AKL	analiza kliniczna
ANA	anakinra
AR	analiza racjonalizacyjna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CAPS	okresowe zespoły zależne od kriopiryny (cryopyrin-associated periodic syndromes)
CCA	analiza kosztów-konsekwencji (cost-consequences analysis)
CD	cena detaliczna
CEA	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
CER	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CINCA	przewlekły niemowlęcy zespół neurologiczno-skórno-stawowy (chronic infantile neurological, cutaneous, articular syndrome)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
crFMF	oporna na kolchicynę rodzinna gorączka śródziemnomorska (colchicine-resistant familial mediterranean fever)
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobową / dzienna dawka leku (defined daily dose)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
FCAS	indukowany zimnem zespół autoimmunologiczny (familial cold autoinflammatory syndrome)
FCU	rodzinna pokrzywka indukowana zimnem (familial cold urticaria)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
FMF	rodzinna gorączka śródziemnomorska (familial mediterranean fever)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HIDS	zespół hiperimmunoglobulinemii D (hyperimmunoglobulin D syndrome)
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)

IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KAN	kanakinumab
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2021 r., poz. 1977, z późn. zm.)
LY	lata życia (life years)
MD	różnica średnich (mean difference)
MKD	niedobór kinazy mewalonowej (mevalonate kinase deficiency)
MWS	zespół Muckle'a-Wellsa (Muckle-Wells syndrome)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
NOMID	noworodkowa zapalna choroba wieloukładowa (neonatal-onset multisystem inflammatory disease)
OR	iloraz szans (odds ratio)
pCODR	pan-Canadian Oncology Drug Review
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
Q4W, Q6W Q8W	Dawkowanie co 4 (6, 8) tygodnie (every 4, 6, 8 weeks)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
RB	korzyść względna (relative benefit)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 13 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2021 r., poz. 74)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
RWD	badania przeprowadzone w rzeczywistej praktyce klinicznej (real world data)
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SE	błąd standardowy (standard error)
SMC	Scottish Medicines Consortium

Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TRAPS	gorączka okresowa związana z defektem receptora dla czynnika martwicy nowotworów (TNF receptor associated periodic syndrome)
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 463 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285, z późn. zm.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
ZGN	zespoły gorączek nawrotowych

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	12
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	13
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	13
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	13
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	13
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	13
3.2. Problem zdrowotny	14
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	20
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	22
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	22
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	25
3.5. Refundowane technologie medyczne	27
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	28
4. Ocena analizy klinicznej	29
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	29
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	29
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	29
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	31
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	31
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	36
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	38
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	38
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	39
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	39
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	50
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	53
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	53

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	54
4.3.	Komentarz Agencji	57
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	60
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	60
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy	60
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	61
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	64
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	64
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	65
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	65
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	66
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	67
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	68
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	68
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	69
5.4.	Komentarz Agencji	69
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	71
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	71
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	71
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	72
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	77
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	78
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	80
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	81
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	83
6.4.	Komentarz Agencji	83
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	85
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	86
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	87
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	89
11.	Kluczowe informacje i wnioski	90
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	96
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	101
14.	Źródła.....	102
15.	Załączniki.....	104

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 13.04.2022
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.3736.2021.24.ELA

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Ilaris, Canacinumabum, Roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/ml, 1, fiol., kod EAN: 07613421054038
 - Wnioskowane wskazanie:
Leczenie wrodzonych zespołów autozapalnych (ICD-10 E85, R50.9, D89.8, D89.9)
-

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie
-

Proponowana cena zbytu netto:

-
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
 - analiza racjonalizacyjna
 - inne: analiza problemu decyzyjnego
-

Podmiot odpowiedzialny

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irlandia

Wnioskodawca

Novartis Poland sp. z o.o.

Ul. Marynarska 15

02-674 Warszawa

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 13.04.2022, znak PLR.4500.3736.2021.24.ELA (data wpływu do AOTMiT 13.04.2022), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2022. poz. 463, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Ilaris, Canacinumabum, Roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/ml, 1, fiol., kod EAN: 07613421054038

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 20.05.2022 r., znak OT.4231.21.2022.TG.2. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 13.06.2022 r., pismem z dnia 13.06.2022 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- [REDAKTOWANE] Analiza problemu decyzyjnego. Kanakinumab (Ilaris) w leczeniu autozapalnych zespołów gorączek nawrotowych. Wersja 2.0. HTA Consulting Sp. z o. o. Sp. k. Kraków 2022.
- [REDAKTOWANE] Analiza kliniczna. Kanakinumab (Ilaris) w leczeniu autozapalnych zespołów gorączek nawrotowych. Wersja 2.0. HTA Consulting Sp. z o. o. Sp. k. Kraków 2022.
- [REDAKTOWANE] Aneks do analizy klinicznej. Kanakinumab (Ilaris) w leczeniu autozapalnych zespołów gorączek nawrotowych. Wersja 2.0. HTA Consulting Sp. z o. o. Sp. k. Kraków 2022.
- [REDAKTOWANE] Analiza ekonomiczna. Kanakinumab (Ilaris) w leczeniu autozapalnych zespołów gorączek nawrotowych. Wersja 2.0. HTA Consulting Sp. z o. o. Sp. k. Kraków 2022.
- [REDAKTOWANE] Analiza wpływu na budżet. Kanakinumab (Ilaris) w leczeniu autozapalnych zespołów gorączek nawrotowych. Wersja 2.0. HTA Consulting Sp. z o. o. Sp. k. Kraków 2022.
- [REDAKTOWANE] Analiza racjonalizacyjna. Kanakinumab (Ilaris) w leczeniu autozapalnych zespołów gorączek nawrotowych. Wersja 2.0. HTA Consulting Sp. z o. o. Sp. k. Kraków 2022.
- Komentarz do uwag Agencji (Załącznik 2 do pisma z dnia 13.06.2022 – Odpowiedź na pismo OT.4231.21.2022.TG.2)

Ostatecznie złożone analizy spełniły wszystkie wymagania minimalne, co szczegółowo opisano w tabeli w rozdziale 12.

3. Problem decyzyjny

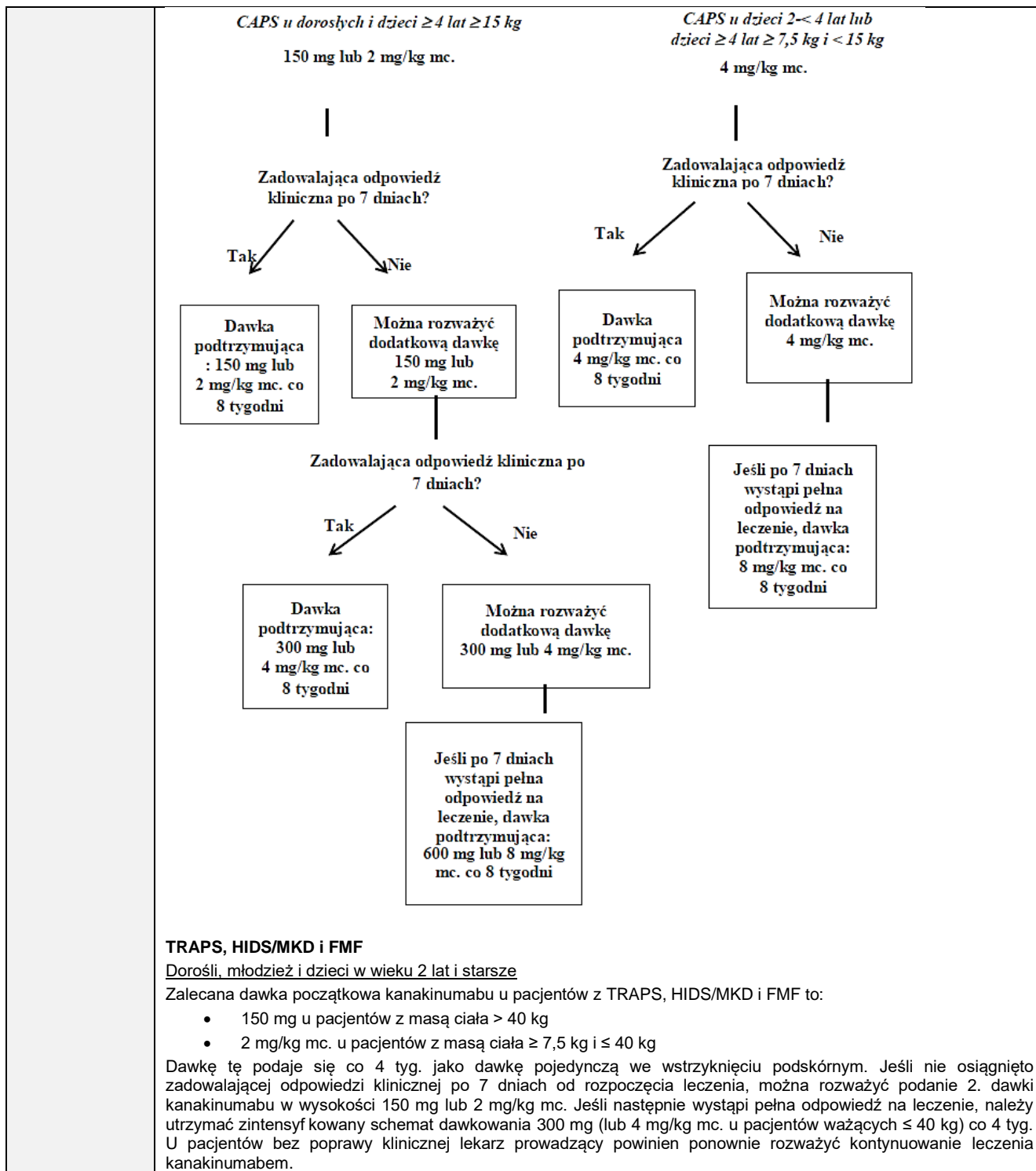
3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Ilaris, Canacinumabum, Roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/ml, 1, fiol., kod EAN: 07613421054038
Kod ATC	L04AC08 (inhibitory interleukiny)
Substancja czynna	kanakinumab
Wnioskowane wskazanie	Wrodzone zespoły autozapalne (ICD-10 E85, R50.9, D89.8, D89.9)
Dawkowanie	<p>CAPS <u>Dorośli, młodzież i dzieci w wieku 2 lat i starsze</u> Zalecana początkowa dawka kanakinumabu u pacjentów z CAPS wynosi: Dorośli, młodzież i dzieci w wieku ≥ 4 lat:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 150 mg u pacjentów z masą ciała > 40 kg • 2 mg/kg mc. u pacjentów z masą ciała ≥ 15 kg i ≤ 40 kg • 4 mg/kg mc. u pacjentów z masą ciała $\geq 7,5$ kg i < 15 kg <p>Dzieci w wieku 2 do < 4 lat:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 4 mg/kg mc. u pacjentów z masą ciała $\geq 7,5$ kg <p>Dawkę podaje się co 8 tyg. jako dawkę pojedynczą we wstrzyknięciu podskórnym.</p> <p>W przypadku pacjentów stosujących dawkę początkową 150 mg lub 2 mg/kg mc., gdy po 7 dniach od rozpoczęcia leczenia nie wystąpi zadowalająca odpowiedź kliniczna (zanik wysypki i innych uogólnionych objawów stanu zapalnego), można rozważyć podanie 2. dawki 150 mg lub 2 mg/kg mc. kanakinumabu.. Jeśli w ten sposób zostanie osiągnięta pełna odpowiedź na leczenie, należy stosować schemat leczenia większą dawką: 300 mg lub 4 mg/kg mc. co 8 tyg. Jeśli w ciągu 7 dni od podania tej zwiększonej dawki nie zostanie uzyskana zadowalająca odpowiedź kliniczna na leczenie, można rozważyć podanie 3. dawki kanakinumabu wynoszącej 300 mg lub 4 mg/kg mc.</p> <p>Jeśli po tej dawce zostanie uzyskana pełna odpowiedź, należy rozważyć utrzymanie schematu leczenia większymi dawkami-wynoszącymi 600 mg lub 8 mg/kg mc. podawanymi co 8 tyg., na podstawie indywidualnej oceny klinicznej.</p> <p>Jeśli u pacjentów otrzymujących dawkę początkową 4 mg/kg mc., w ciągu 7 dni od rozpoczęcia leczenia nie zostanie uzyskana zadowalająca odpowiedź kliniczna, można rozważyć podanie 2. dawki kanakinumabu wynoszącej 4 mg/kg mc. Jeśli po tej dawce zostanie uzyskana pełna odpowiedź, należy rozważyć utrzymanie schematu leczenia większymi dawkami-wynoszącymi 8 mg/kg mc. co 8 tyg., na podstawie indywidualnej oceny klinicznej.</p> <p>Dane kliniczne dotyczące podawania produktu leczniczego w odstępach mniejszych niż 4 tyg. lub dawek powyżej 600 mg lub 8 mg/kg mc. są ograniczone.</p>



	<p><i>Pacjenci z TRAPS, HIDS/MKD i FMF i masą ciała > 40 kg</i></p> <p>150 mg</p> <p>Zadowolająca odpowiedź kliniczna po 7 dniach?</p> <p>Tak → Dawka podtrzymująca: 150 mg co 4 tygodnie</p> <p>Nie → Można rozważyć dodatkową dawkę 150 mg</p> <p>Jeśli wystąpi pełna odpowiedź na leczenie, dawka podtrzymująca: 300 mg co 4 tygodnie</p>	<p><i>Pacjenci z TRAPS, HIDS/MKD i FMF i masą ciała ≥ 7,5 kg i ≤ 40 kg</i></p> <p>2 mg/kg mc.</p> <p>Zadowolająca odpowiedź kliniczna po 7 dniach?</p> <p>Tak → Dawka podtrzymująca: ca 2 mg/kg mc. co 4 tygodnie</p> <p>Nie → Można rozważyć dodatkową dawkę 2 mg/kg mc.</p> <p>Jeśli wystąpi pełna odpowiedź na leczenie, dawka podtrzymująca: 4 mg/kg mc. co 4 tygodnie</p>
Droga podania	Podanie podskórne	
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Kanakinumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG1/ κ skierowanym przeciwko ludzkiej interleukinie-1 beta (IL-1 beta). Kanakinumab wykazuje wysokie powinowactwo do ludzkiej IL-1 beta. Blokując interakcję IL-1 beta z jej receptorami, neutralizuje biologiczną aktywność IL-1 beta, co zapobiega aktywacji genu przez IL-1 beta i tym samym wytwarzaniu mediatorów reakcji zapalnej.	

Źródło: ChPL Ilaris

Do obrotu dopuszczone są również inne opakowania produktu leczniczego Ilaris, wymienione poniżej:

- Ilaris 150 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 fiolka;
- Ilaris 150 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 4 (1x4) fiolki
- Ilaris 150 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań, 1 ml, 1 fiolka

Źródło: EPAR Ilaris – All Authorised presentations

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	EMA (CAPS – 2009; TRAPS, HIDS/MKD, FMF – 2017)
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<ul style="list-style-type: none"> • Zespoły gorączek nawrotowych <p>Produkt leczniczy Ilaris jest wskazany w leczeniu następujących autozapalnych zespołów gorączek nawrotowych u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Okresowe zespoły zależne od kriopiryny (CAPS, ang. <i>Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes</i>), m.in.: <ul style="list-style-type: none"> - Zespołu Muckle-Wellsa (MWS), - Noworodkowej zapalnej choroby wieloukładowej (zespołu NOMID, ang. <i>Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease</i>) / przewlekłego niemowlęcego zespołu neurologicznoskórno-stawowego (CINCA, ang. <i>Chronic Infantile Neurological, Cutaneous, Articular Syndrome</i>), - Ostrej postaci rodzinnego, indukowanego zimnem zespołu autoimmunologicznego (FCAS, ang. <i>Familial Cold Autoinflammatory Syndrome</i>) / rodzinnej pokrzywki indukowanej zimnem (FCU, ang. <i>Familial Cold Urticaria</i>) z objawami innymi niż pokrzywkowa wysypka skórna wywołana zimnem. ○ Gorączka okresowa związana z defektem receptora dla czynnika martwicy nowotworów (TNF), (TRAPS) ○ Zespół hiperimmunoglobulinemii D (HIDS)/niedobór kinazy mewalonowej (MKD) ○ Rodzinna gorączka śródziemnomorska (FMF). Produkt leczniczy Ilaris należy podawać w skojarzeniu z kolchicyną, jeśli właściwe. <ul style="list-style-type: none"> • Choroba Stilla <p>Produkt leczniczy Ilaris jest wskazany do stosowania w leczeniu czynnej postaci choroby Stilli, w tym choroby Stilli z początkiem w wieku dorosłym i układowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (SJIA) u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których nie uzyskano wystarczającej odpowiedzi na wcześniejsze leczenie niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) i kortykosteroidami o działaniu układowym. Produkt leczniczy Ilaris</p>

	może być podawany w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem. <ul style="list-style-type: none"> • Dnawe zapalenie stawów Produkt leczniczy Ilaris jest wskazany do stosowania w objawowym leczeniu dorosłych pacjentów z częstymi napadami zapalenia stawów w przebiegu dny moczanowej (przynajmniej 3 ataki w okresie ostatnich 12 miesięcy), u których występują przeciwwskazania do stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) i kolchicyny, lub u których wymienione leki nie są tolerowane lub nie zapewniają wystarczającej odpowiedzi na leczenie oraz u których powtarzalne dawki kortykosteroidów nie są właściwym postępowaniem.
Status leku sierocego	NIE
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)

Źródło: ChPL Ilaris

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Ilaris nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek stosowany w ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	Nowa grupa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	Brak propozycji

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Program lekowy „Leczenie wrodzonych zespołów autozapalnych (ICD-10 E85, R50.9, D89.8, D89.9)”
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	<p>Wrodzone zespoły autozapalne:</p> <p>a) okresowe zespoły zależne od kriopiryny (CAPS, ang. <i>Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes</i>), w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • noworodkowa zapalna choroba wieloukładowa (NOMID, ang. <i>Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease</i>), inna nazwa: przewlekły niemowlęcy zespół neurologiczno-skróno-stawowy (CINCA, ang. <i>Chronic Infantile Neurological, Cutaneous, Articular Syndrome</i>), • zespół Muckle-Wellsa (MWS, ang. <i>Muckle-Wells Syndrome</i>), • zespół rodzinnej pokrzywki indukowanej przez zimno (FCAS, ang. <i>Familial Cold Autoinflammatory Syndrome</i>); <p>b) gorączka okresowa związana z defektem receptora dla czynnika martwicy nowotworów (TNF) (TRAPS, ang. <i>Tumour Necrosis Factor Receptor Associated Periodic Syndrome</i>)</p> <p>c) zespół hiperimmunoglobulinemii D (HIDS ang. <i>Hyperimmunoglobulin D syndrome</i>), inna nazwa: niedobór kinazy mewalonowej (MKD ang. <i>Mevalonate Kinase Deficiency</i>)</p> <p>d) rodzinna gorączka śródziemnomorska (FMF, ang. <i>Familial Mediterranean Fever</i>), po nieskuteczności leczenia maksymalną tolerowaną dawką kolchicyny</p>

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie: zgodne ze wskazaniami rejestracyjnymi, zapisami programu lekowego i analizami. Należy jednak odnotować, że w przypadku rodzinnej gorączki śródziemnomorskiej wskazanie jest zawężone w

stosunku do wskazania rejestracyjnego, bowiem dotyczy pacjentów „po nieskuteczności leczenia maksymalną tolerowaną dawką kolchicyny”

Kategoria refundacyjna: lek stosowany w ramach programu lekowego. Propozycja zgodna z zapisami art. 14 ustawy o refundacji.

Grupa limitowa: wniosek dotyczy utworzenia nowej grupy limitowej. Wniosek zasadny, aktualnie nie istnieje grupa limitowa, do której mógłby zostać włączony lek Ilaris. Propozycja zgodna z zapisami ustawy refundacyjnej (art. 15).

Poziom odpłatności: bezpłatnie (lek finansowany w ramach programu lekowego).

RSS: wnioskodawca nie złożył propozycji RSS.

3.2. Problem zdrowotny

WRODZONE ZESPOŁY AUTOZAPALNE

ICD-10 (kody wskazane w programie lekowym)

- E85 Amyloidoza [skrobiawica]
- R50.9 Gorączka, nieokreślona
- D89.8 Inne określone zaburzenia przebiegające z udziałem mechanizmów immunologicznych, niesklasyfikowane gdzie indziej
- D89.9 Zaburzenie przebiegające z udziałem mechanizmów immunologicznych, nieokreślone

Termin „zespoły autozapalne” lub „choroby autozapalne” (autoinflammatory syndromes, autoinflammatory diseases) określa grupę uwarunkowanych genetycznie chorób wywołanych mutacjami genów kodujących syntezę białek uczestniczących w regulacji procesu zapalnego. Zmienione białka powodują okresowe ogólnoustrojowe stany zapalne występujące po zadziaaniu minimalnych lub niedających się określić bodźców. Choroby te są skutkiem mutacji pojedynczego genu, dlatego określane są jako monogenowe zespoły autozapalne (monogenic autoinflammatory syndromes).

Ogólna charakterystyka

Istotą zespołów autozapalnych jest zmieniona budowa i czynność białek wchodzących w skład inflamasomu. To zasadnicza cecha odróżniająca je od chorób autoimmunologicznych. Inflamasom jest złożonym układem molekularnym reagującym na zewnętrzne i wewnętrzne czynniki wywołujące zapalenie.

Obraz kliniczny

Obraz kliniczny zespołów autozapalnych jest zróżnicowany, co wynika z udziału w patogenezie różnych zmienionych białek. Ich wspólną cechą są okresowe zapalenia objawiające się gorączką, wysypką skórą, wysiękami błon surowiczych, zapaleniem stawów, a także nasiloną reakcją fazy ostrej. To sprawia, że choroby te są przedmiotem zainteresowania reumatologii, często również reumatologii pediatricznej.

Okresy zapaleń są oddzielone stanami dobrego zdrowia, chociaż uszkodzenia pozapalne (np. amyloidoza i związane z nią uszkodzenia narządów) stopniowo się nasilają.

Choroby autozapalne są stosunkowo rzadkie, ale uważa się, że są też zbyt rzadko rozpoznawane.

Klasyfikacja zespołów autozapalnych

Najczęściej stosuje się podział kliniczno-patogenetyczny, w którym wyróżniono następujące grupy zespołów:

- **kriopirynopatie (CAPS)**
 - **rodzinny zespół autozapalny wywołany zimnem (FCU)**
 - **zespół Muckle'a-Wellsa (MWS)**
 - **przewlekły zespół neurologiczno-skrórno-stawowy noworodków (CINCA/NOMID)**
- **okresowe nawracające gorączki**
 - **rodzinna gorączka śródziemnomorska (FMF)**
 - **okresowa gorączka związana z niedoborem kinazy mewalonianowej (HIDS/MKD)**
 - **zespoły okresowych gorączek związane z defektem receptora dla czynnika martwicy nowotworów (TRAPS)**
 - **zespół gorączki związanej z defektem receptora przypominającego receptor NOD12**
- **choroby ziarniniakowe**
 - **zespół Blaau**

- autozapalne choroby piogenne
 - jałowe piogenne zapalenie stawów
 - zespół Majeeda
 - niedobór antagonisty receptora dla interleukiny 1
 - niedobór antagonisty receptora dla interleukiny 36
- niedobór proteasomów
 - przewlekłe nietypowe neutrofilowe zapalenie skóry z lipodystrofią
 - zespół PFAPA (periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis syndrome) (okresowa gorączka, aftowe zapalenie jamy ustnej, zapalenie gardła i zapalenie węzłów chłonnych szyi).

Z danych Orphanet wynika, że oceniane wskazania należą do chorób rzadkich (FMF, rozpowszechnienie: 1-5 / 10 000) lub ultrazadkich (MWS – liczba przypadków na świecie: 200, TRAPS – rozpowszechnienie: 1-9 / 1 000 000, HIDS/MKD – liczba przypadków na świecie: 200-300) i figurują na liście chorób rzadkich¹. Rozpowszechnienie zespołów NOMID/CINCA i FCAS/FCU nie jest znane.

Okresowe zespoły zależne od kriopiryny (CAPS)

Ogólna charakterystyka

Kriopirynopatie (cryopyrinopathies), czyli okresowe zespoły chorobowe związane z kriopiryną (CAPS – cryopyrin-associated periodic syndromes), to grupa chorób wywołanych mutacjami genu kodującego kriopirynę. Kriopiryna jest kluczowym białkiem inflamasomu. Jest białkiem przypominającym receptor NOD3 (NLPR3 – NOD-like receptor protein 3).

Uwalnianie interleukiny 1 β zachodzi głównie w monocytach i jest stymulowane przez dwa egzogenne sygnały: liposacharydy działające na receptor 4 podobny do Toll (Toll-like receptor 4) i adenylozotrifosforan działający na receptor PZK. Po transdukcji tych sygnałów kriopiryna ulega oligomeryzacji, łączy się z białkiem adaptorowym i aktywuje kaspazę, co prowadzi do sekrecji interleukiny 1 β .

Kriopirynę koduje gen *NLRP3*, zwany także *CIA1* (cold-induced autoinflammatory syndrome 1). Opisano ponad 130 mutacji tego genu. W zależności od mutacji mogą one prowadzić do lekkich lub ciężkich stanów klinicznych. To sprawia, że trzy choroby zaliczane do kriopirynopatii należy traktować jako kliniczne kontinuum.

Rodzinny zespół autozapalny wywołany zimnem (FCAS/FCU)

Rodzinny zespół autozapalny wywołany zimnem (FCAS – familial cold autoinflammatory syndrome) znany jest pod nazwami: rodzinna pokrzywka wywołana zimnem (familial cold urticaria), nadwrażliwość na zimno (cold hypersensitivity).

Klinicznie charakteryzuje się pokrzywką (u 100% chorych) i krótkotrwałą gorączką – do 24 godz. (u 100% chorych), które pojawiają się po narażeniu na zimno. Często występują bóle stawów (u 96% chorych), a także nadmierna potliwość (u 78% chorych), bóle i zawroty głowy (u 58% i 67% chorych) uczucie pragnienia (u 53% chorych) i nudności (u 51% chorych).

Choroba ujawnia się najczęściej w dzieciństwie (u 6-, 8-miesięcznych dzieci), ale możliwy jest początek w późniejszym wieku. Między stanami gorączkowymi większość pacjentów nie ma dolegliwości. U 2% chorych w późniejszym wieku rozwija się amyloidoza.

Zespół Muckle'a-Wellsa (MWS)

Zespół Muckle'a-Wellsa (MWS – Muckle-Wells syndrome) cechuje się okresową gorączką i pokrzywką, którym towarzyszą bóle stawów oraz zapalenie spojówek. Często występują bóle głowy, aseptyczne zapalenie opon mózgowych, przewlekłe zapalenie ucha środkowego z uszkodzeniem narządu Cortiego i utratą słuchu. Gorączki nie są bardzo nasilone (najczęściej <38,5°C). Nie występują w związku z narażeniem na zimno i trwają do kilku dni. Wskaźniki fazy ostrej są zwiększone i takie mogą się utrzymywać w okresach bezgorączkowych. Amyloidoza rozwija się u 25-33% nieleczonych chorych. Choroba ujawnia się we wczesnym okresie noworodkowym.

Przewlekły zespół neurologiczno-skrórno-stawowy noworodków (NOMID/CINCA)

Przewlekły zespół neurologiczno-skrórno-stawowy noworodków (CINCA – chronic infantile neurologic cutaneous and articular syndrome) jest zwany także wieloukładową chorobą zapalną rozpoczynającą się w okresie noworodkowym (NOMID – neonatal-onset multisystem inflammatory disease).

¹ https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_alphabetical_list.pdf

Jest ciężką chorobą ujawniającą się w okresie noworodkowym. Do głównych objawów należą: gorączki (raczej nieduże), pokrzywka, aseptyczne zapalenie opon mózgowych i zapalenie stawów. Wysypka związana z naciekiem złożonym z granulocytów obojętnochłonnych i zmiany neurologiczne występują u prawie wszystkich chorych. Do objawów neurologicznych zaliczają się też wczesnoranne nudności, wymioty, drgawki, rzadko udary mózgu. U 30-40% chorych dochodzi do uszkodzenia stawów i deformacji. Są one skutkiem nie tylko zapalenia stawów, ale przerostu chrząstki i nieprawidłowego wapnienia nasad. Przedwczesne wapnienie nasad powoduje zahamowanie wzrastania. Typowe dla CINCA są przedwczesne wapnienie rzepki i jej przerost. Występują zniekształcenia rąk i stóp.

Uszkodzenia układu nerwowego są szczególnie istotne dla rokowania. Dochodzi do zaniku mózgu, nerwów wzrokowych i utraty widzenia. Możliwe są też zniekształcenia twarzy. Może wystąpić wtórna amyloidoza.

Rozpoznanie kriopirynopatii

Rozpoznanie kriopirynopatii opiera się na obrazie klinicznym. Powinno zostać potwierdzone badaniem genetycznym.

Leczenie kriopirynopatii

Leczeniem z wyboru wszystkich postaci kriopirynopatii jest terapia zmniejszająca działanie interleukiny 1 β . Stosuje się ją niezależnie od wieku chorego. Wczesne i systematyczne leczenie zmniejsza uszkodzenia narządowe i znacznie poprawia rokowanie, również w ciężkiej postaci – CINCA. W przypadku chorych na kriopirynopatię nie działają leki modyfikujące przebieg choroby. Objawowo można zastosować glikokortykosteroidy lub niesteroidowe leki przeciwzapalne. Nie są one wskazane do podtrzymywania remisji. Leczenie wspomagające (fizjoterapia, ortozy, aparaty słuchowe) są zalecane jako leczenie pomocnicze.

Zalecenia lecznicze zostały opracowane przez europejską grupę SHARE (Single Hub and Access point for paediatric Rheumatology in Europe) i ogłoszone w 2015 r.

Zgodnie z zaleceniami należy:

- stosować leki zmniejszające działanie interleukiny 1 β u wszystkich chorych niezależnie od ich wieku
- wczesnie stosować leki zmniejszające działanie interleukiny 1 β u każdego chorego na kriopirynopatię (w stadium choroby aktywnej), aby zapobiec uszkodzeniom narządowym
- stosować pomocniczo niesteroidowe leki przeciwzapalne i/lub glikokortykosteroidy, leki te nie służą jednak do podtrzymywania remisji
- stosować odpowiednio do potrzeb inne nefarmakologiczne metody leczenia (fizjoterapię, aparaty słuchowe, ortozy).

Autorzy rekomendacji podkreślają, że nie ma dowodów na działanie leków modyfikujących przebieg chorób i innych niż działające na interleukinę 1 β leków biologicznych.

Zahamowanie działania interleukiny 1 można uzyskać różnymi sposobami. Stosuje się rekombinowany ludzki inhibitor receptora dla interleukiny 1 (anakinra), białko fuzyjne zawierające elementy ludzkich inhibitorów receptora dla interleukiny 1 (inhibitora typu 1 i białka pomocniczego) (rilonacept) oraz monoklonalne przeciwciało przeciwko interleukinie 1 β (kanakinumab).

Okresowe nawracające gorączki

Rodzinna gorączka śródziemnomorska

Rodzinna gorączka śródziemnomorska (FMF – familial Mediterranean fever) została opisana w drugiej połowie XX wieku. W 1972 r. wykazano korzystne działanie kolchicyny w zapobieganiu amyloidozie u chorych na FMF, a w 1997 ustalono defekt genetyczny.

FMF jest jedną z najwcześniej stwierdzonych chorób autozapalnych. Występuje w populacjach regionu Morza Śródziemnego, tj. u Arabów, Ormian, Żydów (głównie nie-Aszkenazyjczyków), Druzów, Libańczyków, a także Włochów i Greków. Opisano niewielkie grupy chorych w Japonii. W pozostałych krajach, w tym w Polsce, jest bardzo rzadka. Dwukrotnie częściej chorują mężczyźni niż kobiety.

Przyczyną FMF są mutacje genu *MEVF* kodującego białko pirynę. Gen ten znajduje się na chromosomie 16p13.3. Choroba jest dziedziczona autosomalnie recesywnie. Większość mutacji powoduje zmiany fragmentu karbterminalnego piryny określonego jako SPRY lub domena B30.2. Opisano ponad 300 zmian sekwencji występujących w genie *MEVF*. Około 4/5 mutacji dotyczy eksonu 10, a pozostałe stwierdzono w eksonach 2, 3 i 5. Najczęściej stwierdza się mutacje M694V, E148Q, E167D, T267I, P369S, M691I, M680I. Pierwsza z wymienionych mutacji jest odpowiedzialna za ciężki przebieg choroby u homozygot.

Uważa się, że mutacje piryny mogą zmniejszać jej inhibitoryjną funkcję w inflamasomie lub zmutowana piryna bezpośrednio uruchamia aktywację interleukiny 1 β .

Objawy

U 2/3 chorych pierwsze objawy pojawiają się przed 5 r.ż. Stałym objawem są okresowe gorączki, którym może towarzyszyć zapalenie otrzewnej (u 95% chorych), opłucnej (u 45% chorych), moszny (u 3% chorych) i osierdzia (u 1% chorych).

Nawracające epizody zapalne trwają 12-72 godz., mogą być wywołane przez stres fizyczny albo zakażenia. Gorączkę poprzedzają nieswoiste objawy: brak apetytu, złe samopoczucie i rozdrażnienie. Podczas ataków najczęstszymi objawami klinicznymi są gorączka i bóle brzucha, które mogą występować oddzielnie lub razem. Ból brzucha to wynik jałowego zapalenia otrzewnej, może trwać do kilku dni.

Około połowy pacjentów zgłasza ból klatki piersiowej, co jest spowodowane ostrym zapaleniem opłucnej, prawie zawsze jednostronnym i/lub zapaleniem osierdzia. Może również wystąpić zapalenie osłonki jądra, co prowadzi do nawracających epizodów ostrego zapalenia najądrza.

Zmiany skórne utrzymują się zwykle krótko, przez 12-48 godz., i na ogół są związane z wysoką temperaturą, mogą być mylone z gorączką i zmianami skórnymi w przebiegu róży, mają około 10 cm średnicy, zwykle są zlokalizowane na powierzchni ud i/lub powierzchni grzbietowej stóp.

Często dochodzi do zajęcia układu mięśniowo-szkieletowego, chorzy zgłaszają ból stawów i mięśni, które mogą być długotrwałe i znacznie pogarszają jakość życia. U około 30% pacjentów z FMF rozwija się zapalenie stawów, zwłaszcza dużych, które może utrzymywać się przez kilka dni, i zwykle zmniejsza się po ustąpieniu gorączki. Zapalenie na ogół rozwija się w jednym lub kilku stawach, rzadko tworzą się nadżerki w stawach.

Rzadkim objawem jest aseptyczne zapalenie opon mózgowych, któremu towarzyszy ból głowy, zmiany elektroencefalograficzne i drgawki. Większość chorych na FMF cieszy się dobrym zdrowiem pomiędzy ostrymi napadami choroby.

Choroba prowadzi do rozwoju amyloidozy i uszkodzenia stawów, przede wszystkim biodrowych i kolanowych. Może dochodzić do zrostów otrzewnej. U części chorych występuje splenomegalia.

Przed wprowadzeniem do leczenia kolchicyny główną przyczyną śmierci chorych była skrobiawica nerek.

Typ 2 obrazu klinicznego

Wyróżnia tzw. typ 2 obrazu klinicznego. Odnosi się on do chorych z białkomoczem lub FMF z niewydolnością nerek będącą skutkiem amyloidozy, u których ataki zapalne typowe dla FMF występują w późniejszym okresie. Ten fenotyp obejmuje także członków rodzin pacjentów z FMF, u których może rozwinąć się amyloidoza układowa jako jedyny objaw bez typowych okresów gorączkowych.

Rozpoznanie

Rozpoznanie opiera się na obrazie klinicznym. Opracowano kryteria diagnostyczne FMF znane jako kryteria z Tel Hashomer (opisane poniżej, najczęściej stosowane) oraz kryteria Aviego Livneha i wsp. i kryteria pediatryczne FMF.

1. Kryteria duże

Typowe ataki

- zapalenie otrzewnej (uogólnione)
- zapalenie opłucnej (jednostronne) lub zapalenie osierdzia
- zapalenie pojedynczego stawu (biodrowego, kolanowego, skokowego)
- gorączka jako jedyny objaw

2. Kryteria małe

1–3 Niepełne napady dotyczące 1 lub więcej z poniższych:

- brzuch
- klatka piersiowa
- staw
- ból kończyn dolnych po wysiłku
- dobra odpowiedź na kolchicynę

Dodatkowe kryteria

- wywiad rodzinny obciążony rodzinną gorączką śródziemnomorską
- odpowiednie pochodzenie etniczne
- wiek poniżej 20 lat na początku choroby

4–7 cechy napadów:

- ciężki, wymagający leżenia w łóżku
- spontaniczna remisja
- okresy bezobjawowe
- przejściowa odpowiedź zapalna, z jednym lub więcej nieprawidłowym wynikiem badań laboratoryjnych: leukocytoza, przyspieszony OB, zwiększone stężenie białka SAA (*Serum Amyloid A*) lub fibrynogeny

- okresowy białkomocz lub krwinkomocz
- bezcelowa laparotomia lub usunięcie prawidłowego wyrostka robaczkowego
- pokrewieństwo wśród rodziców

W celu rozpoznania rodzinnej gorączki śródziemnomorskiej spełnione powinny być: co najmniej jedno duże kryterium lub co najmniej dwa małe kryteria oraz co najmniej jedno małe kryterium wraz z pięcioma dodatkowymi kryteriami [Żebryk 2011].

Powikłania

Wtórna amyloidoza jest częsta u pacjentów nieodpowiednio leczonych i u pacjentów niestosujących się do zaleceń.

Badania laboratoryjne

Obserwuje się zwiększone wskaźniki stanu zapalnego (OB, CRP, stężenie surowiczego amyloidu A, haptoglobiny i fibrynogenu); leukocytozę granulocytową, niedokrwistość, nadpłytkowość oraz zwiększenie stężenia immunoglobulin klasy A i D w surowicy. Wskazane są badania czynności nerek i pomiar dobowy białkomoczu (nieprawidłowe wyniki mogą świadczyć o wtórnej amyloidozie).

Opracowano (Gancane i wsp. 2015) zalecenia stosowania badań genetycznych u chorych na FMF:

- badania genetyczne mogą wesprzeć rozpoznanie, ale go nie wykluczają
- pacjenci będący homozygotami M694V znajdują się w grupie dużego ryzyka ciężkiego przebiegu choroby
- pacjenci z dwiema mutacjami, szczególnie w pozycji 680-694 (ekson 10), znajdują się w grupie dużego ryzyka ciężkiego przebiegu choroby
- mutacja E148Q jest częsta i nie stanowi potwierdzenia rozpoznania choroby
- u chorych będących homozygotami M694V istnieje duże prawdopodobieństwo wczesnego wystąpienia objawów, chorzy ci powinni być okresowo badani, jeżeli nie występują u nich objawy FMF
- chorzy z dwiema mutacjami, ale bez objawów powinni być okresowo badani w celu wykrycia i leczenia amyloidozy.

Leczenie

Lekiem z wyboru w FMF jest kolchicyna – jest ona skuteczna w 95% przypadków, a praktycznie całkowicie zapobiega ostrym epizodom u 60% pacjentów. Ponadto kolchicyna okazała się również skuteczna w zapobieganiu wtórnej skrobiawicy. Inaczej niż w przypadku np. dny moczanowej kolchicyna nie jest skuteczna w przerywaniu stanu gorączkowego i powinna być używana tylko profilaktycznie.

Alternatywą terapeutyczną dla pacjentów, którzy nie reagują na kolchicynę, są inhibitory interleukiny 1 (anakinra, kanakinumab i ryloncept [wycofany z obrotu w UE – przyp. analit.]) oraz antagoniści TNF α [stosowanie off-label – przyp. analit.].

Zespół autozapalny związany z defektem receptora dla czynnika martwicy nowotworów (TRAPS)

Zespół autozapalny związany z defektem receptora dla czynnika martwicy nowotworów znany jest powszechnie jako TRAPS (TNF receptor-associated autoinflammatory syndrome).

TRAPS został początkowo opisany u szkocko-irlandzkiej rodziny i był nazywany rodzinną gorączką irlandzką (familial Hibernian fever). TRAPS występuje w wielu populacjach.

Wywołują go zmiany struktury receptora typu 1A z nadrodziny receptora TNF (TNFRSF1A). Niewielkie zmiany w dwóch domenach zawierających cysteinę powodują zaburzenia uwalniania zewnątrzkomórkowej domeny receptora i tym samym upośledzają naturalny mechanizm hamowania TNF α przez tzw. receptory rozpuszczalne. Dotyczy to receptora p75 TNFR. Zmiana budowy receptora może powodować inne zjawiska, np. nasiloną apoptozę.

Objawy

Choroba ujawnia się najczęściej w dzieciństwie i w okresie dojrzewania, rzadko u dorosłych. Powtarzające się stany zapalne o wyjątkowo zmiennym czasie trwania i intensywności (od 1-2 dni do 3-4 tygodni, średni czas trwania: 1-3 tygodni) charakteryzują się następującymi objawami: gorączka, zmęczenie, uogólnione złe samopoczucie, powiększenie węzłów chłonnych, ból głowy, obrzęk wokół oczu jedno- lub obustronny, często związany z bolesnym zapaleniem spojówek, bólem oczodołu, zapalenie błon surowicznych (opisywano zapalenie osierdzia lub mięśnia sercowego jako jedyny kliniczny objaw TRAPS), ból brzucha, wymioty, biegunka, zaparcie, bóle stawów, rzadziej zapalenie jednego lub kilku stawów i/lub zapalenie pochewek ścięgnistych, przewlekłe monocytowe zapalenie powięzi ze skurczami i rozprzestrzeniającymi się odśrodkowo bólami mięśni, obrzęk grupy mięśni, zazwyczaj zlokalizowany, wysypka rumieniowa skórna (wędrujące rumieniowe grudki i/lub bolesne plamki), histologicznie charakteryzująca się okołonaczyniowymi naciekami limfocytów i monocytów.

Powikłania

Amyloidozę wtórną występuje w ok. 25% przypadków

Badania laboratoryjne

Stwierdza się leukocytozę granulocytową i nadpłytkowość. Konieczne są badania czynności nerek i pomiar dobowy białkomoczu (nieprawidłowe wyniki mogą wskazywać na wtórną amyloidozę). Możliwe jest badanie genetyczne mutacji TNFRSF1A (TNF-receptor superfamily 1A).

Leczenie

Wykorzystuje się niesteroidowe leki przeciwzapalne i glikokortykosteroidy. W czasie ostrej fazy stosuje się duże dawki tych leków, choć nie zmniejszają one częstości ataków, a ponadto nie zapobiegają amyloidozie. Kolchicina okazała się bardzo mało skuteczna.

Największą skuteczność ma etanercept. Etanercept okazał się przydatny w zmniejszaniu intensywności i czasu trwania ataków, ale w niektórych przypadkach lek traci skuteczność, być może ze względu na powstanie przeciwciał przeciwleukowych. Natomiast infliksymab i adalimumab mogą paradoksalnie wywołać typowe ostre ataki zapalne choroby.

Leki hamujące interleukiny 1 okazały się szczególnie skuteczne w zapobieganiu atakom oraz wywoływaniu szybkiej i długotrwałej remisji choroby, jak również w zapobieganiu i nawet regresji amyloidozы.

W przypadku nieskuteczności leków zmniejszających działanie interleukiny 1 β i antagonistów TNF α stosowano antagonistę receptora dla interleukiny 6, tocylizumab, z dobrymi wynikami.

Zalecenia terapeutyczne zostały opracowane przez europejską grupę SHARE (Single Hub and Access point for paediatric Rheumatology in Europe) i ogłoszone w 2015 r.:

- w objawowym leczeniu stanów gorączkowych zaleca się stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych z glikokortykosteroidami lub bez glikokortykosteroidów; glikokortykosteroidy można stosować krótko, nie przerywając one stanu gorączkowego; skuteczność tych leków może z czasem się zmniejszać, dlatego może zająć potrzeba zwiększenia dawek
- u większości chorych skuteczne są leki zmniejszające działanie interleukiny 1 β
- etanercept jest skuteczny u części chorych, ale z czasem jego działanie może słabnąć
- jeśli stany gorączkowe występują często, wskazana jest terapia podtrzymująca lekami zmniejszającymi działanie interleukiny 1 β lub etanerceptem
- w przypadku nieskuteczności leku zmniejszającego działanie interleukiny 1 β należy zastosować inny lek z tej grupy lub etanercept, w przypadku nieskuteczności etanerceptu – lek zmniejszający działanie interleukiny 1 β
- nie zaleca się stosowania innych antagonistów TNF α .

Okresowa gorączka związana z niedoborem kinazy mewalonianowej (HIDS/MKD)

Niedobór kinazy mewalonianowej (MKD – mevalonate kinase deficiency) został opisany w 1984 r. w rodzinie emigrantów z Holandii. U członków tej rodziny stwierdzono zwiększone stężenie immunoglobulin D w surowicy, dlatego MKD początkowo nazywano okresową gorączką związaną z hiperimmunoglobulinemią D (periodic fever associated with hyperimmunoglobulinemia D), zespołem hiperimmunoglobulinemii D (hiper IgD syndrome) lub gorączką holenderską (Dutch fever). Obecnie używa się nazwy: okresowa gorączka związana z niedoborem kinazy mewalonianowej (periodic fever associated with mevalonate kinase deficiency).

Kinaza mewalonianowa bierze udział w przekształceniu mewalonianu w 5-fosfomewalonian w szlaku syntezy cholesterolu. Mechanizm powstania reakcji zapalnej wskutek zaburzeń metabolizmu nie jest znany. Sugeruje się, że niedobór izoprenoidu, który powstaje na dalszych etapach przemiany mewalonianu, a nie nadmiar mewalonianu, powoduje nadmierną aktywację interleukiny 1 β .

Przyczyną choroby są mutacje genu kodującego kinazę mewalonianu, który znajduje się na długim ramieniu chromosomu 12.

Główne objawy

Chorobę cechują nawracające napady gorączki, trwające zwykle 3-7 dni. Zwykle towarzyszą im objawy wymienione poniżej, które zaczynają się w dzieciństwie i powtarzają co 4-6 tygodni. Pomiędzy atakami objawy nie występują.

Objawy towarzyszące to: zmęczenie, złe samopoczucie, bóle głowy, napady padaczki (u dzieci), zajęcie przewodu pokarmowego (bóle brzucha, biegunka, wymioty, hepatomegalia), owrzodzenia jamy ustnej (zapalenie błony śluzowej jamy ustnej) i narządów płciowych, bolesne powiększenie węzłów chłonnych (głównie szyjnych), polimorficzna wysypka skórna, bóle lub zapalenie stawów.

Chociaż częstość ataków zmniejsza się w późnym okresie życia, u wielu chorych nadal częste są nawroty gorączek.

Rozpoznanie

W rozpoznaniu tej jednostki chorobowej wymagane jest powiązanie epizodów gorączkowych z dużym stężeniem w surowicy immunoglobuliny D i wykrycie defektu enzymatycznego kinazy mewalonianowej.

Opisano wiele przypadków niedoboru kinazy mewalonianowej, której przyczyną były różne mutacje genu, także z prawidłowym stężeniem IgD w surowicy. Znane są też przypadki pacjentów, którzy mieli gorączkę o cyklicznym przebiegu z wysokim stężeniem IgD, ale bez mutacji. Z tego względu proponuje się stosowanie terminu: niedobór kinazy mewalonianu, w przypadku pacjentów z niedoborem biochemicznym kinazy mewalonianu i starego terminu: zespół hiperimmunoglobulinemii D, w przypadku pacjentów z cykliczną gorączką i zwiększonym stężeniem immunoglobuliny D.

Badania laboratoryjne

W badaniach laboratoryjnych stwierdza się leukocytozę, zwiększone wskaźniki stanu zapalnego (OB, CRP, stężenie surowiczego amyloidu A, haptoglobiny i fibrynogenu), zwiększenie stężenia immunoglobuliny D w surowicy (>100 j.m./ml) w każdej fazie choroby, w czasie gorączki zwiększone stężenie w moczu kwasu mewalonowego.

Powikłania

Rzadko dochodzi do wtórnej amyloidozy.

Leczenie

Gorączka ustępuje po podaniu glikokortykosteroidów (jednorazowo 1 mg/kg m.c./24 h prednizonu lub ta sama dawka przez 3-5 dni). Częste ataki są wskazaniem do przewlekłego stosowania małych dawek glikokortykosteroidów.

Pojedyncze obserwacje wskazują na skuteczność leków przeciw interleukinie 1 lub antagonistów TNF α . Dobry efekt uzyskano po zastosowaniu tocylicumabu.

W 2015 r. europejska grupa SHARE ogłosiła następujące zalecenia terapeutyczne:

- niesteroidowe leki przeciwzapalne i/lub glikokortykosteroidy można podawać jako leki objawowe, należy dążyć do krótkiego stosowania małych dawek glikokortykosteroidów
- stany gorączkowe przerywają leki zmniejszające działanie interleukiny 1 β , leki te (lub etanercept) można stosować w podtrzymywaniu remisji
- w przypadku nieskuteczności tych leków można je zastąpić innym lekiem z tej samej grupy, lekiem biologicznym o innym mechanizmie działania (antagonistą TNF- α) lub tocylicumabem
- nie powinno się stosować kolchicyny i statyn, gdyż są nieskuteczne
- w ciężkich i opornych przypadkach stosuje się allogeniczny przeszczep komórek macierzystych.

Źródło: Wielka Interna

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Zgodnie z danymi z portalu Statystyki NFZ (<https://statystyki.nfz.gov.pl>)², w ramach PL B.86 „Leczenie wrodzonych zespołów autozapalnych” anakinrą było leczonych w 2020 r. 50 osób, w 2019 r. 36 osób, w 2018 r. 24 osób i w 2017 r. 13 osób.

W poniższych tabelach zamieszczono dane epidemiologiczne udostępnione przez ankietowanych przez Agencję ekspertów klinicznych.

Tabela 5. Dane epidemiologiczne wg opinii dr hab. n. med. M. Pac (Konsultant Wojewódzka w dziedzinie immunologii klinicznej)

Wskazanie	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
Okresowe zespoły zależne od kriopiryny (CAPS)				
Zespół Muckle-Wellsa (MWS)	5-10 Szacunkowe dane około 100-200*	2-4	Okolo 50% zależnie od efektów dotychczasowego leczenia	Wolska Kuśnierz 2021* Obserwacje własne

² Statystyki NFZ strona: <https://statystyki.nfz.gov.pl> (dostęp 27.05.2022 r.)

Noworodkowa zapalna choroba wieloukładowa (NOMID) / Przewlekły niemowlęcy zespół neurologiczno-skrónowy (CINCA)	2	Pojedyncze 0-2	Okolo 50% zależnie od efektów dotychczasowego leczenia	Wolska Kuśnierz 2021* Obserwacje własne
Ostra postać rodzinnego, indukowanego zimnem zespołu autoimmunologicznego (FCAS)/ rodzinna pokrzywka indukowana zimnem (FCU) – z objawami innymi niż pokrzywka wysypka skórna wywołana zimnem	0	Pojedyncze: 0-2	Okolo 30-40% zależnie od efektów dotychczasowego leczenia	Wolska Kuśnierz 2021* Obserwacje własne
Gośćka okresowa związana z defektem receptora dla czynnika martwicy nowotworów (TNF) (TRAPS)				
TRAPS	Okolo 25-28 Zgodnie z danymi szacunkowymi okolo 50-60*	Okolo 3-5	Okolo 50% zależnie od efektów dotychczasowego leczenia	Wolska Kuśnierz 2021* Obserwacje własne
Zespół hiperimmunoglobulinemii D (HIDS)/niedobór kinazy mewalonowej (MKD)				
HIDS/ MKD	5-7 Szacunkowa częstość występowania wśród dzieci i młodzieży w Europie 1.3-6.2/1 000 000. W Polsce – zgodnie z szacunki może nawet 200*.	Pojedyncze: 0-2	Okolo 30-40% zależnie od efektów dotychczasowego leczenia	Wolska Kuśnierz 2021* Obserwacje własne
Rodzinna gośćka śródziemnomorska (FMF)				
Ogółem	Okolo 10-15 Częstość w basenie Morza Śródziemnego: 1:2000 – 1:1000, w Polsce – nieznana, ale wysokie prawdopodobieństwo niedoszacowania	Pojedyncze: 0-2.	Okolo 50% zależnie od efektów dotychczasowego leczenia	Wolska Kuśnierz 2021* Obserwacje własne
Pacjenci po nieskuteczności leczenia maksymalną tolerowaną dawką kolchicyny	3	jw	Okolo 30% zależnie od efektów dotychczasowego leczenia	Wolska Kuśnierz 2021* Obserwacje własne
Pacjenci z opornością na leczenie kolchicyną (crFMF)	3	jw	30%	F.Benedetti et al. Canakinumab for the treatment of autoinflammatory recurrent fever syndromes. NEJM.2018,378;20

* Wolska Kuśnierz B., Więs k-Szewczyk E.: „Recognition and treatment of autoinflammatory diseases in Poland – where are we in 2021?” DOI:10.7365/JHPOR.2021.2.5

Tabela 6. Dane epidemiologiczne wg opinii dr hab. n. med. S. Kołtan (Konsultant Krajowa w dziedzinie immunologii klinicznej)

Wskazanie	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
Okresowe zespoły zależne od kriopiryny (CAPS)				
Zespół Muckle-Wellsa (MWS)	19 osób, w tym: 8 dzieci, 11 dorosłych	Brak danych polskich Wg orpha.net: 1 : 360 000	30 – 35%	www.orpha.net Wolska Kuśnierz 2021*
Noworodkowa zapalna choroba wieloukładowa (NOMID) / Przewlekły niemowlęcy zespół neurologiczno-skrónowy		Brak danych polskich W orpha.net nie zdefiniowano rozpowszechnienia		

stawowy (CINCA)		choroby, ale szacuje się na ok. 1 : 360 000		
Ostra postać rodzinnego, indukowanego zimnem zespołu autoimmunologicznego (FCAS)/ rodzinna pokrzywka indukowana zimnem (FCU) – z objawami innymi niż pokrzywkowa wysypka skórna wywołana zimnem		Brak danych polskich Wg orpha.net: rozpowszechnienie nieznane Rozpowszechnienie wszystkich zespołów zaliczanych do CAPS wg orpha.net: 1-5/1000000		
Gorączka okresowa związana z defektem receptora dla czynnika martwicy nowotworów (TNF) (TRAPS)				
TRAPS	24 (17 dzieci + 7 osób dorosłych)	Brak danych polskich Wg orpha.net: 1-9/1 000 000	30-35%	www.orpha.net Wolska Kuśnierz 2021*
Zespół hiperimmunoglobulinemii D (HIDS)/niedobór kinazy mewalonowej (MKD)				
HIDS/ MKD	7 dzieci	Brak danych polskich Wg orpha.net: 1 – 5/1 000 000	30-35%	www.orpha.net Wolska Kuśnierz 2021*
Rodzinna gorączka śródziemnomorska (FMF)				
Ogółem	15 osób: 11 dzieci, 4 osoby dorosłe	Brak danych polskich Wg orpha.net: 1 – 5/1 000 000	-	www.orpha.net Wolska Kuśnierz 2021*
Pacjenci po nieskuteczności leczenia maksymalną tolerowaną dawką kolchicyny	Znam tylko dane łączne: 12 osób (11 dzieci i 1 osoba dorosła)	Dane uzyskane z ośrodków leczących, opublikowane w publikacji wymienionej w ostatniej kolumnie	30-35%	Wolska Kuśnierz 2021*
Pacjenci z opornością na leczenie kolchicyną (crFMF)	3 osoby dorosłe są leczone kolchicyną			

* Wolska Kuśnierz B., Więś k-Szewczyk E.: „Recognition and treatment of autoinflammatory diseases in Poland – where are we in 2021?” DOI:10.7365/JHPOR.2021.2.5

Ponadto zdaniem dr hab. n. med. S. Kołtan „**większość chorych w Polsce jest niezdiagnozowana** (szacuje się, że rozpoznano 20-30% chorych), dodatkowo brak polskiego rejestru wrodzonych błędów odporności, w tym zespołów autozapalnych nie pozwala na identyfikację wszystkich rozpoznanych pacjentów; z tych powodów przewidywanie nowych zachorowań jest trudne – należy liczyć się z większą skutecznością diagnostyczną w związku z większym dostępem do nowoczesnych metod genetycznych; przewidywaną liczbę pacjentów można szacować na podstawie danych o rozpowszechnieniu chorób wg orpha.net. Dane epidemiologiczne dotyczące zdiagnozowanych pacjentów uzyskano z ośrodków leczących oraz z publikacji Wolska Kuśnierz B., Więśk-Szewczyk E.: „Recognition and treatment of autoinflammatory diseases in Poland – where are we in 2021? DOI:10.7365/JHPOR.2021.2.5)”.

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Reumatologiczne (PTR) - <https://reumatologia.ptr.net.pl>
- Guidelines International Network (GIN) - <https://g-i-n.net/>
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) – www.nice.org.uk
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) – www.sign.ac.uk
- American College of Rheumatology (ACR) - <https://www.rheumatology.org>
- Canadian Rheumatology Association (CRA) - <https://rheum.ca>
- European League Against Rheumatism (EULAR) – www.eular.org
- American Academy of Allergy, Asthma & Immunology (AAAAI) - <https://www.aaaai.org>

- American College of Allergy, Asthma & Immunology (ACAAI) - <https://college.acaa.org>
- Orphanet – www.orpha.net
- Pubmed - www.pubmed.gov

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 08.06.2022 r. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Uwzględniono wytyczne towarzystw medycznych / grup badawczych i konsensusy ekspertów.

Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje	
	CAPS, TRAPS, HIDS / MKD	
PRO-KIND 2020 (Niemcy)	<p>CAPS</p> <ul style="list-style-type: none"> • U pacjentów z istotną klinicznie aktywnością choroby, rekomendowane są inhibitory IL-1 (tj. anakinra lub kanakinumab) dla wszystkich typów CAPS, niezależnie od wieku pacjenta (LoE – 1B; S – A); • U pacjentów z istotną klinicznie aktywnością choroby, aby zapobiec uszkodzeniu organów, należy jak najszybciej wdrożyć długoterminowe stosowanie inhibitorów IL-1 (LoE – 2B; S – B); • Brak jest dowodów na skuteczność leków z grupy DMARDs czy innych terapii biologicznych innych niż IL-1 (LoE – 2B; S – B); • Jako leczenie objawowe, można zastosować krótkoterminowo NLPZ lub kortykosteroidy w skojarzeniu z inhibitorami IL-1 (LoE – 2B; S – B); • Jako leczenie wspomagające można zastosować fizjoterapię, aparaty słuchowe czy szyny (LoE – 5; S – D) <p>TRAPS</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zastosowanie NLPZ może łagodzić objawy podczas ataku (LoE – 2B; S – B); • Krótkoterminowe zastosowanie GKS z/bez NLPZ może być skuteczne w łagodzeniu ataków (LoE – 2B; S – B); • Inhibitory IL-1 są rekomendowane u pacjentów z TRAPS w wieku ≥ 2 lat (LoE – 1B; S – A); • Hamowanie TNF-α za pomocą etanerceptu (stosowanie poza wskazaniami) może być skuteczne u niektórych pacjentów z TRAPS; efekt ten może się zmniejszać z upływem czasu (LoE – 2B; S – B); • U pacjentów z częstymi zaostrzeniami TRAPS oraz u pacjentów z częściowo kontrolowanym, łagodnie aktywnym zapaleniem pomiędzy zaostrzeniami zaleca się leczenie podtrzymujące inhibitorami IL-1 lub etanerceptem w celu ograniczenia ekspozycji na kortykosteroidy (LoE – 1B-3; S - A-C); • U pacjentów z TRAPS, jeśli leczenie pierwszym inhibitorem IL-1 w odpowiedniej dawce jest nieskuteczne lub nie jest tolerowane, należy rozważyć zmianę na inh bitor TNF-α - etanercept lub inny inhibitor IL-1. Podobnie, jeśli etanercept jest nieskuteczny lub nie jest tolerowany, należy rozważyć zmianę na inhibitor IL-1 (LoE – 2B; S – B); • Mimo że w wybranych przypadkach odnotowano korzystny efekt, nie zaleca się stosowania terapii TRAPS z użyciem przeciwciała monoklonalnego anti-TNF-α, ponieważ może ona prowadzić do paradoksalnych reakcji hiperzapalnych. Dotyczy to infliksymabu, a w mniejszej liczbie przypadków, także adalimumabu (LoE – 4; S – C); <p>HIDS/MKD</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zastosowanie NLPZ może łagodzić objawy podczas ataku (LoE – 2B; S – B); • Krótkoterminowe zastosowanie GKS z/bez NLPZ może być skuteczne w łagodzeniu ataków (LoE – 2B; S – B); • Kolchycyna i talidomid nie są skuteczne w MKD/HIDS; ich stosowanie nie jest zalecane (LoE – 4; S – C); • Krótkotrwała inhibicja IL-1 może być skuteczna w kontrolowaniu ataków w MKD/HIDS i powinna być rozważana w celu zminimalizowania działań niepożądanych steroidów (LoE – 2B; S – C); • W przypadku częstych ataków i/lub subklinicznego stanu zapalnego pomiędzy atakami zaleca się leczenie podtrzymujące inhibitorami IL-1 lub inhibitorami TNF-α za pomocą etanerceptu, co może ograniczyć ekspozycję na kortykosteroidy. Inhibitory IL-1 są zalecane u pacjentów z MKD/HIDS w wieku ≥ 2 lat (LoE – 1B-3; S – A-B); • U pacjentów z MKD/HIDS, jeśli leczenie pierwszym inhibitorem IL-1 w odpowiedniej dawce jest nieskuteczne lub nie jest tolerowane, należy rozważyć zmianę na inny inhibitor IL-1 lub inny lek biologiczny (w tym inhibitor TNF-α lub IL-6). Jeśli inhibicja TNF-α jest nieskuteczna lub nie jest tolerowana, należy rozważyć zmianę na inny lek biologiczny (w tym lek hamujący IL-1 lub IL-6) (LoE – 4; S – C); 	
	<p><i>Poziom dowodów:</i> 1A = przeglądy systematyczne badań RCT 1B = pojedyncze RCT 2A = przeglądy systematyczne badań kohortowych 2B = pojedyncze badania kohortowe 3B = pojedyncze badania kliniczno-kontrolne 4 = Serie przypadków 5 = Opinie ekspertów</p>	<p><i>Siła rekomendacji:</i> A = spójne badania z 1. poziomu B = spójne badania z 2. lub 3. poziomu lub ekstrapolacje z badań z 1. poziomu C = badania z 4. poziomu lub ekstrapolacje z badań z 2. lub 3. poziomu D = dowody z 5. poziomu lub niespójne/niekonkluzywne badania z dowolnego poziomu</p>
SHARE 2015 (Europa)	<p>CAPS</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stosowanie IL-1 jest wskazane w całym spektrum CAPS, w każdym wieku (LoE - 1B–2A*; S - A–B) • Aby zapobiec uszkodzeniu narządów, długotrwałe hamowanie IL-1 powinno być rozpoczęte jak najwcześniej u pacjentów z aktywną chorobą (LoE - 2B; S - B) • Nie ma dowodów na skuteczność DMARDs lub terapii biologicznej innej niż blokada IL-1 w CAPS (LoE - 4; S - D); • W objawowej terapii wspomagającej można stosować krótkie kursy NLPZ i kortykosteroidów (LoE - 3; S - C), ale nie powinny one być stosowane w podstawowej terapii podtrzymującej (LoE - 4; S - D); • U pacjentów z CAPS zaleca się stosowanie odpowiedniej terapii wspomagającej (np. fizjoterapii, sprzętu ortopedycznego, aparatów słuchowych) (LoE - 4; S - D). 	

	<p>TRAPS</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leki z grupy NLPZ mogą łagodzić objawy podczas ataków (LoE - 3; S - D); • Krótkotrwałe stosowanie GKS, z lub bez NLPZ, są skuteczne w przerywaniu napadów zapalnych (LoE - 3; S - C); • Korzystne działanie kortykosteroidów może się zmniejszać z upływem czasu, dlatego dla uzyskania adekwatnej odpowiedzi konieczne jest stosowanie coraz większych dawek (LoE - 3; S - C); • Blokada IL-1 jest korzystna u większości pacjentów z TRAPS (LoE – 2B; S - B); • Etanercept może być skuteczny u niektórych pacjentów, ale jego działanie może z czasem słabnąć (LoE – 2B; S - C); • W przypadku częstych napadów i/lub subklinicznego zapalenia pomiędzy napadami zaleca się leczenie podtrzymujące za pomocą blokady IL-1 lub etanerceptu, które może ograniczyć ekspozycję na kortykosteroidy (LoE – 2B-3; S - C); • Jeśli jeden z leków blokujących IL-1 w odpowiedniej dawce jest nieskuteczny lub nie jest tolerowany, należy rozważyć zmianę na etanercept lub inny lek blokujący IL-1. Podobnie, jeśli etanercept jest nieskuteczny lub nie jest tolerowany, należy rozważyć zmianę na lek blokujący IL-1 (LoE – 4; S - D); • Choć w kilku przypadkach odnotowano korzystny efekt, nie zaleca się stosowania przeciwciał monoklonalnych anty-TNF ze względu na możliwe szkodliwe działanie (LoE – 3; S - C). <p>HIDS/MKD</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leki z grupy NLPZ mogą łagodzić objawy podczas ataków (LoE - 3; S - C); • Krótkotrwałe stosowanie GKS, z lub bez NLPZ, są skuteczne w przerywaniu napadów zapalnych (LoE - 3; S - C); • Kolchicina i statyny nie są skuteczne, dlatego nie są zalecane (LoE - 3; S - C); • Krótkotrwała blokada IL-1 może być skuteczna w przerywaniu ataków zapalnych i należy ją rozważyć w celu ograniczenia lub zapobieżenia wystąpieniu działań niepożądanych steroidów (LoE – 2B; S - C); • W przypadku częstych ataków i/lub subklinicznego zapalenia pomiędzy atakami zaleca się podtrzymujące leczenie blokadą IL-1 lub etanerceptem, które może ograniczyć ekspozycję na kortykosteroidy (LoE – 2B-3; S - C); • Jeśli jeden lek blokujący IL-1 w odpowiedniej dawce jest nieskuteczny lub nie jest tolerowany, należy rozważyć zmianę na inny lek blokujący IL-1 lub inny lek biologiczny (w tym blokadę TNF-α lub blokadę IL-6). Podobnie, jeśli blokada TNF-α jest nieskuteczna lub nie jest tolerowana, należy rozważyć zmianę na inny lek biologiczny (w tym lek blokujący IL-1 lub IL-6) (LoE – 4; S - D); • W wybranych przypadkach z ciężką, oporną na leczenie chorobą i niską jakością życia zaleca się skierowanie do specjalistycznego ośrodka w celu rozważenia allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (LoE – 3; S - D). 	
	<p><u>Poziom dowodów:</u> 1B = badanie RCT 2A = badanie kontrolowane bez randomizacji 2B = badanie quasi-eksperymentalne 3 = badanie opisowe 4 = opinia eksperta</p>	<p><u>Siła rekomendacji:</u> A = na podstawie dowodów z 1. poziomu B = na podstawie dowodów z 2. poziomu lub ekstrapolacji z dowodów z 1. poziomu C = na podstawie dowodów z 3. poziomu lub ekstrapolacji z dowodów z 1. lub 2. poziomu D = na podstawie dowodów z 4. poziomu lub ekstrapolacji z dowodów z 3. lub 4. poziomu</p>
FMF		
<p>EULAR 2016 (Europa)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjentów spełniających wymagania, którzy nie reagują na maksymalną tolerowaną dawkę kolchicyny można uznać za pacjentów niereagujących na leczenie lub opornych na leczenie; u tych pacjentów wskazane jest alternatywne leczenie biologiczne (w wytycznych wymienia się kanakinumab, anakinrę i riloncept [ten ostatni aktualnie wycofany z obrotu w UE]) (LoE - 2b, GoR – B). • Inhibitory TNF (talidomid, adalimumab, etanercept, infliksimab) były również stosowane u pacjentów opornych na kolchicynę, zwłaszcza z zajęciem stawów, a w badaniach obserwacyjnych odnotowano dobre odpowiedzi. • Niektórzy specjaliści stosują terapię biologiczną tylko tymczasowo, chociaż to podejście nie zostało formalnie zbadane. Zaleca się, aby kolchicynę podawać jednocześnie z alternatywnymi terapiami biologicznymi, ponieważ może ona zmniejszyć ryzyko amyloidozy pomimo utrzymywania się ataków. • W amyloidozie AA należy zintensyfikować leczenie FMF stosując maksymalną tolerowaną dawkę kolchicyny i dodatek w razie potrzeby leków biologicznych (LoE - 2b, GoR – C). <p><u>Poziom dowodów:</u> 1a = przeglądy systematyczne (homogeniczność badań) badań RCT 1b = pojedyncze RCT (z wąskim przedziałem ufności) 1c = „wszystkie albo żaden” - dotyczy sytuacji, gdy wszyscy pacjenci zmarli, zanim lek stał się dostępny, ale niektórzy z nich przeżyli dzięki niemu; lub gdy niektórzy pacjenci zmarli, zanim lek stał się dostępny, ale żaden z nich nie zmarł dzięki niemu. 2a = przeglądy systematyczne (homogeniczność badań) badań kohortowych 2b = pojedyncze badanie kohortowe (w tym RCT niskiej jakości; np. <80% obserwacji) 2c = badania "wynikowe"; badania ekologiczne 3a = przeglądy systematyczne (homogeniczność badań) badań kliniczno-kontrolnych 3b = pojedyncze badania kliniczno-kontrolne 4 = Serie przypadków (oraz niskiej jakości badania kohortowe i kliniczno-kontrolne) 5 = Opinia eksperta bez wyraźnej oceny krytycznej lub oparta na fizjologii, badaniach laboratoryjnych lub "pierwszych zasadach".</p>	<p><u>Siła rekomendacji:</u> A = spójne badania z 1. poziomu B = spójne badania z 2. lub 3. poziomu lub ekstrapolacje z badań z 1. poziomu C = badania z 4. poziomu lub ekstrapolacje z badań z 2. lub 3. poziomu D = dowody z 5. poziomu lub niespójne/niekonkluzywne badania z dowolnego poziomu</p>

GKJR-DGRh 2019	<ul style="list-style-type: none"> W przypadku niewystarczającej skuteczności i/lub nietolerancji kolchicyny, należy rozważyć leczenie antagonistami IL-1 (kanakinumab lub anakinra). Aktualne leczenie kolchicyną powinno być kontynuowane zgodnie z aktualnym stanem wiedzy (Poziom dowodów 2, poziom zaleceń B) Jeśli chodzi o zróżnicowanie wskazań między dwoma obecnie dostępnymi inhibitorami IL-1 - anakinrą i kanakinumabem - oprócz skuteczności należy wziąć pod uwagę częstość wstrzyknięć i nasilenie miejscowych reakcji po wstrzyknięciu. Ponadto należy wziąć pod uwagę efektywność kosztową, czyli także cenę leku oraz status zatwierdzenia (poziom dowodów 3, poziom zaleceń B). W podstawowym wyborze strategii można również uwzględnić możliwość stosowania terapii na żądanie (Poza rejestracją) oraz możliwość zmniejszenia dawki leków biologicznych (poziom dowodów 5, poziom zaleceń 0). W przypadku utrzymującego się zapalenia stawów u pacjentów z FMF należy rozważyć dodatkowe podawanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), miejscowych glikokortykoidów i metotreksatu* oraz inhibitorów TNF, w zależności od aktywności choroby. <p>*Zastosowane zalecenie EULAR (poziom dowodów zaleceń EULAR 2b, poziom zaleceń C).</p> <ul style="list-style-type: none"> W przypadku przedłużającej się gorączkowej mialgii związanej z FMF, należy tymczasowo dodać prednizolon. Zalecenie to jest zgodne z zaleceniami EULAR (poziom dowodów zaleceń EULAR 2b, poziom zaleceń C). 	
	<p><u>Poziom dowodów:</u></p> <p>1a = przeglądy systematyczne (homogeniczność badań) badań RCT</p> <p>1b = pojedyncze RCT (z wąskim przedziałem ufności)</p> <p>1c = „wszystkie albo żaden” - dotyczy sytuacji, gdy wszyscy pacjenci zmarli, zanim lek stał się dostępny, ale niektórzy z nich przeżyli dzięki niemu; lub gdy niektórzy pacjenci zmarli, zanim lek stał się dostępny, ale żaden z nich nie zmarł dzięki niemu.</p> <p>2a = przeglądy systematyczne (homogeniczność badań) badań kohortowych</p> <p>2b = pojedyncze badanie kohortowe (w tym RCT niskiej jakości; np. <80% obserwacji)</p> <p>2c = badania "wynikowe"; badania ekologiczne</p> <p>3a = przeglądy systematyczne (homogeniczność badań) badań kliniczno-kontrolnych</p> <p>3b = pojedyncze badania kliniczno-kontrolne</p> <p>4 = Serie przypadków (oraz niskiej jakości badania kohortowe i kliniczno-kontrolne)</p> <p>5 = Opinia eksperta bez wyraźnej oceny krytycznej lub oparta na fizjologii, badaniach laboratoryjnych lub "pierwszych zasadach".</p>	<p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <p>A = spójne badania z 1. poziomu</p> <p>B = spójne badania z 2. lub 3. poziomu lub ekstrapolacje z badań z 1. poziomu</p> <p>C = badania z 4. poziomu lub ekstrapolacje z badań z 2. lub 3. poziomu</p> <p>D = dowody z 5. poziomu lub niespójne/niekonkluzywne badania z dowolnego poziomu</p>

GKJR - niemieckie towarzystwo reumatologii pediatricznej (niem. *Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie*); DGRh – niemieckie towarzystwo reumatologii (niem. *Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie*); SHARE – centrum dostępu do informacji dla reumatologii pediatricznej w Europie (ang. *Single Hub and Access point for paediatric Rheumatology in Europe*).

*opis w tekście pod tabelą

W leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (CAPS), europejskie wytyczne SHARE 2015 rekomendują stosowanie inhibitorów IL-1 (inna siła rekomendacji dla obu substancji), tj. kanakinumabu (siła rekomendacji: A, na podstawie badania RCT) lub anakinry (siła rekomendacji: A, na podstawie badania nRCT), również niemieckie wytyczne PRO-KIND 2020 zalecają stosowaniu obu ww. inhibitorów IL-1.

W leczeniu gorączki okresowej związanej z defektem receptora dla czynnika martwicy nowotworów (TRAPS) europejskie wytyczne SHARE 2015 wskazują, że blokada IL-1 jest korzystna u większości pacjentów z TRAPS, również niemieckie wytyczne PRO-KIND 2020 rekomendują zastosowanie inhibitorów IL-1.

W leczeniu zespołu hiperimmunoglobulinemii D (HIDS, inna nazwa: niedobór kinazy mewalonowej - MKD) europejskie wytyczne SHARE 2015 zalecają krótkotrwałą blokadę IL-1 mającą na celu przerywanie ataków zapalnych. Również niemieckie wytyczne PRO-KIND 2020 zalecają takie postępowanie.

W wytycznych SHARE 2015 i PRO-KIND 2020, obok inhibitorów IL-1 wymienia się również etanercept, jednak nie ma on rejestracji w ocenianych wskazaniach.

W leczeniu rodzinnej gorączki śródziemnomorskiej po nieskuteczności leczenia maksymalną tolerowaną dawką kolchicyny (crFMF), zarówno europejskie wytyczne EULAR z 2016 r. jak i niemieckie wytyczne GKJR-DGRh 2019 rekomendują zastosowanie kanakinumabu lub anakinry.

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 4 ekspertów klinicznych. Otrzymano 2 odpowiedzi, które przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	dr hab. n. med. Sylwia Kołtan Konsultant Krajowa w dziedzinie immunologii klinicznej				
Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących		Technologia najtańsza	Technologia najskuteczniejsza	Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne
	Aktualnie	W przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii			
Okresowe zespoły zależne od kriopiryny (CAPS)					
anakinra	100%	65-70%	-	x	Jedyna dostępna
Gorączka okresowa związana z defektem receptora dla czynnika martwicy nowotworów (TNF) (TRAPS)					
anakinra	100%	65-70%	-	x	Jedyna dostępna
Zespół hiperimmunoglobulinemii D (HIDS)/niedobór kinazy mewalonowej (MKD)					
anakinra	100%	65-70%	-	x	Jedyna dostępna
HCT - u pojedynczych pacjentów o bardzo ciężkim fenotypie MKD	-	-	-	x	W Polsce przeprowadzono HCT u dwójki chorych
Rodzenna gorączka śródziemnomorska (FMF)					
kolchicyna	20%	20%	x	-	Wylczenie z danych polskich – na 15 chorych u 3 dorosłych stosowana skutecznie kolchicyna
anakinra	80%	45-50%	-	x	
Ekspert	dr hab. n. med. Małgorzata Pac Konsultant Wojewódzki w dziedzinie immunologii klinicznej				
Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących		Technologia najtańsza	Technologia najskuteczniejsza	Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne
	Aktualnie	W przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii			
Okresowe zespoły zależne od kriopiryny (CAPS)					
anakinra	100%	50-70%	-	x	W chwili obecnej jest to jedyna dostępna opcja terapeutyczna, finansowana z budżetu państwa. Może być nieskuteczna lub z ograniczoną skutecznością u niektórych chorych
Gorączka okresowa związana z defektem receptora dla czynnika martwicy nowotworów (TNF) (TRAPS)					
anakinra	100%	50%	-	x	W chwili obecnej jest to jedyna dostępna opcja terapeutyczna, finansowana z budżetu państwa. Może być nieskuteczna lub z ograniczoną skutecznością u niektórych chorych
Zespół hiperimmunoglobulinemii D (HIDS)/niedobór kinazy mewalonowej (MKD)					

Ekspert	dr hab. n. med. Sylwia Kołtan Konsultant Krajowa w dziedzinie immunologii klinicznej				
	anakinra	100% z wyłączeniem pacjentów po HSCT	40-60%	-	x
Przeszczerpienie macierzystych komórek krwiotwórczych (HSCT) – u 2 pacjentów z MVK	-	-	-	x	Procedura zastosowana po nieskutecznym leczeniu anakinra u 1 pacjenta; u 2 pacjenta – przed dostępnością i refundacją anakinra w ramach programu lekowego
Rodzinna gorączka śródziemnomorska (FMF)					
kolchicyna	50%	0-10%	x	-	Nie jest skuteczna u wszystkich chorych
anakinra	50%	20-30%	-	x	W chwili obecnej jest to jedyna dostępna opcja terapeutyczna, finansowana z budżetu państwa

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (DZ. URZ. Min. Zdr. 2022.41), obecnie finansowana ze środków publicznych w Polsce jest:

- anakinra w ramach programu lekowego „B.86. Leczenie wrodzonych zespołów autozapalnych (ICD-10 E85, R50.9, D89.8, D89.9)”.

Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 9. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDS [zł]
Grupa limitowa: 1153.0, Anakinra Substancja czynna: Anakinrum							
Kineret, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/0,67 ml	7 amp.-strz. po 0,67 ml	07350031442090	859,46	902,43	902,43	bezpłatny	0
Kineret, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/0,67 ml	7 amp.-strz. po 0,67 ml z podziałką	07350031443271	859,46	902,43	902,43	bezpłatny	0

W leczeniu wrodzonych zespołów autozapalnych stosuje się również leczenie objawowe polegające na podawaniu m.in. leków z grupy GKS czy NLPZ.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 10. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<p>ANA w schemacie dawkowania zgodnym z ChPL.</p> <p>W przypadku podawania ANA poza wskazaniami rejestracyjnymi (TRAPS, HIDS/MKD) schemat dawkowania zgodny z praktyką kliniczną.</p> <p>W zespole FMF, anakinra może być podawana w skojarzeniu z kolchicyną.</p>	<p>Wnioskodawca nie przedstawił wprost argumentów uzasadniających wybór anakinry jako komparatora, jednak z treści APD można wywnioskować, że podstawą do takiego wyboru jest obecność anakinry w aktualnym programie lekowym dotyczącym rozpatrywanych wskazań</p>	<p>Wybór zasadny, wybrana terapia jest finansowana ze środków publicznych w Polsce w ramach PL B.86, jak również stanowi standardowe postępowanie opisywane w wytycznych klinicznych.</p> <p>Wnioskowany lek jak i komparator należą do tej samej grupy substancji, tj. inhibitorów IL-1</p> <p>Ankietowani przez Agencję eksperci kliniczni również wskazali anakinrę jako technologie opcjonalne.</p> <p>Podmiot odpowiedzialny spełnił wymogi art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwsze ustawy o refundacji oraz w § 4 ust. 3 pkt 1 rozporządzenia MZ ws. minimalnych wymagań.</p> <p>Wybór komparatora w poszczególnych analizach załączonych do wniosku jest spójny.</p>

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii z wykorzystaniem leku Ilaris (substancja czynna kanakinumab, KAN) stosowanego w leczeniu dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z następującymi autozapalnymi zespołami gorączek nawrotowych:

- okresowe zespoły zależne od kriopiryny (CAPS, ang. *Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes*), w tym:
 - zespół Muckle-Wellsa (MWS ang. *Muckle-Wells Syndrome*),
 - noworodkowa zapalna choroba wieloukładowa (NOMID, ang. *Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease*) / przewlekły niemowlęcy zespół neurologiczno-skróno-stawowy (CINCA, ang. *Chronic Infantile Neurological, Cutaneous, Articular Syndrome*),
 - ostra postać rodzinnego, indukowanego zimnem zespołu autoimmunologicznego (FCAS, ang. *Familial Cold Autoinflammatory Syndrome*) / rodzinna pokrzywka indukowana zimnem (FCU, ang. *Familial Cold Urticaria*) z objawami innymi niż pokrzywka wysypka skórna wywołana zimnem,
- gorączka okresowa związana z defektem receptora dla czynnika martwicy nowotworów (TRAPS, ang. *Tumour Necrosis Factor Receptor Associated Periodic Syndrome*)
- zespół hiperimmunoglobulinemii D (HIDS, ang. *Hyperimmunoglobulinemia D Syndrome*) / niedobór kinazy mewalonowej (MKD, ang. *Mevalonate Kinase Deficiency*)
- rodzinna gorączka śródziemnomorska po nieskuteczności leczenia maksymalną tolerowaną dawką kolchicyny (crFMF, ang. *colchicine resistant Familial Mediterranean Fever*).

W tabeli poniżej przedstawiono kryteria kwalifikacji badań pierwotnych i wtórnych do analizy klinicznej wnioskodawcy oraz kryteria ich wykluczenia.

Tabela 11. Kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli, młodzież i dzieci w wieku 2 lat i starszych z następującymi autozapalnymi zespołami gorączek nawrotowych: <ul style="list-style-type: none"> • CAPS: <ul style="list-style-type: none"> ○ MWS, ○ NOMID/CINCA, ○ FCAS/FCU, • TRAPS, • HIDS/MKD, • crFMF – dopuszczono też populację mieszaną crFMF i FMF pow kłanym amyloidozą AA, jeśli w badaniu określono, że pacjenci stosowali maksymalne dawki kolchicyny. 	Inne jednostki chorobowe	W zakresie FCAS/FCU nie wskazano, czy populacja została ograniczona do zgodnej z zarejestrowanym wskazaniem (tj. do ostrej postaci FCAS/FCU z objawami innymi niż pokrzywka indukowana zimnem)
Interwencja	Kanakinumab w schemacie dawkowania zgodnym z ChPL. <u>W zespole FMF KAN stosowany również w skojarzeniu z kolchicyną</u> Uwzględniano również badania, w których stosowano dawkowanie inne niż sugerowane w zapisach ChPL*	Badania, w których nie opisano schematu dawkowania.	-
Komparatory	Anakinra (ANA) w schemacie dawkowania zgodnym z ChPL (dotyczy zespołów CAPS i FMF). W przypadku podawania ANA poza wskazaniami rejestracyjnymi (TRAPS, HIDS/MKD) schemat dawkowania zgodny z praktyką kliniczną. <u>W zespole FMF ANA stosowana również w skojarzeniu</u>	Badania, w których nie opisano schematu dawkowania	-

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	z kolchicyną		
Punkty końcowe	<p>Skuteczność:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Odpowiedź na leczenie • Zaostrzenia/nawrót choroby • Ocena aktywności (nasilenia) choroby (wynik ogólny) • Powiększenia odległe / zmiany narządowe (w tym: rozwój amyloidozy, utrata słuchu, utrata wzroku, zmiany w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN)) • Ogólna ocena lekarza, pacjenta/opiekuna (PGA, PPGA) • Zmiana stężenia markerów zapalnych (CRP i SAA) • Jakość życia <p>Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • AE ogółem (w tym ciężkie, związane z leczeniem, prowadzące do przerwania terapii) • Wybrane szczegółowe AE: <ul style="list-style-type: none"> ○ Infekcje ○ Objawy bólowe - ból głowy, bóle brzucha, ból stawów ○ Reakcje w miejscu podania ○ Nowotwory złośliwe ○ Zgon ○ Reakcje nadwrażliwości, reakcje autoimmunologiczne ○ Rozwój przeciwciał przeciw KAN lub ANA ○ Zmniejszenie nerkowego klirensu kreatyniny ○ Białkomocz ○ Leukopenia ○ Neutropenia ○ Zwiększenie stężenia cholesterolu 	Badania oceniające inne niż wymienione punkty końcowe	-
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> • Badania RCT – niezależnie od uwzględnionego komparatora i liczby pacjentów • Nierandomizowane badania eksperymentalne – niezależnie od uwzględnionego komparatora (również badania jednoramienne) i liczby pacjentów, • Badania obserwacyjne (typu RWD) uwzględniające ≥10 pacjentów, oraz <ul style="list-style-type: none"> ○ w <u>analizie skuteczności</u>: badania, w których oceniano zarówno KAN, jak i ANA, w tym również badania, w których pacjenci stosowali KAN i ANA w sposób sekwencyjny, pod warunkiem, że wyniki zostały przedstawione osobno. ○ w <u>analizie bezpieczeństwa</u>: badania jednoramienne oraz badania, w których oceniano zarówno KAN, jak i ANA <p>Przeglądy systematyczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo KAN</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Opisy pojedynczych przypadków oraz w przypadku badań RWD, prace uwzględniające <10 pacjentów; • Badania RWD przedstawiające wyniki wyłącznie dla analizowanej interwencji lub komparatora (dotyczy wyłącznie analizy skuteczności) • badania RWD, w których wyniki dla ANA i KAN zostały przedstawione w sposób skumulowany, bez możliwości oceny skuteczności i/lub bezpieczeństwa osobno dla KAN i ANA 	-
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> • Badania opublikowane w postaci publikacji pełnotekstowej • Badania opublikowane w języku polskim lub angielskim 	-	Przy tak szerokim włączeniu badań zasadnym wydaje się włączenie wyników przedstawionych w ramach abstraktów konferencyjnych, które dotyczą m.in. wyników z badań RCT lub dużych badań jednoramiennych
<p>*Kryterium rozszerzono w trakcie analizy pełnych tekstów, gdyż zaobserwowano dużą indywidualizację dawek w badaniach RWD. W przypadku badań oceniających skuteczność podania KAN na żądanie (tj. wyłącznie w przypadku zaostrzeń) prace takie włączano wyłącznie do oceny skuteczności, jeśli podano informację nt. skuteczności pierwszej dawki.</p> <p>Skróty: ANA – anakinry, KAN – kanakinumab, PGA – ocena ogólna objawów dokonana przez lekarza (ang. <i>physician global assessment</i>), ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego, RWD – dane pochodzące z rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. <i>real-world data</i>), CRP – białko C-reaktywne, SSA – surowiczy amyloid A</p>			

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w MEDLINE (PubMed), EMBASE, CENTRAL (Cochrane Library).

Pierwotne wyszukiwania przeprowadzono 05.03.2021 r. Wyszukiwanie aktualizujące w dniu 25.10.2021 r.

Sprawdzono również doniesienia w źródłach innych niż bazy informacji medycznej – rejestry badań klinicznych, przeszukano również piśmiennictwo zawarte w zidentyfikowanych pierwotnych doniesieniach naukowych w celu odnalezienia literatury odpowiadającej założeniom analizy.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo dla ocenianej interwencji i komparatora w zakresie wykorzystanych haseł oraz sposobu ich łączenia za pomocą operatorów logicznych.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach MEDLINE (via PubMed), EMBASE (via Ovid) oraz CENTRAL (Cochrane Library) z zastosowaniem haseł dotyczących ocenianej technologii oraz docelowej populacji. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 17.05.2022 r.

W wyniku wyszukiwań własnych, poza badaniami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę, analitycy Agencji odnaleźli badanie:

- *Vinit C. i in. Real-Life Indications of Interleukin-1 Blocking Agents in Hereditary Recurrent Fevers: Data from the JIR cohort and a Literature Review. Front Immunol, 2021, Vol. 12: 744780, Published online 2021 Nov 11. DOI: 10.3389/fimmu.2021.744780.* – opublikowane przed złożeniem wniosku.

Wnioskodawca nie włączył publikacji do przeglądu systematycznego wskazując stosowne uzasadnienie decyzji.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono:

- 3 badania RCT opisane w 17 publikacjach – w tym 2 badania dla KAN oraz 1 badanie dla ANA;
- 11 badań nRCT opisanych w 27 publikacjach – w tym 9 badań dla KAN oraz 2 badania dla ANA;
- 45 badań RWD opisanych w 47 publikacjach – w tym 22 badania oceniające skuteczność i bezpieczeństwo KAN i ANA, oraz 23 badania uwzględnione w analizie bezpieczeństwa (16 badań dla KAN, 7 badań dla ANA);

Dodatkowo wnioskodawca włączył do analizy 14 przeglądów systematycznych, a także wyniki pochodzące z 2 rejestrów (EUROFEVER oraz β -CONFIDENT).

Informacje dotyczące włączonych badań przedstawiono w rozdziale 3 oraz Aneksie A AKL Wnioskodawcy.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Szczegółowa charakterystyka wszystkich publikacji uwzględnionych w analizie klinicznej znajduje się w rozdziale 4. i Aneksie C (badania pierwotne) oraz 7. (badania wtórne) AKL wnioskodawcy. Poniżej przedstawiono skróconą charakterystykę głównych publikacji wykorzystanych w procesie analitycznym.

Tabela 12. Skrócona charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
REMITTER (Lachmann 2009, Koné-Paut 2011, EMA 2009, FDA 2009, EU-CTR 2006-005455-15 NCT00465985) Źródło finansowania: Novartis	Typ badania Wieloośrodkowe (11), częściowo randomizowane (część 2.), podwójnie zaślepione badanie kontrolowane placebo + faza przedłużona w formule otwartej Interwencja Kanakinumab (KAN) podawany w dawce 150 mg s.c. q8w lub 2 mg/kg m.c. q8w u pacjentów o m.c. ≤ 40 kg Komparator: placebo	Kryteria włączenia: <ul style="list-style-type: none"> • wiek 4-75 lat; • masa ciała ≥ 15 do < 100 kg; • zdiagnozowany CAPS związany z mutacją NLRP3 wymagający leczenia; • pacjenci przyjmujący wcześniej ANA, KAN lub riloncept zostali włączeni do badania w przypadku, gdy terapia ta została przerwana i nastąpiło zaostrzenie choroby. Część 2 badania: <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci, którzy uzyskali całkowitą odpowiedź na leczenie w części 1 badania. Część 3 badania: <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci, którzy ukończyli część 2 badania, bądź u których w trakcie części 2 nastąpiło zaostrzenie choroby. 	Pierwszorzędowy: <ul style="list-style-type: none"> • odsetek pacjentów, u których wystąpiło zaostrzenie choroby w części 2. badania Pozostałe: <ul style="list-style-type: none"> • Odsetek pacjentów z całkowitą odpowiedzią na leczenie w części 1. badania, • wartości markerów zapalnych, • ogólna ocena

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>Hipoteza: <i>superiority</i></p> <p>Leczenie wspomagające Pacjenci mogli przyjmować paracetamol, NLPZ, kortykosteroidy oraz antybiotyki (cefalosporynę lub amoksyliny)</p> <p>Okres obserwacji 04.2007 - 10.2008 r. Leczenie: łącznie 48 tyg., w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Część 1: 8 tyg. • Część 2: 24 tyg.^a • Część 3: przynajmniej 16 tyg.^b <p>Liczba pacjentów Łącznie: 35, w tym w części 2 badania: KAN - 15 PLC - 16</p>	<p>Kryteria wykluczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci przyjmujący: <ul style="list-style-type: none"> ○ GKS w dawce ≥ 20 mg/dobę lub $>0,4$ mg/kg m.c w ciągu tygodnia przed rozpoczęciem badania; ○ Kolchicynę, dapson lub mykofenolan mofetylu w ciągu 3 tyg. przed rozpoczęciem badania; ○ Etanercept, leflunomid, talidomid lub cyklosporynę w ciągu 4 tyg. przed rozpoczęciem badania; ○ Adalimumab lub immunoglobulinę iv w ciągu 8 tyg. przed rozpoczęciem badania; ○ Infl ksymab, 6-merkaptopurynę, azatioprynę, cyklofosfamid lub chlorambucyl przez 12 tyg. przed rozpoczęciem badania; • Pacjenci z; <ul style="list-style-type: none"> ○ HIV/AIDS; ○ Inną istotną klinicznie chorobą aktualnie bądź w wywiadzie; ○ Nawracającymi infekcjami lub przyjęcie żywej szczepionki w ciągu 3 miesięcy przed rozpoczęciem badania; ○ Nieprawidłowościami w wyniku badania elektrokardiograficznego. 	<p>terapii przez lekarza i pacjenta,</p> <ul style="list-style-type: none"> • jakość życia, • profil bezpieczeństwa
<p>CLUSTER (De Benedetti 2018, Koné-Paut 2018, Ozen 2020, Simon 2016, Jeyaratnam 2021, Lachmann 2021, FDA 2016, EMA 2016 NCT02059291)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Novartis Pharmaceuticals</p>	<p>Typ badania Wieloośrodkowe (65), randomizowane (faza 2), podwójnie zaślepione badanie z grupą równoległą, kontrolowane placebo + faza przedłużona w formule otwartej</p> <p>Interwencja Część 2.: Kanakinumab (KAN) podawany w dawce 150 mg s.c. q4w lub 2 mg/kg m.c. q4w u pacjentów o m.c. ≤ 40 kg Część 3.: KAN podawany w dawce 150 mg q8w Część 4.: KAN w dawce dostosowanej (od 150 mg q8w do 300 mg q4w w zależności od zapotrzebowania)</p> <p>Komparator: placebo</p> <p>Hipoteza: <i>superiority</i></p> <p>Leczenie wspomagające Większość pacjentów z crFMF przyjmowało dodatkowo kolchicynę. Dopuszczono również możliwość stosowania GKS i NLPZ</p> <p>Okres obserwacji Między 27.06.2014 a 4.07.2017 r. Leczenie: łącznie 112 tyg., w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Część 1.: 12 tyg. (skrining, nieliczony do czasu obserwacji) • Część 2.: 16 tyg.^a • Część 3.: 24 tyg. • Część 4.: 72 tyg. <p>Liczba pacjentów crFMF – 63, w tym:</p>	<p>Kryteria włączenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wiek ≥ 2 lata w dniu skriningu,^c <p>TRAPS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zdiagnozowany zespół TRAPS, bez aktywnego zaostrzenia podczas skriningu; • Mutacja genu TNFRSF1A; • Choroba przewlekła lub nawrotowa (nawrót definiowany jako >6 epizodów gorączki na rok) – w przypadku pacjentów leczonych lekami biologicznymi kryterium to dotyczy 12 miesięcy przed rozpoczęciem jakiegokolwiek terapii lekiem biologicznym. <p>HIDS/MKD:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zdiagnozowany zespół HIDS/MKD, bez aktywnego zaostrzenia podczas skriningu; • Genetyczne lub enzymatyczne rozpoznanie HIDS/MKD; • Udokumentowane ≥ 3 gorączkowe zaostrzenia choroby w ciągu 6 miesięcy (w okresie, kiedy pacjent nie przyjmował leczenia profilaktycznego) – w przypadku pacjentów leczonych lekami biologicznymi kryterium to dotyczy 12 miesięcy przed rozpoczęciem jakiegokolwiek terapii lekiem biologicznym. <p>crFMF:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zdiagnozowany typ 1 FMF zgodnie z kryteriami Tel Hashomer, bez aktywnego zaostrzenia podczas skriningu; • Obecność co najmniej jednej mutacji MEFV w eksonie 10; • Co najmniej 1 epizod gorączki miesięcznie pomimo stosowania standardowej dawki kolchicyny lub udokumentowana nietolerancja kolchicyny – w przypadku pacjentów leczonych lekami biologicznymi kryterium to dotyczy 12 miesięcy przed rozpoczęciem jakiegokolwiek terapii lekiem biologicznym. <p>Wszyscy pacjenci w momencie randomizacji powinni mieć aktywne zaostrzenie choroby (PGA≥ 2) oraz CRP >10 mg/l. Dodatkowo pacjenci z crFMF w chwili randomizacji musieli mieć ostre zaostrzenie choroby w opinii badacza objawiające się gorączką i zapaleniem błon surowiczych trwające 12-72 godz.</p> <p>Kryteria wykluczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci przyjmujący: <ul style="list-style-type: none"> ○ GKS (ekwiwalent prednizonu $>0,2$ mg/kg/dzień lub więcej niż 15 mg/dzień dla dzieci powyżej 60 kg) w ciągu tygodnia przed rozpoczęciem badania; ○ ANA, tofacytynib oraz rytuksymab w ciągu 24h przed 	<p>Pierwszorzędowy</p> <ul style="list-style-type: none"> • Odsetek pacjentów, u których wystąpiła całkowita odpowiedź na leczenie zdefiniowana jako ustąpienie wyjściowej choroby w 15. dniu badania i brak nowych objawów do 16 tyg. <p>Pozostałe</p> <ul style="list-style-type: none"> • Odsetek pacjentów z: <ul style="list-style-type: none"> ○ PGA<2, ○ poziomem CRP≤ 10 mg/l, ○ poziomem SAA≤ 10 mg/l, • liczba pacjentów bez wznowienia choroby między 16. a 40. tyg. obserwacji • aktywność choroby w skali AIDAI, PPGA, • jakość życia, • profil bezpieczeństwa

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>KAN –31 PLC – 32 <u>HIDS/MKD</u> – 72, w tym: KAN – 37, PLC – 35 <u>TRAPS</u> – 46, w tym: KAN – 22, PLC – 24</p>	<p>rozpoczęciem badania;</p> <ul style="list-style-type: none"> o KAN w ciągu 3 mies. przed rozpoczęciem badania; o Rilonacept, infliksymab, talidomid, cyklosporynę oraz dostawowe, okołostawowe lub domięśniowe GKS w ciągu 4 tyg. przed rozpoczęciem badania o Tocilizumab, adalumamb, golimumab oraz cetrolizumab w ciągu 6 tyg. przed rozpoczęciem badania; o Abatacept w ciągu 7 tyg. przed rozpoczęciem badania; o Etanercept w ciągu 2 tyg. przed rozpoczęciem badania; o Leflunomid oraz dożylnie immunoglobuliny w ciągu 8 tyg. przed rozpoczęciem badania; o 6-merkaptopurynę, azatioprynę, cyklofosfamid lub chlorambucyl w ciągu 12 tyg. przed rozpoczęciem badania; o wszelkie inne leki w trakcie badań klinicznych w ciągu 30 dni (lub 3 miesięcy w przypadku przeciwciał monoklonalnych) lub 3 okresy półtrwania przed wizytą początkową, w zależności od tego, który z tych okresów jest dłuższy. <ul style="list-style-type: none"> • Udokumentowana nadwrażliwość na oceniany lek lub leki z podobnej klasy chemicznej, lub na którąkolwiek z substancji pomocniczych; • Zdiagnozowane nieprawidłowości w badaniu EKG (takie jak: klinicznie istotne arytmie sercowe, zespół rodzinnego wydłużenia odcinka QT lub Torsade de Pointes w wywiadzie rodzinnym); • Stosowanie terapii wydłużającej odcinek QT, chyba że terapia zostanie przerwana na czas trwania badania • Nowotwór złośliwy w wywiadzie (poza rakiem podstawonokórkowym skóry lub szyjki macicy in situ); • Inne istotne klinicznie choroby; • Wszystkie stany lub poważne problemy zdrowotne, które w opinii badacza obniżają odporność pacjenta; • Aktywna lub przetrwała gruźlica lub występowanie czynników ryzyka wystąpienia gruźlicy; • Przyjęcie żywej szczepionki w ciągu 3 mies. przed rozpoczęciem badania, podczas badania oraz do 3 mies. od otrzymania ostatniej dawki leczenia. 	
<p>Ben-Zvi 2017 (NCT01705756) <u>Źródło finansowania</u> Swedish Orphan Biovitrum AB (Sobi)</p>	<p>Typ badania Jednoośrodkowe (Izrael) randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kontrolowane placebo. Interwencja Anakinra (ANA) podawana w dawce 150 mg s.c./dzień Komparator: placebo Hipoteza: <i>superiority</i> Leczenie wspomagające W trakcie badania pacjenci nadal otrzymywali leki, które przyjmowali przed badaniem, zwłaszcza kolchicynę. Leki przeciwbólowe stosowane przed rekrutacją były dozwolone w razie potrzeby, ale ich stosowanie było monitorowane Okres obserwacji 01.2013-08.2014 Leczenie: 4 miesiące. Liczba pacjentów Łącznie: 25, w tym ANA - 12</p>	<p>Kryteria włączenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wiek 18–65 lat; • FMF zdiagnozowana zgodnie z kryteriami Tel Hashomer; • ≥2 mutacje MEFV; • ≥1 atak miesięcznie, z objawami w którymkolwiek z 4 miejsc (brzuch, klatka piersiowa, stawy, skóra), pomimo przyjmowania maksymalnej (tolerowanej) dawki kolchicyny (≥2 to ≤3 mg/dzień); <p>Pacjenci, którzy nie tolerowali terapii kolchicyną w dawce 2-3 mg/dzień mogli zostać włączeni do badania, jeśli przyjmowali kolchicynę w dawce co najmniej 1,5 mg/dzień.</p> <p>Kryteria wykluczenia</p> <p>Pacjenci, u których:</p> <ul style="list-style-type: none"> • występowały schorzenia, które przypuszczalnie mogą ulec pogorszeniu przez ANA (czynna infekcja, szczepienie żywą szczepionką w ciągu ≤3 mies., ciąża lub nowotwór złośliwy aktualnie lub w wywiadzie); • występują okoliczności, które mogą wpływać na przestrzeganie protokołu leczenia (nadużywanie a alkoholu lub substancji odurzających, warunki społeczne i psychologiczne utrudniające przestrzeganie zaleceń); • stosuje się leki mogące wpływać na aktywność FMF (leki biologiczne, przeciwreumatyczne leki modyfikujące przebieg choroby, steroidy ogólnoustrojowe, wcześniejsze stosowanie blokerów IL-1); • występują choroby mogące wpływać na metabolizm ANA (przewlekła niewydolność nerek z klirensiem kreatyniny 	<p>Pierwszorzędowe</p> <ul style="list-style-type: none"> • Całkowita liczba ataków w okresie trwania badania oraz odsetek pacjentów ze średnio <1 atakiem FMF miesięcznie <p>Pozostałe</p> <ul style="list-style-type: none"> • Liczba ataków z podziałem na obszar FMF, • poziom reagentów ostrej fazy, • zażywanie środków przeciwbólowych, • jakość życia, • profil bezpieczeństwa, • odpowiedź na leczenie wg skali FMF50

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	PLC - 13	<30 ml/min); <ul style="list-style-type: none"> inne schorzenia, które mogą wpływać na interpretację aktywności FMF (szeroka gama chorób autoimmunologicznych i innych chorób autozapalnych, cukrzyca, choroby żołądkowo-jelitowe, czynna choroba niedokrwienowa układu krążenia, zastoinowa niewydolność serca, astma, POChP oraz inne choroby, które w ocenie badacza spełniają to kryterium). 	
<p>^a Pacjenci, u których nastąpiło zaostrzenie choroby rozpoczęli 3 część badania w momencie wystąpienia zaostrzenia</p> <p>^b Pacjenci przyjmowali KAN co 8 tyg., przez okres co najmniej 16 tyg. do osiągnięcia pełnego okresu obserwacji badania wynoszącego 48 tyg.</p> <p>^c W ramach aktualizacji protokołu badania do leczenia włączano również pacjentów w wieku od 4 tyg. do 2 lat, jednak populacja ta była objęta osobną analizą (vide protokół badania dołączony do publikacji De Benedetti 2018)</p> <p>Skróty: q8w – co 8 tygodni, q4w – co 4 tygodnie, s.c. – podskórnym, GKS – glikokortykosteroidy, NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne, CRP – białko C-reaktywne, SAA - surowiczy amyloid A, PGA – ocena ogólna objawów dokonana przez lekarza (ang. <i>physician global assessment</i>), AIDAI – Auto-Inflammatory Diseases Activity Index, PPGA – ocena ogólna objawów dokonana przez pacjenta (lub rodzica) (ang. <i>Patient/Parent Global Assessment</i>), KAN – kanakinumab, PLC - placebo</p>			

Opis wybranych punktów końcowych

Do oceny aktywności choroby u pacjentów leczonych kanakinumabem zastosowano formularz ogólnej oceny objawów dokonywany przez lekarza (PGA, ang. *physician global assessment*), 5-cio stopniową skalę (0-brak, 1-minimalne, 2-lekkie, 3-umiarkowane, 4-ciężkie) uwzględniającą gorączkę oraz objawy charakterystyczne dla poszczególnych rozpoznań, tj.:

- CAPS – pokrzywka, bóle stawów, bóle mięśni, bóle głowy, migrena, zapalenie spojówek, zmęczenie, złe samopoczucie, inne potencjalnie związane lub nie z CAPS;
- HIDS/MKD – limfadenopatia, bóle brzucha, owrzodzenia aftowe;
- TRAPS – wysypka na skórze, bóle mięśniowo-szkieletowe, bóle brzucha, objawy związane ze wzrokiem;
- crFMF – bóle brzucha, bóle w klatce piersiowej, bóle stawów, wysypka na skórze.

W badaniu REMITTER (publ. główna Lachmann 2009):

- odpowiedź całkowita - brak lub minimalna aktywność choroby w ocenie PGA, brak lub minimalna pokrzywka oraz wartości CRP i SSA w normie (tj. <10 mg/l),
- nawrót - wartości CRP i SSA >30 mg/l oraz wynik oceny PGA określono jako powyżej minimalnego lub minimalny wraz z oceną pokrzywki przekraczającą minimalną.

W badaniu CLUSTER (publ. główna De Benedetti 2018):

- odpowiedź całkowita - aktywność choroby w ocenie PGA <2, CRP w normie (tj. <10 mg/l) lub obniżenie wartości o $\geq 70\%$ względem wartości bazowej oraz brak kolejnych zaostrzeń.
- nawrót (zaostrzenie, ang. *flare-up, flare*) – ocena PGA ≥ 2 oraz CRP ≥ 30 mg/l.;
- skala AIDAI - wskaźnik aktywności choroby autozapalnej, jest sumą 12 składowych, w tym: gorączka, $\geq 38^{\circ}\text{C}$, ból brzucha; nudności/wymioty, biegunka; bóle głowy; ból w klatce piersiowej; bolesne węzły; bóle stawów lub bóle mięśni; obrzęk stawów; objawy oczne; wysypka skórna; przyjmowane leki przeciwbólowe.

Wszystkie pozycje oceniane są w skali dwupunktowej (tak = 1, nie = 0). Chorobę nieaktywną definiuje się jako wynik AIDAI <9.

W badaniu Ben-Zvi 2017 (anakinra):

- napad – gorączka $\geq 38^{\circ}\text{C}$ trwająca od 6 godzin do 7 dni połączona z bólem w jamie brzusznej (podobnym do zapalenia otrzewnej), klatce piersiowej (podobnym do zapalenia opłucnej), stawów lub skóry (zbliżony do występującego w przebiegu różycy [ang. *erysipeloid rash*])
- jako norma CRP wskazano <5 mg/l;
- ocena w zmodyfikowanej skali FMF50 – na potrzeby badania określono, iż poprawa następowała w przypadku spełnienia 3 spośród 4 następujących kryteriów:
 - $\geq 50\%$ obniżenie częstości występowania wszelkich napadów;
 - $\geq 50\%$ redukcja częstości napadów zajmujących stawy;
 - $\geq 50\%$ obniżenie poziomów SAA lub CRR lub normalizacja wymienionych markerów chorobowych;

- o $\geq 50\%$ wzrost wartości jakości życia (QoL, ang. *quality of life*) (substytut PPGA [ogólnej oceny objawów dokonywanej przez pacjenta]).

Opis pozostałych punktów końcowych przedstawiono w Aneksie E do AKL wnioskodawcy.

Charakterystyka populacji włączonych do analizy

W poniższych tabelach przedstawiono charakterystykę populacji w badaniach RCT włączonych do analizy.

Tabela 13. Charakterystyka populacji z badania REMITTER (Lachmann 2009)

Wyszczególnienie	Faza 1. badania (N=35)	Faza 2. badania	
		Kanakinumab (N=15)	Placebo (N=16)
Wiek w latach, średnia (SD) [zakres]	34,0 (14,9) [9-74]	34,3 (14,4) [9-58]	33,4 (16,1) [14-74]
Grupy wiekowe, n (%)			
• 4-16	4 (11)	2 (13)	2 (12)
• 17-40	17 (49)	6 (40)	9 (56)
• 41-75	14 (40)	7 (47)	5 (31)
Liczba kobiet, n (%)	25 (71)	14 (93)	7 (44)
Populacja biała, n (%)	33 (94)	15 (100)	14 (88)
Typ mutacji NLRP3, n (%)			
• R260W	18 (51)	10 (67)	8 (50)
• T348M	7 (20)	3 (20)	2 (12)
• D303N	3 (9)	1 (7)	1 (6)
• E311K	2 (6)	0	2 (12)
• inne*	5 (14)	1 (7)	3 (19)
Wcześniejsze leczenie:			
• kanakinumabem	9 (26)	4 (27)	3 (19)
• anakinrą	17 (49)	5 (33)	8 (50)

* inne mutacje: M662T, A439V, D305N, T436N, T436I

Wszyscy pacjenci mieli rozpoznanie zespołu Muckle-Wellsa z wyjątkiem dwóch, u których dodatkowo stwierdzono zespół NOMID

Tabela 14. Charakterystyka populacji z badania CLUSTER (De Benedetti 2018, Gattorno 2017)

Wyszczególnienie	crFMF (N=63)		MKD (N=72)		TRAPS (N=46)		TRAPS (Gattorno 2017)* (N=20)
	KAN (N=31)	PLC (N=32)	KAN (N=37)	PLC (N=35)	KAN (N=22)	PLC (N=24)	
Wiek w latach, średnia (SD)	22.5 (15.0)	21.8 (13.4)	13.0 (8.5)	13.9 (11.6)	21.0 (19.2)	23.6 (18.3)	34,6 (18,4)
Grupy wiekowe, n (%)							
• 2-12	9 (29)	4 (12)	18 (49)	19 (54)	9 (41)	8 (33)	<18: 6 (30)
• 12-18	5 (16)	11 (34)	10 (27)	7 (20)	5 (23)	5 (21)	>18: 14 (70)
• 18+	17 (55)	17 (53)	9 (24)	9 (26)	8 (36)	11 (46)	
Liczba kobiet, n (%)	14 (45)	15 (47)	24 (65)	19 (54)	10 (45)	13 (54)	7 (35)
Czas trwania choroby w latach, średnia (SD)	17.1 (11.2)	15.1 (8.7)	11.6 (6.1)	12.8 (11.5)	14.9 (16.3)	12.4 (14.1)	4.6 (3.57)
Liczba epizodów/rok przed badaniem, średnia (SD)	27.9 (30.3)	20.5 (13.2)	15.0 (6.2)	14.0 (7.2)	9.2 (4.7)	10.9 (7.5)	9.9 (2.32)
Wcześniejsze leczenie biologiczne, n (%)	7 (23)	8 (25)	9 (24)	4 (11)	8 (36)	8 (33)	**
Równoległe stosowanie kolchicyny, n(%)	29 (94)	26 (81)	Nd.	Nd.	Nd.	Nd.	Nd.
Ocena PGA, n (%)							
• 0-1	0	0	0	0	0	0	0
• 2	3 (10)	6 (19)	10 (27)	7 (20)	9 (41)	11 (46)	13 (65)
• 3	17 (55)	19 (59)	22 (59)	21 (60)	11 (50)	11 (46)	6 (30)
• 4	11 (35)	7 (22)	5 (14)	7 (20)	2 (9)	2 (8)	1 (5)
Stężenie markerów – mg/litr, średnia (SD):							***
• CRP	164 (135)	118 (113)	163 (142)	182 (154)	183 (195)	133 (128)	125 (6–564)
• SAA	1 685 (2 570)	865 (1 018)	3 191 (3 173)	2 960 (2 677)	2 074 (2 734)	2 558 (3 880)	198 (16-2 270)

* 18 pacjentów z badania Gattorno 2017 zostało włączonych do fazy 3 części open-label badania CLUSTER. Ze względu na brak charakterystyki dla tej części populacji oraz niedużym odchyleniem podano populację zgodnie z publikacją Gattorno 2017

** w publikacji wyszczególniono pojedyncze substancje: anakinra n=13 (65%), etanercept n=6 (30%), dodatkowo kortykosteroidy n=10 (50%) oraz NLPZ n=3 (15%)
 *** podano medianę oraz zakres wartości
 Nd. – nie dotyczy

Tabela 15. Charakterystyka populacji z badania Ben-Zvi 2017

Wyszczególnienie	Anakinra (N=12)	Placebo (N=11)
Wiek w latach, średnia (SD)	38,4 (10)	36,1 (12,4)
Liczba kobiet, n (%)	7 (58)	7 (54)
Dawka kolchicyny, mg/dzień, średnia (SD)	2.2 (0.8)	2,1 (0,5)
Liczba napadów przed badaniem, n (SD)/1 pacjent:		
• w ciągu miesiąca	4.6 (4.3)	5 (2.5)
• w przeliczeniu na rok*	55,2 (51,6)	60 (30)
Terapie równoległe inne niż kolchicyna, n (%)	11 (92)	12 (92)
Liczba pacjentów obecnością homozygotycznej mutacji M694V, n (%)**	10 (83)	9 (70)
Stężenie markerów – mg/litr, średnia (SD):		
• CRP	23.3 (38.2) dla n=12	43.5 (54.2)
• SAA	104.1 (186) dla n=11	218.5 (368.2)

* oszacowania własne Agencji dla celów poglądowych w porównaniu z badaniem CLUSTER
 ** dla porównania – w badaniu CLUSTER homozygotę M694V obserwowano u 43 z 63 (68,3%) pacjentów.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca dokonał oceny jakości badań włączonych do przeglądu za pomocą narzędzia oceny ryzyka błędów systematycznych Cochrane Collaboration Risk of Bias 2 (Sterne 2019) w przypadku badań RCT, natomiast w przypadku przeglądów systematycznych zastosowano skalę AMSTAR 2 (ang. *A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews*) (Shea 2017). Badania jednoramienne oceniono w skali NICE.

Zweryfikowane przez analityków Agencji wyniki oceny wnioskodawcy przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 16. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla wybranych badań pierwotnych według Cochrane Collaboration RoB 2 tool (opracowanie własne na podstawie AKL wnioskodawcy, ocena odnosi się do fazy głównej badań)

Badanie	Proces randomizacji	Odstępstwa od przypisanych interwencji	Kompletność danych	Pomiar punktu końcowego	Selektywne raportowanie	Ocena łączna
REMITTER	niejasne ^a	niskie	niskie	niskie	niejasne ^b	niejasne
CLUSTER	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
Ben-Zvi 2017*	niskie	niskie	niejasne ^c	niskie	niejasne ^b	niejasne

^a brak informacji na temat randomizacji, stwierdzono istotne różnice w odsetku kobiet uczestniczących w badaniu, jednakże różnice te mogą wynikać z niskiej liczby pacjentów włączonych do badania

^b brak dostępu do protokołu badania

^c stwierdzono dużą utratę pacjentów z badania w ramieniu placebo, wyniki dostosowano do czasu uczestnictwa pacjentów w badaniu

* W przeglądzie Wu 2018 w przypadku zastosowania starej skali Risk of Bias (z 7 domenami) nie stwierdzono istotnych ryzyk związanych z wymienionym badaniem (kompletność danych – przedstawiono analizę ITT, podano szczegółowe powody utraty z badania; selektywne raportowanie – przedstawiono wszystkie wyniki określone w publikacji).

Ogólna ocena ryzyka błędu systematycznego badań randomizowanych włączonych do analizy została określona na niskie oraz niejasne (co najmniej 1 kategoria ryzyka określona jako niejasne, brak wysokie).

Tabela 17. Ocena jakości badań wtórnych zgodnie ze skalą AMSTAR 2

Przeгляд systematyczny	Delaleu 2021	Hentgen 2020	Jeyaratnam 2020	Kacar 2020	Kuemmerle-Deschner 2020a	Kuemmerle-Deschner 2020b	Menon 2018
Ocena ogólna badania	krytycznie niska*	krytycznie niska	krytycznie niska	krytycznie niska	niska	krytycznie niska	krytycznie niska
Przeгляд systematyczny	Wu 2018	Haviv 2016	van der Hilst 2016	Ozgun 2013	Soriano 2013	Ter Haar 2013	Kostjukovits 2015

Ogólna ocena badania	wysoka	krytycznie niska*	krytycznie niska*	krytycznie niska*	krytycznie niska*	krytycznie niska*	krytycznie niska*
<p>Jakość badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> wysoka – brak lub 1 niekrytyczna wada, przegląd systematyczny dostarcza dokładnej i szerokiej wiedzy w zakresie wyników dostępnych badań, które odpowiadają na postawioną tezę, średnia – więcej niż 1 niekrytyczna wada jednak bez wad krytycznych. Przegląd może stanowić dokładne podsumowanie wyników uwzględnionych w analizie. Mnogość niekrytycznych wad może powodować przejście do niskiej oceny przeglądu; niska – jedna wada krytyczna z niekrytycznymi słabościami lub bez nich, przegląd ma krytyczną wadę i może nie dostarczać dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań dotyczących danego problemu; krytycznie niska – więcej niż jedna wada krytyczna z niekrytycznymi słabościami lub bez nich, przegląd zawiera więcej niż jedną wadę krytyczną i nie zapewnia dokładnego i wyczerpującego podsumowania badań <p>Krytyczne domeny AMSTAR 2: Protokół zarejestrowany przed rozpoczęciem przeglądu; adekwatność wyszukiwania literatury; uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań; ryzyko błędu poszczególnych badań włączonych do przeglądu; adekwatność metod meta-analitycznych; uwzględnienie ryzyka błędu podczas interpretacji wyników przeglądu; ocena obecności i prawdopodobnego wpływu błędów publikacji.</p>							

W przypadku wyników oceny jakości przeglądów systematycznych włączonych do analizy oceniono, iż jakość wszystkich publikacji, zgodnie z narzędziem AMSTAR 2 jest krytycznie niska z wyjątkiem publikacji Wu 2018 (przegląd Cochrane – ocena wysoka) oraz Kuemmerle-Deschner 2020a (ocena niska).

Tabela 18. Ocena wiarygodności badań jednoramiennych w skali NICE.

Badanie	Brogan 2019	Imgawa 2013	Kuemmerle-Deschner 2011	Kuemmerle-Deschner 2011a	Sibley 2015	Gül 2015	Brik 2014	Gattorno 2017	Arostegui 2018	Golbach-Mansky 2006	Ross 2008
Ocena	7	7	8	8	6	6	7	7	7	7	4

Ogólna ocena wiarygodności badań jednoramiennych włączonych do analizy jest wysoka, najczęściej punkty odbierano w domenie ósmej, tj. nie przeprowadzono analizy podgrup (6 badań), pierwszej, tj. badania były jednośrodkowe (4 badania), a także w domenie szóstej, tj. nie wskazywano o konsekwentności rekrutacji (3 publikacje).

Ocenę wiarygodności badań RWD przedstawiono w Aneksie D.3. do AKL wnioskodawcy

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- W części badań wyniki zostały przedstawione wyłącznie w formie opisowej lub graficznej, co utrudnia ich interpretację i zestawienie z wynikami pozostałych badań.
- W większości badań pacjenci oprócz terapii KAN lub ANA byli leczeni również NLPZ lub GKS (jako leczenie wspomagające), niemniej terapie te były stosowane również przed rozpoczęciem leczenia biologicznego. Można zatem założyć, że wspomniane leki nie wpływają na obserwowany efekt terapeutyczny zastosowanego leczenia inhibitorami IL-1.
- Niewielkie liczebności grup pacjentów uwzględnionych w niektórych badaniach włączonych do analizy, co jednak wynika z ultrazadkiego charakteru analizowanych zespołów chorobowych.
- Ograniczone dowody naukowe dla ANA w populacji pacjentów z TRAPS i HIDS/MKD. Dostępne dane pochodzą wyłącznie z badań typu RWD (ANA w tych zespołach nie posiada wskazań rejestracyjnych).
- W części badań dotyczących zarówno terapii KAN, jak i ANA dozwolone były odstępstwa od schematu dawkowania uwzględnionego w ChPL. Z jednej strony pokazuje to zindywidualizowane podejście do schematu dawkowania tych leków w rzeczywistej praktyce klinicznej, z drugiej zaś utrudnia wnioskowania na temat skuteczności i bezpieczeństwa w przedmiotowych schematach.
- W wielu badaniach dopuszczano sekwencyjne stosowanie leków tj., KAN po ANA lub na odwrót. Należy zwrócić uwagę, że zapisy projektu programu lekowego nie wykluczają takiej możliwości, można zatem twierdzić, że w praktyce pacjenci w Polsce również będą przechodzili z jednej terapii na drugą, co w długoterminowej (dożywotniej) terapii jest w zasadzie nieuniknione.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

Nie stwierdzono dodatkowych ograniczeń związanych z jakością badań ponad ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy (str. 166 AKL wnioskodawcy):

- Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących KAN i ANA, jednocześnie na podstawie zidentyfikowanych badań nie było możliwe przeprowadzenie porównania pośredniego obu leków z określeniem istotności statystycznej obserwowanych różnic.
- Brak możliwości przeprowadzenia kumulacji wyników odnalezionych badań dla KAN i ANA m.in. ze względu na różne definicje punktów końcowych, różny sposób raportowania wyników poszczególnych badań (mediana, średnia, wartości końcowe, zmiany względem baseline, itd.), jak również różne okresy obserwacji w poszczególnych badaniach.
- Niektóre badania obejmują populację chorych leczonych w tych samych ośrodkach, niewykluczone, że niektóre wyniki dla części pacjentów zostały uwzględnione w kilku badaniach.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Do analizy klinicznej włączono publikacje, które są prezentacjami konferencyjnymi przykładowo:
 - Arostegui JI, Anton J, Calvo-Penedes I, Robles A, Speziale A, Joubert Y, Junge G, Yagüe J. Long-term Efficacy and Safety of Canakinumab in Active Hyperimmunoglobulinemia D with Periodic Fever Syndrome. Selection of Abstracts From NCE 2016; styczeń 2018; Section on Advances in Therapeutics and Technology Program, 270–270.
 - Koné-Paut I, Lachmann H, Kuemmerle-Deschner J, Hachulla E, Cartwright R, Hoyer J, Quartier P. Canakinumab (ILARIS) improves health-related quality of life (HRQoL) in patients with cryopyrin-associated periodic fever syndrome (CAPS): Results of a phase III, open-label study in a large cohort of CAPS patients. 2010; 62:1425.

Zgodnie z PICO wnioskodawcy, publikacje takie powinny zostać odrzucone na etapie przeglądu systematycznego.

- W nawiązaniu do powyższego należy wskazać, iż do analizy włączono bardzo dużą liczbę publikacji, w tym publikacje dotyczące rzeczywistej praktyki klinicznej (RWD, ang. *real world data*), natomiast z oceny wyłączono, na poziomie przeglądu systematycznego, abstrakty konferencyjne lub inne doniesienia niebędące publikacją pełnotekstową, dotyczące badań wysokiej jakości (tj. RCT). Część wyników, w szczególności dotyczących jakości życia pacjentów (często raportowanych w ten sposób), mogła zostać pominięta.
- Tylko część pacjentów z badania CLUSTER ([NCT02059291](#)), u której stosowano kanakinumab w fazie 3., została wcześniej zrandomizowana. Część populacji została włączona z badania open-label [NCT01242813](#) (Gattorno 2017). Grupa pacjentów została uwzględniona w ocenie bezpieczeństwa (De Benedetti 2018, str. 4). Nie jest znany wpływ tej dodatkowej grupy na wyniki przedstawione w badaniu, choć były to osoby istotnie starsze względem pacjentów z badania CLUSTER ($p=0,0293$ w teście chi-kwadrat dla porównania grup stosujących kanakinumab z rozpoznaniem TRAPS, wiek >18 lat dla analizowanej populacji w badaniu CLUSTER miało 36% pacjentów, natomiast w badaniu Gattorno 2017 – 70%), czas trwania choroby był również zdecydowanie dłuższy w badaniu CLUSTER ($p<0,01$ w teście t-Studenta, średnia [SD] 14,9 [16,3] lat vs 4,6 [3,57] lat).
- W ramach przeprowadzonej ilościowej syntezy danych (porównanie pośrednie metodą Buchera) w subpopulacji crFMF dla jednego punktu końcowego – odpowiedzi na leczenie – na podstawie danych klinicznych pochodzących z badań RCT: CLUSTER oraz Ben-Zvi 2017 przyjęto błędne oszacowania dla PK dot. anakinry, co skutkowało przedstawieniem niewłaściwego oszacowania. Nie przeprowadzono syntezy ilościowej dla pozostałych PK.
- W przypadku części punktów końcowych stwierdzono nieprawidłowości w ocenie istotności statystycznej.
- Nie odnaleziono wyników długoterminowych z badania CLUSTER dla populacji chorych z zespołem TRAPS

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

W ramach niniejszej analizy przedstawiono, zweryfikowane przez analityków Agencji, wyniki badań RCT dotyczące analizowanej populacji pacjentów – porównanie bezpośrednie kanakinumabu (KAN) z placebo (PLC) w populacji chorych z CAPS, MDK/HIDS, TRAPS i crFMF. oraz porównanie bezpośrednie anakinry (ANA) i PLC w populacji crFMF. Przedstawiono również porównanie uzyskanych wyników dla populacji crFMF dla KAN oraz ANA w zakresie odpowiedzi na leczenie. Istotne statystycznie różnice wyróżniono pogrubieniem.

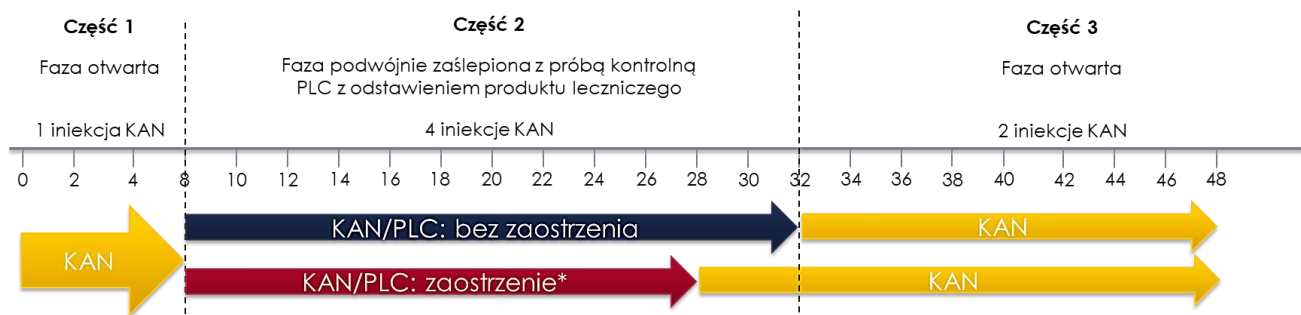
Wyniki badań eksperymentalnych nierandomizowanych (bez aktywnego komparatora) oraz badań RWD przedstawiono w rozdziałach 5.2 oraz 5.3 AKL wnioskodawcy.

CAPS

Porównanie bezpośrednie KAN vs PLC (badanie REMITTER)

Celem badania REMITTER (Lachmann 2009) było porównanie skuteczności terapii kanakinumabem z placebo w populacji z okresowymi zespołami zależnymi od kriopiryny (CAPS, ang. *Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes*) w porównaniu z placebo. Pacjenci równolegle mogli stosować paracetamol, kortykosteroidy, niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) oraz antybiotyki (cefalosporynę lub amoksycylinę).

Pacjenci w pierwszej, trwającej 8 tyg., części badania otrzymywali pojedynczą dawkę leku, następnie – w przypadku uzyskania odpowiedzi na leczenie - przeprowadzano randomizację do trwającej 24 tyg. fazy drugiej (faza główna, populacja ITT). Po zakończeniu fazy 2 pacjenci przechodzili do niezaślepionej fazy 3, w której leczeni byli kanakinumabem przez co najmniej 16 tyg. Schemat badania przedstawiono na rysunku poniżej.



Rysunek 1. Schemat badania REMITTER. (AKL wnioskodawcy, str. 33)

*Pacjenci, w przypadku zaostrożenia choroby, mogli wcześniej przejść do fazy otwartej badania.

Ocena skuteczności

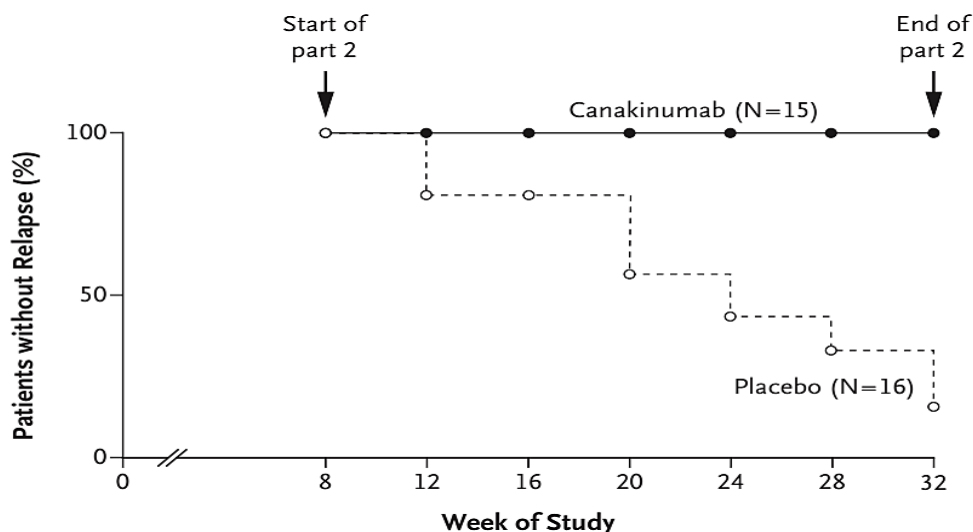
W części pierwszej badania odpowiedź na pojedynczą dawkę leku stwierdzono u 97% (34/35) pacjentów. Utrzymanie całkowitej odpowiedzi na leczenie obserwowano po 8, 15 oraz 29 dniach odpowiednio u 71%, 23% oraz 3% pacjentów. Trzech pacjentów z odpowiedzią w tej fazie wycofało się z badania.

Punkty końcowe dotyczące fazy głównej badania przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 19. Zestawienie wyników dla punktów końcowych ocenianych w badaniu REMITTER

Wyszczególnienie	KAN (N=15)	PLC (N=16)	RR/OR/MD [95%CI]	Wartość p
Zaostrożenie choroby, n (%)	0 (0)	13 (81)	RR=0,04 [0,003; 0,61]	<0,001
Nasilenie objawów choroby (PGA) w ocenie lekarza, n (%)				<0,001 dla analizy podgrup
Brak*	8 (53)	0	Peto OR=14,82 [3,04; 72,19] ^a	0,001 ^a
Minimalne*	7 (47)	4 (25)	OR=2,63 [0,57; 12,00] ^a	0,21 ^a
Łagodne*	0 (0)	8 (50)	Peto OR=0,08 [0,02; 0,39] ^a	0,002 ^a
Umiarkowane*	0 (0)	4 (25)	Peto OR=0,12 [0,01; 0,92] ^a	0,041 ^a
Ciężkie	0 (0)	0	-	-
0-1 – oszacowanie wnioskodawcy	15 (100)	4 (25)	RR=3,66 [1,65; 8,12]	?

0-1 – oszacowanie Agencji	15 (100)	4 (25)	RR=4,00 [1,71; 9,35]	0,001 ^a
Nasilenie objawów choroby (PGA) w ocenie pacjenta, n (%)				0,28 dla analizy podgrup
Brak*	6 (40)	0 (0)	Peto OR=11,94 [2,07; 68,99]^a	0,006 ^a
Minimalne*	4 (27)	5 (31)	OR=0,8 [0,17; 3,80] ^a	0,779 ^a
Łagodne*	1 (7)	4 (25)	OR=0,21 [0,02; 2,19] ^a	0,194 ^a
Umiarkowane*	0	6 (38)	Peto OR=0,1 [0,02; 0,56]^a	0,009 ^a
Ciężkie	4 (27)	0	Peto OR=9,94 [1,26;78;52]^a	0,029 ^a
Brak danych	0 (0)	1 (6)	NS	NS
Poziom markerów zapalnych w 2 części badania				
CRP w mg/l – średnia zmiana (SD)	1,1 (3,1)	19,9 (24,2)	MD=-18,8 [-30,8; -6,8]	<0,001
SAA w mg/l – średnia zmiana (SD)	2,3 (8,6)	71,1 (136,6)	MD=-68,8 [-135,9; -1,7] ^p	0,002 ^p
* wnioskodawca skumulował wyniki w podgrupach 0-1, 2-3, 4. W AWA przedstawiono wyniki tak jak w publikacji Lachmann 2009. W AKL wnioskodawcy przeprowadzono oszacowanie ryzyka relatywnego dla ww. skumulowanych grup obserwacji. Prawdopodobieństwa wskazane w analizie związane są jednak z analizą różnic między grupami. Przedstawiono jak w publikacji, a także oszacowanie wnioskodawcy oraz oszacowanie Agencji. ? – nie sprecyzowano, czy wartość odnosi się do oszacowań własnych wnioskodawcy czy do oszacowań pozyskanych z publikacji (w publikacji brak takich oszacowań). W przypadku pozostałych podgrup wnioskodawca odstąpił od oszacowań własnych. Nie sprecyzowano również, czy współczynnik został skorygowany o ewentualny czas ekspozycji na leczenie (w rozdziale 2.7 Analiza statystyczna na str. 24 AKL nie wskazano, by punkty dychotomiczne były poddawane takiej korekcji). ^a oszacowania własne Agencji ^b zgodnie z oszacowaniem własnym Agencji, na podstawie danych przedstawionych na clinicaltrials.gov z dokładnością do 3 miejsc po przecinku (NCT00465985) [dostęp 06.06.2022 r.], oszacowanie powinno wynosić MD=-68,82 [95%CI: -138,17; 0,53] p=0,052 – brak statystycznej istotności. W przypadku oszacowań dla CRP nie stwierdzono istotnych rozbieżności. Skróty: NS – nie szacowano, Peto OR – ilorzaz szans liczony metodą Peto (zbilansowane grupy interwencji/komparatora)				

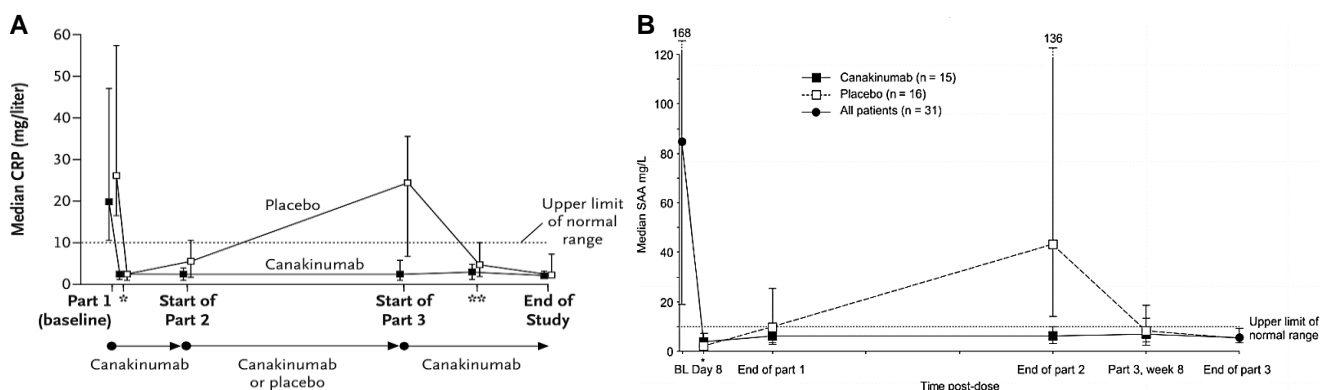


Rysunek 2. Liczba pacjentów bez wystąpienia nawrotu choroby. (Lachmann 2009)

Na koniec etapu 3 badania na brak lub minimalną aktywność choroby w ocenie badacza wskazano u 30/31 (97%) pacjentów, natomiast w ocenie pacjentów tak określony punkt końcowy stwierdzono u 26/31 (84%) pacjentów.

W przypadku oceny klinicznie istotnych nieprawidłowości dotyczących zmian narządowych nie stwierdzono zasadniczych różnic pomiędzy okresem rozpoczęcia i zakończenia leczenia pacjentów stosujących KAN i PLC.

Zmianę stężenia markerów zapalnych w przebiegu całego badania zaprezentowano na rysunku poniżej. Zauważalny jest istotny wzrost stężenia obu markerów w grupie stosującej placebo względem pacjentów stosujących kanakinumab, który powraca do wartości stanowiących górną granicę limitu po włączeniu tych pacjentów do leczenia (zarówno w fazie 1, jak i fazie 3.)



Rysunek 3. Mediana (IQR) stężenia CRP (wykres A), SSA (wykres B) w trakcie badania REMITTER (Lachmann 2009, Koné-Paut 2011)

Jakość życia

Zastosowano 4 kwestionariusze – FACIT-F (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue), SF-36 (36-item Short-Form Health Survey), HAQ (Health Assessment Questionnaire) oraz - w przypadku populacji pediatrycznej – CHQ-PF28 (Child Health Questionnaire, Parent Form 28). Wartości określono przed rozpoczęciem badania (*baseline*), po zakończeniu fazy 1. oraz po zakończeniu fazy 3. co nie pozwala na ocenę różnic między pacjentami stosującymi kanakinumab oraz placebo w fazie głównej badania.

Zestawienie danych oraz porównanie względem wartości początkowej przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 20. Ocena jakości życia pacjentów z CAPS przyjmujących KAN w badaniu REMITTER. (AKL wnioskodawcy)

Skala	Wartość początkowa, średnia (SD)		Koniec części 1., średnia (SD)				Koniec części 3., średnia (SD)			
	N	Wartość	N	Wartość	Zmiana vs <i>baseline</i> *	p	N	Wartość	Zmiana vs. <i>baseline</i> *	p
FACIT-F	26	27,4 (13,0)	24	40,6 (12,0)	13,5	<0,05	26	39,5 (14,7)	12,2	<0,05
SF-36 PCS	23	41,0 (9,6)	20	51,0 (8,3)	9,5	<0,05	22	48,5 (12,6)	8,2	<0,05
SF-36 MCS	23	43,1 (12,3)	20	47,3 (13,4)	3,6	NS	22	48,9 (12,4)	6,3 ^a	<0,05
HAQ	26	0,4 (0,6)	25	0,2 (0,4)	-0,3 ^b	<0,05	26	0,3 (0,5)	-0,1 ^c	NS
CHQ-PF28 PhS	5	43,4 (bd)	5	53,4 (bd)	bd	bd	5	50,1 (bd)	bd	bd
CHQ-PF28 PsS	5	54,3 (bd)	5	bd	bd	bd	5	56,1 (bd)	bd	bd

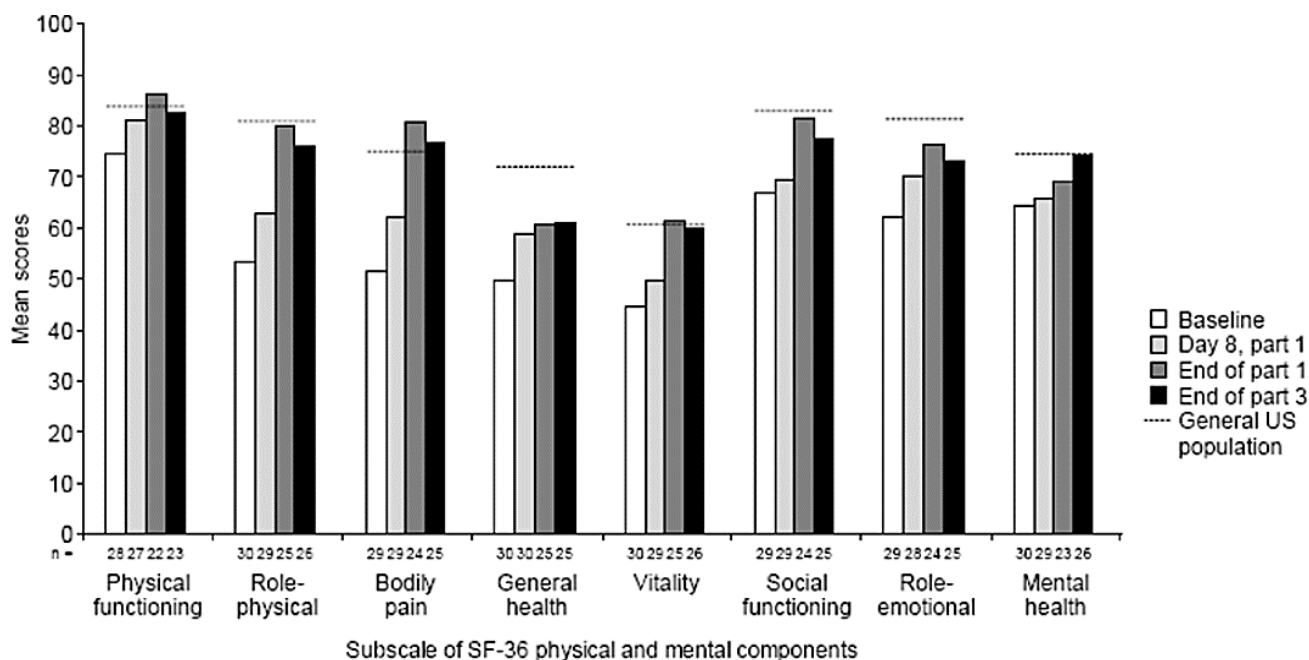
* Stwierdzono różnice względem przedstawionych przez wnioskodawcę oszacowań (cytujących autorów publikacji) a przeprowadzonym przez Agencję obliczeniu różnicy średnic (MD, ang. *mean difference*). Istotne różnice przedstawiono poniżej:

^a MD=-5,8 (95%CI: -13,02; 1,42) p=0,115 NS;

^b MD=0,2 (95%CI: -0,08; 0,48) p=0,163 NS;

^c MD=0,1 (95%CI: -0,2; 0,4) p=0,514 NS

Skróty PCS – ocena komponentów dot. zdrowia fizycznego (ang. *physical component summary*), MCS – ocena komponentów dot. zdrowia psychospołecznego (ang. *psychosocial/mental component summary*), PhS – skala fizyczna, PsS – skala psychospołeczna



Rysunek 4. Zmiana jakości życia w poszczególnych domenach u pacjentów z CAPS mierzona skalą SF-36 oraz porównanie względem populacji generalnej (oznaczona linią przerywaną). (Koné-Paut 2011)

HIDS/ MDK, TRAPS, crFMF

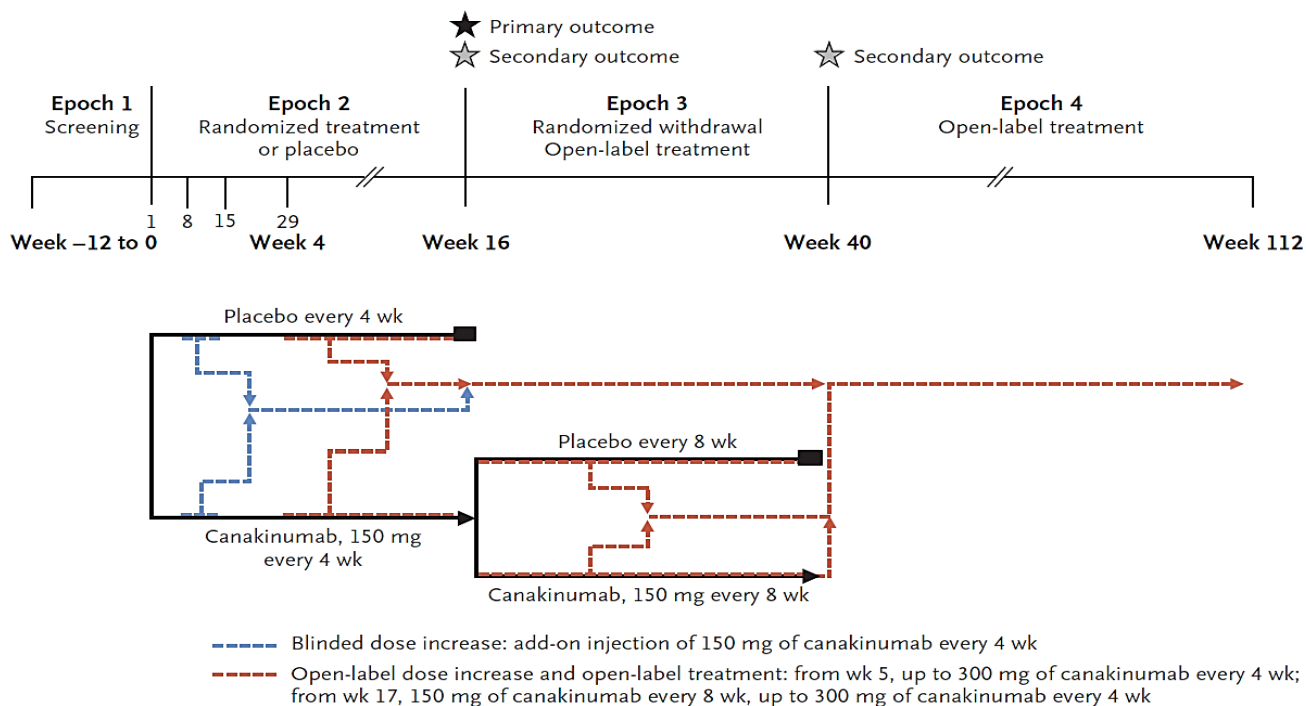
Porównanie bezpośrednie KAN vs PLC (badanie CLUSTER)

Celem badania CLUSTER (De Benedetti 2018) było porównanie skuteczności terapii kanakinumabem (KAN) z placebo (PLC) w populacji z rodzinną gorączką śródziemnomorską oporną na leczenie kolchicyną (crFMF, ang. *colchicine-resistant familial Mediterranean fever*), niedoborem kinazy mewalonowej (MKD, ang. *Mevalonate Kinase Deficiency*)/ zespołem hiperimmunoglobulinemii D (HIDS, ang. *Hyperimmunoglobulinemia D Syndrome*) oraz pacjentów z gorączkami okresowymi związanymi z defektem receptora dla czynnika martwicy nowotworów (TRAPS, ang. *Tumour Necrosis Factor Receptor Associated Periodic Syndrome*). Większość pacjentów z crFMF przyjmowało dodatkowo kolchicynę. Dopuszczono również możliwość stosowania GKS i NLPZ

Pacjenci po okresie skriningu (stanowiącym fazę 1.), wchodzili do drugiej części badania trwającej 16 tyg., w której przeprowadzano randomizację względem typu zdiagnozowanej choroby. Pacjenci otrzymywali KAN w dawce 150 mg lub 2 mg/kg mc u pacjentów o masie <40 kg co 4 tygodnie (q4w) lub PLC. W przypadku braku złagodzenia objawów (PGA ≥ 2 lub CRP >10 mg/l z <40% redukcją od wartości początkowej) między 8. a 14. dniem lub uzyskania remisji (PGA <2 i CRP ≤ 10 mg/l lub redukcja od wartości początkowej o $\geq 70\%$) do 15 dnia możliwe było zastosowanie dodatkowej dawki KAN q4w. Po 4 tygodniach, w przypadku wystąpienia napadu (PGA ≥ 2 , CRP ≥ 30 mg/l) pacjenci mogli otrzymać dodatkową dawkę KAN bez zaślepienia, natomiast pacjenci otrzymujący PLC mogli przejść na leczenie KAN bez zaślepienia.

Do fazy 3. badania randomizowano ponownie pacjentów stosujących KAN, którzy osiągnęli pierwszorzędkowy punkt końcowy w fazie 2. Pacjentom tym podawano KAN w dawce 150 mg lub PLC co 8 tygodni (q8w). Pozostali pacjenci otrzymywali leczenie KAN bez zaślepienia. W przypadku wystąpienia zaostrzenia choroby u pacjentów stosujących PLC w ciągu 8 tygodni od randomizacji podawano im KAN 150 mg q4w, natomiast jeżeli objawy wystąpiły po co najmniej 8 tygodniach – przechodzili na KAN 150 mg q8w. W przypadku pacjentów leczonych KAN wystąpienia zaostrzenia choroby powodowało powrót do schematu KAN 150 mg q4w (co 4 tygodnie) lub 300 mg q4w. Dalsze leczenie w formule niezaślepionej.

Schemat badania przedstawiono na rysunku poniżej.



Rysunek 5. Schemat badania CLUSTER. (De Benedetti 2018)

Ocenę jakości życia pacjentów przeprowadzono z zastosowaniem 3 kwestionariuszy – SF-12 (12-items Short Form Survey), CHQ-PF50 (Child Health Questionnaire – Parent Form 50) oraz SDS (ang. *Sheehan Disability Scale* – ocena sprawności funkcjonalnej w 3 domenach [praca/szkola, życie społeczne, obowiązki domowe i rodzinne] w 10-cio stopniowej skali VAS. Wynik 0 oznacza brak zaburzeń, 30 – najwyższa wartość stanowiąca o znaczącym zaburzeniu sprawności. Wynik ≥ 5 w każdej domenie również sugeruje znaczące pogorszenie oceny). Ocenę stanu zdrowia przeprowadzono przed rozpoczęciem leczenia (*baseline*), na koniec części 2. (tydz. 17 badania) oraz na koniec 3. części (tydz. 41 badania).

HIDS/MKD

Ocena skuteczności

Tabela 21. Zestawienie wyników dla punktów końcowych ocenianych w badaniu CLUSTER w części 2. badania dla populacji HIDS/MKD. (AKL wnioskodawcy)

Wyszczególnienie	KAN (N=37)	PLC (N=35)	RR [95%CI]	NNT [95%CI]	p
Remisja zaostrzenia choroby w dniu 15., n (%)	24 (65)	13 (37)	1,75 [1,07; 2,86]	4 [3; 19]	0,026 ^a
Odpowiedź całkowita na leczenie w 16. tyg., n (%)	13 (35)	2 (6)	6,15 [1,49; 25,31]	4 [3; 9]	0,012 ^a
Odpowiedź całkowita na leczenie w 16. tyg. z uwzględnieniem pacjentów z dodatkową dawką KAN przed dniem 29., n (%)	22 (71)	2 (6)	9,93 [2,51; 39,28]	2 [2; 4]	0,001
PGA <2 w ocenie lekarza, n (%)	17 (46)	2 (6)	8,04 [2,00; 32,29]	3 [2; 5]	0,003 ^a
PGA <2 z uwzględnieniem pacjentów z dodatkową dawką KAN przed dniem 29., n (%)	25 (68)	2 (6)	11,82 [3,02; 46,26]	2 [2; 3]	0,001
CRP ≤ 10 mg/l w 16 tyg., n (%)	15 (41)	2 (6)	7,09 [1,75; 28,80]	3 [2; 6]	0,006 ^a
CRP ≤ 10 mg/l w 16 tyg. z uwzględnieniem pacjentów z dodatkową dawką przed dniem 29., n (%)	18 (49)	2 (6)	8,51 [2,13; 34,04]	3 [2; 4]	0,002 ^a
SAA ≤ 10 mg/l w 16 tyg., n (%)	5 (14)	1 (3)	4,73 [0,58; 38,50]	-	0,146 ^a
SAA ≤ 10 mg/l w 16 tyg. z uwzględnieniem pacjentów z dodatkową dawką przed dniem 29., n (%)	7 (32)	1 (3)	6,62 [0,86; 51,11]	-	0,07 ^a

^a obliczenia własne Agencji

W ramach analizy podgrup interpretacja wyników - ze względu na małą liczbę zdarzeń, w szczególności w przypadku pacjentów stosujących placebo oraz wielkość próby – jest obciążona. W przypadku całkowitej odpowiedzi na leczenie istotnie częściej obserwowano odpowiedź u pacjentów wcześniej nieleczonych lekami biologicznymi (RR=6,64 [95%CI: 1,63; 27,13])

Ocena jakości życia

Tabela 22. Ocena jakości życia pacjentów z HIDS/MKD przyjmujących KAN w badaniu CLUSTER. (AKL wnioskodawcy)

Skala	Wartość początkowa, mediana (IQR)		Koniec części 2., mediana (IQR)		Koniec części 3., mediana (IQR)	
	N	Wartość	N	Wartość	N	Wartość
SF-12 PCS	15	34 [31; 46]	15	55 [47; 58]	15	54 [49; 56]
SF-12 MCS	15	46 [36; 57]	15	52 [45; 59]	15	51 [45; 57]
CHQ-PF50 PhS	36	26 [16; 36]	36	37 [22; 50]	31	47 [26; 51]
CHQ-PF50 PsS	36	45 [36; 51]	36	49 [39; 57]	31	53 [42; 59]
SDS ogólny	59	17 [11; 23]	45	7 [0; 15]	49	5 [0; 12]
SDS praca/ szkoła	59	6 [4; 8]	45	3 [0; 5]	49	2 [0; 5]
SDS życie społeczne	63	6 [4; 8]	52	2 [0; 5]	55	1 [0; 4]

Skróty PCS – ocena komponentów dot. zdrowia fizycznego (ang. *physical component summary*), MCS – ocena komponentów dot. zdrowia psychospołecznego (ang. *psychosocial/mental component summary*), PhS – skala fizyczna, PsS – skala psychospołeczna

TRAPS

Ocena skuteczności

Tabela 23. Zestawienie wyników dla punktów końcowych ocenianych w badaniu CLUSTER w części 2. badania dla populacji TRAPS. (AKL wnioskodawcy)

Wyszczególnienie	KAN (N=22)	PLC (N=24)	RR [95%CI]	NNT [95%CI]	p
Remisja zaostrzenia choroby w dniu 15., n (%)	14 (64)	5 (21)	3,05 [1,32; 7,09]	3 [2; 6]	0,009^a
Odpowiedź całkowita na leczenie w 16. tyg., n (%)	10 (45)	2 (8)	5,45 [1,34; 22,20]	3 [2; 8]	0,018^a
Odpowiedź całkowita na leczenie w 16. tyg. z uwzględnieniem pacjentów z dodatkową dawką KAN przed dniem 29., n (%)	16 (73)	2 (8)	8,73 [2,26; 33,71]	2 [2; 3]	0,001
PGA<2 w ocenie lekarza, n (%)	10 (45)	1 (4)	10,91 [1,52; 78,42]	3 [2; 6]	0,018^a
PGA <2 z uwzględnieniem pacjentów z dodatkową dawką KAN przed dniem 29., n (%)	15 (68)	1 (4)	16,36 [2,35; 113,85]	2 [2; 3]	0,005^a
CRP ≤10 mg/l w 16 tyg., n (%)	8 (36)	2 (8)	4,36 [1,04; 18,37]	4 [2; 20]	0,045^a
CRP ≤10 mg/l w 16 tyg. z uwzględnieniem pacjentów z dodatkową dawką przed dniem 29., n (%)	14 (64)	2 (8)	7,64 [1,95; 29,87]	2 [2; 4]	0,003^a
SAA ≤10 mg/l w 16 tyg., n (%)	6 (27)	0 (0)	14,13 [0,84; 237,10]	-	0,066 ^{ab}
SAA ≤10 mg/l w 16 tyg. z uwzględnieniem pacjentów z dodatkową dawką przed dniem 29., n (%)	7 (32)	0 (0)	16,30 [0,99; 269,77]	-	0,051 ^{ab}

^a obliczenia własne Agencji^b zmiana wnioskowania dotycząca istotności statystycznej względem oszacowań przedstawionych w AKL wnioskodawcy (str. 71 AKL)

W ramach analizy podgrup interpretacja wyników - ze względu na małą liczbę zdarzeń, w szczególności w przypadku pacjentów stosujących placebo oraz wielkość próby – jest obciążona. W przypadku całkowitej odpowiedzi na leczenie nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy predefiniowanymi podgrupami pacjentów.

Ocena jakości życia

Tabela 24. Ocena jakości życia pacjentów z TRAPS przyjmujących KAN w badaniu CLUSTER (AKL wnioskodawcy)

Skala	Wartość początkowa, mediana (IQR)		Koniec części 2., mediana (IQR)		Koniec części 3., mediana (IQR)	
	N	Wartość	N	Wartość	N	Wartość
SF-12 PCS	16	35 [30; 38]	16	46 [40; 56]	15	44 [36; 50]
SF-12 MCS	16	41 [31; 50]	16	48 [41; 55]	15	52 [43; 58]
CHQ-PF50 PhS	17	29 [16; 35]	15	51 [39; 54]	13	49 [46; 52]
CHQ-PF50 PsS	17	47 [39; 52]	15	52 [38; 61]	13	53 [48; 62]
SDS ogólny	33	16 [12; 25]	25	4 [0; 12]	27	7 [0; 12]
SDS praca/ szkoła	33	6 [5; 8]	25	2 [0; 3]	27	3 [0; 4]
SDS życie społeczne	38	6 [3; 8]	33	1 [0; 4]	34	2 [0; 5]

Skróty PCS – ocena komponentów dot. zdrowia fizycznego (ang. *physical component summary*), MCS – ocena komponentów

dot. zdrowia psychospołecznego (ang. *psychosocial/mental component summary*), PhS – skala fizyczna, PsS – skala psychospołeczna

crFMF

Ocena skuteczności

Tabela 25. Zestawienie wyników dla punktów końcowych ocenianych w badaniu CLUSTER w części 2. badania dla populacji crFMF (AKL wnioskodawcy)

Wyszczególnienie	KAN (N=31)	PLC (N=32)	RR [95%CI]	NNT [95%CI]	P
Remisja zaostrzenia choroby w dniu 15., n (%)	25 (81)	10 (31)	2,58 [1,50; 4,44]	3 [2; 4]	0,001
Odpowiedź całkowita na leczenie w 16. tyg., n (%)	19 (61)	2 (6)	9,81 [2,49; 38,62]	2 [2; 3]	0,001
Odpowiedź całkowita na leczenie w 16. tyg. z uwzględnieniem pacjentów z dodatkową dawką KAN przed dniem 29., n (%)	22 (71)	2 (6)	11,35 [2,91; 44,27]	2 [2; 3]	0,001
PGA<2 w ocenie lekarza, n (%)	20 (65)	3 (9)	6,88 [2,27; 20,85]	2 [2; 3]	0,001
PGA <2 z uwzględnieniem pacjentów z dodatkową dawką KAN przed dniem 29., n (%)	23 (74)	3 (9)	7,91 [2,64; 23,71]	2 [2; 3]	0,001
CRP ≤10 mg/l w 16 tyg., n (%)	21 (68)	2 (6)	10,84 [2,77; 42,39]	2 [2; 3]	0,001
CRP ≤10 mg/l w 16 tyg. z uwzględnieniem pacjentów z dodatkową dawką przed dniem 29., n (%)	23 (74)	2 (6)	11,87 [3,05; 46,15]	2 [2; 2]	0,001
SAA ≤10 mg/l w 16 tyg., n (%)	8 (26)	0 (0)	17,53 [1,06; 291,31]	4 [3; 11]	0,046^{ab}
SAA ≤10 mg/l w 16 tyg. z uwzględnieniem pacjentów z dodatkową dawką przed dniem 29., n (%)	8 (26)	0 (0)	17,53 [1,06; 291,31]	4 [3; 11]	0,046^{ab}

^a obliczenia własne Agencji
^b stwierdzono różnice w zakresie interpretacji istotności wyników. W AKL wnioskodawcy wskazano p=0,057 wskazujące na brak istotności wyniku. Z drugiej strony przedstawione wartości pogrubiono, wskazując na ich statystyczną istotność. Zweryfikowano obliczenia, oszacowanie przedstawiono jak powyżej.

W ramach analizy podgrup interpretacja wyników - ze względu na małą liczbę zdarzeń, w szczególności w przypadku pacjentów stosujących placebo oraz wielkość próby – jest obciążona. W przypadku całkowitej odpowiedzi na leczenie istotnie częściej obserwowano odpowiedź u pacjentów wcześniej nieleczonych lekami biologicznymi (RR=7,50 [95%CI: 1,92; 29,30]), w przypadku osób ≥18 r.ż. (RR=9,00 [95%CI: 1,28; 63,48]) oraz w przypadku pacjentów stosujących równocześnie kolchicynę (RR=33,30 [95%CI: 2,11; 526,39] – tu warto zaznaczyć, że 2 przypadki wykazania odpowiedzi na leczenie w grupie stosującej placebo miały miejsce w przypadku braku równoczesnego stosowania kolchicyny.

Ocena jakości życia

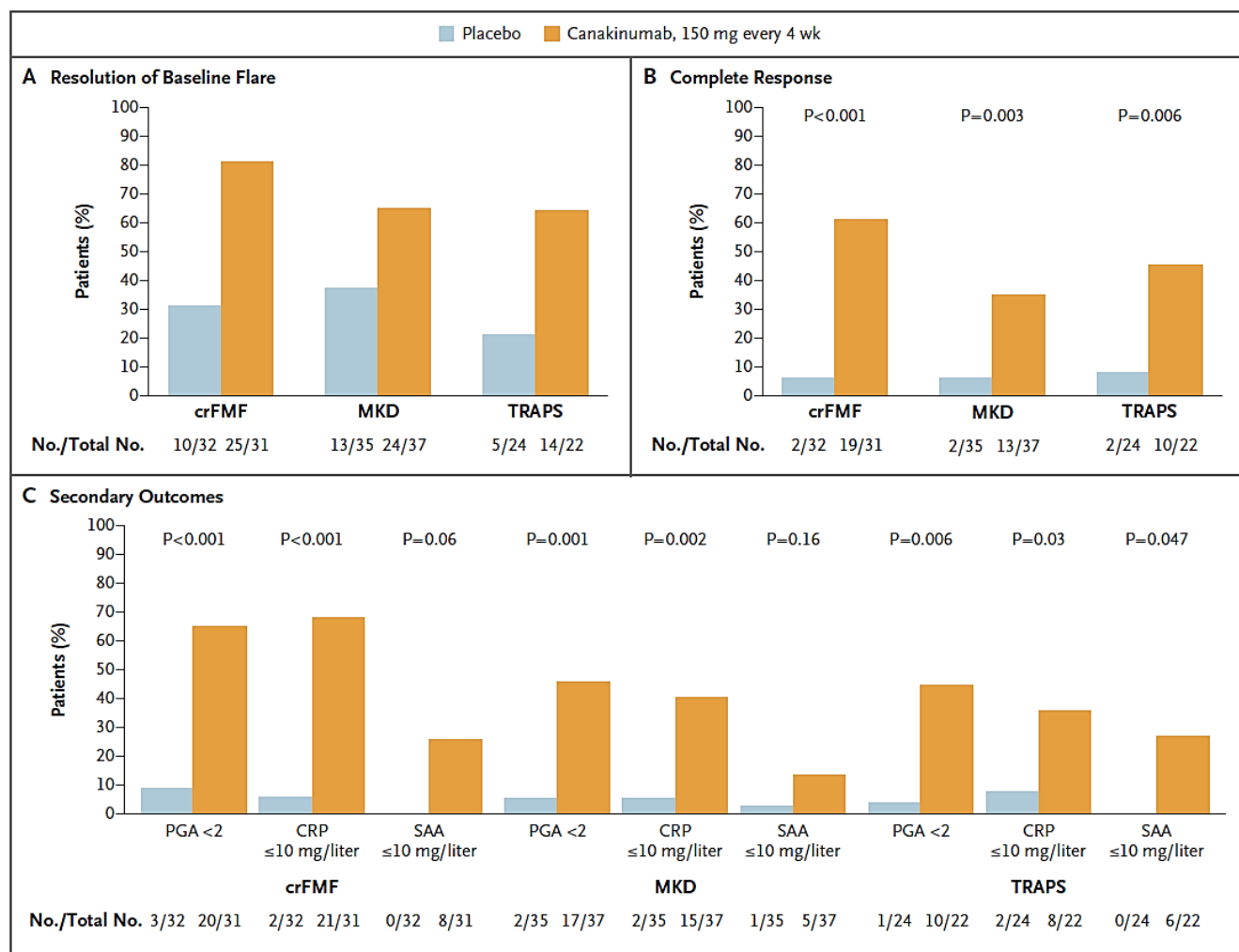
Tabela 26. Ocena jakości życia pacjentów z crFMF przyjmujących KAN w badaniu CLUSTER. (AKL wnioskodawcy)

Skala	Wartość początkowa, mediana (IQR)		Koniec części 2., mediana (IQR)		Koniec części 3., mediana (IQR)	
	N	Wartość	N	Wartość	N	Wartość
SF-12 PCS	33	38 [31; 44]	32	47 [42; 56]	30	49 [45; 56]
SF-12 MCS	33	42 [30; 46]	33	46 [37; 57]	32	50 [40; 57]
CHQ-PF50 PhS	21	26 [14; 30]	21	51 [41; 53]	21	50 [43; 54]
CHQ-PF50 PsS	21	43 [39; 50]	21	56 [42; 59]	21	51 [48; 59]
SDS ogólny	52	18 [14; 25]	45	6 [0; 17]	43	3 [0; 14]
SDS praca/ szkoła	52	6 [5; 8]	45	2 [0; 6]	43	1 [0; 5]
SDS życie społeczne	56	6 [4; 8]	52	2 [0; 6]	53	1 [0; 5]

Skróty PCS – ocena komponentów dot. zdrowia fizycznego (ang. *physical component summary*), MCS – ocena komponentów dot. zdrowia psychospołecznego (ang. *psychosocial/mental component summary*), PhS – skala fizyczna, PsS – skala psychospołeczna

Wyniki ogólne

Poniżej przedstawiono ilustrację wybranych wyników w trakcie fazy 2. badania CLUSTER.



Rysunek 6. Graficzna prezentacja wybranych wyników badania z fazy 2 dla poszczególnych zespołów chorobowych bez uwzględnienia pacjentów z dodatkową dawką KAN przed dniem 29. A – remisja zaostrzenia choroby w dniu 15. B – odpowiedź całkowita po 16 tyg., C – wybrane punkty drugorzędowe. (De Benedetti 2018)

W trakcie fazy 3. badania, pacjentów, którzy wykazali odpowiedź na leczenie ponownie zrandomizowano do grupy stosującej KAN q8w lub PLC (odstawienie leczenia). Badano odsetek pacjentów, u których nie wystąpiło zaostrzenie choroby do 40 tygodnia badania. Części hipotez dotyczących istotności statystycznej nie testowano ze względu na hierarchiczną strategię testowania, jednak zgodnie z poniżej przedstawionymi danymi nie stwierdzono istotnych różnic między analizowanymi grupami, co jednak może się wiązać z niską liczbą pacjentów w grupach predefiniowanych stratyfikacją na konkretne zespoły chorobowe.

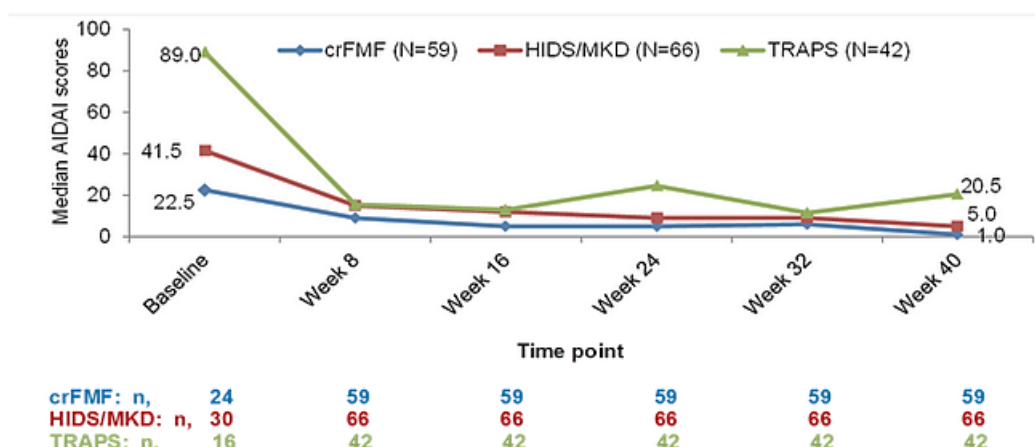
Tabela 27. Wystąpienie zaostrzenia choroby u pacjentów po ponownej randomizacji (faza 3 badania) (AKL wnioskodawcy)

Wyszczególnienie	KAN		PLC		RR [95%CI]	p*
	n (%)	N	n (%)	N		
HIDS/ MKD	3 (50)	6	1 (14)	7	3,50 [0,48; 25,43]	0,216
TRAPS	3 (75)	4	2 (40)	5	1,88 [0,56; 6,31]	0,31
crFMF	7 (78)	9	3 (30)	10	2,59 [0,95; 7,11]	0,064

* oszacowania własne Agencji

W zakresie oceny aktywności choroby w skali AIDAI, dla populacji HIDS/ MDK mediana wartości bazowej wskaźnika wynosiła 41,5 (na 30 badanych), 12,0 (na 66 badanych) w 16 tyg. oraz 5,0 (na 66 badanych) w 40 tyg. W przypadku osób z zespołem TRAPS mediana wartości bazowej wskaźnika AIDAI wynosiła 89,0 (na 16 badanych), 13,0 (na 42 badanych) w 16 tyg. oraz 20,5 (na 42 badanych) w 40 tyg. Mediana wartości bazowej wskaźnika w populacji chorych z crFMF wynosiła 22,5 (na 24 badanych), 5,0 (na 59 badanych) w 16 tyg. oraz 1,0 (na 59 badanych) w 40 tyg.

Wyniki zilustrowano na rys. 7.



N, total number of patients in the cohort; n, number of evaluable patients.

Rysunek 7. Zmiana wyniku (mediana) aktywności choroby w skali AIDAI (Koné-Paut 2018)

W fazie 4 badania (otwartej) przedstawiono dane dla populacji HIDS/ MKD oraz crFMF w horyzoncie obserwacji trwającym 72 tygodnie. W przypadku populacji HIDS/MKD na 66 osób brak zaostrzeń w tym okresie wykazano u 42 (64%) pacjentów, jedno zaostrzenie u 13 (20%) osób natomiast 2 lub 3 zdarzenia u 11 (17%) pacjentów. W kohorcie z zespołem crFMF w grupie 60 osób brak zaostrzeń stwierdzono u 35 (58%) pacjentów, jedno zaostrzenie u 23 (38%) natomiast 2 lub 3 zdarzenia u 2 (4%) pacjentów.

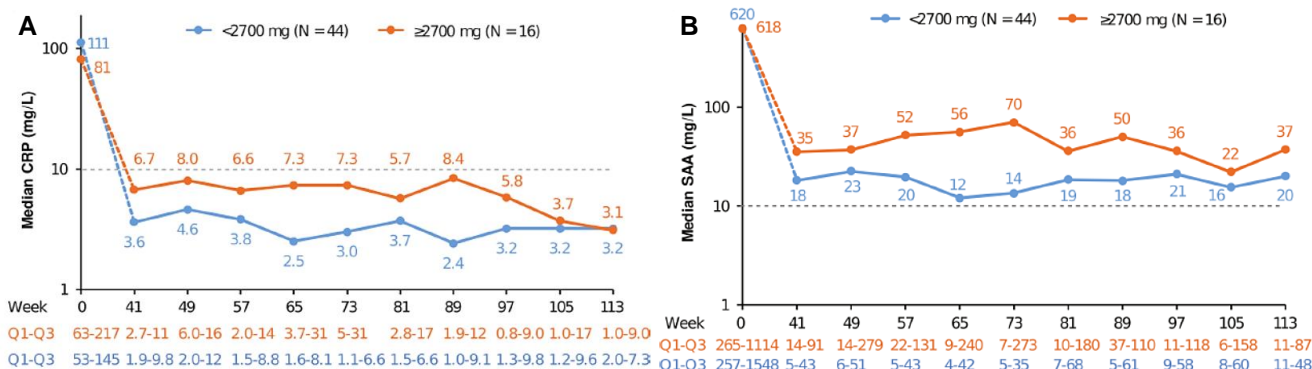
Aktywność choroby w ocenie lekarza (PGA) na koniec fazy 4. względem wartości początkowej określono dla pacjentów z zespołem HIDS/ MKD oraz crFMF. Poniżej przedstawiono zestawienie wyników zgodnie z przyjętą stratyfikacją względem skumulowanej dawki KAN.

Tabela 28. Porównanie aktywności choroby w ocenie lekarza w części 4. względem wartości bazowej w badaniu CLUSTER. (AKL wnioskodawcy)

Podgrupa	Moment obserwacji	Aktywność choroby, n (%)				
		Ciężka	Umiarkowana	Łagodna	Minimalna	Brak
HIDS/ MKD						
Ogólnie ^a	Baseline (N=66)	10 (15)	40 (61)	16 (24)	0	0
	Początek fazy 4. (N=66)	0	2 (3)	2 (3)	14 (21)	48 (73)
	Koniec fazy 4. (N=65)	0	0	3 (5)	17 (26)	45 (68)
Dawka skumulowana <35 mg/kg	Baseline (N=18)	1 (6)	13 (72)	4 (22)	0	0
	Początek fazy 4. (N=18)	0	0	1 (6)	4 (22)	13 (72)
	Koniec fazy 4. (N=18)	0	0	0	6 (33)	12 (67)
≥35 i <70 mg/kg	Baseline (N=30)	6 (20)	17 (56)	7 (23)	0	0
	Początek fazy 4. (N=30)	0	1 (3)	0	8 (27)	21 (70)
	Koniec fazy 4. (N=29)	0	0	2 (7)	6 (21)	21 (72)
≥70 mg/kg	Baseline (N=18)	3 (17)	10 (55)	5 (28)	0	0
	Początek fazy 4. (N=18)	0	1 (6)	1 (6)	2 (11)	14 (77)
	Koniec fazy 4. (N=18)	0	0	1 (6)	5 (28)	12 (67)
crFMF						
Ogólnie	Baseline (N=60)	17 (28)	34 (57)	9 (15)	0	0
	Początek fazy 4. (N=59)	0	0	3 (5)	6 (10)	50 (85)
	Koniec fazy 4. (N=59)	0	1 (2)	2 (3)	8 (14)	48 (81)
<2700 mg	Baseline (N=44)	12 (27)	26 (59)	6 (14)	0	0
	Początek fazy 4. (N=44)	0	0	1 (2)	3 (7)	40 (91)
	Koniec fazy 4. (N=43)	0	0	2 (5)	5 (12)	36 (84)
≥2700mg	Baseline (N=16)	5 (31)	8 (50)	3 (19)	0	0
	Początek fazy 4. (N=15)	0	0	2 (13)	3 (20)	10 (67)
	Koniec fazy 4. (N=16)	0	1 (6)	0	3 (19)	12 (75)

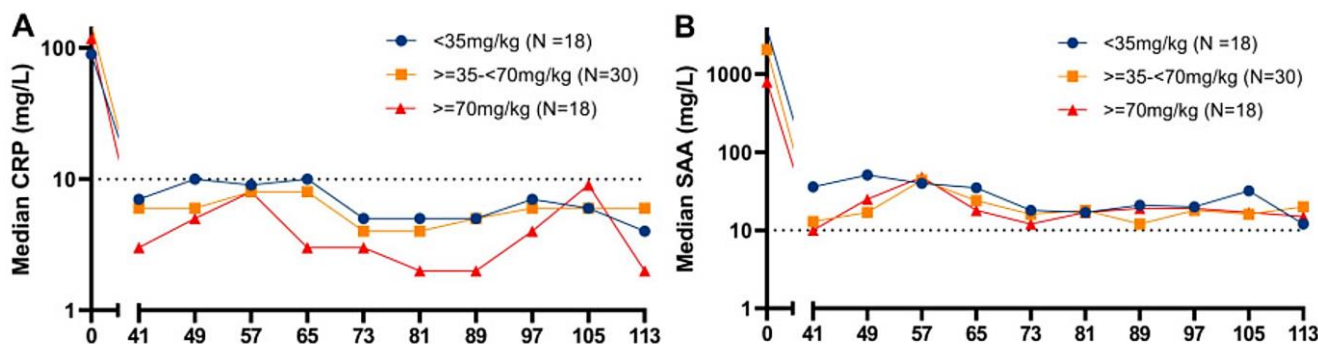
^a obliczenia własne Agencji

W przypadku oceny poziomu CRP i SAA u pacjentów z crFMF w trakcie fazy otwartej badania (fazy 4.) wyniki stratyfikowano na osoby, które przyjęły skumulowaną dawkę <2700 mg KAN (N=44) oraz >2700 mg KAN (N=16). Medianę stężenia ww. markerów przedstawiono na rys. poniżej.



Rysunek 8. Stężenie: część A – CRP, część B – SAA, u pacjentów z crFMF w fazie otwartej badania CLUSTER. (Ozen 2020)

W przypadku oceny poziomu CRP i SAA u pacjentów z HIDS/MDS w trakcie fazy 4. badania, wyniki stratyfikowano na trzy grupy – pacjentów, którzy przyjęli skumulowaną dawkę KAN <35 mg/kg (N=18), ≥35-<70 mg/kg (N=30) oraz ≥70 mg/kg (N=18). Medianę stężenia ww. markerów przedstawiono na rys. poniżej.



Rysunek 9. Stężenie: część A - CRP, część B - SAA, u pacjentów z HIDS/ MKD w fazie otwartej badania CLUSTER. Na osi poziomej wskazano tygodnie badania. (Jeyaratnam 2021)

crFMF

Porównanie bezpośrednie ANA vs PLC oraz zestawienie wyników z KAN (badanie Ben-Zvi 2017 oraz CLUSTER)

Porównanie bezpośrednie

Celem badania Ben-Zvi 2017 było porównanie skuteczności terapii anakinrą (ANA) z placebo (PLC) w populacji z rodzinną gorączką śródziemnomorską oporną na leczenie kolchicyną (crFMF, ang. *colchicine-resistant familial Mediterranean fever*). Większość pacjentów przyjmowała dodatkowo kolchicynę. Dopuszczono również możliwość stosowania leków przeciwbólowych, co było dodatkowo monitorowane.

Pacjenci po wejściu do badania byli randomizowani do grupy stosującej anakinrę (100 mg/dzień) lub placebo. Terapia trwała 4 miesiące. Pacjenci stosowali leczenie samodzielnie dzięki formie ampułkostrzykawkii.

Ocena skuteczności

Tabela 29. Zestawienie wyników dla odpowiedzi na leczenie w badaniu Ben-Zvi 2017 (AKL wnioskodawcy)

Wyszczególnienie	ANA (N=12)	PLC (N=13)	RR [95%CI]	NNT [95%CI]	P ^a
Liczba pacjentów ze średnio 1 atakiem na miesiąc, n (%)	6 (50)	0 (0)	14,00 [0;87; 224,68]*	-	0,062
Odsetek pacjentów z odpowiedzią FMF50	10 (83)	4 (31)	2,71 [1,15; 6,36]^{a,b}	2 [2; 6]	0,022

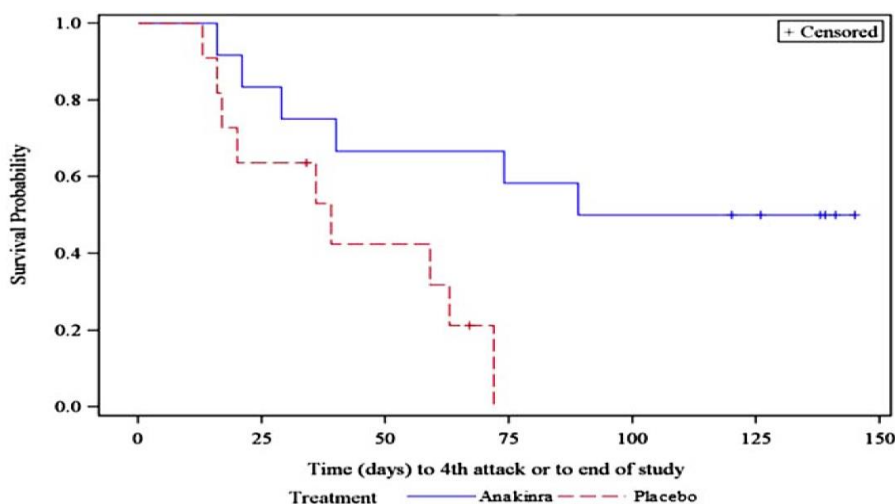
^a obliczenia własne Agencji

^b w AKL wnioskodawcy podano wartość dla parametru OR=11,25 [95%CI: 1,65; 76,85]

* oszacowano dodatkowo iloraz szans metodą Peto (Peto OR), Peto OR=13,90 [95%CI: 2,3; 84,07], p=0,004

W przypadku oceny liczby ataków w ramieniu ANA zaobserwowano >90% redukcję liczby ataków u 7 pacjentów, natomiast w przypadku pozostałych redukcja ta była mniejsza. Zgodnie z informacją przedstawioną w ramach przeglądu systematycznego Wu 2018 (dane pozyskane od autorów badania

Ben-Zvi 2017) ryzyko wystąpienia ataku w 4 mies. było niższe, nie wykazano jednak istotnej statystycznie różnicy (RR=0,74 [0,54; 1,07]. Poniżej przedstawiono wykres Kaplana-Meiera czasu do wystąpienia czwartego zaostrzenia choroby. Zgodnie z analizą post-hoc u pacjentów leczonych PLC czas do wystąpienia 4 ataku był istotnie krótszy (średnia [SD] = 39,6 [22,2] dni) w porównaniu z pacjentami w grupie ANA (średnia [SD] = 89,8 [51,6] dni) (p=0,015).



Rysunek 10. Wykres Kaplana-Meiera czasu do wystąpienia czwartego ataku spełniającego kryteria określone w badaniu (Ben-Zvi 2017)

W poniższej tabeli przedstawiono pozostałe oceniane w badaniu punkty końcowe.

Tabela 30. Punkty końcowe poddane analizie w porównaniu ANA vs PLC (AKL wnioskodawcy)

Wyszczególnienie	ANA, średnia (SD)				PLC, średnia (SD)*				MD [95%CI]	p
	N	Baseline	N	Wartość końcowa	N	Baseline	N	Wartość końcowa		
Liczba ataków w miesiącu	12	4,6 (4,3)	12	1,7 (1,7)	13	5 (2,5)	11	3,5 (1,9)	-1,8 [-3,3; -0,3]	0,037
CRP [mg/]	10	23,3 (38,2)	10	3,9 (3,6)	10	43,5 (54,2)	10	19,9 (18)	**	**
SSA [mg/l]	11	104,1 (186)	10	11,1 (19,1)	6	218,5 (368,2)	6	110,3 (131)	**	**
Jakość życia w 10-cm skali VAS	12	4 (2,3)	12	7,7 (2,3)	13	3,9 (1,5)	6	4,2 (2,9)	3,5 [0,8; 6,2]	0,045

* w AKL wnioskodawcy podano mediana [zakres]. Przedstawione dane, zweryfikowane względem publikacji źródłowej, wskazują, iż dane stanowią wartość średnią oraz odchylenie standardowe
 ** ze względu na różnice między wartościami początkowymi odstąpiono od oszacowań.

Porównanie pośrednie

W związku z porównywalną charakterystyką populacji crFMF w badaniach CLUSTER oraz Ben-Zvi 2017 wyniki analizy uzupełniono o porównanie pośrednie KAN i ANA przez wspólne ramię – placebo – z zastosowaniem metody Buchera, uwzględniając różne definicje punktów końcowych w zakresie odpowiedzi na leczenie. Wyniki porównania przedstawiono jak poniżej.

Tabela 31. Porównanie pośrednie KAN i ANA w populacji crFMF metodą Buchera. W nawiasie kwadratowym ujęto 95% przedział ufności (oszacowania wnioskodawcy)

Wyszczególnienie	KAN vs PLC (N=34)	ANA vs PLC	KAN vs ANA
Odpowiedź na leczenie	RR=9,00 [1,28; 63,48] ^a	RR=14,0 [0,87; 224,68] ^b	RR=0,64 [0,02; 19,15]
		RR=2,71 [1,15; 6,36]^{c*}	RR=3,32 [0,39; 28,02] ^d

*W oszacowaniu wnioskodawcy przedstawił parametr OR (tak jak wskazano w tabeli 27), analitycy Agencji uwzględnili w porównaniu parametr RR oraz przeprowadzili obliczenia własne.
^a Wynik w podgrupie pacjentów dorosłych
^b RR oszacowane dla pacjentów z <1 atakiem na miesiąc,
^c RR oszacowane dla pacjentów z odpowiedzią ocenioną w skali FMF50,
^d w oszacowaniach wnioskodawcy podano wartość dla parametru RR=0,80 [95%CI: 0,05; 12,37]

W przypadku pozostałych punktów końcowych wnioskodawca wskazał na brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

W niniejszym rozdziale przedstawiono, zweryfikowane przez analityków Agencji, najważniejsze informacje dotyczące bezpieczeństwa terapii produktem leczniczym Ilaris (kanakinumab) w badaniach przedstawionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.

Analiza bezpieczeństwa została przeprowadzona na podstawie badań REMITTER, CLUSTER oraz Ben-Zvi 2017. Szczegółowe wyniki przeprowadzonych analiz przedstawiono w rozdziale 5 oraz aneksie AKL wnioskodawcy.

CAPS

Porównanie bezpośrednie KAN vs PLC (badanie REMITTER)

Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowania kanakinumabu u pacjentów z CAPS w poszczególnych fazach badania.

Tabela 32. Zestawienie wyników dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych w trakcie leczenia pacjentów z CAPS. (AKL wnioskodawcy)

Wyszczególnienie	Faza 1. badania KAN (N=35)	Faza 2. badania		RR [95%CI]	Faza 3. badania KAN (N=31)
		KAN (N=15)	PLC (N=16)		
AE ogółem, n (%)	29 (83)	15 (100)	14 (88)	1,14 [0,92; 1,41]	24 (77)
SAE*, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-	2 (6)
AE stopnia ciężkiego (nie SAE)	4 (11)	1 (7)	0 (0)	3,19 [0,14; 72,69]	4 (13)
AE z podejrzeniem zdarzenia infekcyjnego	7 (20)	10 (67)	4 (25)	2,67 [1,06; 6,70], p~0,037	5 (16)
Przerwanie badania z powodu AE	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-	1 (3)
AE zagrażające życiu	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-	0 (0)
Zgon	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-	0 (0)

SAE – ciężkie/poważne zdarzenie niepożądane (ang. *serious adverse event*)

* infekcja dróg moczowych oporna na antybiotykoterapię oraz posocznica w przypadku jednego pacjenta, który przerwał terapię KAN; zawroty głowy, podwyższone ciśnienie śródgałkowe, ostra jaskra i ślepota jednostronna u drugiego pacjenta.

Najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi były infekcje ogółem, zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, nieżyt nosa, zapalenie oskrzeli, nieżyt żołądka i jelit, zapalenie dróg moczowych, grypa.

HIDS/ MDK, TRAPS, crFMF

Porównanie bezpośrednie KAN vs PLC (badanie CLUSTER)

Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowania kanakinumabu u pacjentów z HIDS/ MDK, TRAPS oraz crFMF w poszczególnych fazach badania. Część danych, ze względu na różnice w czasie ekspozycji na leczenie (PLC - 8 pacjentolat (p.y., ang. *patient-years*), KAN faza 2 – 47,6 p.y.), przedstawiono jako częstość występowania na 100 pacjentolat.

Tabela 33. Zestawienie wyników dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych w trakcie leczenia pacjentów z HIDS/ MKD, TRAPS oraz crFMF. (AKL wnioskodawcy)

Wyszczególnienie	crFMF		HIDS/MKD		TRAPS	
	KAN (N=58)	PLC (N=32)	KAN (N=68)	PLC (N=35)	KAN (N=43)	PLC (N=24)
AE ogólnie						
SAE*, n (%)	8 (14)	2 (6)	9 (13)	4 (11)	1 (2)	1 (4)
AE prowadzące do przerwania terapii	0 (0)	0 (0)	1 (2) ^a	1 (3) ^{b,c}	0 (0) ^c	0 (0) ^c
Zgon	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

^a zapalenie osierdzia w trakcie fazy 2

^b zaostrzenie HIDS,

^c zgodnie z dokumentacją EMA EPAR (str. 45) w trakcie fazy 2-4 wystąpiły 2 zdarzenia neutropenii, po jednym w kohorcie TRAPS i HIDS. pacjenci ci nie zostali uwzględnieni w wartościach przedstawionych w tabeli.

SAE – ciężkie/poważne zdarzenie niepożądane (ang. *serious adverse event*), AE – zdarzenie niepożądane (ang. *adverse event*)

Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były infekcje (dróg oddechowych), gorączka, ból głowy, biegunka, ból brzucha, reakcja w miejscu podania. Zgodnie z informacjami przedstawionymi na clinicaltrials.gov

([NCT02059291](#)) oraz w suplemencie do publikacji De Benedetti 2018, z podwyższoną częstotliwością obserwowano również powiększenie węzłów chłonnych oraz wystąpienie zaostrzeń choroby podstawowej.

W analizie amerykańskiej Federalnej Agencji ds. Żywności i Leków wskazano, iż zdarzenia niepożądane związane z neutropenią obserwowano u mniej niż 5% pacjentów eksponowanych na KAN (FDA 2016, str. 60).

W trakcie fazy 4. badania w grupie pacjentów z crFMF skorygowany o ekspozycję współczynnik wystąpienia zdarzeń niepożądanych wyniósł 1,63 na 100 pacjentodni. W przypadku pacjentów z HIDS/ MKD współczynnik ten wynosił 10,3 na 100 pacjentodni. W obu grupach w ciągu 72 tyg. obserwacji stwierdzono 51 ciężkich zdarzeń niepożądanych. W obserwowanych kohortach numerycznie częściej dochodziło do zdarzeń u osób stosujących wyższe skumulowane dawki KAN. Część zdarzeń niepożądanych była związana z zaostrzeniem choroby, najczęściej obserwowano infekcje, bóle głowy, stawów, brzucha, gorączkę. Szczegółowe informacje w AKL wnioskodawcy str. 77-78.

Tabela 34. Profil bezpieczeństwa terapii w badaniu CLUSTER - częstość zdarzeń (AKL wnioskodawcy)

Wyszczególnienie		Skumulowane PLC ^a (8 p.y.), n (occ/ 100 p.y.)	KAN, n (occ/ 100 p.y.) na koniec fazy 2.			KAN, n (occ/ 100 p.y.) – skumulowane wartości z fazy 2. i 3. ^b		
			crFMF (16,4 p-y)	MKD (19,1 p-y)	TRAPS (12,1 p-y)	crFMF (45,6 p-y)	MKD (51,0 p-y)	TRAPS (39,2 p-y)
AE	Uwzględniające gorączkę i zaostrzenie	136 (1 693,0)	134 (816,7)	251 (1 313,6)	112 (925,7)	332 (728,2)	613 (1 201,2)	265 (676,2)
	Nieuwzględniające gorączki i zaostrzenia	114 (1 419,6)	126 (768,2)	243 (1 272,2)	111 (917,3)	306 (671,0)	591 (1 158,8)	261 (665,8)
SAE	Uwzględniające zaostrzenie	8 (99,6)	7 (42,7)	11 (57,6)	3 (24,8)	17 (37,3)	20 (39,2)	5 (12,8)
	Nieuwzględniające zaostrzenia	6 (74,7)	7 (42,7)	8 (41,9)	3 (24,8)	14 (30,7)	14 (27,4)	5 (12,8)
Zgon		0	0	0	0	0	0	0
Szczegółowe zdarzenia niepożądane								
Ból stawów		2 (24,9)	2 (12,2)	9 (47,1)	1 (8,3)	7 (15,4)	20 (39,2)	9 (23,0)
Ból głowy		7 (87,1)	5 (30,5)	12 (62,8)	2 (16,5)	13 (28,5)	25 (49,0)	11 (28,1)
Reakcja w miejscu podania		1 (12,4)	13 (79,2)	8 (41,9)	8 (66,1)	20 (43,9)	17 (33,3)	11 (28,1)
Infekcje		19 (236,5)	28 (170,6)	72 (376,8)	26 (214,9)	79 (173,3)	160 (313,5)	58 (148,0)
Ciężkie infekcje		2 (24,9)	1 (6,1)	4 (20,9)	0	3 (6,6)	7 (13,7)	0
Infekcje oportunistyczne		0	0	0	0	0	0	0
Gruźlica		0	0	0	0	0	0	0
Ból brzucha		9 (112,0)	6 (36,6)	6 (31,4)	4 (33,1)	12 (26,3)	15 (29,4)	10 (25,5)
Zapalenie płuc		1 (12,4)	0	2 (10,5)	0	0	3 (5,9)	0
n – liczba zdarzeń, occ – wystąpienie zdarzenia (ang. occurrence)								
^a grupa zawiera wszystkich pacjentów otrzymujących placebo w trakcie badania, niezależnie od kohorty								
^b w trakcie analizy dokumentacji stwierdzono rozbieżności w zakresie ekspozycji wyrażonej w liczbie pacjentolat. W dokumencie EPAR wskazano, iż ekspozycja w fazach 2-4 na dzień odcięcia danych (25.08.2015 r.) wynosiła w grupie placebo 9,39 p.y., natomiast w grupie stosującej KAN – 114,85 p.y. (EMA 2016, str. 41), Zgodnie z powyższymi danymi (przytoczonymi za publikacją De Benedetti 2018) łączna ekspozycja na kanakinumab w fazie 2. oraz 3. badania wyniosła 135,8 p.y.								

crFMF**Porównanie bezpośrednie ANA vs PLC oraz zestawienie wyników z KAN
(badanie Ben-Zvi 2017 oraz CLUSTER)**

W trakcie badania nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy ANA a PLC w zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych w analizowanym horyzoncie obserwacji (4 mies.). Najczęściej obserwowano reakcję w miejscu podania, bóle: głowy, brzucha, mięśniowo-szkieletowe, biegunka, wymioty. Zestawienie wyników przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 35. Zestawienie częstości występowania zdarzeń niepożądanych w badaniu Ben-Zvi 2017. (AKL wnioskodawcy, Ben-Zvi 2017)

Wyszczególnienie	ANA (N=12)	PLC (N=13)	RR [95%CI]	P ^a
AE ogółem, n (%)	10 (83)	11 (84)	0,98 [0,70; 1,39] ^{a b}	0,931
SAE, n (%)	0 (0)	0 (0)	--	-
AE związane z leczeniem, n (%)	2 (17)	4 (31)	0,54 [0,12; 2,44]	0,425
Przerwanie terapii z powodu AE, n (%)	0 (0)	2 (15)*	0,22 [0,01; 4,08]	0,306
Szczegółowe AE				
Infekcje, n (%)	4 (33)	3 (23)	1,44 [0,40; 5,17] ^{a c}	0,572
AE – układ szkieletowy, n (%)	5 (42)	8 (62)	0,68 [0,31; 1,50] ^{a d}	0,337
AE – układ pokarmowy, n (%)	8 (66)	7 (54)	1,24 [0,65; 2,35] ^a	0,515
Ból głowy, n (%)	6 (50)	5 (39)	1,30 [0,53; 3,17]	0,564
Reakcja w miejscu podania, n (%)	5 (42)	6 (46)	0,90 [0,37; 2,20]	0,822

* ze względu na ciężę oraz reakcję alergiczną
^a obliczenia własne Agencji,
^b w AKL wnioskodawcy podano wartość dla parametru OR=0,91 [95%CI: 0,11; 7,72],
^c w AKL wnioskodawcy podano wartość dla parametru OR=1,67 [95%CI: 0,29; 9,71],
^d w AKL wnioskodawcy podano wartość dla parametru OR=0,45 [95%CI: 0,09; 2,22],
Skróty: SAE – ciężkie/poważne zdarzenia niepożądane (ang. *serious adverse event*), AE – zdarzenie niepożądane (ang. *adverse event*), ANA – anakinra, PLC – placebo, RR – ryzyko względne, 95%CI – 95% przedział ufności

Nie przeprowadzono porównania pośredniego w zakresie analizy bezpieczeństwa pomiędzy KAN i ANA wskazując na heterogeniczność badań.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

W wyniku wyszukiwania weryfikacyjnego analitycy Agencji zidentyfikowali jedną dodatkową publikację:

- *Vinit C. i in. Real-Life Indications of Interleukin-1 Blocking Agents in Hereditary Recurrent Fevers: Data from the JIR cohort and a Literature Review. Front Immunol, 2021, Vol. 12: 744780, Published online 2021 Nov 11. DOI: 10.3389/fimmu.2021.744780.*

Wnioskodawca nie włączył publikacji do przeglądu systematycznego wskazując stosowne uzasadnienie decyzji.

W ramach oceny bezpieczeństwa terapii do analizy włączono wyniki dwóch rejestrów – EUROFEVER oraz β-CONFIDENT. Wyniki dotyczące stosowania kanakinumabu przedstawiono dla pacjentów z zespołem CAPS (odpowiednio N=52 oraz N=243 dla ww. rejestrów). W ramach rejestru EUROFEVER (dane z okresu 22 miesięcy) zareportowano zdarzenia niepożądane u 5/52 (10%) pacjentów stosujących KAN. W przypadku rejestru β-CONFIDENT (średnia ekspozycja 3,6 roku, w tym część pacjentów wcześniej leczona w badaniach klinicznych) zdarzenia raportowano u 77% pacjentów, w tym u 28% zdarzenia miały charakter ciężki. Najczęściej obserwowano infekcje (13%), zmiany nowotworowe (5%). Łącznie u 45% osób stwierdzono co najmniej jedno zdarzenie niepożądane podejrzane jako związane z leczeniem.

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Informacje na podstawie ChPL

Instrukcja dotycząca odtworzenia

Zachowując technikę aseptyczną, odtworzenie zawartości fiolki z kanakinumabem wykonuje się w temperaturze pokojowej (zwykle 15°C do 25°C) poprzez powolne wstrzyknięcie 1 ml wody do wstrzykiwań strzykawką o pojemności 1 ml i igłą 18 G x 2" (50 mm). Obracać powoli fiolkę pod kątem ok. 45° przez ok. 1 minuty i odstawić na ok. 5 minut. Następnie delikatnie odwrócić fiolkę do góry dnem i z powrotem 10 razy. W miarę możliwości należy unikać dotykania palcami gumowej zatyczki. Odstawić na 15 minut w temperaturze pokojowej, aby powstał roztwór przezroczysty do opalizującego. Nie wstrząsać. Nie używać, jeżeli w roztworze obecne są cząstki.

Opukać ściankę fiolki palcami, aby usunąć wszystkie pozostałości płynu pod zatyczką. Roztwór nie powinien zawierać widocznych cząstek i powinien być przejrzysty do opalizującego. Roztwór powinien być bezbarwny lub mieć lekko brązowo-żółty odcień. Nie należy używać roztworu jeżeli nastąpi jego wyraźne zabarwienie na brązowo. Jeżeli roztwór nie zostanie zużyty natychmiast po przygotowaniu, należy go przechowywać w temperaturze 2°C - 8°C i zużyć w ciągu 24 godzin.

Przeciwwskazania

Przeciwwskazaniem do stosowania produktu leczniczego Ilaris jest: nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą tj.: sacharoza, histydyna, jednowodny chlorowodorek histydyny, polisorbát 80.

Zakażenia

Kanakinumab przyczynia się do zwiększonej zapadalności na ciężkie zakażenia. Z tego względu, u pacjentów należy dokładnie monitorować objawy podmiotowe i przedmiotowe zakażenia, podczas i po zakończeniu leczenia KAN. Należy zachować ostrożność podając kanakinumab pacjentom z zakażeniami, nawracającymi zakażeniami w wywiadzie lub chorobami, które mogą zwiększać podatność na zakażenia. Nie należy rozpoczynać ani kontynuować leczenia KAN u pacjentów z czynnymi zakażeniami wymagającymi leczenia.

Nie zaleca się równoczesnego podawania KAN i inhibitorów czynnika martwicy nowotworów (TNF) ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia poważnych zakażeń.

W okresie leczenia KAN zgłaszano pojedyncze przypadki zakażeń nietypowych lub oportunistycznych (w tym aspergiloza, atypowe zakażenia prątkami, półpasiec). Nie można wykluczyć związku przyczynowego pomiędzy KAN a występowaniem tych zdarzeń.

Badania przesiewowe w kierunku gruźlicy

U około 12% chorych z CAPS, którym w trakcie badań klinicznych wykonano tuberkulinową próbę skórną z użyciem oczyszczonej pochodnej białkowej (PPD, ang. *purified protein derivative*), badania kontrolne dały wynik pozytywny w okresie leczenia kanakinumabem bez klinicznych objawów uśpionego lub czynnego zakażenia gruźlicą.

Nie wiadomo, czy stosowanie inhibitorów interleukiny-1 (IL-1) takich jak kanakinumab zwiększa ryzyko reaktywacji gruźlicy. Przed rozpoczęciem leczenia należy wszystkich pacjentów zbadać w kierunku zarówno uśpionego jak i czynnego zakażenia gruźlicą. W szczególności u dorosłych pacjentów, ta ocena powinna zawierać szczegółowy wywiad chorobowy. U wszystkich pacjentów należy wykonać odpowiednie badania przesiewowe (np. próbę tuberkulinową, test uwalniania interferonu gamma lub prześwietlenie klatki piersiowej) (mogą obowiązywać lokalne zalecenia w tym zakresie). Należy dokładnie monitorować u pacjentów objawy przedmiotowe i podmiotowe gruźlicy podczas i po zakończeniu leczenia kanakinumabem. Wszystkich pacjentów należy poinformować o konieczności zgłoszenia się po poradę medyczną, jeśli w trakcie leczenia kanakinumabem wystąpią przedmiotowe i podmiotowe objawy sugerujące gruźlicę (np. uporczywy kaszel, utrata masy ciała, stan podgorączkowy). W przypadku zmiany wyniku próby tuberkulinowej z ujemnego na dodatni, zwłaszcza u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka, należy rozważyć zastosowanie alternatywnych badań przesiewowych.

Neutropenia i leukopenia

W czasie stosowania produktu leczniczego hamującego IL-1, w tym kanakinumabu, obserwowano neutropenię (bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych, ang. *absolute neutrophil count* [ANC] < 1,5 x 10⁹/l) i leukopenię. U pacjentów z neutropenią lub leukopenią nie należy rozpoczynać leczenia kanakinumabem. Zaleca się zbadanie liczby leukocytów w tym liczbę granulocytów obojętnochłonnych przed rozpoczęciem leczenia oraz ponownie po 1-2 miesiącach. W przewlekłym leczeniu lub przy powtórnych leczeniach pacjentów

okresowo podczas stosowania, zaleca się zbadanie liczby leukocytów. Jeżeli u pacjentów wystąpi neutropenia lub leukopenia, należy uważnie monitorować liczbę leukocytów i rozważyć przerwanie leczenia.

Nowotwory złośliwe

W trakcie leczenia kanakinumabem zgłaszano przypadki występowania nowotworów złośliwych. Nieznane jest ryzyko rozwoju nowotworów złośliwych w wyniku leczenia anty-interleukiną-1.

Reakcje nadwrażliwości

Zgłaszano wystąpienie reakcji nadwrażliwości na leczenie kanakinumabem. Większość tych przypadków miała łagodny przebieg. Podczas badań klinicznych nad kanakinumabem u ponad 2 600 pacjentów, nie zgłaszano żadnych przypadków reakcji rzekomo anafilaktycznych i anafilaktycznych przypisywanych leczeniu kanakinumabem. Jednak nie można wykluczyć ryzyka wystąpienia ciężkich reakcji nadwrażliwości, zdarzających się podczas wstrzykiwania białek.

Czynność wątroby

W badaniach klinicznych zgłaszano przypadki przemijającego i bezobjawowego zwiększenia aktywności transaminaz w surowicy lub stężenia bilirubiny.

Szczepienia

Nie ma danych dotyczących ryzyka wystąpienia wtórnego przeniesienia zakażenia po zastosowaniu żywych (atenuowanych) szczepionek u pacjentów stosujących kanakinumab. Z tego względu, nie należy podawać żywych szczepionek w okresie stosowania kanakinumabu, chyba że korzyści wyraźnie przewyższają ryzyko.

Zaleca się, by dorośli i dzieci otrzymali wszystkie stosowne szczepionki, w tym szczepionkę przeciwko pneumokokom i inaktywowaną szczepionkę przeciw grypie, przed rozpoczęciem leczenia kanakinumabem.

Mutacja genu NLRP3 u pacjentów z CAPS

Doświadczenie kliniczne dotyczące stosowania produktu leczniczego Ilaris u pacjentów z CAPS bez potwierdzonej mutacji genu NLRP3 jest ograniczone.

Tabelaryczna lista działań niepożądanych

Do najczęstszych działań niepożądanych należały zakażenia głównie górnych dróg oddechowych. Podczas długotrwałego leczenia nie obserwowano wpływu na rodzaj i częstotliwość działań niepożądanych, zgłaszano występowanie reakcji nadwrażliwości oraz zakażeń oportunistycznych.

W poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane u pacjentów leczonych produktem Ilaris. Kategoria częstości odpowiadająca każdemu działaniu niepożądanemu jest zdefiniowana jako: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/100$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Tabela 36. Tabelaryczna lista działań niepożądanych dla wskazań: CAPS, TRAPS, HIDS/ MKD, FMF, SJIA (choroba Still), dnawe zapalenie stawów). (ChPL Ilaris)

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często	Zakażenia układu oddechowego (w tym zapalenie płuc, zapalenie oskrzeli, grypa, zakażenie wirusowe, zapalenie zatok, nieżyt nosa, zapalenie gardła, zapalenie migdałków, zapalenie nosogardzieli, zakażenie górnych dróg oddechowych) Zakażenia ucha, zapalenie tkanki łącznej, zapalenie żołądka i jelit, zakażenie układu moczowego
	Często	Kandydoza sromu i pochwy
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Zawroty głowy
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Ból w górnej części brzucha ^a
	Niezbyt często	Refluks żołądkowo-przełykowy ^b
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Reakcja w miejscu wstrzyknięcia
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	Ból stawów ^a
	Często	Ból mięśniowo-szkieletowy ^a Ból pleców ^b
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Uczucie zmęczenia/osłabienie ^b
Badania diagnostyczne	Bardzo często	Zmniejszenie nerkowego klirensu kreatyniny ^{a,c}

		Białkomocz ^{a, d} Leukopenia ^a
	Często	Neutropenia
	Niezbyt często	Zmniejszenie liczby płytek krwi
^a w SJIA ^b w dnawym zapaleniu stawów ^c w większości przemijające ^d W większości przypadków obserwowano przemijającą obecność śladu białka w moczu do nasilenia 1+ w badaniu moczu za pomocą testu paskowego pod kątem obecności białka		

Opis wybranych działań niepożądanych

Długotrwałe dane i nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych u pacjentów z CAPS

Podczas badań klinicznych z kanakinumabem u pacjentów z CAPS średnie wartości hemoglobiny zwiększyły się, natomiast średnie wartości białych krwinek, granulocytów obojętnochłonnych i płytek krwi zmniejszyły się.

U pacjentów z CAPS rzadko obserwowano podwyższoną aktywność transaminaz.

Bezobjawowe i łagodne zwiększenie stężenia bilirubiny w osoczu z równoczesnym podwyższeniem aktywności transaminaz obserwowano u pacjentów z CAPS leczonych kanakinumabem.

W długotrwałych, otwartych badaniach ze zwiększaniem dawki, zakażenia (zapalenie żołądka i jelit, zakażenie układu oddechowego, zakażenie górnych dróg oddechowych), wymioty i zawroty głowy zgłaszano częściej w grupie stosującej dawkę 600 mg lub 8 mg/kg mc. niż w grupach przyjmujących inne dawki.

Nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych u pacjentów z TRAPS, HIDS/MKD i FMF

Neutrofile

Mimo, iż u 6,5% pacjentów (często) wystąpiło zmniejszenie liczby neutrofilów >2. stopnia, a u 9,5% pacjentów wystąpiło zmniejszenie liczby neutrofilów stopnia 1., zmniejszenia te są na ogół przemijające i nie stwierdzono zakażeń związanych z neutropenią jako działania niepożądanego.

Płytki krwi

Mimo, iż zmniejszenie liczby płytek krwi (> 2. stopnia) wystąpiło u 0,6% pacjentów, nie stwierdzono krwawienia jako działania niepożądanego. Łagodne i przemijające zmniejszenie liczby płytek krwi stopnia 1. wystąpiło u 15,9% pacjentów, nie powodując związanych z tym krwawień jako zdarzeń niepożądanych.

Informacje ze strony URPL, EMA i FDA

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa poszukiwano alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Ilaris opublikowanych na stronach internetowych:

- Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejskiej Agencji Leków (EMA),
- Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA).

URPL

Odnaleziono jeden komunikat dotyczący leczenia kanakinumabem, odwołujący się do treści przedstawionej w ramach PRAC 2020.

EMA

Na posiedzeniu Komitetu ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC) w roku 2020 pojawiła się informacja o możliwości zwiększenia reakcji pacjenta na leki ANA i KAN powodując eozynofilię i objawy ogólnoustrojowe (DRESS) (PRAC 2020). Z kolei na posiedzeniu PRAC w listopadzie/grudniu 2021 roku analizowano informację o przypadku wystąpienia u pacjenta śródmiąższowej choroby płuc i proteinozy pęcherzyków płucnych. Nie podjęto decyzji o zmianie zaleceń do stosowania KAN, niemniej przedstawione zdarzenie będzie poddane ocenie w trwającej procedurze PSUR (PRAC 2021).

FDA

Nie odnaleziono komunikatów FDA dotyczących bezpieczeństwa stosowania kanakinumabu u pacjentów we wnioskowanych wskazaniach.

VigiAccess, EudraVigilance, FEARS

W poniższej tabeli przedstawiono zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących kanakinumab odnalezione w Europejskiej bazie danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (EudraVigilance) oraz w bazie WHO Uppsala Monitoring Centre (VigiAccess). Zgłoszenia raportowane w systemie FEARS przedstawiono w rozdz. 6 AKL wnioskodawcy.

Tabela 37. Zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących kanakinumab

Rodzaj zdarzenia	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie VigiAccess* (dostęp 29.05.2022 r.)	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie EudraVigilance** (na dzień 28.05.2022 r.)
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	203	133
Zaburzenia serca	131	110
Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne ^a	154	69
Zaburzenia ucha i błędnika	74	27
Zaburzenia endokrynologiczne	21	7
Zaburzenia oka	100	31
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	604	221
Ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania	2 702	555
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	78	52
Zaburzenia układu immunologicznego	222	133
Infekcje	1 127	361
Zranienia, zatrucia i powłknięcia związane z procedurami	2 621	310
Nieprawidłowe wyniki badań	532	240
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	126	60
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	799	282
Choroby nowotworowe	97	44
Zaburzenia układu nerwowego	514	142
Stany związane z ciążą, porodem i okresem okołoporodowym	28	19
Kwestie związane z produktem	74	17
Zaburzenia psychiczne	193	49
Zaburzenia nerek i układu moczowego	107	115
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	34	13
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	473	214
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	618	192
Okoliczności społeczne	5	2
Zabiegi chirurgiczne i medyczne	22	13
Zaburzenia naczyniowe	119	120
Łącznie	11 624 zdarzeń/ 6 397 zgłoszeń	3 531 zdarzeń/ 1 276 zgłoszeń
* https://www.vigiaccess.org/ [dostęp: 02.06.2022 r.]		
** https://www.adrreports.eu/pl [dostęp: 02.06.2022 r.]		
^a duża liczba raportowanych zdarzeń w tej grupie może wynikać z faktu, iż jako zdarzenia wliczane są przypadki chorób stanowiących wskazania będące przedmiotem analizy		

4.3. Komentarz Agencji

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy była ocena efektywności klinicznej produktu leczniczego Ilaris, preparatu zawierającego kanakinumab w postaci proszku do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań stosowanego w leczeniu dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z następującymi autozapalnymi zespołami gorączek nawrotowych:

- okresowe zespoły zależne od kriopiryny (CAPS) w tym:
 - zespół Muckle-Wellsa (MWS),
 - noworodkowa zapalna choroba wieloukładowa (NOMID) / przewlekły niemowlęcy zespół neurologiczno-skrórno-stawowy (CINCA);
 - ostra postać rodzinnego, indukowanego zimnem zespołu autoimmunologicznego (FCAS) / rodzinna pokrzywka indukowana zimnem (FCU) z objawami innymi niż pokrzywka wysypka skórna wywołana zimnem,
- gorączka okresowa związana z defektem receptora dla czynnika martwicy nowotworów (TRAPS);
- zespół hiperimmunoglobulinemii D (HIDS) / niedobór kinazy mewalonowej (MKD)
- rodzinna gorączka śródziemnomorska po nieskuteczności leczenia maksymalną tolerowaną dawką kolchicyny (crFMF).

W ramach przeglądu systematycznego odnaleziono 2 badania RCT dotyczące populacji wnioskowanej leczonej kanakinumabem oraz 1 badanie RCT dotyczące stosowania anakinry. Odnaleziono również kilkadziesiąt badań

o charakterze nieporównawczym, w tym znaczna większość dotyczyła stosowania leczenia w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej.

Liczba badań, brak porównania bezpośredniego z przyjętym komparatorem oraz mnogość metodologii zastosowanych do oceny terapii, a także zróżnicowana jakość dowodów włączonych do analizy w znaczący sposób wpływa na ryzyko związane z niepewnością dotyczącą wnioskowania w przedmiocie analizy, w szczególności w zakresie próby syntezy jakościowej, pomijając aspekt syntezy ilościowej. W szczególności warto zwrócić uwagę na różnice w zakresie rejestrów EUROFEVER (retrospektywny) oraz β -CONFIDENT (prospektywny), których wyniki dotyczące bezpieczeństwa terapii w zbliżonej populacji (pacjenci z CAPS) różnią się diametralnie.

W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie wyników/ wniosków z opublikowanych przeglądów systematycznych uwzględnionych przez wnioskodawcę w ramach AKL.

Tabela 38. Zestawienie wniosków z przeglądów systematycznych włączonych do oceny (AKL wnioskodawcy)

Wyszczególnienie	Wnioski z przeglądu
Gorączki nawrotowe ogólnie	
Kuemmerle-Deschner 2020b (CAPS, HIDS/MKD, TRAPS)	Wśród pacjentów z CAPS oraz HIDS/MKD najczęściej stosowano KAN oraz ANA jako interwencje. U pacjentów z TRAPS równie często co KAN i ANA stosowany był etanercept. Stwierdzono, że KAN i ANA były terapiami skutecznymi i dobrze tolerowanymi w badanych grupach pacjentów. Dostrzeżono brak danych z badań bezpośrednio porównujących wymienione interwencje. Większość dowodów pochodziło z badań obserwacyjnych, które oceniono średnio na 5 w skali NOS. Oceniane terapie znajdują zastosowanie w warunkach praktyki klinicznej. Całkowita oraz częściowa odpowiedź na leczenie były różnie definiowane w poszczególnych odnalezionych badaniach co uniemożliwia przeprowadzenie wiarygodnych porównań.
Ter Haar 2013 (CAPS, FMF, HIDS/MKD, TRAPS, PFAPA, PAPA, DIRA, NLRP12)	W wyniku przeglądu literatury, opublikowanej w języku angielskim do lutego 2012 r., odnaleziono dane o niskim poziomie wiarygodności, opisy przypadków i badania na nielicznych grupach z krótkim okresem obserwacji. Odpowiedź na leczenie była różnie definiowana w odnalezionych pracach. Wśród części pacjentów stosowano jednocześnie kilka terapii. Dla pacjentów z FMF za leczenie z wyboru uznano kolchicynę, w przypadku CAPS najlepsze efekty terapii obserwowano dla inhibitorów IL-1 (ANA, KAN). Pacjenci z MKD i TRAPS uzyskiwali poprawę po zastosowaniu kortykosteroidów w sytuacji nasilenia objawów. Zastosowanie inhibitorów IL-1 w II linii, uznano za korzystne dla pacjentów z HIDS/MKD, TRAPS i FMF.
Kostjukovits 2015 (HIDS/MKD)	Na podstawie odnalezionych opisów przypadków stwierdzono, że ANA może być lekiem z wyboru w populacji pediatrycznej z HIDS. Całkowitą lub częściową odpowiedź na leczenie uzyskało 90% z 21 pacjentów leczonych ANA. Spośród nich 3 pacjentów było leczonych również KAN, z których w 2 przypadkach uzyskano odpowiedź całkowitą, a w 1 częściową. Pacjent leczony wyłącznie KAN oraz pacjent, który otrzymał KAN i etanercept, uzyskali częściową odpowiedź na leczenie.
TRAPS	
Delaleu 2021	Po zastosowaniu KAN u jednego pacjenta nastąpiła poprawa funkcji nerek. W przypadku zastosowania ANA, u 6 pacjentów zaobserwowano poprawę funkcji nerek, u 7 – stabilizację, natomiast u 3 – pogorszenie.
Menon 2018	Odnaleziono opisy pojedynczych przypadków pacjentów z TRAPS skutecznie leczonych KAN oraz badania na niewielkich grupach pacjentów (<10 pts), u których uzyskano ustąpienie objawów choroby po zastosowaniu ANA. Zastosowanie leków biologicznych u pacjentów z TRAPS może zapobiegać powstawaniu powłok w postaci amyloidozy. Odnotowano dobre rezultaty po zastosowaniu ANA w indukcji i utrzymaniu odpowiedzi na leczenie. Autorzy podkreślili potrzebę przeprowadzenia badań długoterminowych. KAN został opisany jako terapia zatwierdzona przez FDA, skuteczna i bezpieczna w leczeniu pacjentów z TRAPS. Profil bezpieczeństwa KAN i ANA był akceptowalny, odnotowano jedynie zwiększoną podatność na infekcje i nawrót objawów po zaprzestaniu leczenia. Zwrócono uwagę na przypadki reakcji w miejscu wkłucia oraz zapalenia górnych dróg oddechowych po zastosowaniu KAN.
HIDS/MKD	
Jeyaratnam 2020	W wyniku przeglądu odnaleziono badanie RCT (CLUSTER), w którym 35% pacjentów z HIDS/MKD uzyskało całkowitą remisję choroby po zastosowaniu KAN. Z tego powodu autorzy przeglądu rekomendują stosowanie KAN u pacjentów z HIDS/MKD, u których stwierdza się częste ataki bądź niecałkowitą poprawę po zastosowaniu paracetamolu lub NLPZ (siła rekomendacji A). W oparciu o odnalezione dowody naukowe KAN jest jedyną opcją terapeutyczną udowodnionej skuteczności w leczeniu pacjentów z MKD. Pozostałe interwencje stosowane u pacjentów z HIDS/MKD (GKS, ANA, etanercept, tocilizumab) nie miały dowodów z badań RCT potwierdzających ich skuteczność. W sytuacji niedostępności KAN rekomendowane jest stosowanie ANA (siła rekomendacji C).
FMF (w tym crFMF)	
Hentgen 2020	Inhibitory IL-1 (ANA i KAN) znajdują zastosowanie w leczeniu FMF u pacjentów, u których leczenie kolchicyną jest nieskuteczne lub źle tolerowane. Nie wykazano przewagi zastosowania KAN nad ANA w badanej grupie pacjentów. Zarówno KAN, jak i ANA mogą stanowić skuteczną i bezpieczną opcję terapeutyczną dla pacjentów z FMF, u których zastosowanie kolchicyny jest przeciwwskazane (ze względu na niewydolność nerek lub wystąpienie ciężkich AE po zastosowaniu kolchicyny) lub nieskuteczne. KAN oraz ANA wydają się być skuteczną terapią również u pacjentów z chorobami współistniejącymi lub ciężkimi powłokami, u których monoterapia kolchicyną nie przynosi poprawy. Najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym związanym ze stosowaniem inhibitorów IL-1 było występowanie reakcji w miejscu podania, co zdarzało się częściej u pacjentów leczonych ANA w porównaniu z KAN. Drugim najczęściej występującym AE były infekcje.

Kacar 2020	Zebrane dowody wskazują na skuteczność KAN w zapobieganiu zaostrzeniom FMF u pacjentów, którzy nie tolerują lub nie odnoszą poprawy po leczeniu kolchicyną. Blisko 80% pacjentów uzyskała całkowitą odpowiedź na leczenie po zastosowaniu KAN. Byli to pacjenci z homozygotyczną (M694V) postacią FMF. Podczas terapii KAN, amyloidoza AA nie rozwinęła się u żadnego z 97 pacjentów bez amyloidozy AA w momencie rozpoczęcia terapii. Nie obserwowano również nawrotu amyloidozy u pacjentów leczonych KAN po transplantacji nerek. Terapia KAN miała dobry profil bezpieczeństwa (odnotowano jedynie 8 ciężkich infekcji u 7 pacjentów na 265,4 pacjentolat). KAN był lepiej tolerowany przez badanych pacjentów niż ANA. Nie odnaleziono dowodów o wysokiej jakości które pozwalałyby na porównanie skuteczności KAN i ANA.
Kuemmerle-Deschner 2020a	Zarówno KAN, jak i ANA, uznano za skuteczne i bezpieczne w leczeniu pacjentów z FMF (crFMF oraz z amyloidozą w przebiegu FMF). W ramach przeglądu odnaleziono 1 badanie RCT oceniające KAN, 2 badania nRCT oraz 18 badań obserwacyjnych, natomiast skuteczność i bezpieczeństwo ANA oceniono w 1 badaniu RCT oraz 25 badaniach obserwacyjnych. Na podstawie badań obserwacyjnych całkowitą remisję w okresie od 4 mies. do roku leczenia osiągnęło 93% pacjentów leczonych KAN oraz od 33–86% pacjentów leczonych ANA, natomiast w okresie obserwacji >12 mies. całkowitą remisję osiągnęło od 50–79% pacjentów leczonych KAN vs 12–100% pacjentów leczonych ANA. KAN był dobrze tolerowany przez pacjentów, najczęściej występującymi AE były infekcje natomiast terapia ANA związana jest z częstym występowaniem reakcji w miejscu podania, które często są powodem zmiany terapii na KAN. W badaniach obserwacyjnych odnotowano także wystąpienie 3 SAE podczas terapii ANA. Zarówno KAN jak i ANA wpłynęły na znaczną poprawę jakości życia pacjentów. Nie znaleziono dowodów z badań, które pozwalałyby na stwierdzenie przewagi KAN nad ANA
Yin 2022	W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono 1 randomizowane badanie kliniczne (NCT01705756), w którym interwencją była ANA, oraz 1 badanie RCT (NCT02059291) dla KAN. Ryzyko błędu systematycznego w odnalezionych badaniach oceniono jako niskie. W porównaniu ANA vs PLC, nie odnotowano istotnej statystycznie redukcji ryzyka zaostrzeń po 1, 2, 4 miesiącach terapii. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w grupie otrzymującej ANA względem PLC była zbliżona. Obserwowano natomiast istotną statystycznie redukcję stężenia CRP (MD [95%CI] = -16 [-27,38; -4,62]) na korzyść terapii ANA. Natomiast w badaniu przeprowadzonym celem porównania KAN vs PLC, obserwowano różnicę na korzyść KAN w odsetku pacjentów, u których wystąpiła całkowita odpowiedź na leczenie (RR [95%CI] = 0,41 [0,26; 0,65]. Najczęściej raportowanymi AE były infekcje, ból brzucha, ból głowy i reakcje w miejscu wkłucia. SAE występowały z częstością 42,7 i 97,4 / 100 pacjentolat, odpowiednio w grupie KAN i PLC. Odsetek pacjentów z CRP ≤10 mg/l wyniósł 68% w grupie otrzymującej KAN oraz 6% w grupie PLC (p <0,001). Różnica w odsetku pacjentów z SAA ≤10 mg/l nie była istotna statystycznie (p = 0,0572) i wyniosła 26% w grupie leczonej KAN vs 0% wśród osób przyjmujących PLC.
Haviv 2016	Dowody z dwóch badań nRCT II fazy na nielicznych grupach pacjentów oraz serii i opisów przypadków oraz wstępne dowody z badania RCT w toku pozwoliły na sformułowanie opinii ekspertów o skuteczności i bezpieczeństwie zastosowania KAN w leczeniu pacjentów z crFMF.
van der Hilst 2016	Zebrane dane wskazują na skuteczność i bezpieczeństwo stosowania inhibitorów IL-1 (ANA, KAN, rilonacept) wśród pacjentów z crFMF. Całkowita odpowiedź na leczenie została uzyskana u 76,5% pacjentów leczonych ANA oraz u 67,5% pacjentów leczonych KAN. U pacjentów z amyloidozą w momencie rozpoczęcia terapii, obserwowano zmniejszenie proteinurii. U pacjentów po transplantacji nerek nie obserwowano nawrotów amyloidozy po wdrożeniu terapii przeciw IL-1. Dostępne dowody niskiej jakości nie pozwalają na określenie, który z inhibitorów IL-1 ma najlepszy profil skuteczności i bezpieczeństwa, ani na określenie optymalnego dawkowania.
Ozgur 2013	Na podstawie dowodów o ograniczonej wiarygodności (serie i opisy przypadków) inflixymab, etanercept, adalimumab, ANA i KAN mogą stanowić alternatywną opcję terapeutyczną u pacjentów z crFMF. Podkreślono potrzebę przeprowadzenia badań randomizowanych celem oceny skuteczności wymienionych interwencji.
Soriano 2013	Odnaleziono dowody na skuteczność ANA w kontroli stanu zapalnego u pacjentów z crFMF. W zapobieganiu rozwojowi amyloidozy korzystna jest kontynuacja leczenia kolchicyną po rozpoczęciu terapii ANA ze względu na synergistyczne działanie wymienionych interwencji. U pacjentów po hemodializach lub transplantacji nerki konieczne jest monitorowanie dawkowania i bezpieczeństwa podczas leczenia ANA. KAN może stanowić alternatywną opcję terapeutyczną do ANA, jednak autorzy przeglądu podkreślili konieczność przeprowadzenia dalszych badań.
Skróty: PFAPA – zespół gorączki okresowej, aftowych zapaleń jamy ustnej, zapalenia gardła, powiększenia węzłów chłonnych szyjnych (<i>ang periodic fever aphthosis pharyngitis adenitis</i>); PAPA - pyogenic arthritis pustulosis acne; DIRA - deficiency of interleukin-1 receptor antagonist; AIDAI - auto-inflammatory disease activity index, BASDAI - Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, ESR - erythrocyte sedimentation rate, NOS - Newcastle-Ottawa Scale	

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją elektroniczną analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy była ocena opłacalności w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych kanakinumabu (Ilaris) w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania w terapii w leczeniu dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z wybranymi autozapalnymi zespołami gorączek nawrotowych (ZGN).

Porównywane interwencje

Kanakinumab (KAN) w dawce zgodnej z ChPL porównywano do anakinry (ANA) w schemacie dawkowania zgodnym z ChPL (w przypadku ANA we wskazaniach pozarejestrycyjnych [TRAPS, HIDS/MKD] przyjęto dawkowanie zgodne z praktyką kliniczną).

Technika analityczna

Przeprowadzono analizę konsekwencji kosztów CCA (ang. cost-consequences analysis). Wybór techniki uzasadniono wynikami opracowanej analizy klinicznej, gdzie nie zidentyfikowano badań pozwalających na porównanie skuteczności i bezpieczeństwa interwencji ocenianej z komparatorami (brak możliwości wykazania wyższości KAN nad ANA lub równorzędności porównywanych leków).

W analizie zestawiono wyniki zdrowotne i koszty terapii bez przeprowadzenia analizy inkrementalnej. Wyznaczono współczynniki kosztów-użyteczności (CUR), a cenę progową kanakinumabu ustalono jako cenę zbytu netto za opakowanie ocenianego leku, przy której wartość współczynnika CUR dla ocenianej interwencji jest nie wyższa od wartości współczynnika CUR dla komparatora.

Perspektywa

Przyjęto perspektywę płatnika publicznego NFZ (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych). Przyjęto, że ze względu na sposób finansowania interwencji ocenianej i komparatorów (tj. w ramach programu lekowego) koszty z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta są tożsame z kosztami perspektywy płatnika publicznego.

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto roczny horyzont czasowy.

Ze względu na brak dowodów pozwalających na zróżnicowanie interwencji i założenie w porównywanych ramionach jednakowych wartości parametrów pozakosztowych w ocenie wnioskodawcy, analiza w dłuższym horyzoncie nie stanowi wartości dodanej względem rocznej perspektywy, gdyż stanowiłaby wielokrotność jej wyniku.

Model

W analizie oszacowano roczny koszt stosowania porównywanych interwencji oraz rocznej wartości QALY dla pacjentów stosujących KAN i ANA.

Odstąpiono od modelowania kosztów i efektów w czasie co w analizie wnioskodawcy wytłumaczono brakiem możliwości przeprowadzenia wiarygodnego modelowania efektów zdrowotnych w czasie ze względu na ograniczenia danych klinicznych i brak możliwości przeprowadzenia porównania bezpośredniego lub pośredniego porównywanych interwencji. W AE wnioskodawcy opisano, że „[...] w przypadku przeprowadzenia modelowania konieczne byłoby przyjęcie jednakowych założeń w odniesieniu do efektywności. W konsekwencji wnioski wynikające z tak przeprowadzonego modelowania byłyby zbieżne z wnioskami uzyskanymi zestawiając

roczne koszty i efekty interwencji – modelowanie prowadziło do multiplikacji wyników rocznych, przy czym krotność takiej multiplikacji byłaby jednakowa dla KAN i ANA”.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Ocenę efektów zdrowotnych w AE wnioskodawcy oparto na zestawieniu wyników z AKL dla interwencji KAN oraz ANA w zakresie odpowiedzi na leczenie bez przeprowadzenia porównania pośredniego, od którego odstąpiono z powodu heterogeniczności badań. Zestawienie to zawiera wyniki z badań RWD (ang. real world data).

Na podstawie analizy klinicznej wywnioskowano, że oba porównywane leki „stanowią skuteczne i bezpieczne terapie w przedmiotowych zespołach gorączek nawrotowych, w szczególności w posiadających największą bazę dowodową CAPS i crFMF, przy czym na podstawie dostępnych dowodów naukowych nie jest możliwe wnioskowanie o przewadze któregoś z leków nad drugim.”

Uwzględnione w ramach analizy klinicznej punkty końcowe to: odpowiedź na leczenie, zaostrzenie/nawrót choroby, ocena aktywności choroby, powikłania odległe i zmiany narządowe, ogólna ocena lekarza i pacjenta/opiekuna, zmiana stężenia markerów zapalnych, jakość życia. Zestawienie wyników w zakresie odpowiedzi na leczenie wraz z źródłami danych znajduje się w AE Wnioskodawcy w rozdz. 4.1., natomiast wyniki analizy skuteczności klinicznej przedstawiono w rozdz. 4.2.1.1 niniejszego opracowania.

Uwzględnione koszty

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe (koszty bezpośrednio medyczne):

- koszty leków,
- koszty podania,
- koszty kwalifikacji i monitorowania terapii.

Ze względu na charakter analizy klinicznej (brak porównania pośredniego i brak dowodów na przewagę którejkolwiek interwencji) oraz brak precyzyjnych danych o zdarzeniach niepożądanych w analizie ekonomicznej wnioskodawcy nie uwzględniono innych kosztów związanych z opieką nad pacjentami z populacji docelowej i kosztów AEs.

Tabela 39. Podsumowanie kosztów uwzględnionych w analizie oraz źródeł danych

Kategoria kosztowa	Świadczenie/lek		Koszt	Źródło danych
Koszty leków	KAN			Dane Wnioskodawcy
	ANA	Kineret, 7 amp-strz. 100 mg/0,67 ml	Średnia ważona CHB – 902,43 zł	przetargi, obwieszczenie MZ
Koszty podania	Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu		108,16 zł	Zarządzenie Nr 162/2020/DGL
	Przyjęte w analizie (analiza podstawowa)	ANA – dorośli i dzieci	0 zł	
		KAN - dorośli - dzieci	32,45 zł 54,08 zł	
Koszty kwalifikacji i monitorowania terapii	Kwalifikacja do leczenia w programie lekowym oraz weryfikacja jego skuteczności		338,00 zł	Zarządzenie Nr 162/2020/DGL
	Diagnostyka w programie leczenia wrodzonych zespołów autozapalnych		1 375,80 zł	

Założono, że po objęciu refundacją kanakinumabu w ramach istniejącego PL zgodnie z jego zapisami nie będzie różnić się od monitorowania terapii ANA, tym samym wycena monitorowania będzie taka sama jak aktualnie obowiązująca dla istniejącego PL leczenia zespołów autozapalnych.

Miejsce podania KAN

W AE wnioskodawcy przyjęto założenie,

Ponadto w AE wnioskodawcy przyjęto, [REDACTED]

[REDACTED] (szczegółowe wyjaśnienie w rozdz. 3.4.3 na str. 39-41 AE wnioskodawcy).

Dawkowanie leków

W celu określenia dawkowania KAN i ANA wykorzystano następujące źródła danych: badania włączone do analizy klinicznej, dane NFZ, ankiety przeprowadzone wśród ekspertów klinicznych.

Anakinra

W analizie podstawowej uwzględniono dawkowanie określone na podstawie danych NFZ uwzględniające finansowanie przez NFZ pełnych wydanych opakowań (ampulek) ANA. Takie podejście odpowiada rzeczywistej praktyce klinicznej i odzwierciedlać będzie rzeczywiste koszty ponoszone przez płatnika. W ramach analizy wrażliwości przyjęto dawkowanie na podstawie danych:

- z ankiet przeprowadzonych wśród ekspertów – scenariusz 2a,
- z badań klinicznych – scenariusz 2b.

Szczegółowe informacje na temat określania dawkowania ANA znajdują się w rozdz. 3.4.2. na str. 32-39 AE wnioskodawcy. W tabelach poniżej przedstawiono podsumowanie dawkowania leku przyjętego w analizie podstawowej oraz analizie wrażliwości.

Tabela 40. Dawkowanie ANA przyjęte w analizach podstawowej oraz wrażliwości

Wskazanie	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości – scenariusz 2a	Analiza wrażliwości – scenariusz 2a
Dzieci			
CAPS	1,04 ampulek	[REDACTED]	2,44 mg/kg
FMF	1,04 ampulek	[REDACTED]	1,95 mg/kg
TRAPS*	1,04 ampulek	[REDACTED]	1,74 mg/kg
HIDS/MKD	1,04 ampulek	[REDACTED]	2,5 mg/kg
Dorośli			
CAPS	1,04 ampulek	[REDACTED]	100 mg
FMF	1,04 ampulek	[REDACTED]	100 mg
TRAPS*	1,04 ampulek	[REDACTED]	100 mg
HIDS/MKD	1,04 ampulek	[REDACTED]	100 mg

* Ze względu na brak danych w badaniach klinicznych dotyczących dawkowania ANA w zespole TRAPS w przypadku dorosłych przyjęto dawkowanie jak dla innych zespołów, natomiast w przypadku dzieci przyjęto dawkowania proporcjonalne do zespołu FMF uwzględniając proporcję dawek między tymi zespołami na podstawie danych z ankiety (uwzględnionych w scenariuszu 2a)

Kanakinumab

W analizie podstawowej uwzględniono dawkowanie opierające się na maksymalnym zakresie na wynikach badań RWD, co wg wnioskodawcy w największym stopniu odzwierciedla rzeczywistą praktykę kliniczną. W ramach analizy wrażliwości przyjęto dawkowanie na podstawie danych:

- z badań klinicznych (dane z badań RCT dla FMF, TRAPS i HIDS/MKD oraz z badań nRCT dla CAPS) – scenariusz 1a,
- ankiet przeprowadzonych wśród ekspertów – scenariusz 1b,
- ze scenariusza podstawowego zmodyfikowanego o możliwość wydłużenia odstępów między podaniami u części pacjentów z FMF, TRAPS i HIDS/MKD na podstawie wyników badania CLUSTER – scenariusz 1c.

Szczegółowe informacje na temat określania dawkowania KAN znajdują się w rozdz 3.4.1. na str. 21-32 AE wnioskodawcy. W tabelach poniżej przedstawiono podsumowanie dawkowania leku przyjętego w analizie podstawowej oraz analizie wrażliwości.

Tabela 41. Dawkowanie KAN we wskazaniu CAPS - podsumowanie danych przyjętych w analizach podstawowej oraz wrażliwości













Scenariusz	Dawka początkowa	Dawka początkowa x2	Dawka początkowa x4
pacjenci: 7,5-15 kg (dawka początkowa 4 mg/kg Q8W)			
Analiza podstawowa	82%	18%	-
Scenariusz 1a	74%	26%	-
			
Scenariusz 1c	82%	18%	-
pacjenci: 15-40 kg (dawka początkowa 2 mg/kg Q8W)			
Analiza podstawowa	43%	43%	43%
Scenariusz 1a	35%	35%	35%
			
Scenariusz 1c	43%	43%	43%
pacjenci: >40 kg (dawka początkowa 150 mg Q8W)			
Analiza podstawowa	78%	78%	78%
Scenariusz 1a	73%	73%	73%
			
Scenariusz 1c	78%	78%	78%

Tabela 42. Dawkowanie KAN we wskazaniach FMF, TRAPS, HIDS/MKD - podsumowanie przyjętych danych dla pacjentów < 40 kg











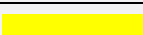



















Scenariusz	Dawka bazowa (2 mg/kg Q4W)	Dawka zwiększona (4 mg/kg Q4W)	Wydłużenie odstępu – 2 mg/kg Q6W	Wydłużenie odstępu – 2 mg/kg Q8W
FMF: 7,5-40 kg				
Analiza podstawowa	98%	2%	-	-
Scenariusz 1a	68%	32%	-	-
				
Scenariusz 1c	29%	2%	-	69%
TRAPS: 7,5-40 kg				
Analiza podstawowa	90%	10%	-	-
Scenariusz 1a	50%	50%	-	-
				
Scenariusz 1c	35%	10%	0%	55%
HIDS/MKD: 7,5-40 kg				
Analiza podstawowa	49%	51%	-	-
Scenariusz 1a	49%	51%	-	-
				
Scenariusz 1c	31%	31%	31%	31%

Tabela 43. Dawkowanie KAN we wskazaniach FMF, TRAPS, HIDS/MKD - podsumowanie przyjętych danych dla pacjentów > 40 kg

Scenariusz	Dawka bazowa (150 mg Q4W)	Dawka zwiększona (300 mg Q4W)	Wydłużenie odstępu – 150 mg Q6W	Wydłużenie odstępu – 150 mg Q8W
FMF: >40 kg				
Analiza podstawowa	93%	7%	-	-
Scenariusz 1a	68%	32%	-	-
				
Scenariusz 1c	28%	7%	0%	66%
TRAPS: >40 kg				
Analiza podstawowa	90%	10%	-	-
Scenariusz 1a	50%	50%	-	-
				
Scenariusz 1c	35%	10%	0%	55%
HIDS/MKD: >40 kg				
Analiza podstawowa	49%	51%	-	-
Scenariusz 1a	49%	51%	-	-
				
Scenariusz 1c	31%	51%	0%	18%

Użyteczności stanów zdrowia

Użyteczność stanu zdrowia wykorzystaną w analizie określono na podstawie przeprowadzonego systematycznego przeszukania bazy PubMed (poszukiwano wartości użyteczności odzwierciedlającej „średni” stan zdrowia pacjentów z autozapalnymi ZGN).

Ze względu na brak dowodów pozwalających na wnioskowanie o wyższości którejkolwiek z porównywanych interwencji przyjęto, że wartość użyteczności stanu zdrowia przeciętnego pacjenta z autozapalnymi ZGN jest taki sam dla obu porównywanych interwencji. Wartość użyteczności na poziomie 0,769 została przyjęta w oparciu o publikację Mulders-Manders 2018, gdzie użyteczności badano przy pomocy kwestionariusza EQ-5D wśród pacjentów z CAPS leczonych KAN.



















Dyskontowanie

Ze względu na przyjęcie rocznego horyzontu czasowego odstąpiono od dyskontowania efektów zdrowotnych i kosztów. Nie uwzględniono również korekty połowy cyklu ze względu na długość horyzontu oraz przyjętą metodykę analizy.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 44. Wyniki analizy podstawowej

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie kanakinumabu w miejsce anakinry [REDACTED]

5.2.2. Wyniki analizy progowej

W związku z brakiem randomizowanych badań dowodzących wyższości wnioskowanej technologii nad komparatorem w rozpatrywanym przypadku **zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

Wnioskodawca zadeklarował, że wykonał analizę progową zgodnie z zapisami art. 13 ustawy o refundacji. Jednakże oszacował ją w postaci ceny zbytu netto [REDACTED] tymczasem Ustawa o refundacji wymaga przedstawienia jej jako urzędowej ceny zbytu (UCZ). W tym celu Agencja dokonała odpowiedniego przeliczenia (UCZ = CZN + VAT 8%). [REDACTED]

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości dla kluczowych parametrów, które w największym stopniu obciążone są niepewnością z potencjalnie największym wpływem na wyniki. Nie przeprowadzono analizy probabilistycznej ze względu na metodykę analizy (analiza konsekwencji kosztów w rocznym horyzoncie czasowym).

W ramach analizy wrażliwości testowanymi parametrami były dawkowanie interwencji i komparatora na podstawie alternatywnych danych, a także przyjęcie skrajnych wariantów dla miejsca podawania KAN (wszystkie podania w domu, lub w warunkach ambulatoryjnych w zależności od scenariusza). Podsumowanie scenariuszów analizy wrażliwości przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 45. Scenariusze analizy wrażliwości

Parametr	Nr scenariusza	Wartość w AW	Analiza podstawowa, uzasadnienie
Dawkowanie KAN	1a	Na podstawie badań RCT *	W analizie podstawowej uwzględniono w maksymalnym stopniu dane z badań RWD jako najlepiej odzwierciedlające rzeczywistą praktykę kliniczną, w analizie wrażliwości testowano alternatywne źródła danych.
	1b	Na podstawie ankiet *	
	1c	Dawkowanie z uwzględnieniem możliwości wydłużenia odstępów między kolejnymi podaniami KAN *	
Dawkowanie ANA	2a	Dane z badań klinicznych #	W analizie podstawowej uwzględniono dane NFZ jako odzwierciedlające rzeczywistą praktykę kliniczną w Polsce, w analizie wrażliwości testowano alternatywne źródła danych.
	2b	Dane z ankiet #	
Miejsce podania KAN	3a	Wszystkie podania w warunkach domowych	W analizie podstawowej przyjęto, że u części pacjentów podanie następować będzie w warunkach domowych, a u części w ambulatorium zgodnie z wynikami ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów ^ . W analizie wrażliwości testowano skrajne warianty.
	3b	Wszystkie podania w warunkach ambulatoryjnych	
* Szczegółowe dane dot. przyjętego dawkowania KAN przedstawione w Tabelach 22. – 24. w AE wnioskodawcy, str. 30 – 31			
# Szczegółowe dane dot. dawkowania ANA przedstawiono w Tabeli 37. w AE wnioskodawcy, str. 38 – 39			
^ Szczegółowe dane przedstawione w Tabeli 38. w AE wnioskodawcy, str. 40			

Wariantami analizy wrażliwości, które miały największy wpływ na cenę progową KAN (przy której CUR dla KAN jest równy CUR dla ANA) były scenariusze:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

o

Tabela 46. Wyniki analizy wrażliwości analizy ekonomicznej

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości znajduje się w rozdz. 5. analizy ekonomicznej wnioskodawcy.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 47. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany (uwzględniając elementy schematu PICO)?	Tak	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	Tak	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	Tak	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	Tak	-
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	Nie	Wybrano technikę analizy konsekwencji kosztów ze względu na brak możliwości wykazania wyższości KAN nad ANA lub równorzędności porównywanych leków
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	Tak	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	?	Przegląd systematyczny został przeprowadzony prawidłowo, jednak wnioskodawca porównał stosowanie technologii wnioskowanej z placebo, natomiast dane dla komparatora pozyskano z innych źródeł - badanie RCT Ben-Zvi 2017 dla crFMF. Nie przedstawiono innych badań randomizowanych dla pozostałej wnioskowanej populacji.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	Tak	Przyjęto horyzont roczny, co jest zasadne ze względu na technikę analityczną (analiza konsekwencji kosztów) i przyjęcie jednakowych kosztów porównywanych technologii z wyjątkiem kosztów leków i ich podawania.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	Tak	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	Nie	Ze względu na przyjęty roczny horyzont nie dyskontowano kosztów i efektów zdrowotnych.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	Tak	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	Tak	W AE wnioskodawcy opisano, że ze względu na „brak dowodów pozwalających na stwierdzenie wyższości którejkolwiek z porównywanych interwencji przyjęto, że wartość użyteczności stanu zdrowia przeciętnego pacjenta z autozapalnymi ZGN jest jednakowa niezależnie od stosowanego leczenia (KAN lub ANA). W konsekwencji wartość użyteczności przyjęta do obliczeń nie ma wpływu na wnioskowanie w analizie i została określona jedynie w celu spełnienia formalnych wymogów [...]”
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	Tak	W ramach analizy wrażliwości testowano scenariusze z alternatywnymi źródłami danych dla dawkowania ANA, dawkowania KAN oraz scenariusze ze skrajnymi wariantami dla odsetków miejsc, w których podawany będzie KAN (warunki domowe lub ambulatoryjne).

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację; wątpliwości należy podać w kolumnie „Komentarz oceniającego”)

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę (AE wnioskodawcy rozdz. 8)

- „W analizie nie przeprowadzono długoterminowego modelowania kosztów i efektów zdrowotnych. Niemniej jednak modelowanie w długim horyzoncie w sytuacji braku dowodów na występowanie różnic w efektach zdrowotnych prowadziłyby do multiplikowania kosztów i efektów uzyskiwanych w horyzoncie 1 roku.”
- „W analizie podstawowej nie uwzględniono możliwości wydłużenia odstępu między dawkami KAN u pacjentów stosujących lek co 4 tygodnie, jako że możliwość taka nie została dopuszczona w ChPL. Przyjęte podejście stanowi założenie konserwatywne w świetle danych z badań obserwacyjnych wskazujących, że u części pacjentów odstępy te wydłużane są do 6 lub 8 tygodni.”
- „Istotnym założeniem analizy jest określenie miejsca podania KAN, zwłaszcza u pacjentów poniżej 40 kg. Założenie to przekłada się nie tylko na koszty podania leku, ale przede wszystkim na finasowanie niewykorzystanej jego części. W analizie przyjęto odsetki podań w domu i w ambulatorium na podstawie przeprowadzonej ankiety wśród ekspertów. Uwzględnione wartości mają charakter przewidywań, zatem stanowią źródło niepewności w analizie. Wpływ przyjętego założenia przetestowano w analizie wrażliwości.”

Agencja przychyliła się do ograniczeń wskazanych przez wnioskodawcę.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono techniką konsekwencji kosztów w horyzoncie jednego roku, przy założeniu podobnej skuteczności analizowanych interwencji, uwzględniając wyłącznie kategorie kosztów różniących. Zgodnie z wynikami analizy klinicznej, nie są dostępne dowody naukowe potwierdzające przewagę lub równorzędność kliniczną kanakinumabu w porównaniu z anakinrą, a wyniki przedstawione w ramach analizy klinicznej zdaniem wnioskodawcy nie dają możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego obydwu rozpatrywanych interwencji. Wybór techniki analitycznej można uznać za zasadny, bowiem zgodnie z wytycznymi AOTMiT analiza konsekwencji kosztów powinna mieć zastosowanie m.in. w przypadku braku wiarygodnych danych umożliwiających porównanie skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych interwencji bądź niejednoznacznych wyników analizy klinicznej.

Warto jednak mieć na uwadze, że w przesłanym uzupełnieniu analiz wg wymagań minimalnych na prośbę Agencji przeprowadzono pośrednie KAN i ANA przez wspólną grupę referencyjną - placebo dla punktu końcowego odpowiedź na leczenie. Wnioskodawca podkreśla, że w analizie pierwotnie odstępiono od przeprowadzania tego porównania ze względu na znaczną heterogeniczność badań i różne definicje dla tego punktu końcowego. Nie wykazano IS różnicy dla tego punktu w porównaniu pośrednim czym wnioskodawca uzasadnia brak przeprowadzenia CMA w analizie ekonomicznej ("wnioskowanie na temat względnej skuteczności i bezpieczeństwa obu leków nie uległo zmianie, nie ma również konieczności modyfikacji analizy ekonomicznej"). Szczegółowy opis ww. porównania pośredniego i związanych z nim ograniczeń znajdują się w rozdz. 4.2.1. oraz 4.3. niniejszej AWA.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę (AE wnioskodawcy rozdz. 8)

- „Analiza ekonomiczna została przeprowadzona na podstawie wyników analizy efektywności klinicznej, w związku z czym wszystkie ograniczenia analizy klinicznej mają zastosowanie także w niniejszej analizie. W szczególności nie odnaleziono badań umożliwiających wykazanie wyższości (lub jej braku) dla którejkolwiek z porównywanych interwencji.”
- „Uwzględniono różne źródła danych dotyczące masy ciała w przypadku szacowania kosztów KAN i ANA, co jest spowodowane koniecznością określenia średniej masy ciała dla pacjentów w różnych grupach definiowanych poprzez wiek lub maksymalny poziom masy ciała.”
- „Dawkowanie KAN w analizie podstawowej określono na podstawie badań klinicznych uwzględniając przy tym w maksymalnym zakresie badania RWD. Nie odnaleziono jednak danych dotyczących dawkowania dla wszystkich grup pacjentów (w szczególności dla wszystkich typów ZGN) w badaniach tego typu, co skutkowało koniecznością przyjęcia danych z badań nRCT i RCT, które przeprowadzono zostały zgodnie z przyjętym protokołem, a zatem ze względu na brak możliwości elastycznego podejścia do pacjentów mogą odbiegać od rzeczywistej praktyki klinicznej. W szczególności wydaje się, że w badaniach RCT wyższe odsetki pacjentów wymagały eskalacji dawki w porównaniu do badań RWD. W tym kontekście przyjęcie części danych w oparciu o badania RCT stanowi podejście konserwatywne.”
- „W analizie nie uwzględniono innych kategorii kosztowych niż te bezpośrednio związane z leczeniem w programie lekowym (leki, kwalifikacja, podanie i monitorowanie). W świetle braku dowodów na różnice w efektywności terapii inne koszty związane z opieką nad pacjentami stanowią koszt nieróżnicujący i nie wpływają na wnioskowanie z analizy.”

Agencja przychyliła się do ograniczeń wskazanych przez wnioskodawcę.

W analizie wrażliwości [redacted] wpływ na zmianę kosztów i CUR [redacted]

Założenia dotyczące dawkowania leków nie odbiegają od tych wskazanych w opiniach ekspertów ankietowanych przez Agencję. Dodatkowo eksperci wskazali, że w ocenianych wskazaniach leczenie zarówno kanakinumabem jak i alternatywnymi lekami, w tym anakinrą, jest długoterminowe (dr hab. n. med. Małgorzata Pac, KW w dz. immunologii klinicznej), oraz musi być stosowane całe życie, z wyjątkiem pojedynczych chorych którzy zostaną wyleczeni po przeprowadzonej procedurze HCT (dr hab. n. med. Sylwia Kołtan, KK w dz. immunologii klinicznej). Jednak należy mieć na uwadze, że w AE wnioskodawcy ze względu na typ analizy przyjęto roczny horyzont czasowy.

Dane kosztowe uwzględnione w analizie są aktualne na dzień złożenia wniosku oraz weryfikacji, jedynie podano zły kod dla świadczenia „Kwalifikacja do leczenia w programie lekowym oraz weryfikacja jego skuteczności” tj. „5.08.08.0000023” zamiast „5.08.07.0000023”, jednak wykorzystany w modelu koszt świadczenia jest prawidłowy.

Poza wyżej wymienioną niespójnością, w ocenie Agencji przyjęte przez wnioskodawcę wartości dla kluczowych założeń modelu były poprawne. Wartości danych wejściowych w modelu wnioskodawcy zostały dobrze uzasadnione (większość wykorzystanych danych zaczerpnięto z literatury bądź źródeł instytucji państwowych (dane NFZ, obwieszczenie MZ), nie zidentyfikowano alternatywnych danych. Nie pominięto innych istotnych czynników mogących mieć wpływ na wyniki.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca w analizach wskazuje, iż w celu zapewnienia wiarygodności modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną i ocenę konwergencji. Odstąpiono od przeprowadzenia walidacji zewnętrznej ze względu na przyjętą metodykę (brak modelowania efektów zdrowotnych) i horyzont analizy. Zakres przeprowadzonych walidacji można uznać za wystarczający.

Walidacja wewnętrzna

Wnioskodawca opisał przeprowadzenie walidacji wewnętrznej W celu ujawnienia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą obliczeń poprzez przeprowadzenie systematycznego testowania modelu: „Przeanalizowano wyniki symulacji przy założeniu skrajnych wartości parametrów Sprawdzono kod źródłowy pod kątem błędów syntaktycznych oraz przetestowano powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości parametrów wejściowych”.

Zadeklarowano, że wszystkie wykryte błędy poprawiono. Do analizy nie załączono raportu z przeprowadzonej walidacji, stąd Agencja nie może zweryfikować przedstawionych przez wnioskodawcę informacji.

Walidacja konwergencji

W ramach oceny konwergencji nie odnaleziono analiz ekonomicznych, które mogłyby posłużyć do przeprowadzenia walidacji w tym zakresie. W ramach przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano 3 analizy, w których jedna była analizą CUA w porównaniu do placebo, a pozostałe dwie analizach typu CMA nie zostały uwzględnione, ponieważ ich wyniki są zaczerpnięte.

W AOTMiT przeprowadzono walidację wewnętrzną dostarczonego przez wnioskodawcę modelu poprzez:

- sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu oraz wybranych wartości alternatywnych,
- sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w modelu z wartościami zawartymi w opisie analizy wnioskodawcy,
- sprawdzenie czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym.

W strukturze modelu nie odnaleziono błędów wpływających na wiarygodność modelu.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. Nie zidentyfikowano również istotnych zmian w obwieszczeniu Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, które miały miejsce po złożeniu wniosku refundacyjnego. W związku z powyższym, analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

5.4. Komentarz Agencji

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w horyzoncie jednego roku, techniką konsekwencji kosztów ze względu na brak możliwości wykazania przewagi lub równoważności porównywanych interwencji w ramach analizy klinicznej. W ramach analizy zestawiono koszty i korzyści zdrowotne dla porównywanych interwencji, bez wyznaczania wyników inkrementalnych. W analizie uwzględniono wyłącznie koszty bezpośrednie medyczne: koszty leków, podania oraz kwalifikacji i monitorowania terapii.

Zastosowana technika analityczna nie budzi zastrzeżeń analityków Agencji. Należy mieć jednak na uwadze, że ograniczenia analizy klinicznej, w tym przede wszystkim brak porównania bezpośredniego lub pośredniego, które pozwoliłyby dowiedzieć wyższości którejkolwiek z porównywanych technologii lub ich równości, mają bezpośredni wpływ na jakość AE i uniemożliwiają przeprowadzenie analizy inkrementalnej, a jedynie pozwoliły na wykonanie analizy kosztów-konsekwencji. Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości, testując wpływ głównych parametrów analizy na jej wyniki.

W ramach AE wnioskodawcy nie odnaleziono analiz ekonomicznych umożliwiających porównanie z wynikami przedmiotowej analizy – zidentyfikowano 3 analizy, w których jedna była analizą CUA w porównaniu do placebo, a pozostałe dwie analizy typu CMA nie zostały uwzględnione, ponieważ ich wyniki są zaczerpnięte.

W 2016 roku Agencja oceniała lek Kineret (anakinra) w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (CAPS), w tym: noworodkowej zapalnej choroby wieloukładowej (NOMID/CINCA); zespołu Muckle-Wellsa (MWS); zespołu rodzinnej zimnej pokrzywki (FCAS) w populacji dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg (AWA OT.4350.16.2016). W analizie tej komparatorem był kanakinumab ze względu na finansowanie w ramach importu docelowego, mimo iż nie

stanowił wówczas praktyki klinicznej w Polsce, a jako dodatkowy komparator przyjęto BSC. Poniżej przedstawiono główne założenia przyjęte w AWA OT.4350.16.2016 dla porównania ANA vs KAN.

Ze względu na znaczące różnice między analizami (m.in. węższą populację w AWA Kineret, różne techniki analityczne oraz odmienny horyzont czasowy) porównywanie ich wyników nie jest zasadne. Warto jednak zauważyć, że w AWA Kineret dla porównania ANA vs KAN zdecydowano się przeprowadzić analizę minimalizacji kosztów (CMA), mimo braku porównawczych danych klinicznych dla zestawianych leków, na co wówczas Agencja zwróciła uwagę w komentarzach (szczegóły w tabeli poniżej).

Tabela 48. Główne założenia z AWA OT.4350.16.2016 dla porównania ANA vs KAN

Analiza	AWA OT.4350.16.2016 Kineret (anakinra)
Populacja	dorośli, młodzież, dzieci i niemowlęta w wieku 8 miesięcy i starsze o masie ciała co najmniej 10 kg w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (CAPS), w tym: noworodkowej zapalnej choroby wieloukładowej (NOMID/CINCA); zespołu Muckle-Wellsa (MWS); zespołu rodzinnej zimnej pokrzywki (FCAS)
Porównywane interwencje	anakinra vs kanakinumab (porównanie główne) anakinra + BSC vs placebo + BSC (porównanie dodatkowe)
Technika analityczna	CMA (analiza minimalizacji kosztów) dla ANA vs KAN * (analiza kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności dla porównania dodatkowego) * Agencja wskazała w komentarzu wątpliwości dotyczące wyboru techniki analitycznej, ze względu na brak bezpośredniego porównania anakinry i kanakinumabu stwierdzając, że w tej sytuacji analizę minimalizacji kosztów należy raczej traktować jako zestawienie kosztów porównywanych interwencji.
Perspektywa	NFZ, NFZ + pacjent
Horyzont czasowy	8-tygodniowy (w ramach analizy wrażliwości testowano horyzont roczny)
Dyskontowanie	brak
Stany zdrowia	nd (w przypadku CMA porównywane są jedynie koszty leczenia)
Źródła i wartości użyteczności	nd (w przypadku CMA porównywane są jedynie koszty leczenia)
Uwzględnione koszty	- leków (w tym koszty współpłacenia przez pacjenta), - koszty porad, hospitalizacji i świadczeń za zgodą płatnika, - koszty terapii zdarzeń niepożądanych

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją elektroniczną analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel analizy

„Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego NFZ w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego kanakinumabu (Ilaris) w leczeniu dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z następującymi autozapalnymi zespołami gorączek nawrotowych:

- okresowe zespoły związane z kriopiryną (CAPS):
 - zespół Muckle'a-Wellsa (MWS),
 - noworodkowa zapalna choroba wieloukładowa (zespół NOMID, ang. Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease) / przewlekły niemowlęcy zespół neurologiczno-skrónowy (CINCA, ang. Chronic Infantile Neurological, Cutaneous, Articular Syndrome),
 - ostra postać rodzinnego, indukowanego zimnem zespołu autoimmunologicznego (FCAS, ang. Familial Cold Autoinflammatory Syndrome) / rodzinna pokrzywka indukowana zimnem (FCU, ang. Familial Cold Urticaria) z objawami innymi niż pokrzywkowa wysypka skórna wywołana zimnem;
- gorączka okresowa związana z defektem receptora dla czynnika martwicy nowotworów (TNF) (TRAPS);
- zespół hiperimmunoglobulinemii D (HIDS) / niedoboru kinazy mewalonowej (MKD);
- rodzinna gorączka śródziemnomorska po nieskuteczności leczenia maksymalną tolerowaną dawką kolchicyny (crFMF).”

Populacja

Populację docelową w analizie stanowią dorośli, młodzież i dzieci (w wieku 2 lat i starsze), z następującymi autozapalnymi ZGN: CAPS (MWS, NOMID / CINCA, FCAS / FCU), TRAPS, HIDS / MKD, crFMF).

Perspektywa analizy

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych - Narodowego Funduszu Zdrowia). Ze względu na sposób finansowania interwencji ocenianej i komparatorów (program lekowy) koszty z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów są tożsame z kosztami z perspektywy płatnika publicznego.

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy (począwszy od 1 stycznia 2022 roku).

Koszty

Uwzględniono koszty:

- koszty jednostkowe leków (kanakinumab, anakinra);
- koszty podania;
- koszty kwalifikacji i monitorowania.

Kluczowe założenia

W analizie rozważono dwa scenariusze:

- scenariusz istniejący – obrazuje sytuację obecną, w której kanakinumab nie jest finansowany ze środków publicznych (jest pełnopłatny dla pacjenta);
- scenariusz nowy – przedstawia sytuację, w której kanakinumab będzie finansowany ze środków publicznych.

Przeprowadzono analizę wrażliwości dla oszacowania kluczowych parametrów i danych wejściowych uwzględnianych w niniejszej analizie. Podsumowanie danych wejściowych i przyjętych parametrów w jednokierunkowej analizie wrażliwości przedstawiono w AWB Wnioskodawcy w rozdziale 2.10.

Kategoria odpłatności i kwalifikacja do grupy limitowej

Założono finansowanie ocenianej technologii medycznej w ramach nowej grupy limitowej, w części B wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (programy lekowe). Lek wydawany będzie świadczeniobiorcy bezpłatnie. Wnioskodawca nie zaproponował RSS.

Ograniczenia według wnioskodawcy (BIA Wnioskodawcy rozdz. 7)

Zgodnie z AWB wnioskodawcy:

- „Analiza wpływu na budżet została przeprowadzona zgodnie z założeniami analizy ekonomicznej, w związku z czym wszystkie ograniczenia analizy ekonomicznej (w szczególności odnoszące się do masy ciała pacjentów i dawkowania) mają zastosowanie także w niniejszej analizie.
- Założenia odnośnie do udziału poszczególnych ZGN wśród pacjentów leczonych w programie B.86 przyjęto na podstawie opinii ekspertów [redacted]
- Udziały leków określono na podstawie opinii ekspertów. W rzeczywistości udziały te mogą odbiegać od przewidywań [redacted]
- Ze względu na rzadki charakter wnioskowanego wskazania i małą liczebność populacji każdy dodatkowy pacjent może wpływać na wyniki oszacowań w większym stopniu niż ma to miejsce w przypadku „standardowych” wskazań. Wpływ potencjalnej niepewności w zakresie oszacowania liczebności populacji przetestowano w ramach minimalnego i maksymalnego wariantu oszacowania liczebności populacji.
- W analizie nie uwzględniono innych kategorii kosztowych niż te bezpośrednio związane z leczeniem w programie lekowym (leki, kwalifikacja, podanie i monitorowanie). W świetle braku dowodów na różnice w efektywności terapii inne koszty związane z opieką nad pacjentami stanowią koszt różnicujący i nie wpływają na wnioskowanie z analizy.”

Agencja przychyliła się do ograniczeń wskazanych przez wnioskodawcę.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Populację docelową analizy stanowią dorośli, młodzież i dzieci (w wieku 2 lat i starsze), z następującymi autozapalnymi ZGN: CAPS (MWS, NOMID/CINCA, FCU), TRAPS, HIDS/MKD i FMF.

Liczebność populacji docelowej oszacowano z wykorzystaniem danych w zakresie: prognozowanej liczby pacjentów leczonych ANA w programie lekowym B.86 (na dzień 1.01.2022, tj. na początku horyzontu czasowego analizy) oraz prognozowaną liczbę pacjentów nowo wchodzących do programu lekowego w skali roku. Do oszacowania populacji docelowej wnioskodawca wykorzystał następujące parametry:

- dane o liczbie pacjentów leczonych ANA w ramach programu lekowego B.86 na podstawie danych z portalu Statystyki NFZ na lata 2017-2020 oraz sprawozdania NFZ za II kwartał 2021 r.;
- odsetki dzieci i dorosłych (na podstawie danych z ankiet ekspertów);

- odsetek pacjentów z poszczególnymi ZGN (na podstawie danych z ankiet ekspertów);
- odsetek pacjentów przerywających leczenie i wykluczanych z programu lekowego (na podstawie danych z ankiety).

[REDACTED] (Instytut „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie, obejmujący opieką pacjentów pediatrycznych oraz Klinika Chorób Wewnętrznych, Pulmonologii, Alergologii i Immunologii Klinicznej Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie, w którym leczą się pacjenci dorośli).

W przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej dla KAN, wnioskodawca uwzględnił możliwość przerwania leczenia w programie lekowym lub zamiany leczenia między KAN i ANA. Założono, że liczba nowych pacjentów będzie utrzymywać się na stałym poziomie w kolejnych latach.

W ramach analizy wrażliwości przeanalizowano wariant uwzględniający potencjalny wzrost liczby nowych pacjentów w programie jako wariant maksymalny analizy.

Szczegóły związane z szacowaniem wielkości populacji docelowej opisano w AWB wnioskodawcy w rozdziale 2.5.

Udziały

W analizie podstawowej udziały poszczególnych ZGN określono na podstawie opinii ekspertów w zakresie danych dotyczących ogólnej liczby pacjentów w programie lekowym B.86. Udział pacjentów z populacji docelowej wśród łącznej liczby aktualnie leczonych pacjentów wynosi [REDACTED] dla dzieci, a dla dorosłych [REDACTED]. Udział pacjentów z pozostałymi wskazaniami wśród łącznej liczby aktualnie leczonych pacjentów wynosi [REDACTED] dla dzieci i dla dorosłych [REDACTED]. Udział nowych pacjentów z populacji docelowej wśród łącznej liczby nowych pacjentów wynosi [REDACTED] dla dzieci i dla dorosłych [REDACTED]. Udział nowych pacjentów z pozostałymi wskazaniami wśród łącznej liczby aktualnie leczonych pacjentów wynosi [REDACTED] dla dzieci i dla dorosłych [REDACTED].

Tabela 49. Udział populacji docelowej wśród łącznej liczby pacjentów obecnie leczonych w ramach programu lekowego B.86

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Źródło: AWB Wnioskodawcy rozdz. 2.5; opinie ekspertów AWB Wnioskodawcy rozdz. A.1;

Komentarz:

Wnioskodawca wskazał, że liczba obecnych pacjentów z pozostałymi wskazaniami wynosi [REDACTED] (AWB Wnioskodawcy rozdz. 2.5, tabela 21). Zgodnie z opiniami ekspertów zamieszczonymi w AWB Wnioskodawcy w

rozd. A.2, liczba obecnie leczonych pacjentów w PL B.86 z pozostałymi wskazaniami wynosi [redacted].

Udziały opcji terapeutycznych

Wnioskodawca określił udział KAN i ANA w podziale na:

- pacjentów aktualnie leczonych ANA w programie lekowym B.86 (określeni dalej jako „pacjenci sprzed 2022 r.”), którzy potencjalnie mogą przejść na leczenie KAN,
- pacjentów nowo wchodzących do programu lekowego.

Przyjęte udziały przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 50. Udziały KAN i ANA z podziałem na aktualnie leczonych w programie pacjentów oraz pacjentów nowo wchodzących do programu (rozpowszechnienie w scenariuszu nowym)

[redacted]	[redacted]			
	[redacted]		[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]				
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]				
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Zródło: AWB Wnioskodawcy rozdz. 2.6; [redacted]

Komentarz:

[redacted] (AWB Wnioskodawcy rozdz. A.2). Na podstawie odsetków dorosłych pacjentów, którzy zmieniliby leczenie ANA na KAN, trudno jest zweryfikować metodykę szacowania przez wnioskodawcę udziałów KAN i ANA.

[redacted] (AWB Wnioskodawcy rozdz. A.2).

[redacted] (AWB Wnioskodawcy rozdz. 2.6 tabela 26; Ankieta ekspertów rozdz. A.2 tabela 62).

Udziały KAN i ANA w podziale na zespoły i stosowane leczenie

Wnioskodawca wyznaczył udziały KAN i ANA w podziale na zespoły i stosowane leczenie, które przedstawiono w tabeli poniżej, wykorzystując dane dotyczące rozkładu pacjentów ze względu na szczegółowe wskazania w całkowitej liczbie leczonych pacjentów oraz udziały KAN i ANA w podziale na konkretne grupy pacjentów (dzieci / dorośli).

Tabela 51. Udziały KAN i ANA w podziale na zespoły i stosowane leczenie

	[redacted]		[redacted]			
	[redacted]	[redacted]	[redacted]		[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]						
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]						
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Źródło: AWB Wnioskodawcy rozdz. 2.6

Sumaryczne rozpowszechnienie terapii KAN i ANA

Korzystając z danych dotyczących udziału KAN i ANA w podziale na szczegółowe wskazania obliczono sumaryczne rozpowszechnienie terapii KAN i ANA w populacji docelowej.

Tabela 52. Sumaryczne rozpowszechnienie terapii w populacji docelowej – scenariusz nowy

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Źródło: AWB Wnioskodawcy rozdz. 2.6

Wnioskodawca wyznaczył udziały poszczególnych zespołów wśród pacjentów leczonych KAN i ANA na podstawie danych pozyskanych od ekspertów, dotyczących liczby pacjentów obecnie leczonych w ramach programu B.86 w podziale na poszczególne wskazania oraz wyznaczone powyżej udziały KAN i ANA w podziale na zespoły i stosowane leczenie. Oszacowane udziały poszczególnych zespołów wśród leczonych KAN lub ANA zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 53. Udział poszczególnych zespołów wśród leczonych KAN/ANA

	[redacted]				[redacted]			
	[redacted]		[redacted]		[redacted]		[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Źródło: AWB Wnioskodawcy rozdz. 2.6 (tabela 29)

Przerwanie i zmiana leczenia

Uwzględniono możliwość przerywania i zmiany leczenia wśród pacjentów leczonych KAN i ANA w ramach programu lekowego B.86.

Zmiana leczenia

Według danych NFZ, obejmujących okres od czerwca 2017 r. do grudnia 2020 r., w ramach programu B.86 leczonych było 53 pacjentów. Dodatkowo, na podstawie analizy danych za okres od września do grudnia 2020 r. liczba pacjentów w programie wynosiła 47 osób. Wnioskodawca oszacował, że od rozpoczęcia refundacji ANA we wrześniu 2017 roku (w horyzoncie 3,5 rocznym), leczenie przerwało 6 osób, co stanowi 11% wszystkich pacjentów włączonych w tym okresie do programu. Dodatkowo w ankiecie eksperci określili odsetek przerywania w skali roku [redacted] (AWB Wnioskodawcy rozdz. 2.7).

Zmiana leczenia

Odsetki pacjentów nowo zdiagnozowanych zmieniających terapię ANA na KAN oraz KAN na ANA w pierwszym roku leczenia w programie lekowym oraz w kolejnych latach przyjęto na podstawie z ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów i przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 54. Odsetki pacjentów zmieniających leczenie w programie B.86

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Źródło: AWB Wnioskodawcy rozdz. 2.7

Dawkowanie

Założenia dotyczące dawkowania KAN i ANA przyjęto zgodnie z analizą ekonomiczną. KAN podawany jest pacjentom w formie podskórnej. Szczegółowy opis danych i założeń przedstawiono w AWB Wnioskodawcy w rozdziale 2.8.

Koszty

W modelu wykorzystano założenia i wyniki z analizy ekonomicznej. W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztów bezpośrednich medycznych z perspektywy płatnika publicznego: koszty jednostkowe leków (kanakinumab, anakinra), koszty podania, koszty kwalifikacji i monitorowania.

„W analizie nie uwzględniono innych kategorii kosztowych niż te bezpośrednio związane z leczeniem w programie lekowym (leki, kwalifikacja, podanie i monitorowanie). W świetle braku dowodów na różnice w efektywności terapii inne koszty związane z opieką nad pacjentami stanowią koszt nieróżnicujący i nie wpływają na wnioskowanie z analizy” (AWB Wnioskodawcy rozdz. 7).

„Ze względu na sposób finansowania interwencji ocenianej i komparatorów (program lekowy) koszty z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów są tożsame z kosztami z perspektywy płatnika publicznego” (AWB Wnioskodawcy rozdz. 2.3).

Koszty jednostkowe kanakinumabu

Założono, że produkt Ilaris będzie finansowany w ramach programu lekowego B.86. Przyjęto, że finansowanie leczenia pacjentów odbywać się będzie w ramach nowej grupy limitowej.

Tabela 55. Cena produktu leczniczego Ilaris

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Źródło: AWB wnioskodawcy rozdz. 2.9

Koszty jednostkowe anakinra

Cena hurtowa brutto ANA wynosi 902,43 zł zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2021 r. Wnioskodawca zidentyfikował dodatkowo 2 przetargi, wskazujące, że cena realna ANA jest zgodna z ceną z Obwieszczenia MZ (AWB wnioskodawcy rozdz. 2.9.1.2).

Tabela 56. Cena produktu leczniczego Kineret (ANA)

Prezentacja	Cena zbytu netto (zł)	Urzędowa cena zbytu (zł)	Cena hurtowa brutto (zł)
Kineret, 7 amp.-strz. 100 mg/0,67 ml	795,80	859,46	902,43

Źródło: AWB wnioskodawcy rozdz. 2.9.1.2; Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2021 r.

Koszty roczne leczenia

Wnioskodawca oszacował roczne koszty leczenia u pacjentów leczonych w programie B.86 na dzień 1 stycznia 2022 roku oraz pacjentów nowo wchodzących do programu. Dla nowych pacjentów, u których dochodzi do zmiany terapii między KAN i ANA, roczne koszty leków określono również z uwzględnieniem udziałów poszczególnych ZGN, przy czym: w przypadku pacjentów zmieniających lek z KAN na ANA przyjęto udziały ZGN dla pacjentów nowo wchodzących do programu i rozpoczynających leczenie KAN, w przypadku pacjentów zmieniających lek z ANA na KAN przyjęto udziały ZGN dla pacjentów nowo wchodzących do programu i rozpoczynających leczenie ANA.

Tabela 57. Koszt roczny KAN i ANA w podziale na poszczególne grupy pacjentów – analiza podstawowa

Źródło: AWB wnioskodawcy rozdz. 2.9.1.2

Koszty podania

Koszty podania zostały zaczerpnięte z analizy ekonomicznej. Szczegółowy opis ich oszacowania przedstawiono niniejszym opracowaniu oceny analizy ekonomicznej w rozdziale 5.1.2 oraz w AWB Wnioskodawcy w rozdz. 2.9.2.

Koszt kwalifikacji i monitorowania

Koszt kwalifikacji i monitorowania zostały zaczerpnięte z analizy ekonomicznej. Szczegółowy opis ich oszacowania przedstawiono niniejszym opracowaniu oceny analizy ekonomicznej w rozdziale 5.1.2 oraz w AWB Wnioskodawcy w rozdz. 2.9.2.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy**Tabela 58. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji**

Źródło: AWB wnioskodawcy rozdz. 3.1; [redacted]

Tabela 59. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy (mln zł)

Źródło: AWB wnioskodawcy rozdz. 3.1

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, finansowanie produktu leczniczego Ilaris (kanakinumab) w ramach programu lekowego „Leczenie wrodzonych zespołów autozapalnych (ICD-10 E85, R50.9, D89.8, D89.9)”, spowoduje

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 60. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Patrz rozdział „6.1.2. Dane wejściowe do modelu”
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy (AWB Wnioskodawcy rozdz. 2.4).
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	Bez uwag.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK/?	W analizie przedstawiono oszacowania udziałów KAN i ANA na podstawie opinii ekspertów. Trudno jest zweryfikować

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
		metodykę szacowania przez wnioskodawcę udziałów KAN i ANA dla dorosłych pacjentów aktualnie leczonych w programie lekowym. W ramach analizy wrażliwości wnioskodawca nie testował alternatywnych wartości dla udziałów rynkowych KAN i ANA. Patrz rozdz. „6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy”.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Bez uwag.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	Wnioskodawca wskazał, że według danych NFZ, liczba pacjentów w programie lekowym B.86 w okresie 06.2017-12.2020 wynosiła 53 pacjentów (AWB Wnioskodawcy rozdz. 2.7, tabela 30). Wnioskodawca także przedstawił dane NFZ uwzględniając podział względem wieku pacjentów w ramach PL B.86, na podstawie których anakinrą było leczonych w 2020 r. 50 osób (23 dzieci, 27 dorosłych), w 2019 r. 36 osób (16 dzieci, 20 dorosłych), 2018 r. 24 osób (13 dzieci, 11 dorosłych), 2017 r. w II połowie 13 osób (9 dzieci, 4 dorosłych). Na podstawie danych dla 1. połowy roku 2021 ze sprawozdania NFZ za II kwartał 2021 r. liczba pacjentów wynosiła 54 (AWB Wnioskodawcy rozdz. 2.5, tabela 14). Zgodnie z danymi z portalu Statystyki NFZ ³ w ramach PL B.86 „Leczenie wrodzonych zespołów autozapalnych” anakinrą było leczonych w 2020 r. 50* osób (23 dzieci, 31 dorosłych), w 2019 r. 36* osób (16 dzieci, 21 dorosłych), 2018 r. 24* osób (13 dzieci, 12 dorosłych), 2017 r. 13 osób (9 dzieci, 4 dorosłych). [redacted] (AWB Wnioskodawcy rozdz. A.2).
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym wnioskodawca deklaruje dostawę [redacted]
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Wnioskodawca zakłada, że lek po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie w programie lekowym, a poziom odpłatności będzie bezpłatny dla świadczeniobiorcy, co jest zgodne z kryteriami art. 14 ustawy o refundacji.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Uzasadnienie wnioskodawcy: „Kanakinumab nie jest obecnie finansowany w Polsce ze środków publicznych. Nie zidentyfikowano grupy limitowej, w której byłyby leki o tej samej nazwie międzynarodowej lub innej nazwie międzynarodowej, ale podobnym działaniu terapeutycznym i zbliżonym mechanizmie działania do KAN. Nie zidentyfikowano również grupy limitowej, w której byłyby leki uzyskujące podobny efekt zdrowotny lub podobny dodatkowy efekt zdrowotny do KAN, pomimo odmiennych mechanizmów działania leków. Nie spełnione są zatem kryteria wymienione w art. 15 ust. 2 oraz w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy zezwalające na kwalifikację do istniejącej grupy limitowej. W analizie założono zatem, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji produktu Ilaris, zgodnie z obecną praktyką utworzona zostanie nowa, odrębna grupa limitowa dla tego leku w ramach części B listy leków refundowanych (programy lekowe).” (AWB Wnioskodawcy rozdz. 1.3).
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości, której wyniki zostały szczegółowo opisane w aneksie AWB Wnioskodawcy w rozdziale „A.1 Analiza wrażliwości”.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację; wątpliwości podać w kolumnie „Komentarz oceniającego”); *Należy zauważyć, że liczba dzieci i dorosłych zamieszczona na portalu NFZ nie sumuje się do łącznego wyniku.

³ Statystyki NFZ strona: <https://statystyki.nfz.gov.pl> (dostęp 27.05.2022 r.)

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Populacja

W celu oszacowania populacji docelowej wnioskodawca wykorzystał dane NFZ dotyczące liczby pacjentów leczonych ANA w latach 2017-2020 w programie lekowym B.86 oraz dane uzyskane z ankiet przeprowadzonych wśród ekspertów klinicznych odnośnie liczby pacjentów leczonych ANA w podziale na wiek, masę ciała oraz poszczególne wskazania. Wnioskodawca nie odnalazł danych epidemiologicznych dla populacji Polski, wskazując, że jedynymi dostępnymi danymi, są dane pochodzące z portalu Statystyki NFZ i sprawozdań NFZ, które dotyczą liczby pacjentów leczonych ANA w programie lekowym B.86 (liczba leczonych pacjentów w programie wyniosła w 2020 roku 50 osób). Wnioskodawca wskazał, że „zgodnie z publikacją Wolska-Kuśnierz i Więsik-Szewczyk 2021, można przypuszczać, że realna liczba chorych z ZGN w Polsce jest wyższa, a aktualnie leczonych jest 10-20% pacjentów” (AWB Wnioskodawcy rozdz. 2.5). Zgodnie z opinią ankietowanej przez Agencję ekspertki dr hab. n. med. Sylwii Kołtan „Większość chorych w Polsce jest niezdiagnozowana (szacuje się, że rozpoznano 20-30% chorych), dodatkowo brak polskiego rejestru wrodzonych błędów odporności, w tym zespołów autozapalnych nie pozwala na identyfikację wszystkich rozpoznanych pacjentów; z tych powodów przewidywanie nowych zachorowań jest trudne – należy liczyć się z większą skutecznością diagnostyczną w związku z większym dostępem do nowoczesnych metod genetycznych”.

Wnioskodawca na podstawie opinii ankietowanych przez siebie ekspertów wskazał, że w ramach programu B.86 obecnie leczonych jest [REDACTED]

[REDACTED] Należy podkreślić niespójność, bowiem wnioskodawca w analizach wskazał, że liczba obecnych pacjentów w PL B.86 z pozostałymi wskazaniami wynosi [REDACTED] (AWB Wnioskodawcy rozdz. 2.5, tabela 21), natomiast zgodnie z opiniami ekspertów ankietowanych przez ekspertów liczba ta wynosi łącznie [REDACTED]

[REDACTED] AWB Wnioskodawcy w rozdz. A.1). Zgodnie z opinią ekspertki ankietowanej przez Agencję dr hab. n. med. Sylwii Kołtan Konsultant Krajowej w dziedzinie immunologii klinicznej, w Polsce obecna liczba pacjentów ze wskazaniem CAPS wynosi 19 osób (8 dzieci, 11 dorosłych), TRAPS 24 osób (17 dzieci, 7 dorosłych), HIDS/ MKD 7 dzieci, FMF: ogółem 15 osób (11 dzieci, 4 dorosłych), 12 pacjentów (11 dzieci, i 1 dorosły) po nieskuteczności leczenia maksymalną tolerowaną dawką kolchicyny, 3 osoby dorosłe są leczone kolchicyną. Zgodnie z opinią ekspertki ankietowanej przez Agencję dr hab. n. med. Małgorzata Pac Konsultant Wojewódzkiej w dziedzinie immunologii klinicznej, w Polsce obecna liczba pacjentów ze wskazaniem CAPS: (MWS: 5-10 pacjentów; NOMID/CINCA: 2 pacjentów; FCAS/FCU: 0 pacjentów), TRAPS: około 25-28 pacjentów, HIDS/MKD: 5-7 pacjentów; FMF: ogółem około 10-15 pacjentów; 3 pacjenci po nieskuteczności leczenia maksymalną tolerowaną dawką kolchicyny; 3 pacjentów z opornością na leczenie kolchicyną (crFMF). W związku z powyższymi zgodnie z oszacowaniami ankietowanych przez Agencję ekspertów, łączna liczba obecnych pacjentów we wskazaniach CAPS, TRAPS, HIDS/ MKD, FMF jest większa w porównaniu z oszacowaniami wnioskodawcy.

Wnioskodawca na podstawie opinii ekspertów wskazał, że liczba nowych pacjentów włączonych do programu B.86 wynosi [REDACTED]

[REDACTED] Odnosnie do liczby nowych zachorowań w ciągu roku, ekspertka ankietowana przez Agencję dr hab. n. med. Sylwia Kołtan, wskazała, że brak jest danych polskich, a przewidywaną liczbę pacjentów można szacować na podstawie danych o rozpowszechnieniu chorób wg orpha.net. Zgodnie z opinią ankietowanej przez Agencję ekspertki dr hab. n. med. Małgorzata Pac, liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce we wskazaniu CAPS wynosi: (MWS: 2-4 pacjentów; NOMID/CINCA: 0-2 pacjentów; FCAS/FCU: 0-2 pacjentów), TRAPS: około 3-5 pacjentów, HIDS/MKD: 0-2 pacjentów; FMF: ogółem około 0-2 pacjentów.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy w populacji docelowej w programie lekowym B.86, rozpowszechnienie [REDACTED] natomiast rozpowszechnienie wśród nowych pacjentów leczonych KAN wynosi [REDACTED]. Na podstawie opinii ankietowanej przez Agencję ekspertki dr hab. n. med. Sylwii Kołtan u 30-35% pacjentów oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją w poszczególnych wskazaniach: CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF. Zdaniem dr hab. n. med. Sylwii Kołtan, we wskazaniu CAPS, TRAPS, HIDS/MKD anakinrę (Kineret) aktualnie stosuje 100% pacjentów, natomiast w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii anakinrę (Kineret) będzie stosować 65-70% osób. Dodatkowo ekspertka wskazała, że we wskazaniu HIDS/MKD w Polsce przeprowadzono HCT u dwójki chorych. We wskazaniu FMF anakinrę (Kineret) aktualnie stosuje 80% pacjentów, kolchicynę 20% pacjentów,

a w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii anakinrę (Kineret) będzie stosować 45-50% osób, kolchicynę będzie stosować 20% osób. Zgodnie z opinią ankietowanej przez Agencję ekspertki dr hab. n. med. Małgorzata Pac, u około 50% pacjentów (zależnie od efektów dotychczasowego leczenia) oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją we wskazaniach CAPS (MWS, NOMID/CINCA), TRAPS, FMF ogółem, natomiast u około 30-40% (zależnie od efektów dotychczasowego leczenia) we wskazaniach CAPS (FCAS/FCU), HIDS/ MKD, u około 30% pacjentów po nieskuteczności leczenia maksymalną tolerowaną dawką kolchicyny, u 30% pacjentów z opornością na leczenie kolchicyną (crFMF). Zdaniem ekspertki dr hab. n. med. Małgorzata Pac we wskazaniu CAPS, TRAPS, HIDS/MKD anakinrę aktualnie stosuje 100% pacjentów, natomiast w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii anakinrę będzie stosować 50-70% osób z CAPS, 50% z TRAPS, 40-60% osób z HIDS/MKD. Dodatkowo ekspertka wskazała, że we wskazaniu MKD u 2 pacjentów było przeszczepienie macierzystych komórek krwiotwórczych (HSCT). We wskazaniu FMF anakinrę aktualnie stosuje 50% pacjentów, kolchicynę 50 pacjentów, a przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii anakinrę będzie stosować 20-30% osób, a kolchicynę 0-10% osób.

W analizie ekonomicznej wnioskodawca podkreślił, że

(AE Wnioskodawcy rozdz. 3.5.1.3).

Trudno jest zweryfikować metodykę szacowania przez wnioskodawcę udziałów KAN i ANA dla dorosłych pacjentów aktualnie leczonych w programie lekowym (AWB Wnioskodawcy rozdz. A.2).

(AWB

Wnioskodawcy rozdz. A.2).

(AWB Wnioskodawcy rozdz. 2.6 tabela 26; Ankieta ekspertów rozdz. A.2 tabela 62).

Ankietowana przez Agencję ekspertka dr hab. n. med. Sylwii Kołtan podkreśliła, że kanakinumab (Ilaris) jest podawany podskórnie co 4-8 tygodni, a anakinra jest lekiem, który musi być podawany podskórnie codziennie. „Częstotliwość podawania leku może mieć szczególne znaczenie dla populacji pediatrycznej. Doświadczenie uczy, że codzienna konieczność podawania leków bywa powodem częstszego niestosowania się chorych do zaleceń, a w szczególnych sytuacjach – nawet bywa powodem rezygnacji z leczenia.” Ankietowana przez Agencję ekspertka dr hab. n. med. Małgorzata Pac podkreśliła, że opcja dostępna (anakinra) wiąże się z codziennymi iniekcjami podskórnymi, a opcja analizowana kanakinumab zmniejsza częstość iniekcji na co 8 tygodni (lub co 4 tygodnie).

Ograniczeniem niniejszej analizy według wnioskodawcy jest niepewności w zakresie oszacowania liczebności populacji, bowiem ze względu na rzadki charakter wnioskowanego wskazania i małą liczebność populacji, każdy dodatkowy pacjent może wpływać na wyniki oszacowań w większym stopniu niż ma to miejsce w przypadku „standardowych” wskazań. W ramach analizy wrażliwości przetestowano minimalny i maksymalny wariant oszacowania liczebności populacji. Wnioskodawca w ramach analizy wrażliwości, testował parametry populacyjne.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca wykonał jednokierunkową analizę wrażliwości. przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości, zakładające zmienność następujących parametrów:

- parametry populacyjne:
 - wariant A1: minimalna liczebność populacji docelowej,
 - wariant A2: maksymalna liczebność populacji docelowej,
- dawkowanie KAN (warianty B1-B3)
- dawkowanie ANA (warianty C1, C2),
- miejsce podania KAN (warianty D1, D2).

Opis parametrów jednokierunkowej analizy wrażliwości wnioskodawca zamieścił w AWB w rozdz. A.1.1.

Tabela 61. Analiza wrażliwości - wydatki płatnika publicznego (mln zł)

Źródło: ^BIA Wnioskodawcy rozdz. A.1.2.; * % zmiana względem analizy podstawowej (obliczenia własne Agencji)

Wyniki z perspektywy wspólnej są zbliżone do wyników z perspektywy płatnika publicznego. Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości bez RSS w perspektywie NFZ, znajdują się w AWB w aneksie do raportu wnioskodawcy w rozdziale A.1.2.

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego NFZ w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego kanakinumab (Ilaris) w leczeniu dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z następującymi autozapalnymi zespołami gorączek nawrotowych: CAPS (MWS, NOMID / CINCA, FCAS / FCU), TRAPS, HIDS / MKD, crFMF).

Do oszacowania populacji docelowej wnioskodawca wykorzystał następujące parametry: dane o liczbie pacjentów leczonych ANA w ramach programu lekowego B.86 na podstawie danych z portalu Statystyki NFZ na lata 2017-2020 oraz sprawozdania NFZ za II kwartał 2021 r.; odsetki dzieci i dorosłych (na podstawie danych z ankiet ekspertów), odsetek pacjentów z poszczególnymi ZGN (na podstawie danych z ankiet ekspertów), odsetek pacjentów przerywających leczenie i wykluczanych z programu lekowego (na podstawie danych z ankiety ekspertów).

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, finansowanie produktu leczniczego Ilaris (kanakinumab) w ramach programu lekowego „Leczenie wrodzonych zespołów autozapalnych (ICD-10 E85, R50.9, D89.8, D89.9)”, spowoduje

Na podstawie AWA Kineret (anakinra)⁴ zaobserwowano, że „wyniki przeprowadzonej analizy wpływu na budżet wykazały, że współfinansowaniu ocenianej technologii ze środków publicznych na rozpatrywanych zasadach (współfinansowanie w ramach nowej grupy limitowej) z wysokim prawdopodobieństwem towarzyszyć będą dodatkowe koszty z perspektywy płatnika publicznego oraz oszczędności z perspektywy pacjenta. Dodatkowe koszty dla budżetu płatnika publicznego towarzyszące finansowaniu ocenianej technologii ze środków publicznych na proponowanych zasadach wyniosą w wariantcie najbardziej prawdopodobnym (zakres: wariant minimalny – wariant maksymalny): 340 tys. zł (302 tys. zł – 568 tys. zł) w roku 1., 428 tys. zł (353 tys. zł – 682 tys. zł) w roku 2. oraz 517 tys. zł (403 tys. zł – 795 tys. zł) w roku 3.” Wskazano, że kluczowe dla wyników analizy są założenia związane z liczbą leczonych anakinrą pacjentów oraz dawkowaniem produktu leczniczego Kineret. Realizacja żadnego scenariusza analizy wrażliwości nie spowodowała zmiany wnioskowania z analizy podstawowej zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i pacjenta. Wnioskodawca nie zaproponował RSS.

Analiza wpływu na budżet została przeprowadzona zgodnie z założeniami analizy ekonomicznej, w związku z czym wszystkie ograniczenia analizy ekonomicznej (w szczególności odnoszące się do masy ciała pacjentów i dawkowania) mają zastosowanie także w niniejszej analizie.

Ograniczeniem niniejszej analizy według wnioskodawcy jest niepewności w zakresie oszacowania liczebności populacji, bowiem ze względu na rzadki charakter wnioskowanego wskazania i małą liczebność populacji, każdy dodatkowy pacjent może wpływać na wyniki oszacowań w większym stopniu niż ma to miejsce w przypadku „standardowych” wskazań. W ramach analizy wrażliwości przetestowano minimalny i maksymalny wariant oszacowania liczebności populacji. Wnioskodawca w ramach analizy wrażliwości, testował parametry populacyjne.

⁴ Wniosek o objęcie refundacją produktu leczniczego Kineret (anakinra) we wskazaniu: u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (CAPS), w tym: noworodkowej zapalnej choroby wieloukładowej (NOMID/CINCA), zespołu Muckle-Wellsa (MWS) zespołu rodzinnej zimnej pokrzywki (FCAS), Analiza weryfikacyjna nr. OT.4350.16.2016, (BIP [196/2016](#)).

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]			[Redacted]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Ankietowani przez Agencję eksperci kliniczni nie zgłosili uwag do zapisów programu lekowego.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania kanakinumabu we wrodzonych zespołach autozapalnych przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk>
- Walia – <https://awttc.nhs.wales>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie>
- Kanada – <http://www.cadth.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.pbs.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.govt.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 10.06.2022 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: canakinumab i Ilaris. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje pozytywne i 1 rekomendację negatywną. Rekomendacji holenderskiej ostatecznie nie uwzględniono z uwagi na jej dostępność jedynie w języku oryginalnym.

Z uwagi na brak złożenia przez podmiot odpowiedzialny wniosków refundacyjnych w Szkocji i Walii, tamtejsze Agencje (szkocka SMC⁵ i walijska AWMMSG⁶) wydały rekomendacje negatywne lub wstrzymały się z wydaniem rekomendacji. W związku z tym odstąpiono od uwzględnienia tych decyzji w niniejszym zestawieniu.

W rekomendacjach pozytywnych jak i negatywnych zwraca się głównie uwagę na wyniki badań klinicznych, jednak ich ocena wartościująca różni się w zależności od instytucji. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 63. Rekomendacje refundacyjne dla Ilaris

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
HAS 2010, 2014	CAPS (2010: populacja dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 4 lat i starszych o masie ciała powyżej 15 kg; 2014: poszerzono populację o dzieci w wieku 2–4 lat o masie ciała wynoszącej co najmniej 7,5 kg)	<p>Rekomendacja pozytywna</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> HAS 2010: Ilaris przynosi istotną poprawę w zakresie rzeczywistych korzyści w postępowaniu u pacjentów (dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku powyżej 4 lat) z zespołem okresowym związanym z kriopiryną (CAPS), w tym z zespołem Muckle-Wellsa (MWS), przewlekłym niemowlęcym zespołem neurologiczno-skróno-stawowym (CINCA) / noworodkowej zapalnej chorobie wieloukładowej (NOMID) oraz ciężkimi postaciami rodzinnej pokrzywki indukowanej przez zimno (FCAS) / rodzinnej pokrzywki indukowanej zimnem (FCU), w których występują objawy wykraczające poza pokrzywkową wysypkę skórną wywołaną zimnem.</p> <p>HAS 2014: Pomimo ograniczeń metodologicznych dostępnych badań, które wynikają z małej liczby dzieci w wieku od 2 do 4 lat, u których występują zespoły okresowe związane z kriopiryną (CAPS), ale ze względu na niezaprzeczną wartość miejsca kanakinumabu w leczeniu tych pacjentów, dla których nie ma dostępnej alternatywy, Komitet Przejrzystości uważa, że produkt leczniczy Ilaris zapewnia istotną poprawę rzeczywistych korzyści w leczeniu pacjentów w wieku od 2 lat do mniej niż 4 lat z masie ciała 7,5 kg lub większej, cierpiących na CAPS, w tym MWS, CINCA/NOMID, FCAS/FCU z objawami wykraczającymi poza pokrzywkę wywołaną zimnem.</p>

⁵ <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/canakinumab-ilaris-nonsubmission-126817/>,
<https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/canakinumab-ilaris-nonsubmission-65810/>,
<https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/canakinumab-ilaris-nonsubmission-88213/>

⁶ <https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/canakinumab-ilaris4/>,
<https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/canakinumab-ilaris/>,
<https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/canakinumab-ilaris3/>

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
HAS 2017	TRAPS, HIDS/MKD, crFMF	<p>Rekomendacja pozytywna</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Komitet uważa, że rzeczywiste korzyści ze stosowania preparatu Ilaris są znaczące we wskazaniach uwzględnionych w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu.</p>
PBAC 2017	CAPS o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego	<p>Rekomendacja pozytywna</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> PBAC odnotował, że wyniki kluczowego badania dotyczącego kanakinumabu D2304 (n=31) wskazują, że kanakinumab był skuteczną metodą leczenia CAPS (w szczególności MWS) w porównaniu z placebo pod względem zmniejszenia nasilenia choroby (żaden pacjent nie doświadczył zaostrzenia choroby w grupie kanakinumabu, podczas gdy w grupie placebo było to 81,3% pacjentów), jak również było to poparte znacznie niższymi poziomami biomarkerów stanu zapalnego (stężenie białka C-reaktywnego i amyloidu A w surowicy) w grupie kanakinumabu w porównaniu z grupą placebo. PBAC odnotował ponadto, że wyniki badań nRCT obejmujących pacjentów z różnymi fenotypami CAPS również ogólnie wskazywały na pozytywny efekt leczenia. PBAC uznał, że rozsądne byłoby zaakceptowanie twierdzenia o równoważnej skuteczności kanakinumabu i anakinry w leczeniu CAPS.</p>
CADTH 2011	CAPS	<p>Rekomendacja negatywna</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> 1. W 24-tyg. badaniu RCT z udziałem 31 pacjentów z zespołem Muckle-Wellsa zaobserwowano istotnie statystycznie mniej epizodów zaostrzenia choroby w u pacjentów leczonych kanakinumabem w porównaniu z placebo jednak nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie ogólnej oceny objawów czy jakości życia 2. Żadne z badań RCT lub otwartych badań poddanych analizie przez CEDAC nie dostarczyło dowodów, że: leczenie kanakinumabem zmniejsza lub odwraca ciężkie powikłania choroby. Biorąc pod uwagę ograniczone dostępne dowody nie jest jasne czy potencjalne korzyści przewyższają potencjalne szkody wynikające z takiego długoterminowego leczenia.</p>

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 13.04.2022, znak PLR.4500.3736.2021.24.ELA (data wpływu do AOTMiT 13.04.2022), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r. poz. 1536, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Ilaris, Canacinumabum, Roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/ml, 1, fiol., kod EAN: 07613421054038

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 20.05.2022, znak OT.4231.21.2022.TG.2. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 13.06.2022 r., pismem z dnia 13.06.2022 r.

Problem zdrowotny

WRODZONE ZESPOŁY AUTOZAPALNE

ICD-10 (kody wskazane w programie lekowym)

- E85 Amyloidoza [skrobiawica]
- R50.9 Gorączka, nieokreślona
- D89.8 Inne określone zaburzenia przebiegające z udziałem mechanizmów immunologicznych, niesklasyfikowane gdzie indziej
- D89.9 Zaburzenie przebiegające z udziałem mechanizmów immunologicznych, nieokreślone

Termin „zespoły autozapalne” lub „choroby autozapalne” (autoinflammatory syndromes, autoinflammatory diseases) określa grupę uwarunkowanych genetycznie chorób wywołanych mutacjami genów kodujących syntezę białek uczestniczących w regulacji procesu zapalnego. Zmienione białka powodują okresowe ogólnoustrojowe stany zapalne występujące po zadziałaniu minimalnych lub niedających się określić bodźców. Choroby te są skutkiem mutacji pojedynczego genu, dlatego określane są jako monogenowe zespoły autozapalne (monogenic autoinflammatory syndromes).

Ogólna charakterystyka

Istotą zespołów autozapalnych jest zmieniona budowa i czynność białek wchodzących w skład inflamasomu. To zasadnicza cecha odróżniająca je od chorób autoimmunologicznych. Inflamasom jest złożonym układem molekularnym reagującym na zewnętrzne i wewnętrzne czynniki wywołujące zapalenie.

Obraz kliniczny

Obraz kliniczny zespołów autozapalnych jest zróżnicowany, co wynika z udziału w patogenezie różnych zmienionych białek. Ich wspólną cechą są okresowe zapalenia objawiające się gorączką, wysypką skórą, wysiękami błon surowiczych, zapaleniem stawów, a także nasiloną reakcją fazy ostrej. To sprawia, że choroby te są przedmiotem zainteresowania reumatologii, często również reumatologii pediatrycznej.

Okresy zapaleń są oddzielone stanami dobrego zdrowia, chociaż uszkodzenia pozapalne (np. amyloidoza i związane z nią uszkodzenia narządów) stopniowo się nasilają.

Choroby autozapalne są stosunkowo rzadkie, ale uważa się, że są też zbyt rzadko rozpoznawane.

Klasyfikacja zespołów autozapalnych

Najczęściej stosuje się podział kliniczno-patogenetyczny, w którym wyróżniono następujące grupy zespołów:

- **kriopirynopatie (CAPS)**
 - **rodzinny zespół autozapalny wywołany zimnem (FCU)**
 - **zespół Muckle'a-Wellsa (MWS)**
 - **przewlekły zespół neurologiczno-skrórno-stawowy noworodków (CINCA/NOMID)**
- **okresowe nawracające gorączki**
 - **rodzinna gorączka śródziemnomorska (FMF)**
 - **okresowa gorączka związana z niedoborem kinazy mewalonianowej (HIDS/MKD)**

- **zespoły okresowych gorączek związane z defektem receptora dla czynnika martwicy nowotworów (TRAPS)**
- zespół gorączki związanej z defektem receptora przypominającego receptor NOD12
- choroby ziarniniakowe
 - zespół Blaua
- autozapalne choroby piogenne
 - jałowe piogenne zapalenie stawów
 - zespół Majeeda
 - niedobór antagonisty receptora dla interleukiny 1
 - niedobór antagonisty receptora dla interleukiny 36
- niedobór proteasomów
 - przewlekłe nietypowe neutrofilowe zapalenie skóry z lipodystrofią
 - zespół PFAPA (periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis syndrome) (okresowa gorączka, aftowe zapalenie jamy ustnej, zapalenie gardła i zapalenie węzłów chłonnych szyi).

Z danych Orphanet wynika, że oceniane wskazania należą do chorób rzadkich (FMF) lub ultrarzadkich (MWS, TRAPS, HIDS/MKD) i figurują na liście chorób rzadkich⁷. Rozpowszechnienie zespołów NOMID/CINCA i FCAS/FCU nie jest znane.

Okresowe zespoły zależne od kriopiryny (CAPS)

Kriopirynopatie (cryopyrinopathies), czyli okresowe zespoły chorobowe związane z kriopiryną (CAPS – cryopyrin-associated periodic syndromes), to grupa chorób wywołanych mutacjami genu kodującego kriopirynę. Kriopiryna jest kluczowym białkiem inflamasomu. Jest białkiem przypominającym receptor NOD3 (NLPR3 – NOD-like receptor protein 3).

Uwalnianie interleukiny 1 β zachodzi głównie w monocytach i jest stymulowane przez dwa egzogenne sygnały: liposacharydy działające na receptor 4 podobny do Toll (Toll-like receptor 4) i adenylozotrifosforan działający na receptor PZK. Po transdukcji tych sygnałów kriopiryna ulega oligomeryzacji, łączy się z białkiem adaptorowym i aktywuje kaspazę, co prowadzi do sekrecji interleukiny 1 β .

Kriopirynę koduje gen *NLRP3*, zwany także *CIAS1* (cold-induced autoinflammatory syndrome 1). Opisano ponad 130 mutacji tego genu. W zależności od mutacji mogą one prowadzić do lekkich lub ciężkich stanów klinicznych. To sprawia, że trzy choroby zaliczane do kriopirynopatii należy traktować jako kliniczne kontinuum.

Rodzinny zespół autozapalny wywołany zimnem (FCAS/FCU)

Rodzinny zespół autozapalny wywołany zimnem (FCAS – familial cold autoinflammatory syndrome) znany jest pod nazwami: rodzinna pokrzywka wywołana zimnem (familial cold urticaria), nadwrażliwość na zimno (cold hypersensitivity).

Klinicznie charakteryzuje się pokrzywką (u 100% chorych) i krótkotrwałą gorączką – do 24 godz. (u 100% chorych), które pojawiają się po narażeniu na zimno. Często występują bóle stawów (u 96% chorych), a także nadmierna potliwość (u 78% chorych), bóle i zawroty głowy (u 58% i 67% chorych) uczucie pragnienia (u 53% chorych) i nudności (u 51% chorych).

Choroba ujawnia się najczęściej w dzieciństwie (u 6-, 8-miesięcznych dzieci), ale możliwy jest początek w późniejszym wieku. Między stanami gorączkowymi większość pacjentów nie ma dolegliwości. U 2% chorych w późniejszym wieku rozwija się amyloidoza.

Zespół Muckle'a-Wellsa (MWS)

Zespół Muckle'a-Wellsa (MWS – Muckle-Wells syndrome) cechuje się okresową gorączką i pokrzywką, którym towarzyszą bóle stawów oraz zapalenie spojówek. Często występują bóle głowy, aseptyczne zapalenie opon mózgowych, przewlekłe zapalenie ucha środkowego z uszkodzeniem narządu Cortiego i utratą słuchu. Gorączki nie są bardzo nasilone (najczęściej <38,5°C). Nie występują w związku z narażeniem na zimno i trwają do kilku dni. Wskaźniki fazy ostrej są zwiększone i takie mogą się utrzymywać w okresach bezgorączkowych. Amyloidoza rozwija się u 25-33% nieleczonych chorych. Choroba ujawnia się we wczesnym okresie noworodkowym.

Przewlekły zespół neurologiczno-skrórno-stawowy noworodków (NOMID/CINCA)

⁷ https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_alphabetical_list.pdf

Przewlekły zespół neurologiczno-skórno-stawowy noworodków (CINCA – chronic infantile neurologic cutaneous and articular syndrome) jest zwany także wieloukładową chorobą zapalną rozpoczynającą się w okresie noworodkowym (NOMID – neonatal-onset multisystem inflammatory disease).

Jest ciężką chorobą ujawniającą się w okresie noworodkowym. Do głównych objawów należą: gorączki (raczej nieduże), pokrzywka, aseptyczne zapalenie opon mózgowych i zapalenie stawów. Wysypka związana z naciekiem złożonym z granulocytów obojętnochłonnych i zmiany neurologiczne występują u prawie wszystkich chorych. Do objawów neurologicznych zaliczają się też wczesnoranne nudności, wymioty, drgawki, rzadko udary mózgu. U 30-40% chorych dochodzi do uszkodzenia stawów i deformacji. Są one skutkiem nie tylko zapalenia stawów, ale przerostu chrząstki i nieprawidłowego wapnienia nasad. Przedwczesne wapnienie nasad powoduje zahamowanie wzrastania. Typowe dla CINCA są przedwczesne wapnienie rzepki i jej przerost. Występują zniekształcenia rąk i stóp.

Uszkodzenia układu nerwowego są szczególnie istotne dla rokowania. Dochodzi do zaniku mózgu, nerwów wzrokowych i utraty widzenia. Możliwe są też zniekształcenia twarzy. Może wystąpić wtórna amyloidoza.

Okresowe nawracające gorączki

Rodzinna gorączka śródziemnomorska (FMF)

FMF jest jedną z najwcześniej stwierdzonych chorób autozapalnych. Występuje w populacjach regionu Morza Śródziemnego, tj. u Arabów, Ormian, Żydów (głównie nie-Aszkenazyjczyków), Druzów, Libańczyków, a także Włochów i Greków. Opisano niewielkie grupy chorych w Japonii. W pozostałych krajach, w tym w Polsce, jest bardzo rzadka. Dwukrotnie częściej chorują mężczyźni niż kobiety.

Przyczyną FMF są mutacje genu *MEVF* kodującego białko pirynę. Uważa się, że mutacje piryny mogą zmniejszać jej inhibicyjną funkcję w inflammasomie lub zmutowana piryna bezpośrednio uruchamia aktywację interleukiny 1 β .

U 2/3 chorych pierwsze objawy pojawiają się przed 5 r.ż. Stałym objawem są okresowe gorączki, którym może towarzyszyć zapalenie otrzewnej (u 95% chorych), opłucnej (u 45% chorych), moszny (u 3% chorych) i osierdzia (u 1% chorych).

Zespół autozapalny związany z defektem receptora dla czynnika martwicy nowotworów (TRAPS)

Zespół autozapalny związany z defektem receptora dla czynnika martwicy nowotworów znany jest powszechnie jako TRAPS (TNF receptor-associated autoinflammatory syndrome).

TRAPS został początkowo opisany u szkocko-irlandzkiej rodziny i był nazywany rodzinną gorączką irlandzką (familial Hibernian fever). TRAPS występuje w wielu populacjach.

Wywołują go zmiany struktury receptora typu 1A z nadrodziny receptora TNF (TNFRSF1A). Niewielkie zmiany w dwóch domenach zawierających cysteinę powodują zaburzenia uwalniania zewnątrzkomórkowej domeny receptora i tym samym upośledzają naturalny mechanizm hamowania TNF α przez tzw. receptory rozpuszczalne. Dotyczy to receptora p75 TNFR. Zmiana budowy receptora może powodować inne zjawiska, np. nasiloną apoptozę.

Choroba ujawnia się najczęściej w dzieciństwie i w okresie dojrzewania, rzadko u dorosłych. Powtarzające się stany zapalne o wyjątkowo zmiennym czasie trwania i intensywności (od 1-2 dni do 3-4 tygodni, średni czas trwania: 1-3 tygodni) charakteryzują się następującymi objawami: gorączka, zmęczenie, uogólnione złe samopoczucie, powiększenie węzłów chłonnych, ból głowy, obrzęk wokół oczu jedno- lub obustronny, często związany z bolesnym zapaleniem spojówek, bólem oczodołu, zapalenie błon surowiczych (opisywano zapalenie osierdzia lub mięśnia sercowego jako jedyny kliniczny objaw TRAPS), ból brzucha, wymioty, biegunka, zaparcie, bóle stawów, rzadziej zapalenie jednego lub kilku stawów i/lub zapalenie pochewek ścięgniętych, przewlekłe monocytowe zapalenie powięzi ze skurczami i rozprzestrzeniającymi się odśrodkowo bólami mięśni, obrzęk grupy mięśni, zazwyczaj zlokalizowany, wysypka rumieniowa skórna (wędrujące rumieniowe grudki i/lub bolesne plamki), histologicznie charakteryzująca się okołonaczyniowymi naciekami limfocytów i monocytów.

Okresowa gorączka związana z niedoborem kinazy mewalonianowej (HIDS/MKD)

Niedobór kinazy mewalonianowej (MKD – mevalonate kinase deficiency) został opisany w 1984 r. w rodzinie emigrantów z Holandii. U członków tej rodziny stwierdzono zwiększone stężenie immunoglobulin D w surowicy, dlatego MKD początkowo nazywano okresową gorączką związaną z hiperimmunoglobulinemią D (periodic fever associated with hyperimmunoglobulinemia D), zespołem hiperimmunoglobulinemii D (hiper IgD syndrome) lub gorączką holenderską (Dutch fever). Obecnie używa się nazwy: okresowa gorączka związana z niedoborem kinazy mewalonianowej (periodic fever associated with mevalonate kinase deficiency).

Kinaza mewalonianowa bierze udział w przekształceniu mewalonianu w 5-fosfomewalonian w szlaku syntezy cholesterolu. Mechanizm powstania reakcji zapalnej wskutek zaburzeń metabolizmu nie jest znany. Sugeruje się, że niedobór izoprenoidu, który powstaje na dalszych etapach przemiany mewalonianu, a nie nadmiar mewalonianu, powoduje nadmierną aktywację interleukiny 1 β .

Przyczyną choroby są mutacje genu kodującego kinazę mewalonianu, który znajduje się na długim ramieniu chromosomu 12.

Chorobę cechują nawracające napady gorączki, trwające zwykle 3-7 dni. Zwykle towarzyszą im objawy wymienione poniżej, które zaczynają się w dzieciństwie i powtarzają co 4-6 tygodni. Pomiędzy atakami objawy nie występują.

Objawy towarzyszące to: zmęczenie, złe samopoczucie, bóle głowy, napady padaczki (u dzieci), zajęcie przewodu pokarmowego (bóle brzucha, biegunka, wymioty, hepatomegalia), owrzodzenia jamy ustnej (zapalenie błony śluzowej jamy ustnej) i narządów płciowych, bolesne powiększenie węzłów chłonnych (głównie szyjnych), polimorficzna wysypka skórna, bóle lub zapalenie stawów.

Chociaż częstość ataków zmniejsza się w późnym okresie życia, u wielu chorych nadal częste są nawroty gorączek.

Alternatywne technologie medyczne

Wszystkie odnalezione wytyczne (w CAPS, TRAPS i HIDS/MKD wytyczne SHARE 2016 i PRO-KIND 2020 oraz w crFMF wytyczne EULAR 2016 i GKJR-DGRh 2019) rekomendują w analizowanych wskazaniach inhibitory IL-1, tj. oceniany kanakinumab oraz anakinrę (komparator). Również ankietowani przez Agencją eksperci kliniczni wskazali anakinrę (komparator), jako jedyną dostępną obecnie opcję terapeutyczną, finansowaną z budżetu państwa.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii z wykorzystaniem leku Ilaris (substancja czynna kanakinumab, KAN) stosowanego w leczeniu dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z wybranymi autozapalnymi zespołami gorączek nawrotowych.

W procesie wyszukiwania systematycznego odnaleziono:

- 3 badania RCT opisane w 17 publikacjach – w tym 2 badania dla KAN (REMITTER i CLUSTER) oraz 1 badanie dla ANA (Ben-Zvi 2017);
- 11 badań nRCT opisanych w 27 publikacjach – w tym 9 badań dla KAN oraz 2 badania dla ANA;
- 45 badań RWD opisanych w 47 publikacjach – w tym 22 badania oceniające skuteczność i bezpieczeństwo KAN i ANA, oraz 23 badania uwzględnione w analizie bezpieczeństwa (16 badań dla KAN, 7 badań dla ANA);

Dodatkowo wnioskodawca włączył do analizy 14 przeglądów systematycznych, a także wyniki pochodzące z 2 rejestrów (EUROFEVER oraz β -CONFIDENT).

Celem badania REMITTER (publ. główna Lachmann 2009) było porównanie skuteczności terapii kanakinumabem z placebo w populacji z okresowymi zespołami zależnymi od kriopiryny (CAPS) w porównaniu z placebo. Pacjenci równolegle mogli stosować paracetamol, kortykosteroidy, niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) oraz antybiotyki (cefalosporynę lub amoksycylinę).

Celem badania CLUSTER (publ. główna De Benedetti 2018) było porównanie skuteczności terapii kanakinumabem (KAN) z placebo (PLC) w populacji z rodzinną gorączką śródziemnomorską oporną na leczenie kolchicyną (crFMF), niedoborem kinazy mewalonowej (MKD)/ zespołem hiperimmunoglobulinemii D (HIDS) oraz pacjentów z gorączkami okresowymi związanymi z defektem receptora dla czynnika martwicy nowotworów (TRAPS). Większość pacjentów z crFMF przyjmowało dodatkowo kolchicynę. Dopuszczono również możliwość stosowania GKS i NLPZ.

Celem badania Ben-Zvi 2017 było porównanie skuteczności terapii anakinrą (ANA) z placebo (PLC) w populacji z rodzinną gorączką śródziemnomorską oporną na leczenie kolchicyną (crFMF). Większość pacjentów przyjmowała dodatkowo kolchicynę.

Zgodnie z wynikami przedstawionymi w analizie klinicznej wykazano istotną przewagę terapii aktywnych nad komparatorem stanowiącym placebo we wszystkich ocenianych populacjach w zakresie odpowiedzi na leczenie oraz ograniczania/kontrolowania objawów choroby. Obserwowano również polepszenie wyników oceny jakości życia u pacjentów stosujących aktywne leczenie, w tym część wyników była statystycznie istotna.

Ze względu na heterogeniczność populacji oraz interwencji nie przeprowadzono porównania pośredniego dla KAN i ANA.

Głównym ograniczeniem analizy klinicznej jest brak bezpośredniego porównania skuteczności wnioskowanej technologii z refundowanym komparatorem w warunkach randomizowanego badania klinicznego. Dowody pochodzące z rzeczywistej praktyki klinicznej oraz przeglądów systematycznych włączonych do analizy wskazują na skuteczność obu substancji, jednakże brak silnych dowodów nie pozwala na wskazanie równorzędności ocenianych technologii, zaznaczając zróżnicowanie schematów stosowania ocenianych terapii

zarówno w horyzoncie czasowym (różne i zróżnicowane okresy stosowania leczenia KAN), jak i ilościowym (stosowanie leków w dawkach odmiennych niż przedstawione w ChPL analizowanych technologii).

Analiza bezpieczeństwa

W ramach ocenianych badań nie obserwowano dużej liczby ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE), natomiast zaobserwowano większą liczbę zdarzeń niepożądanych, w tym część związana z leczeniem, u pacjentów stosujących leczenie aktywne. W badaniu REMITTER wskazano na istotnie częstsze występowanie AE z podejrzeniem zdarzenia infekcyjnego (RR=2,67 [95%CI: 1,06; 6,70])

Najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi były infekcje ogółem, zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, nieżyt nosa, zapalenie oskrzeli, nieżyt żołądka i jelit, zapalenie dróg moczowych, grypa.

Nie przeprowadzono porównania pośredniego między KAN i ANA ze względu na heterogeniczność populacji i schematów leczenia. Naiwne zestawienie wyników badań włączonych do analizy wskazuje na podobny profil bezpieczeństwa stosowanych terapii, nie zostało to jednak wykazane w ramach porównania bezpośredniego lub na podstawie metaanalizy badań oceniających KAN i ANA.

W szczególności warto zwrócić uwagę na różnice w zakresie rejestrów EUROFEVER (retrospektywny) oraz β -CONFIDENT (prospektywny), których wyniki dotyczące bezpieczeństwa terapii w zbliżonej populacji (pacjenci z CAPS) różnią się diametralnie.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Przeprowadzono analizę konsekwencji kosztów – CCA. Wybór techniki uzasadniono wynikami opracowanej analizy klinicznej, gdzie nie zidentyfikowano badań pozwalających na porównanie skuteczności i bezpieczeństwa interwencji ocenianej z komparatorami (brak możliwości wykazania wyższości KAN nad ANA lub równorzędności porównywanych leków).

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie kanakinumabu w miejsce anakinry

W związku z brakiem randomizowanych badań dowodzących wyższości wnioskowanej technologii nad komparatorem w rozpatrywanym przypadku **zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.**

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego kanakinumab (Ilaris) w leczeniu dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z następującymi autozapalnymi zespołami gorączek nawrotowych: CAPS (MWS, NOMID / CINCA, FCAS / FCU), TRAPS, HIDS / MKD, crFMF).

Do oszacowania populacji docelowej wnioskodawca wykorzystał następujące parametry: dane o liczbie pacjentów leczonych ANA w ramach programu lekowego B.86 na podstawie danych ze Statystyk NFZ na lata 2017-2020 oraz sprawozdania NFZ za II kwartał 2021 r.; odsetki dzieci i dorosłych (na podstawie danych z ankiet ekspertów), odsetek pacjentów z poszczególnymi ZGN (na podstawie danych z ankiet ekspertów), odsetek pacjentów przerywających leczenie i wykluczanych z programu lekowego (na podstawie danych z ankiety).

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, finansowanie produktu leczniczego Ilaris (kanakinumab) w ramach programu lekowego „Leczenie wrodzonych zespołów autozapalnych (ICD-10 E85, R50.9, D89.8, D89.9)”, spowoduje

Na podstawie AWA Kineret (anakinra)⁸ zaobserwowano, że „wyniki przeprowadzonej analizy wpływu na budżet wykazały, że współfinansowaniu ocenianej technologii ze środków publicznych na rozpatrywanych zasadach (współfinansowanie w ramach nowej grupy limitowej) z wysokim prawdopodobieństwem towarzyszyć będą dodatkowe koszty z perspektywy płatnika publicznego oraz oszczędności z perspektywy pacjenta. Dodatkowe koszty dla budżetu płatnika publicznego towarzyszące finansowaniu ocenianej technologii ze środków publicznych na proponowanych zasadach wyniosą w wariantcie najbardziej prawdopodobnym (zakres: wariant minimalny – wariant maksymalny): 340 tys. zł (302 tys. zł – 568 tys. zł) w roku 1., 428 tys. zł (353 tys. zł – 682 tys. zł) w roku 2. oraz 517 tys. zł (403 tys. zł – 795 tys. zł) w roku 3.” Wskazano, że kluczowe dla wyników analizy są założenia związane z liczbą leczonych anakinrą pacjentów oraz dawkowaniem produktu leczniczego Kineret. Realizacja żadnego scenariusza analizy wrażliwości nie spowodowała zmiany wnioskowania z analizy podstawowej zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i pacjenta. Wnioskodawca nie zaproponował RSS.

Ograniczeniem niniejszej analizy według wnioskodawcy jest niepewności w zakresie oszacowania liczebności populacji, bowiem ze względu na rzadki charakter wnioskowanego wskazania i małą liczebność populacji, każdy dodatkowy pacjent może wpływać na wyniki oszacowań w większym stopniu niż ma to miejsce w przypadku „standardowych” wskazań. W ramach analizy wrażliwości przetestowano minimalny i maksymalny wariant oszacowania liczebności populacji. Wnioskodawca w ramach analizy wrażliwości, testował parametry populacyjne.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie zgłoszono.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje pozytywne i 1 rekomendację negatywną. Pozytywne: HAS we wskazaniu CAPS (2010/2014) i TRAPS, HIDS/MKD, crFMF (2017) oraz PBAC we wskazaniu CAPS (2017), natomiast negatywna: CADTH we wskazaniu CAPS (2011). W rekomendacjach zwraca się głównie uwagę na wyniki badań klinicznych, jednak ich ocena wartościująca różni się w zależności od instytucji.

⁸ Wniosek o objęcie refundacją produktu leczniczego Kineret (anakinra) we wskazaniu: u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (CAPS), w tym: noworodkowej zapalnej choroby wieloukładowej (NOMID/CINCA), zespołu Muckle-Wellsa (MWS) zespołu rodzinnej zimnej pokrzywki (FCAS), Analiza weryfikacyjna nr. OT.4350.16.2016, (BIP [196/2016](#)).



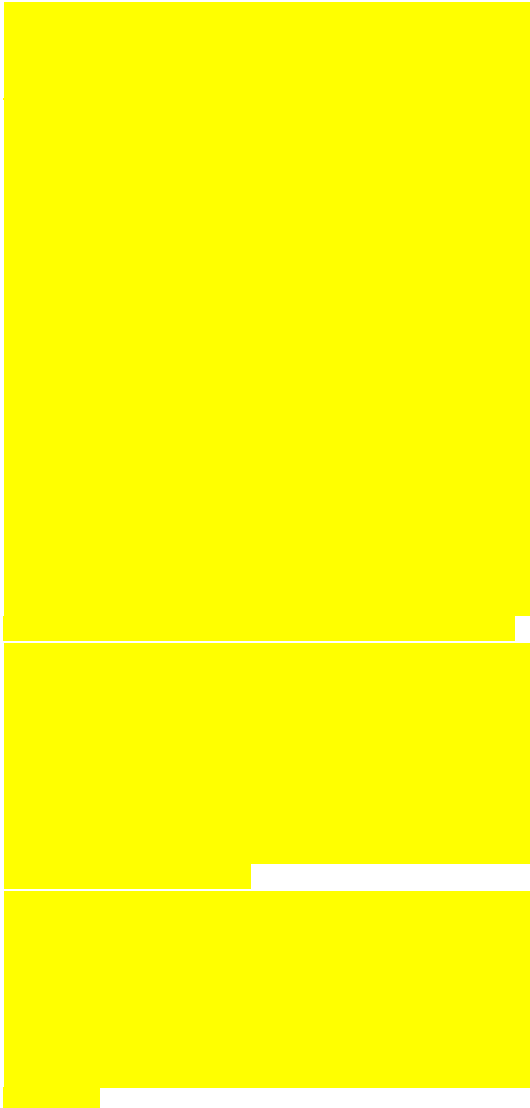
12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 65. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
Aktualność przedstawionej dokumentacji:		
<p>1) Informacje zawarte nie są aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych (§ 2 Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: Odnaleziono badanie obserwacyjne/przegląd literatury opublikowany po dacie zakończenia wyszukiwania, przed datą złożenia wniosku, w przeglądzie systematycznym, spełniające kryteria włączenia do przeglądu wnioskodawcy: Vinit C. i in. Real-Life Indications of Interleukin-1 Blocking Agents in Hereditary Recurrent Fevers: Data From the JIRcohort and a Literature Review. Front Immunol, 2021, Vol. 12: 744780, Published online 2021 Nov 11. DOI: 10.3389/fimmu.2021.744780.</p> <p>Ponadto odnaleziono 2 wytyczne kliniczne dotyczące postępowania we wnioskowanych wskazaniach, tj.: 1) Terreri MTRA i in. Guidelines for the management and treatment of periodic fever syndromes familial Mediterranean fever. Rev Bras Reumatol Engl Ed. Jan-Feb 2016;56(1):37-43. doi: https://doi.org/10.1016/j.rbre.2015.08.019. Epub 2015 Oct 20 oraz 2) Hentgen V i in. Evidence-based recommendations for the practical management of Familial Mediterranean Fever. Seminars in Arthritis and Rheumatism, Volume 43, Issue 3, December 2013, Pages 387-391 doi: https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2013.04.011.</p>	TAK	<p><u>Odpowiedź Wnioskodawcy:</u> Publikacja Vinit 2021, wskazana jako opublikowana po dacie zakończenia wyszukiwania, a przed datą złożenia wniosku została odnaleziona i poddana analizie. Publikacja ta nie spełnia kryteriów włączenia do przedmiotowej analizy klinicznej. W szczególności w publikacji nie podano informacji na temat dawkowania kanakinumabu i/lub anakinry. Dodatkowo wspomniane badanie/przegląd nie spełnia kryteriów dotyczących analizowanych punktów końcowych. Celem pracy Vinit 2021 było wyłącznie zbadanie przyczyn rozpoczęcia terapii inhibitorami IL-1, w publikacji nie przedstawiono natomiast wyników odnoszących się do oceny skuteczności i bezpieczeństwa leczenia kanakinumabem i/lub anakinrą. Należy dodatkowo zauważyć, że publikacja Vinit 2021 obejmuje dane z rejestru JIRcohort, z którego wyniki zostały zaprezentowane w przedłożonej analizie klinicznej (publikacja Hentgen 2020). W związku z przedstawionymi argumentami odstąpiono od uzupełnienia analizy klinicznej wynikami wskazanego przez analityków AOTMiT badania. Dokument analizy problemu decyzyjnego został uzupełniony o wskazane 2 dodatkowe publikacje wytycznych praktyki klinicznej (Terreri 2016, Hentgen 2013), które zostały odnalezione przez analityków AOTMiT. Rekomendacje zawarte w odnalezionych dokumentach są spójne z zaleceniami przedstawionymi we wcześniej włączonych opracowaniach eksperckich i potwierdzają wcześniejsze wnioskowanie.</p>
Analiza kliniczna		
<p>1) Przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią medyczną (§ 4. ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia)</p> <p>Wyjaśnienie: Przedstawiony przez wnioskodawcę przegląd systematyczny zawiera zestawienie wyników badań dla kanakinumabu oraz anakinry w porównaniach z placebo, nie zawiera jednak bezpośredniego porównania ww. substancji w ramach badania head to head, ani innych porównań pośrednich/ metaanaliz. W przypadku wybranych populacji przedstawionych w ramach analizy klinicznej, m. in. chorych z rodzinną gorączką śródziemnomorską oporną na leczenie kolchicyną (crFMF, ang. colchicine resistant familial Mediterranean fever) przedstawione wyniki analizy podgrup mogą być przedmiotem analizy w ramach porównania pośredniego (przy uwzględnieniu heterogeniczności badań, tj. przykładowo różnic w zakresie wieku pacjentów kwalifikujących się do badania). Należy mieć na uwadze, że przeprowadzenie porównania pośredniego w ww. subpopulacji może również skutkować wymogiem modyfikacji analizy ekonomicznej adekwatnie do wyników tego porównania i spełnieniem odpowiednich wymagań Rozporządzenia.</p>	TAK	<p><u>Odpowiedź wnioskodawcy:</u> Jak zaznaczono w przedłożonych dokumentach, w analizie klinicznej odstąpiono od przeprowadzenia porównania pośredniego kanakinumabu z anakinrą przez wspólną grupę referencyjną placebo z uwagi na znaczną heterogeniczność badań oraz różne definicje punktów końcowych. (...) Wychodząc naprzeciwko oczekiwaniom analityków AOTMiT przeprowadzono stosowne porównanie pośrednie kanakinumabu i anakinry w tym zakresie, (...) Co istotne, pomimo wspomnianych już wcześniej znacznych ograniczeń tej metody, nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy skutecznością ocenianych interwencji. Potencjalne wrażenie o mniejszej sile interwencji w przypadku kanakinumabu może być mylące, gdyż wynika z przyjęcia dużo bardziej restrykcyjnej definicji odpowiedzi na leczenie w badaniu CLUSTER. Tym samym, wnioskowanie na temat względnej skuteczności i bezpieczeństwa obu leków nie uległo zmianie, nie ma również konieczności modyfikacji analizy ekonomicznej.</p>

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>2) Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie spełnia kryterium zgodności kryterium selekcji dla populacji z populacją docelową wskazaną we wniosku (§ 4. ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia)</p> <p>Wyjaśnienie: Zidentyfikowano niespójność dotyczącą nazewnictwa jednostki chorobowej FCAS/FCU w dokumentacji refundacyjnej. W treści programu lekowego oraz w PICO stosowana jest nazwa bez wyszczególnienia postaci tej choroby, natomiast w celach analiz oraz w ChPL Ilaris wskazanie to dotyczy ostrej postaci. Proszę o przedstawienie uzasadnienia dla takiego podejścia.</p>	TAK	<p><u>Odpowiedź wnioskodawcy</u></p> <p>Zgodnie z zapisami w ChPL produkt leczniczy Ilaris jest wskazany do stosowania w „ostrej” postaci FCAS/FCU (severe FCAS/FCU wg angielskiej wersji dokumentu) z objawami innymi niż pokrzywka wysypka skórna wywołana zimnem. Tożsame wskazanie dla kanakinumabu przedstawiono m.in. w wytycznych praktyki klinicznej SHARE. (...)</p> <p>W kryteriach włączenia do analizy klinicznej również pominięto określenie „ciężki” FCAS/FCU co wynika z faktu, iż w większości odnalezionych badań uwzględniających pacjentów z FCAS/FCU nie podawano informacji na temat stopnia ciężkości tego zespołu chorobowego. Dodanie tego kryterium do wyboru badań znacznie ograniczyłoby i tak już niewielką, pulę dowodową dla omawianego zespołu chorobowego. Z uwagi, iż większość badań, w których uczestniczyli pacjenci z FCAS/FCU to badania prowadzone w rzeczywistej praktyce klinicznej oraz biorąc pod uwagę wskazania rejestracyjne i zalecenia kliniczne, można przypuszczać, że we włączonych do analizy badaniach uczestniczyli wyłącznie pacjenci z ciężką/ostrą postacią FCAS/FCU. Brak wspomnianego zapisu w kryteriach włączenia do analizy klinicznej nie ma wpływu na ogólne wnioskowanie dotyczące przedmiotowej populacji docelowej analiz HTA.</p>
Analiza ekonomiczna		
<p>1) „AE nie zawiera przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, a jeżeli analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane – w populacji szerszej niż wskazana we wniosku (§ 5. ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia)</p> <p>Wyjaśnienie: Przegląd analiz ekonomicznych zawarty w AE wnioskodawcy nie spełnia kryteriów definicyjnych przeglądu systematycznego określonych w słowniczku rozporządzenia (§ 3. pkt 6), tj. przedstawiony przegląd nie zawiera zdefiniowanych kryteriów selekcji oraz oceny wiarygodności wyselekcjonowanych publikacji.”</p>	Tak	<p><u>Odpowiedź Wnioskodawcy:</u></p> <p>„Analizę ekonomiczną uzupełniono o kryteria selekcji dla analiz ekonomicznych (rozd. A.1.1).</p> <p>W zakresie oceny wiarygodności uwzględniono podejście standardowo stosowane w analizach ocenianych przez AOTMiT w przypadku przeglądu analiz ekonomicznych, tj. ocenę wiarygodności odnalezionych publikacji przedstawiono w sposób opisowy poprzez prezentację kluczowych założeń i wyników analiz (rozd. A.2.) oraz poprzez ocenę przydatności zidentyfikowanych analiz w ramach walidacji konwergencji (rozd. 6.2.). Należy mieć na uwadze, że Wytyczne AOTMiT nie wskazują wystandaryzowanych skal oceny wiarygodności dla publikacji opisujących analizy ekonomiczne (w przeciwieństwie do przeglądu systematycznego badań klinicznych przeprowadzanego w ramach analizy klinicznej, gdzie w Wytycznych wskazano na konieczność przeprowadzenia oceny wiarygodności z wykorzystaniem określonych narzędzi).”</p>
<p>2) „Jeżeli wartości wejściowe do modelu obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby (§ 5. ust. 8 Rozporządzenia)</p> <p>Wyjaśnienie: Przeprowadzony przegląd badań użyteczności zawarty w AE wnioskodawcy nie spełnia kryteriów definicyjnych przeglądu systematycznego, określonych w słowniczku rozporządzenia (§ 3. pkt 6), tj. przedstawiony przegląd nie zawiera zdefiniowanych kryteriów selekcji oraz oceny wiarygodności wyselekcjonowanych publikacji.”</p>	TAK	<p><u>Odpowiedź Wnioskodawcy:</u></p> <p>„W analizie przedstawiono kryteria selekcji badań dot. użyteczności stanów zdrowia (drugi akapit w rozdz. A.1.2). Niemniej jednak w celu zwiększenia przejrzystości analizy wychodząc naprzeciw oczekiwaniu Agencji w ramach uzupełnienia przedstawiono kryteria w formie tabelarycznej.</p> <p>W zakresie oceny wiarygodności uwzględniono podejście standardowo stosowane w analizach ocenianych przez AOTMiT w przypadku przeglądu użyteczności, tj. ocenę wiarygodności odnalezionych publikacji przedstawiono w sposób opisowy poprzez prezentację kluczowych założeń i wyników raportowanych w publikacjach (rozd. 3.3). Należy mieć na uwadze, że podobnie jak w przypadku przeglądu analiz ekonomicznych, Wytyczne AOTMiT nie wskazują wystandaryzowanych skal oceny wiarygodności dla badań użyteczności stanów zdrowia (w przeciwieństwie do przeglądu systematycznego badań klinicznych przeprowadzanego w ramach analizy klinicznej, gdzie w Wytycznych wskazano na konieczność przeprowadzenia oceny wiarygodności z wykorzystaniem określonych narzędzi).”</p>

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
Analiza wpływu na budżet		
<p>1) „BIA nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana (§ 6. ust. 1 pkt 1 lit a). <u>Wyjaśnienie:</u> Dane przedstawione w tabeli 11. odnośnie potencjalnej liczby pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana – autozapalne ZGN, w zakresie liczby pacjentów z populacji docelowej, są niespójne z danymi przedstawionymi w tabeli 1. Cytat rozdz. 1.2.4.3. str. 16:</p> 	TAK	<p><u>Odpowiedź Wnioskodawcy:</u> „Niespójność w tabelach wynikała z uwzględnienia sprawozdań NFZ z różnych okresów (w tabeli 1 – sprawozdanie NFZ za IV kwartał 2020 r, natomiast w tabeli 11 – sprawozdanie NFZ za II kwartał 2021 r.). W ramach uzupełnienia zmodyfikowano dane tak, aby odnosiły się do najbardziej aktualnego źródła na dzień złożenia wniosku (sprawozdanie NFZ za II kwartał 2021 r.). Wprowadzona modyfikacja ma charakter porządkujący i nie wpływa na wyniki i wnioski z analizy.”</p>
<p>2) BIA nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji docelowej, wskazanej we wniosku (§ 6. ust. 1 pkt 1 lit b) <u>Wyjaśnienie:</u></p> 	TAK	<p><u>Odpowiedź Wnioskodawcy:</u></p> 
<p>3) BIA nie zawiera zestawienia tabelarycznego wartości, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5</p>	TAK/?	<p><u>Odpowiedź Wnioskodawcy:</u> „Wartości liczbowe wykorzystane w BIA zestawiono w formie tabelarycznej w kolejnych rozdziałach</p>

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>(§ 6. ust.1 pkt 8 Rozporządzenia). Wyjaśnienie: BIA nie zawiera zestawienia wartości liczbowych w tabeli z „danymi wejściowymi” (rozdział 1.4. tabela 13). BIA nie zawiera zestawienia wartości liczbowych, uwzględniających parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości (rozdział A.1.1. tabela 53).</p>		<p>dotyczących poszczególnych parametrów przyjętych w analizie (rozdz. 2.5-2.9). Zestawienie wartości w ramach jednej tabeli cechowałoby się niskim poziomem przejrzystości ze względu na mnogość parametrów i ich różny charakter. Niemniej jednak w celu przedstawienia zbiorczego zestawienia tych parametrów w rozdz. 1.4 w tabeli 13 dodano kolumnę z odniesieniami do tabel, w których zaprezentowane są wartości liczbowe uwzględnione w analizie. Podobny sposób przedstawienia wartości liczbowych przyjęto dla parametrów jednokierunkowych analiz wrażliwości – w rozdz. A.1.1 w tabeli 53 zestawiono odnośniki do tabel zawierających wartości parametrów uwzględnionych w poszczególnych scenariuszach.”</p>
Wskazanie źródeł danych		
<p>1) Wszystkie przedłożone analizy muszą zawierać dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji (§ 8. pkt 1 Rozporządzenia) Wyjaśnienie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • W AE publikacje wskazane w tabelach 48–51 (rozdz. 4.1. Wyniki zdrowotne) nie znajdują odzwierciedlenia w bibliografii tej analizy (nie podano ich danych bibliograficznych, lub przypisane numery nie wskazują na odpowiednią publikację). • W AE wnioskodawcy powołano się na „Dane Zamawiającego” (Tabela 1, str. 14), których nie uwzględniono w bibliografii dokumentu, w związku z czym nie jest możliwa jednoznaczna identyfikacja źródła informacji. • W BIA wnioskodawcy powołano się na „Dane Zamawiającego” (Tabela 13, str. 19), których nie uwzględniono w bibliografii dokumentu, w związku z czym nie jest możliwa jednoznaczna identyfikacja źródła informacji. • W analizach zidentyfikowano niedokładne cytowania uniemożliwiające jednoznaczną identyfikację cytowanej pozycji, w AK: 18. Jeyaratnam 2021, 52. Vitale 2016, 55. Gaggiano 2021, 76. Walker 2021, 78. Elmi 2019, 80. Yazilitas 2019, 85. Laskari 2017, 86. Yildirim [brak roku], 89. Karabulut 2021, 94. Ugurlu 2020, 97. Delaleu 2021, 102. Kuemmerle-Deschner 2020 oraz 104. Wu 2018, w AE: 60. Duteil 2017, w BIA: 12. Informator ekonomiczny – Francja, 21. Wolska-Kuśnierz B 2021 oraz 24. Drzał 2021. Ponadto poz. 4. w bibliografii AK “Quality assessment for Case series. NICE guidelines (CG3); June 2003: za wytycznymi oceny technologii medycznej (wer. 3.0). AOTMiT 2016. Dostęp: http://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-4-quality-of-case-series-form2 (1.9.2016)” zawiera nieaktywny link uniemożliwiający pobranie publikacji. Poz. 23. W bibliografii BIA „Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696). Dostęp: http://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20111220696 (31.3.2021)” zawiera nieaktualny Dziennik Ustawy, natomiast wskazany link http://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20111220696 jest nieaktywny. 	TAK	<p><u>Odpowiedź Wnioskodawcy:</u> Wszystkie analizy zostały zweryfikowane pod kątem stopnia szczegółowości danych bibliograficznych. Wskazane przez analityków AOTMiT niedokładności w cytowaniu źródeł danych zostały uzupełnione. Jednocześnie, odnosząc się do uwagi dotyczącej pozycji 4. bibliografii analizy klinicznej, należy wyjaśnić, że źródło to zostało zacytowane za dokumentem wytycznych oceny technologii medycznej (wer. 3.0). AOTMiT 2016, a dostęp do linku miał miejsce w 2016 roku. Do niniejszego dokumentu dołączono pdf z cytowanym dokumentem wraz z zebraną bibliografią dla wszystkich dokumentów wchodzących w skład dossier HTA. W zakresie uwagi dot. źródła określonego jako „Dane Zamawiającego” w AE i BIA należy zauważyć, że referencje te odnoszą się jedynie do wnioskowanej ceny leku Ilaris. Cena ta stanowi element wniosku refundacyjnego i nie istnieje jako oddzielna pozycja bibliograficzna.</p>
<p>2) Wszystkie przedłożone analizy muszą zawierać wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz imion i nazwisk autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii (§ 8. pkt 2 Rozporządzenia) Wyjaśnienie: W analizach nie podano imion i nazwisk ekspertów, których opinie wykorzystano w analizie.</p>	TAK	<p><u>Komentarz Agencji:</u> Dane osobowe ekspertów, których opinie wykorzystano w analizie podano do wiadomości Agencji.</p>

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
Dodatkowe prośby		
1) Uwzględnienie w analizie klinicznej nw. badań, opublikowanych po dacie złożenia wniosku: <ul style="list-style-type: none"> • Yin X i in. Interventions for reducing inflammation in familial Mediterranean fever. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2022, Issue 3, Art. No.: CD010893, DOI: 10.1002/14651858.CD010893.pub4 • Hosono K i in. Real-World Safety and Effectiveness of Canakinumab in Patients with Tumour Necrosis Factor Receptor-Associated Periodic Syndrome or Hyperimmunoglobulinaemia D Syndrome: Interim Results from Post-Marketing Surveillance in Japan. Mod Rheumatol, 2022, May, DOI: 10.1093/mr/roac041 	TAK	<u>Komentarz Agencji:</u> Analiza kliniczna została uzupełniona o wskazane publikacje.
2) Przekazanie Agencji pełnych tekstów badań oraz dokumentów zatytułowanych "Dane zamawiającego" wykorzystanych w analizach.	TAK	<u>Odpowiedź Wnioskodawcy:</u> Jak wskazano wyżej źródło określone jako „Dane Zamawiającego” odnosi się jedynie do wnioskowanej ceny leku Ilaris. Cena ta stanowi element wniosku refundacyjnego, nie występuje jako oddzielna pozycja bibliograficzna. <u>Komentarz Agencji:</u> Wnioskodawca przekazał Agencji pełne teksty badań oraz dokumentów wykorzystanych w analizach.
3) Uwzględnienie w analizie klinicznej komunikatu PRAC opublikowanego na stronie https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-draft-agenda-meeting-29-november-02-december-2021_en.pdf .	TAK	<u>Odpowiedź Wnioskodawcy:</u> Analiza kliniczna została uzupełniona o wskazany komunikat PRAC oraz finalną rekomendację PRAC o podjęciu dalszych kroków wydaną na jego podstawie.

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Poniżej przedstawiono wykaz niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

Informacje wstępne:

- Zamieszczono informację o autorach analizy i wkładzie każdego z nich w opracowanie analiz, jednak bez zamieszczenia informacji o ewentualnym konflikcie interesów (rozdział 1.4. Wytycznych AOTMiT)

Analiza problemu decyzyjnego:

- Nie przedstawiono informacji o walidacji skal wykorzystanych do oceny w analizowanej populacji (rozdział 2.5. Wytycznych AOTMiT)
- Nie odniesiono się do profilu bezpieczeństwa leku w innych populacjach (rozdział 2.6. Wytycznych AOTMiT)

Analiza kliniczna:

- Nie stwierdzono.

Analiza ekonomiczna:

- Nie testowano długości horyzontu czasowego w ramach analizy wrażliwości (rozdział 4.3. Wytycznych AOTMiT)

Analiza wpływu na budżet:

- Nie stwierdzono.

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Ben-Zvi 2017** Ben-Zvi I, Kukuy O, Giat E, Pras E, Feld O, Kivity S et al. Anakinra for Colchicine-Resistant Familial Mediterranean Fever: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Arthritis & Rheumatology*. 2017;69(4):854-862.
- De Benedetti 2018** De Benedetti F, Gattorno M, Anton J, Ben-Chetrit E, Frenkel J, Hoffman H et al. Canakinumab for the Treatment of Autoinflammatory Recurrent Fever Syndromes. *New England Journal of Medicine*. 2018;378(20):1908-1919.
- Delaleu 2021** Delaleu J, Deshayes S, Rodrigues F, Savey L, Rivière E, Martin Silva N, Aouba A, Amselem S, Rabant M, Grateau G, Giurgea I, Georgin-Lavialle S. Tumor necrosis factor receptor-1 associated periodic syndrome (TRAPS) related AA amyloidosis: a national case series and systematic review. *Rheumatology (Oxford)* 2021;60(12):5775–5784.
- EMA 2009** CHMP Assessment report for Ilaris. EMA 2016 https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ilaris-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 13.06.2022 r.]
- EMA 2016** CHMP Assessment report for Ilaris - Procedure No. EMEA/H/C/001109/X/0045/G. EMA (2016) https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/ilaris-h-c-1109-x-0045-g-epar-assessment-reportvariation_en.pdf [dostęp: 13.06.2022 r.]
- FDA 2009** Medical review - application number 125319 (Ilaris). FDA 2009 https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2009/125319s000_MedR_P1.pdf [dostęp: 13.06.2022 r.]
- Haviv 2016** Haviv R, Hashkes P. Canakinumab investigated for treating familial Mediterranean fever. *Expert Opinion on Biological Therapy*. 2016;16(11):1425-1434.
- Hentgen 2020** Hentgen V, Vinit C, Fayand A, Georgin-Lavialle S. The Use of Interleukine-1 Inhibitors in Familial Mediterranean Fever Patients: A Narrative Review. *Frontiers in Immunology*. 2020;11.
- Jeyaratnam 2020** Jeyaratnam J, Frenkel J. Management of Mevalonate Kinase Deficiency: A Pediatric Perspective. *Frontiers in Immunology*. 2020;11.
- Jeyaratnam 2021** Jeyaratnam J, Simon A, Calvo I, Constantin T, Shcherbina A, Hofer M et al. Long-term efficacy and safety of canakinumab in patients with mevalonate kinase deficiency: results from the randomised Phase 3 CLUSTER trial. *Rheumatology*. 2021;61(5):2088-2094.
- Kacar 2020** Kacar M, Savic S, van der Hilst J. &The Efficacy, Safety and Tolerability of Canakinumab in the Treatment of Familial Mediterranean Fever: A Systematic Review of the Literature<p>. *Journal of Inflammation Research*. 2020;Volume 13:141-149.
- Koné-Paut 2011** Koné-Paut I, Lachmann HJ, Kuemmerle-Deschner JB, Hachulla E, Leslie KS, Mouy R, Ferreira A, Lheritier K, Patel N, Preiss R, Hawkins PN. Sustained remission of symptoms and improved health-related quality of life in patients with cryopyrin-associated periodic syndrome treated with canakinumab: results of a double-blind placebo-controlled randomized withdrawal study. *Arthritis Res Ther* 2011,13(6):R202.
- Koné-Paut 2018** Koné-Paut I, Piram M, Benseler S, Kuemmerle-Deschner JB, Jansson AF, Rosner I, Tommasini A, Murias S, Karadag O, Levy J, Smeets S, De Benedetti F. External Validation of the Autoinflammatory Disease Activity Index (AIDAI) in Patients with Colchicine-Resistant FMF, Hids/Mkd, and TRAPS: Results from a Pivotal, Phase 3 Trial of Canakinumab [abstract]. *Arthritis Rheumatol*. 2018; 70 (suppl 10). <https://acrabstracts.org/abstract/external-validation-of-the-autoinflammatory-disease-activity-index-aidai-in-patients-with-colchicine-resistant-fmf-hids-mkd-and-traps-results-from-a-pivotal-phase-3-trial-of-canakinumab/> [dostęp 10.06.2022 r.]
- Kostjukovits 2015** Kostjukovits S, Kalliokoski L, Antila K, Korppi M. Treatment of hyperimmunoglobulinemia D syndrome with biologics in children: review of the literature and Finnish experience. *European Journal of Pediatrics*. 2015;174(6):707-714.
- Kuemmerle-Deschner 2020a** Kuemmerle-Deschner J, Gautam R, George A, Raza S, Lomax K, Hur P. A systematic literature review of efficacy, effectiveness and safety of biologic therapies for treatment of familial Mediterranean fever. *Rheumatology*. 2020;59(10):2711-2724.
- Kuemmerle-Deschner 2020b** Kuemmerle-Deschner J, Gautam R, George A, Raza S, Lomax K, Hur P. Systematic literature review of efficacy/effectiveness and safety of current therapies for the treatment of cryopyrin-associated periodic syndrome, hyperimmunoglobulin D syndrome and tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome. *RMD Open*. 2020;6(2):e001227.
- Lachmann 2009** Lachmann H, Kone-Paut I, Kuemmerle-Deschner J, Leslie K, Hachulla E, Quartier P et al. Use of Canakinumab in the Cryopyrin-Associated Periodic Syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2009;360(23):2416-2425.
- Lachmann 2021** Lachmann H, Lauwerys B, Miettunen P, Kallinich T, Jansson A, Rosner I et al. Canakinumab improves patient-reported outcomes in children and adults with autoinflammatory recurrent fever syndromes: results from the CLUSTER trial. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2021;39(5):51-58.
- Menon 2018** Menon S, Efthimiou P. Tumor necrosis factor-associated periodic syndrome in adults. *Rheumatology International*. 2018;38(1):3-11.
- Ozen 2020** Ozen S, Ben-Cherit E, Foeldvari I, Amarilyo G, Ozdogan H, Vanderschueren S et al. Long-term efficacy and safety of canakinumab in patients with colchicine-resistant familial Mediterranean fever: results from the randomised phase III CLUSTER trial. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2020;79(10):1362-1369.
- Ozgur 2013** Ozgur A, Kilic E, Kilic G, Ozgocmen S. Efficacy and Safety of Biologic Treatments in Familial Mediterranean Fever. *The American Journal of the Medical Sciences*. 2013;346(2):137-141.
- Simon 2016** Simon A, Shcherbina A, Anton J, Ben-Chetrit E, De Benedetti F, et al., Effect of Canakinumab Treatment on Health-Related Quality of Life in Patients with Periodic Fever Syndromes [abstract]. *Arthritis Rheumatol*. 2016; 68 (suppl 10). <https://acrabstracts.org/abstract/effect-of-canakinumab-treatment-on-health-related-quality-of-life-in-patients-with-periodic-fever-syndromes/> [dostęp: 13.06.2022 r.]
- Soriano 2013** Soriano A, Verecchia E, Afeltra A, Landolfi R, Manna R. IL-1 β Biological Treatment of Familial Mediterranean Fever. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*. 2013;45(1):117-130.

- Ter Haar 2013** ter Haar N, Lachmann H, Özen S, Woo P, Uziel Y, Modesto C et al. Treatment of autoinflammatory diseases: results from the Eurofever Registry and a literature review. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2012;72(5):678-685.
- Van der Hilst 2016** van der Hilst J, Moutschen M, Messiaen P, Lauwerys B, Vanderschueren S. Efficacy of anti-IL-1 treatment in familial Mediterranean fever: a systematic review of the literature. *Biologics: Targets and Therapy*. 2016;:75.
- Yin 2022** Yin X, Tian F, Wu B, Xu T. Interventions for reducing inflammation in familial Mediterranean fever. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2022;2022(3).

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- CADTH 2011** CEDAC Final recommendation. CANAKINUMAB (Ilaris – Novartis Pharmaceuticals Canada Inc.). Indication: Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes. CEDAC Meeting – November 17, 2010; CEDAC Reconsideration – January 19, 2011. Notice of CEDAC Final Recommendation – January 26, 2011. https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_ilaris_Jan-28-2011.pdf [dostęp: 10.06.2022 r.]
- EULAR 2016** Ozen S i in. EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever. *Ozen S, et al. Ann Rheum Dis* 2016;75:644–651. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-208690>
- GKJR-DGRh 2019** Kallinich T i in. Evidenzbasierte Therapieempfehlungen für das familiäre Mittelmeerfieber. *Z Rheumatol* 2019 · 78:91–101. <https://doi.org/10.1007/s00393-018-0588-1>
- HAS 2010** HAS, Transparency Committee Opinion, Canakinumab, Ilaris. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-02/ilaris_ct_7256.pdf [dostęp: 10.06.2022 r.]
- HAS 2014** HAS, Transparency Committee Opinion, Canakinumab, Ilaris. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-07/ilaris_caps_ct13241.pdf [dostęp: 10.06.2022 r.]
- HAS 2017** HAS, Commission de la Transparence, Canakinumab, Ilaris. https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16220_ILARIS_PIC_EI_Avis3_CT16220.pdf [dostęp: 10.06.2022 r.]
- PBAC 2017** (2017) PBAC, Public Summary Document, Canakinumab (Ilaris), Novartis Pharmaceuticals Australia Pty Ltd. <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2017-11/files/canakinumab-psd-november-2017.pdf> [dostęp: 10.06.2022 r.]
- PRO-KIND 2020** Hansmann S i in. Consensus protocols for the diagnosis and management of the hereditary autoinflammatory syndromes CAPS, TRAPS and MKD/HIDS: a German PRO-KIND initiative. *Pediatric Rheumatology* (2020) 18:17. <https://doi.org/10.1186/s12969-020-0409-3>
- SHARE 2015** Haar ter NM i in. Recommendations for the management of autoinflammatory diseases. *Ann Rheum Dis* 2015;74:1636–1644. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-207546>

Pozostałe publikacje

- ChPL Kineret** Charakterystyka Produktu Leczniczego Kineret (akt. 22.12.2021) https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kineret-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 15.06.2022 r.]
- ChPL Ilaris** Charakterystyka Produktu Leczniczego Ilaris (akt. 15.10.2021) https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ilaris-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 15.06.2022 r.]
- AWA OT.4350.16.2016** Wniosek o objęcie refundacją produktu leczniczego Kineret (anakinra) we wskazaniu: u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (CAPS), w tym: - noworodkowej zapalnej choroby wieloukładowej (NOMID/CINCA) - zespołu Muckle-Wellsa (MWS) - zespołu rodzinnej zimnej pokrzywki (FCAS) Analiza weryfikacyjna Nr: OT.4350.16.2016. Data ukończenia: 16.09.2016 r. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/169/AWA/169_AWA_OT.4350.16_2016_Kineret_CAPS_16.09.16.pdf
- Mulders-Manders 2018** Mulders-Manders CM, et al. Decreased quality of life and societal impact of cryopyrin-associated periodic syndrome treated with canakinumab: a questionnaire-based cohort study. *Orphanet J Rare Dis* 2018; 13(1):59
- Obwieszczenie MZ** Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 2022-05-01. Załącznik do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 2022-04-20 (poz. 41)
- Zarządzenie Nr 162/2020/DGL** Zarządzenie Nr 162/2020/DGL - tekst ujednoczony w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu lekowe. <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-1622020dgl-tekst-ujednoczony.7399.html>
- Shea 2017** Shea B, Reeves B, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017;:j4008.
- Sterne 2019** Sterne J, Savović J, Page M, Elbers R, Blencowe N, Boutron I et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019;366:l4898.
- PRAC 2020** EMA. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC): 26-29 October 2020. EMA, <https://www.ema.europa.eu/en/events/pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-26-29-october-2020> [dostęp: 15.06.2022 r.]
- PRAC 2021** EMA. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Draft agenda for the meeting on 29 November-02 December 2021. https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-draft-agenda-meeting-29-november-02-december-2021_en.pdf [dostęp: 01.06.2022 r.].
PRAC recommendations on signals. Adopted at the 29 November-2 December 2021 PRAC meeting. EMA/PRAC/683817/2021. https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-29-november-2-december-2021-prac-meeting_en.pdf [dostęp: 03.06.2022 r.]
- Wielka Interna** Kucharz EJ, Grosicka A. Wie ka Interna. <https://podyplomie.pl/wiedza/wielka-interna/1407.zespolo-autozapalne-zespolo-goraczek-okresowych> [dostęp: 27.05.2022 r.]
- Żebryk 2011** Żebryk P. Rodzinna gorączka śródziemnomorska. *Przegląd Reumatologiczny* 2011, nr 4 (38), s. 4-5. https://www.przegladreumatologiczny.pl/rodzinna_gorcзка_rdziennomorska [dostęp: 20.06.2022 r.]

15. Załączniki

Zał. 1. Strategie wyszukiwania Agencji

Tabela 66. Strategia wyszukiwania w bazie Pubmed (data ostatniego wyszukiwania: 17.05.2022 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Search: canakinumab[Title/Abstract] OR anakinra[Title/Abstract]	2 836
#3	Search: periodic fever syndromes[Title/Abstract] OR CAPS[Title/Abstract] OR Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes[Title/Abstract] OR NOMID[Title/Abstract] OR Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease[Title/Abstract] OR CINCA[Title/Abstract] OR Chronic Infantile Neurological Cutaneous Articular Syndrome[Title/Abstract] OR MWS[Title/Abstract] OR Muckle-Wells Syndrome[Title/Abstract] OR FCAS[Title/Abstract] OR Familial Cold Autoinflammatory Syndrome[Title/Abstract] OR FMF[Title/Abstract] OR Familial Mediterranean Fever[Title/Abstract] OR FCU[Title/Abstract] OR Familial Cold Urticaria[Title/Abstract] OR TRAPS[Title/Abstract] OR Tumour Necrosis Factor Receptor Associated Periodic Syndrome[Title/Abstract] OR HIDS[Title/Abstract] OR Hyperimmunoglobulinemia D Syndrome[Title/Abstract] OR MKD[Title/Abstract] OR Mevalonate Kinase Deficiency[Title/Abstract] OR crFMF[Title/Abstract] OR colchicine resistant Familial Mediterranean Fever[Title/Abstract]	39 780
#4	Search: #1 and #3	468
#5	Search: #1 and #3 Filters: from 2021/10/1 - 2022/5/17	28
#6	Search: #1 and #3 Filters: English, from 2021/10/1 - 2022/5/17	28
#7	Search: #1 and #3 Filters: English, Polish, from 2021/10/1 - 2022/5/17	28

Tabela 67. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 17.05.2022 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(canakinumab OR anakinra):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	732
#2	(periodic fever syndromes or CAPS or Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes or NOMID or Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease or CINCA or Chronic Infantile Neurological Cutaneous Articular Syndrome or MWS or Muckle-Wells Syndrome or FCAS or Familial Cold Autoinflammatory Syndrome or FMF or Familial Mediterranean Fever or FCU or Familial Cold Urticaria or TRAPS or Tumour Necrosis Factor Receptor Associated Periodic Syndrome or HIDS or Hyperimmunoglobulinemia D Syndrome or MKD or Mevalonate Kinase Deficiency or crFMF or colchicine resistant Familial Mediterranean Fever):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	11 908
#3	#1 and #2 with Cochrane Library publication date Between Oct 2021 and May 2022	7

Tabela 68. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 17.05.2022 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	(canakinumab or anakinra).ab,kf,kw,ti.	5 868
2	(periodic fever syndromes or CAPS or Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes or NOMID or Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease or CINCA or Chronic Infantile Neurological Cutaneous Articular Syndrome or MWS or Muckle-Wells Syndrome or FCAS or Familial Cold Autoinflammatory Syndrome or FMF or Familial Mediterranean Fever or FCU or Familial Cold Urticaria or TRAPS or Tumour Necrosis Factor Receptor Associated Periodic Syndrome or HIDS or Hyperimmunoglobulinemia D Syndrome or MKD or Mevalonate Kinase Deficiency or crFMF or colchicine resistant Familial Mediterranean Fever).ab,kf,kw,ti.	43 589
3	1 and 2	1 249
4	limit 3 to dc=20211001-20220517	82

Załącznik 2. Uzgodniony projekt programu lekowego

LECZENIE WRODZONYCH ZESPOŁÓW AUTOZAPALNYCH (ICD-10 E85, R50.9, D89.8, D89.9)

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKU W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>Kwalifikacji pacjentów do terapii dokonuje Zespół Koordynacyjny powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. Kwalifikacja do programu oraz weryfikacja skuteczności leczenia odbywa się w oparciu o analizę dokumentacji nadesłanej przez świadczeniodawcę.</p> <p>1. Kryteria kwalifikacji do leczenia anakinrą w programie Wrodzone zespoły autozapalne:</p> <p>a) okresowe zespoły zależne od kriopiryny (CAPS, ang. Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes), w tym:</p> <p>a. noworodkowa zapalna choroba wieloukładowa (NOMID, ang. Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease), inna nazwa: przewlekły niemowlęcy zespół neurologiczno-skróno-stawowy (CINCA, ang. Chronic Infantile Neurological, Cutaneous, Articular Syndrome),</p> <p>b. zespół Muckle-Wellsa (MWS, ang. Muckle-Wells Syndrome),</p> <p>c. zespół rodzinnej pokrzywki indukowanej przez zimno (FCAS, ang. Familial Cold Autoinflammatory Syndrome);</p> <p>b) inne wrodzone zespoły autozapalne:</p> <p>a. TRAPS i inne zespoły autozapalne mediowane przez IL-1,</p> <p>b. FMF, po nieskuteczności leczenia maksymalną tolerowaną dawką kolchicyny;</p> <p>c) poligenowe zespoły autozapalne mediowane przez IL1:</p> <p>a. zespół Schnitzler;</p> <p>d) amyloidoza wtórna, zależna od zmian autozapalnych.</p> <p>2. Kryteria kwalifikacji do leczenia kanakinumabem w programie Wrodzone zespoły autozapalne:</p> <p>a) okresowe zespoły zależne od kriopiryny (CAPS, ang. Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes), w tym:</p> <p>a. noworodkowa zapalna choroba wieloukładowa (NOMID, ang. Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease), inna nazwa: przewlekły niemowlęcy zespół neurologiczno-skróno-stawowy (CINCA, ang. Chronic Infantile Neurological, Cutaneous, Articular Syndrome),</p> <p>b. zespół Muckle-Wellsa (MWS, ang. Muckle-Wells Syndrome),</p> <p>c. zespół rodzinnej pokrzywki indukowanej przez zimno (FCAS, ang. Familial Cold Autoinflammatory Syndrome);</p> <p>b) gorączka okresowa związana z defektem receptora dla czynnika</p>	<p>1. Dawkowanie anakinry Dawkę anakinry należy dostosować indywidualnie dla danego pacjenta zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego.</p> <p>2. Dawkowanie kanakinumabu Dawkę kanakinumabu należy dostosować indywidualnie dla danego pacjenta zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego.</p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji 1.1. Badania obowiązkowe</p> <p>a) OB, CRP, surowiczy amyloid (SAA), prokalcytonina, ferrytyna;</p> <p>b) morfologia krwi pełna z rozmazem;</p> <p>c) układ krzepnięcia: APTT, INR, D-dimery, fibrynogen;</p> <p>d) próby wątrobowe: AIAT, AspAT, GGTP;</p> <p>e) kreatynina, mocznik w surowicy, klirens kreatyniny;</p> <p>f) albuminy, proteinogram;</p> <p>g) ocena ciśnienia tętniczego;</p> <p>h) badanie ogólne moczu;</p> <p>i) badania serologiczne w kierunku zakażeń HBV, HCV;</p> <p>j) RTG klatki piersiowej;</p> <p>k) USG jamy brzusznej.</p> <p>1.2. Badania opcjonalne, w zależności od wskazań klinicznych lub zgodnie z zaleceniami Zespołu Koordynacyjnego lub lekarza prowadzącego</p> <p>a) konsultacja laryngologiczna lub konsultacja laryngologiczna z badaniem słuchu;</p> <p>b) konsultacja neurologiczna lub konsultacja neurologiczna z badaniem obrazowym (USG OUN lub MRI OUN);</p> <p>c) badanie okulistyczne (odcinek przedni i dno oka);</p> <p>d) ocena kardiologiczna lub ocena kardiologiczna z ECHO serca;</p> <p>e) konsultacja stomatologiczna;</p> <p>f) DZM na białko.</p> <p>2. Monitorowanie leczenia Monitorowanie terapii należy przeprowadzać co 3-6 miesięcy (zależnie od wieku pacjenta, jego stanu klinicznego i odpowiedzi na leczenie).</p> <p>2.1. Badania obowiązkowe Badania kontrolne w monitorowaniu leczenia wymienione w punktach a-f należy przeprowadzać nie rzadziej niż raz na 8 tygodni w pierwszych 6 miesiącach leczenia i nie rzadziej niż raz na 6 miesięcy w kolejnych.</p> <p>a) OB, CRP, surowiczy amyloid (SAA);</p> <p>b) morfologia krwi pełna z rozmazem;</p> <p>c) układ krzepnięcia: APTT, INR, D-dimery, fibrynogen;</p> <p>d) próby wątrobowe: AIAT, AspAT, GGTP;</p> <p>e) kreatynina, mocznik w surowicy, klirens kreatyniny;</p> <p>f) badanie ogólne moczu, białko i mikroalbuminuria w moczu;</p> <p>g) ocena ciśnienia tętniczego.</p> <p>2.2. Badania opcjonalne, w zależności od wskazań klinicznych lub zgodnie z zaleceniami Zespołu Koordynacyjnego lub lekarza prowadzącego. Badania kontrolne wymienione w punktach a, b,</p>

<p>martwicy nowotworów (TNF) (TRAPS, ang. Tumour Necrosis Factor Receptor Associated Periodic Syndrome)</p> <p>c) zespół hiperimmunoglobulinemii D (HIDS ang. Hyperimmunoglobulin D syndrome), inna nazwa: niedobór kinazy mewalonowej (MKD ang. Mevalonate Kinase Deficiency)</p> <p>d) rodzinna gorączka śródziemnomorska (FMF, ang. Familial Mediterranean Fever), po nieskuteczności leczenia maksymalną tolerowaną dawką kolchicyny;</p> <p>3. Określenie czasu leczenia w programie Leczenie trwa do czasu podjęcia przez Zespół Koordynacyjny lub lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.</p> <p>4. Zakończenie leczenia w programie Zakończenie leczenia powinno nastąpić w przypadku spełnienia przynajmniej jednego z kryteriów określonych w pkt a-d;</p> <p>a) nieakceptowane działania niepożądane lub nadwrażliwość na substancję czynną;</p> <p>b) stwierdzenie nieskuteczności leczenia;</p> <p>c) ciężka niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min.) - jeżeli jest to uzasadnione klinicznie w opinii Zespołu Koordynacyjnego lub lekarza prowadzącego;</p> <p>d) rezygnacja pacjenta z leczenia lub brak współpracy z pacjentem.</p> <p>Lekarz prowadzący może zdecydować, na podstawie stanu klinicznego pacjenta, o zmianie stosowanej substancji czynnej w ramach programu lekowego</p>		<p>c należy przeprowadzać nie rzadziej niż raz na 12 miesięcy w zależności od stwierdzonych u pacjenta objawów klinicznych oraz nieprawidłowości w badaniach dodatkowych stwierdzonych w trakcie kwalifikacji do leczenia.</p> <p>a) konsultacja laryngologiczna lub konsultacja laryngologiczna z badaniem słuchu;</p> <p>b) konsultacja neurologiczna lub konsultacja neurologiczna z badaniem obrazowym (USG OUN lub MRI OUN);</p> <p>c) badanie okulistyczne (odcinek przedni i dno oka).</p> <p>3. Monitorowanie programu</p> <p>1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;</p> <p>2) uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;</p> <p>3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.</p>
---	--	---