



## Rekomendacja nr 63/2022

z dnia 4 lipca 2022 r.

### Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Ilaris (kanakinumab) w ramach programu lekowego „Leczenie wrodzonych zespołów autozapalnych (ICD-10 E85, R50.9, D89.8, D89.9)”

**Prezes Agencji nie rekomenduje** objęcia refundacją produktu leczniczego

- Ilaris, kanakinumab, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/ml, 1, fiol., GTIN: 07613421054038; w programie lekowym „Leczenie wrodzonych zespołów autozapalnych (ICD-10 E85, R50.9, D89.8, D89.9)”, na proponowanych warunkach.

#### Uzasadnienie rekomendacji

Oceniany wniosek dotyczy włączenia produktu leczniczego Ilaris (kanakinumab, KAN) do programu lekowego (PL) „Leczenie wrodzonych zespołów autozapalnych”, gdzie miałby stanowić opcję terapeutyczną. Jako komparator dla KAN przyjęto substancję czynną anakinrę (ANA) obecnie finansowaną w ww. PL i stanowiącą praktykę kliniczną w Polsce.

Analizę kliniczną przeprowadzono na podstawie 59 badań pierwotnych (w tym 3 RCT: REMITTER (KAV vs PLC), CLUSTER (KAV vs PLC) i Ben-Zvi 2017 (ANA vs PLC)), 14 badaniach wtórnych oraz 2 rejestrów, w których przedstawiono wyniki skuteczności i bezpieczeństwa KAN i ANA.

Podsumowując, zgodnie z wynikami przedstawionymi w analizie klinicznej wykazano istotną przewagę terapii aktywnych (KAN i ANA) nad komparatorem stanowiącym placebo (PLC) we wszystkich ocenianych populacjach w zakresie odpowiedzi na leczenie oraz ograniczania objawów choroby (porównanie KAN vs PLC badanie REMITTER dla CAPS – zaostrzenie choroby RR=0,04 (95%CI: 0,003; 0,61; p<0,001), badanie CLUSTER – Odpowiedź całkowita na leczenie w 16. Tyg. HIDS/MKD RR=6,15 (95%CI: 1,49; 25,31), TRAPS RR=5,45 (95%CI: 1,34; 22,20), crFMF RR=9,81 (95%CI: 2,49; 38,62), porównanie ANA vs PLC badanie Ben-Zvi 2017 – odsetek pacjentów z odpowiedzią FMF50 RR=2,71 (95%CI: 1,15; 6,36, p=0,022)). W porównaniu



pośrednim KAN vs ANA, które było możliwe do przeprowadzenia w populacji crFMF dla jednego punktu końcowego (odpowiedź na leczenie) wyniki nie były istotne statystycznie.

Analiza bezpieczeństwa wykazała akceptowalny profil działań niepożądanych. W badaniu REMITTER nie zaobserwowano istotnych różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych (AE) poza podejrzeniem zdarzenia infekcyjnego (KAN 67% vs PLC 25%), RR=2,67 (95%CI: 1,06; 6,70, p=0,037), natomiast w badaniu CLUSTER odsetek chorych przerywających badanie z powodu AE był niewielki (poniżej 3%), a odsetki ciężkich/poważnych zdarzeń niepożądanych (SAE) wynosił w poszczególnych populacjach crFMF (KAN 14% vs PLC 6%); HIDS/MKD (KAN 13% vs 11%); TRAPS (KAN 2% vs PLC 4%).

Niemniej wzięto pod uwagę, że analiza kliniczna jest obciążona kilkoma ograniczeniami, wśród których jako najważniejsze należy wskazać brak porównania bezpośredniego lub brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego KAN vs ANA - ze względu na heterogeniczność badań włączonych do analizy – za wyjątkiem populacji crFMF w zakresie tylko jednego punktu końcowego. Należy podkreślić, że 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 wyższości lub równorzędności ocenianych technologii, uwzględniając 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). Warto podkreślić, że 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.

Zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej stosowanie KAN jest [redacted] niż przyjęty komparator ANA, a CUR [redacted]

Niepewność wnioskowania na podstawie analizy ekonomicznej wynika w szczególności z ograniczeń wskazanych w analizie klinicznej, prognozowanych odsetek podań KAN [redacted] oraz danych dotyczących dawki leku (zależne od wieku i masy ciała).

Analiza wpływu na budżet wnioskodawcy wykazała [redacted] wydatków płatnika publicznego w kolejnych latach refundacji [redacted]

Główne ograniczenia analizy wpływu na budżet związane są z niepewnością oszacowania liczebności populacji, zakładanym rozpowszechnieniem produktu leczniczego Ilaris w populacji docelowej, dawkowaniem KAN co wiąże się z jego zużyciem na terapię oraz miejscem podania [redacted] Przyjęcie [redacted]

Brak danych klinicznych demonstrujących wyższość KAN nad ANA we wnioskowanych wskazaniach, brak dowodów na uzyskanie długotrwałej odpowiedzi wskazane w rekomendacji CADTH, wysoki koszt wnioskowanej interwencji względem dostępnych opcji, a także

ograniczenia przeprowadzonych analiz stanowią przesłanki za wydaniem negatywnej rekomendacji.

Jednocześnie Prezes Agencji, mając na uwadze wytyczne kliniczne, rekomendacje refundacyjne oraz potencjalne korzyści (rzadsze podawanie KAN w stosunku do ANA, co może mieć znaczenie w populacji pacjentów pediatrycznych) z wprowadzenia dodatkowej opcji terapeutycznej do programu lekowego B.86. „Leczenie wrodzonych zespołów autozapalnych (ICD-10 E85, R50.9, D89.8, D89.9)”, uważa za zasadne rozważenie ewentualnego objęcia refundacją produktu leczniczego Ilaris (kanakinumab) w istniejącej grupie limitowej 1153.0 Anakinra (w ślad za opinią Rady Przejrzystości), jeśli zostaną spełnione warunki polegające na:

- zaproponowaniu instrumentu podziału ryzyka i znaczącego obniżenia kosztów terapii [redacted];
- uzgodnieniu instrumentu dzielenia ryzyka zapewniającego zabezpieczenie całkowitych wydatków z budżetu płatnika.

Dodatkowo do rozważenia poddają zaproponowane przez Radę zastosowanie kanakinumabu wyłącznie u pacjentów, u których anakinra okazała się nieskuteczna lub była źle tolerowana przez pacjenta.

### **Przedmiot wniosku**

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

- Ilaris, kanakinumab, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/ml, 1, fiol., GTIN: 07613421054038, proponowana cena zbytu netto wynosi: [redacted]

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

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: poziom odpłatności dla pacjenta – bezpłatnie, w programie lekowym (PL), w nowej grupie limitowej. Wnioskodawca nie przedstawił propozycji instrumentu dzielenia ryzyka.

### **Problem zdrowotny**

Terminem „zespoły autozapalne” lub „choroby autozapalne” (ang. autoinflammatory syndromes, autoinflammatory diseases) określa się grupę uwarunkowanych genetycznie chorób wywołanych mutacjami genów kodujących syntezę białek uczestniczących w regulacji procesu zapalnego.

W podziale kliniczno-patogenetycznym wyróżnia się następujące grupy zespołów:

- kriopirynopatie (ang. *cryopyrin-associated periodic syndromes*; CAPS);
- okresowe nawracające gorączki;
- choroby ziarniniakowe - zespół Blaua;
- autozapalne choroby piogenne;
- niedobór proteasomów - przewlekłe nietypowe neutrofilowe zapalenie skóry z lipodystrofią, zespół PFAPA (periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis syndrome).

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

W niniejszej części rekomendacji omówiono tylko te zespoły, których dotyczy procedowany wniosek.

- CAPS - grupa chorób wywołanych mutacjami genu kodującego kriopirynę.
  - FCAS/FCU - 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 m.in.: bóle stawów (u 96% chorych), nadmierna potliwość (u 78% chorych). Choroba ujawnia się najczęściej w dzieciństwie (u 6-, 8-miesięcznych dzieci), ale jej początek możliwy jest także późniejszym wieku. U 2% chorych w późniejszym wieku rozwija się amyloidoza.
  - MWS - cechuje się okresową gorączką i pokrzywką, którym towarzyszą bóle stawów oraz zapalenie spojówek. Często występują m.in.: bóle głowy i aseptyczne zapalenie opon mózgowych. Gorączki nie są bardzo nasilone (najczęściej <38,5°C) i trwają do kilku dni. Amyloidoza rozwija się u 25-33% nieleczonych chorych. Choroba ujawnia się we wczesnym okresie noworodkowym.
  - NOMID/CINCA - do głównych objawów należą: gorączki (raczej nieduże), pokrzywka, aseptyczne zapalenie opon mózgowych i zapalenie stawów. U 30-40% chorych dochodzi do uszkodzenia stawów i deformacji. Uszkodzenia układu nerwowego są szczególnie istotne dla rokowania. Dochodzi do zaniku mózgu, nerwów wzrokowych i utraty widzenia. Może wystąpić wtórna amyloidoza. NOMID/CINCA ujawnia się w okresie noworodkowym.
- Okresowe nawracające gorączki.
  - FMF – 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). U 2/3 chorych pierwsze objawy pojawiają się przed 5 r.ż. FMF w Polsce występuje bardzo rzadko.
  - TRAPS – charakteryzuje się powtarzającymi stanami zapalnymi o zmiennym czasie trwania i intensywności (średni czas trwania: 1-3 tygodni) którym najczęściej towarzyszy m.in.: 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, ból brzucha, wymioty, biegunka, zaparcie, bóle stawów. Najczęściej choroba ujawnia się w dzieciństwie i w okresie dojrzewania, rzadko u osób dorosłych.
  - HIDS/MKD - chorobę cechują nawracające napady gorączki, trwające zwykle 3-7 dni, które zaczynają się w dzieciństwie i powtarzają co 4-6 tygodni. Objawy to m.in.: zmęczenie, złe samopoczucie, bóle głowy, napady padaczki (u dzieci), zajęcie przewodów pokarmowych (ból brzucha, biegunka, wymioty, hepatomegalia), polimorficzna wysypka skórna, bóle lub zapalenie stawów.

### **Alternatywna technologia medyczna**

Wnioskodawca w analizowanym wskazaniu za komparator dla kanakinumabu (KAN) uznał anakinrę (ANA). Mając na względzie wytyczne kliniczne, a także biorąc pod uwagę technologie obecnie finansowane w przedmiotowym wskazaniu wybór komparatora uznaje się za zasadny.

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Kanakinumab (KAN) jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG1/κ skierowanym przeciwko ludzkiej interleukinie-1 beta (IL-1 beta). KAN 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.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Ilaris jest wskazany w:

- Zespołach gorączek nawrotowych – u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych w leczeniu:
  - CAPS m.in.: MWS; NOMID/CINCA; FCAS/FCU z objawami innymi niż pokrzywkowa wysypka skórna wywołana zimnem;
  - TRAPS;
  - HIDS/MKD;
  - FMF. Produkt leczniczy Ilaris należy podawać w skojarzeniu z kolchicyną, jeśli właściwe.
- Chorobie Stilli - 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 może być podawany w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem;
- Dnawym zapaleniu stawów - 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.

Zgodnie z wnioskowanym wskazaniem produkt leczniczy Ilaris (Kanakinumab; KAN) ma być stosowany w leczeniu wrodzonych zespołów autozapalnych: CAPS (w tym: NOMID/CINCA; MWS; FCAS); TRAPS; HIDS/MKD; FMF po nieskuteczności leczenia maksymalną tolerowaną dawką kolchicyny. W związku z powyższym treść proponowanego PL w zakresie FMF jest zawężone w stosunku do wskazania rejestracyjnego, bowiem dotyczy pacjentów „po nieskuteczności leczenia maksymalną tolerowaną dawką kolchicyny” natomiast w przypadku FCAS/FCU jest rozszerzona, ponieważ nie zawiera dookreślenia z ChPL „z objawami innymi niż pokrzywkowa wysypka skórna wywołana zimnem”.

### **Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa**

*Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.*

*Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.*

W wyniku przeglądu przeprowadzonego przez wnioskodawcę nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących kanakinumab (KAN) z anakinarą (ANA). Ponadto z uwagi na heterogeniczność populacji oraz interwencji możliwe było przeprowadzenie porównania pośredniego tylko dla wskazania crFMF jedynie dla jednego punktu końcowego tj. odpowiedź na leczenie. Zidentyfikowano 3 główne badania:

- 2 badanie dla KAN:
  - REMITTER (Lachmann 2009, Koné-Paut 2011, EMA 2009, FDA 2009, EU-CTR 2006-005455-15 NCT00465985) – wieloośrodkowe (11 ośrodków), częściowo randomizowane badanie składające

się z 3 części mające na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania KAN u pacjentów z zespołem CAPS (cz. 1 wszyscy pacjenci otrzymali pojedynczą dawkę KAN, cz. 2 podwójnie zaślepiona randomizowana, pacjentów losowo przypisywano do grupy KAN lub PLC, cz. 3 wszyscy pacjenci otrzymali KAN). Pacjenci równolegle mogli stosować paracetamol, kortykosteroidy, niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) oraz antybiotyki (cefalosporynę lub amoksyliny). Liczba pacjentów ogółem N=35, w tym w cz. 2 badania KAN n=15, a PLC n=16. Okres obserwacji dla cz. 1: 8 tyg.; cz. 2: 24 tyg., cz. 3: 16 tyg.;

- CLUSTER (De Benedetti 2018, Koné-Paut 2018, Ozen 2020, Simon 2016, Jeyaratnam 2021, Lachmann 2021, FDA 2016, EMA 2016 NCT02059291) – wieloośrodkowe (65), składające się z 4 części badanie którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania KAN u pacjentów z crFMF, MKD, TRAPS (cz. 1. skrining; cz. 2 podwójnie zaślepiona, randomizowana faza, pacjenci przydzielani losowo do grupy KAN lub PLC, cz. 3 podwójnie zaślepiona, randomizowana faza, w której pacjentów z cz. 2. z odpowiedzią na leczenie ponownie zrandomizowano do grupy KAN lub PLC, cz. 4 pacjenci otrzymywali KAN w dawce w zależności od potrzeb). Liczba pacjentów włączonych do badania w poszczególnych wskazaniach: crFMF N=63 (KAN n=31; PLC n=32); HIDS/MKD N=72 (KAN n=37, PLC n=35); TRAPS N=46, (KAN n=22, PLC n=24). Okres obserwacji dla cz. 2: 16 tyg.; cz. 3: 24 tyg.; cz. 4: 72 tyg.;

- 1 badanie dla ANA:

- Ben-Zvi 2017 (NCT01705756) – jednoośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepione badanie fazy 3, mające na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa ANA vs PLC u pacjentów z crFMF. Większość pacjentów przyjmowała dodatkowo kolchicynę, dopuszczono również możliwość stosowania leków przeciwbólowych. Liczba pacjentów N=25 (ANA n=12; PLC n=13). Okres obserwacji wynosił 4 miesiące.

Ponadto w analizie klinicznej wnioskodawca przedstawił wyniki: 11 badań eksperymentalnych bez randomizacji (nRCT; 9 badań dla KAN oraz 2 badania dla ANA); 45 badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (RWD; 22 badania oceniające skuteczność i bezpieczeństwo KAN i ANA, oraz 23 badania uwzględnione w analizie bezpieczeństwa 16 badań dla KAN, 7 badań dla ANA), a także 14 przeglądów systematycznych oraz wyniki pochodzące z 2 rejestrów (EUROFEVER oraz  $\beta$ -CONFIDENT).

Ryzyko błędu systematycznego w przypadku:

- badań RCT oceniono za pomocą narzędzia RoB-2 opracowanego przez Cochrane Collaboration. Zgodnie z podsumowaniem wnioskodawca określił ryzyko w badaniu REMITTER i Ben-Zvi 2017 jako niejasne, a w CLUSTER jako niskie;
- badań nRCT oceniono w skali NICE. Ogólna ocena wiarygodności tych badań jest wysoka, najczęściej punkty odbierano w domenach: 1, tj. badania były jednoośrodkowe (4 badania), 6, tj. nie wskazywano o konsekwentności rekrutacji (3 publikacje), a także 8 tj. nie przeprowadzono analizy podgrup (6 badań);
- przeglądów systematycznych zastosowano skalę AMSTAR 2. W tym przypadku jakość wszystkich publikacji oceniono jako krytycznie niską z wyjątkiem publikacji Wu 2018 (przegląd Cochrane – ocena wysoka) oraz Kuemmerle-Deschner 2020a (ocena niska).

*Skuteczność*

#### KAN vs PLC (REMITTER)

Dla punktu końcowego:

- Zaostrzenie choroby (0% KAN vs 81% PLC); RR=0,04 (95%CI: 0,003; 0,61, p<0,001);
- Nasilenie objawów choroby (PGA) w ocenie lekarza (p<0,001 dla analizy podgrup):

- brak (53% KAN vs 0% PLC); Peto OR=14,82 (95%CI: 3,04; 72,19, p=0,001),
- łagodne (0% KAN vs 50% PLC); Peto OR=0,08 (95%CI: 0,02; 0,39, p=0,002),
- umiarkowane (0% KAN vs 25% PLC); Peto OR=0,12 (95%CI: 0,01; 0,92, p=0,041),
- minimalne (47% KAN vs 25% PLC) i ciężkie (0% KAN vs 0% PLC) wynik nie był istotny statystycznie,
- 0-1 (brak lub minimalna) (100% KAN vs 25% PLC); RR=3,66 (95%CI: 1,65; 8,12, p<0,001),
- 0-1 oszacowanie Agencji (100% KAN vs 25% PLC); RR=4,00 (95%CI: 1,71; 9,35, p=0,001);
- Nasilenie objawów choroby (PGA) w ocenie pacjenta (p=0,28 dla analizy podgrup):
  - brak (40% KAN vs 0% PLC); Peto OR=11,94 (95%CI: 2,07; 68,99, p=0,006),
  - umiarkowane (0% KAN vs 38% PLC); Peto OR=0,1 (95%CI: 0,02; 0,56, p=0,009),
  - ciężkie (27% KAN vs 0% PLC); Peto OR=9,94 (95%CI: 1,26; 78,52, p=0,029),
  - minimalne (27% KAN vs 31% PLC), łagodne (7% KAN vs 25% PLC), brak danych (0% KAN vs 6% PLC); wynik nie był istotny statystycznie;
- Poziom marketów zapalnych
  - CRP w mg/l – średnia zmiana (SD) KAN 1,1 (3,1) vs PLC 19,9 (24,2); MD=-18,8 (95%CI: -30,8; -6,8, p<0,001),
  - SAA w mg/l – średnia zmiana (SD) KAN 2,3 (8,6) vs PLC 71,1 (136,6); MD=-68,8 (95%CI: -135,9; -1,7, p=0,002), oszacowanie Agencji MD=-68,82 (95%CI: -138,17; 0,53, p=0,052) – brak statystycznej istotności;
- Jakość życia – brak możliwości porównania KAN vs PLC, gdyż wartości określono przed rozpoczęciem badania, po zakończeniu cz. 1. i cz. 3. Szczegółowe wyniki przedstawiono w Analizie Weryfikacyjnej Agencji.

Warto dodać, że w cz. 1. badania REMITTER odpowiedź na pojedynczą dawkę KAN stwierdzono u 97% pacjentów, a utrzymanie całkowitej odpowiedzi na leczenie obserwowano po 8, 15 oraz 29 dniach odpowiednio u 71%, 23% oraz 3% pacjentów. Ponadto na koniec cz. 3. badania na brak lub minimalną aktywność choroby w ocenie lekarza wskazano u 30/31 (97%) pacjentów, natomiast w ocenie pacjentów 26/31 (84%) pacjentów.

#### KAN vs PLC (CLUSTER)

W cz. 2 badania dla punktów końcowych (istotność oszacowań zweryfikowana przez Agencję):

- Remisja zaostrzenia choroby w 15. dniu:
  - HIDS/MKD (KAN 65% vs PLC 37%), RR=1,75 (95%CI: 1,07; 2,86, p=0,026), NNT=4 (95%CI: 3; 19),
  - TRAPS (KAN 65% vs PLC 21%), RR=3,05 (95%CI: 1,32; 7,09), NNT=3 (95%CI: 2; 6), p=0,009,
  - crFMF (KAN 81% vs PLC 31%), RR=2,58 (95%CI: 1,50; 4,44), NNT=3 (95%CI: 2; 4), p=0,001;
- Odpowiedź całkowita na leczenie w 16. tyg.
  - HIDS/MKD (KAN 35% vs PLC 6%), RR=6,15 (95%CI: 1,49; 25,31, p=0,012), NNT=4 (95%CI: 3; 9),
  - TRAPS (KAN 45% vs PLC 8%), RR=5,45 (95%CI: 1,34; 22,20) NNT=3 (95%CI: 2; 8), p=0,018,
  - crFMF (KAN 61% vs PLC 6%), RR=9,81 (95%CI: 2,49; 38,62), NNT=2 (95%CI: 2; 3), p=0,001;
- Odpowiedź całkowita na leczenie w 16. tyg. z uwzględnieniem pacjentów z dodatkową dawką KAN przed 29. dniem

- HIDS/MKD (KAN 71% vs PLC 6%), RR=9,93 (95%CI: 2,51; 39,28), NNT=2 (95%CI: 2; 4), p=0.001,
- TRAPS (KAN 73% vs PLC 8%), RR=8,73 (95%CI: 2,26; 33,71), NNT=2 (95%CI: 2; 3), p=0.001,
- crFMF (KAN 71% vs PLC 6%), RR=11,35 (95%CI: 2,91; 44,27), NNT=2 (95%CI: 2; 3), p=0.001;
- PGA <2 w ocenie lekarza
  - HIDS/MKD (KAN 46% vs PLC 6%), RR=8,04 (95%CI: 2,00; 32,29), NNT=3 (95%CI: 2; 5), p=0.003,
  - TRAPS (KAN 45% vs PLC 4%), RR=10,91 (95%CI: 1,52; 78,42), NNT=3 (95%CI: 2; 6), p=0.018,
  - crFMF (KAN 65% vs PLC 9%), RR=6,88 (95%CI: 2,27; 20,85), NNT=2 (95%CI: 2; 3), p=0.001;
- PGA <2 z uwzględnieniem pacjentów z dodatkową dawką KAN przed dniem 29.
  - HIDS/MKD (KAN 68% vs PLC 6%), RR=11,82 (95%CI: 3,02; 46,26), NNT=2 (95%CI: 2; 3), p=0.001,
  - TRAPS (KAN 68% vs PLC 4%), RR=16,36 (95%CI: 2,35; 113,85), NNT=2 (95%CI: 2; 3), p=0.005,
  - crFMF (KAN 74% vs PLC 9%), RR=7,91 (95%CI: 2,64; 23,71), NNT=2 (95%CI: 2; 3), p=0.001;
- CRP ≤10 mg/l w 16 tyg.
  - HIDS/MKD (KAN 41% vs PLC 6%), RR=7,09 (95%CI: 1,75; 28,80), NNT=3 (95%CI: 2; 6), p=0.006,
  - TRAPS (KAN 36% vs PLC 8%), RR=4,36 (95%CI: 1,04; 18,37), NNT=4 (95%CI: 2; 20), p=0.045,
  - crFMF (KAN 68% vs PLC 6%), RR=10,84 (95%CI: 2,77; 42,39), NNT=2 (95%CI: 2; 3), p=0.001;
- CRP ≤10 mg/l w 16 tyg. z uwzględnieniem pacjentów z dodatkową dawką przed 29.dniem
  - HIDS/MKD (KAN 49% vs PLC 6%), RR=8,51 (95%CI: 2,13; 34,04), NNT=3 (95%CI: 2; 4), p=0.002,
  - TRAPS (KAN 64% vs PLC 8%), RR=7,64 (95%CI: 1,95; 29,87) NNT=2 (95%CI: 2; 4), p=0.003,
  - crFMF (KAN 74% vs PLC 6%), RR=11,87 (95%CI: 3,05; 46,15) NNT=2 (95%CI: 2; 2), p=0.001;
- SAA ≤10 mg/l w 16 tyg.
  - HIDS/MKD (KAN 14% vs PLC 3%) – brak istotności statystycznej (IS),
  - TRAPS (KAN 27% vs PLC 0%) – brak IS,
  - crFMF (KAN 26% vs PLC 0%), RR=17,53 (95%CI: 1,06; 291,31), NNT=4 (95%CI: 3; 11), p=0.046;
- SAA ≤10 mg/l w 16 tyg. z uwzględnieniem pacjentów z dodatkową dawką przed 29.dniem
  - HIDS/MKD (KAN 32% vs PLC 3%) – brak IS,
  - TRAPS (KAN 32% vs PLC 0%) – brak IS,
  - crFMF (KAN 26% vs PLC 0%), RR=17,53 (95%CI: 1,06; 291,31) NNT=4 (95%CI: 3; 11), p=0.009;
- Całkowita odpowiedź na leczenie w podgrupach pacjentów:
  - Brak wcześniejszego leczenia biologicznego:
    - HIDS/MKD (KAN 43% vs PLC 6%), RR=6,64 (95%CI: 1,63; 27,13), NNT=3 (95%CI: 2; 7),
    - TRAPS (KAN 43% vs PLC 6%) – brak IS,
    - crFMF (KAN 63% vs PLC 8%), RR=7,50 [95%CI: 1,92; 29,30], NNT = 2 [95%CI: 2; 4];
  - Wiek
    - HIDS/MKD i TRAPS – brak IS,



- crFMF – w przypadku osób  $\geq 18$  r.ż. (KAN 53% vs 0% PLC), RR=9,00 (95%CI: 1,28; 63,48);
- Stosowanie równocześnie kolchicynej w populacji crFMF (KAN 62% vs 9% PLC), RR=33,30 (95%CI: 2,11; 526,39).
- Jakość życia wg skali:
  - SF-12 ocena komponentów dot. zdrowia fizycznego (ang. *physical component summary, PCS*)
    - HIDS/MKD mediana (IQR) dla wartości pocz. (34 [31; 46]), końca cz. 2. (55 [47; 58]), końca cz. 3. (54 [49; 56]),
    - TRAPS mediana (IQR) dla wartości początkowej (35 [30; 38]), końca cz. 2. (46 [40; 56]), końca cz. 3. (44 [36; 50]),
    - crFMF mediana (IQR) dla wartości początkowej (38 [31; 44]), końca cz. 2. (47 [42; 56]), końca cz. 3. (49 [45; 56]);
  - SF-12 ocena komponentów dot. zdrowia psychospołecznego (ang. *psychosocial/mental component summary, MCS*)
    - HIDS/MKD mediana (IQR) dla wartości początkowej (46 [36; 57]), końca cz. 2. (52 [45; 59]), końca cz. 3. (51 [45; 57]),
    - TRAPS mediana (IQR) dla wartości początkowej (41 [31; 50]), końca cz. 2. (48 [41; 55]), końca cz. 3. (52 [43; 58]),
    - crFMF mediana (IQR) dla wartości początkowej (42 [30; 46]), końca cz. 2. (46 [37; 57]), końca cz. 3. (50 [40; 57]);
  - Wyniki uzyskane w skalach: CHQ-PF50 skala fizyczna (PhS); CHQ-PF50 skala psychospołeczna (PsS); SDS ogólny; SDS praca/szkoła i SDS życie społeczne - znajdują się w Analizie Weryfikacyjnej Agencji.

W cz. 3 badania (po ponownej randomizacji) dla punktów końcowych

- Wystąpienie zaostrzenia choroby u pacjentów
  - HIDS/MKD (KAN 50% vs PLC 14%) – brak IS,
  - TRAPS (KAN 75% vs PLC 40%) – brak IS,
  - crFMF (KAN 78% vs PLC 30%) – brak IS;
- oceny aktywności choroby w skali AIDAI (wyniki dotyczą łącznie cz. 2 i cz. 3 badania)
  - HIDS/MDK mediana wartości bazowej wynosiła 41,5 (na 30 badanych), 12,0 (na 66 badanych) w 16 tyg. oraz 5,0 (na 66 badanych) w 40 tyg.,
  - TRAPS mediana wartości bazowej wynosiła 89,0 (na 16 badanych), 13,0 (na 42 badanych) w 16 tyg. oraz 20,5 (na 42 badanych) w 40 tyg.,
  - crFMF mediana wartości bazowej wynosiła 22,5 (na 24 badanych), 5,0 (na 59 badanych) w 16 tyg. oraz 1,0 (na 59 badanych) w 40 tyg.

Warto dodać, że w cz. 4 w przypadku populacji HIDS/MKD na 66 osób brak zaostrzeń w okresie obserwacji (72 tyg.) wykazano u 42 (64%) pacjentów, jedno zaostrzenie u 13 (20%) osób natomiast 2 lub 3 u 11 (17%) pacjentów. W kohorcie z zespołem crFMF w grupie 60 osób brak zaostrzeń stwierdzono u 35 (58%) pacjentów, jedno u 23 (38%) natomiast 2 lub 3 u 2 (4%) pacjentów.

#### ANA vs PLC (Ben-Zvi 2017)

Dla punktów końcowych:

- Odpowiedź na leczenie:
  - Liczba pacjentów ze średnio 1 atakiem na miesiąc (ANA 50% vs 0% PLC) – brak IS,
  - Odsetek pacjentów z odpowiedzią FMF50 (ANA 83% vs 31% PLC); obliczenia Agencji RR=2,71 (95%CI: 1,15; 6,36, p=0,022), NNT=2 (95%CI: 2,6);
- Czas do wystąpienia 4 ataku – średnia- liczba dni (SD) ANA 89,8 [51,6] vs PLC 39,6 [22,2]; analiza post-hoc.;
- Liczba ataków w miesiącu - średnia (SD) - Baseline ANA 4,6 (4,3) vs PLC 5 (2,5), wartość końcowa ANA 1,7 (1,7) vs PLC 3,5 (1,9); MD=-1,8 (95%CI: -3,3; -0,3, p=0,037);
- CRP [mg/l] - średnia (SD) dla Baseline ANA 23,3 (38,2) vs PLC 43,5 (54,2), wartości końcowej ANA 3,9 (3,6) vs 3,9 (3,6); odstąpiono od oszacowań MD - różnice między wartościami początkowymi;
- SSA [mg/l] - średnia (SD) Baseline ANA 104,1 (186) vs PLC 43,5 (54,2), wartość końcowa (ANA 11,1 (19,1) vs 110,3 (131)); odstąpiono od oszacowań MD - różnice między wartościami początkowymi;
- Jakość życia w 10-cm skali VAS - średnia (SD) Baseline ANA 4 (2,3) vs PLC 3,9 (1,5), wartość końcowa ANA 7,7 (2,3) vs PLC 4,2 (2,9); MD=-3,5 (95%CI: 0,8; 6,2, p=0,045);

#### Porównanie pośrednie KAN i ANA (CLUSTER oraz Ben-Zvi 2017)

Wnioskodawca uzupełnił wyniki analizy o porównanie pośrednie (metoda Buchera) przez wspólny komparator – PLC, w populacji crFMF uwzględniając różne definicje punktów końcowych. Porównanie było możliwe jedynie dla punktu końcowego odpowiedź na leczenie wyniki nie były istotne statystycznie.

#### *Bezpieczeństwo*

##### KAN vs PLC (REMITTER)

Nie zaobserwowano istotnych różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych (AE) poza podejrzeniem zdarzenia infekcyjnego (KAN 67% vs PLC 25%), RR=2,67 (95%CI: 1,06; 6,70, p=0,037). 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.

W trakcie badania nie wystąpiły zgony ani AE zagrażające życiu.

##### KAN vs PLC (badanie CLUSTER)

W badaniu odsetek chorych przerywających badanie z powodu AE był niewielki (poniżej 3%). Ciężkie/poważne zdarzenie niepożądane (SAE) crFMF (KAN 14% vs PLC 6%); HIDS/MKD (KAN 13% vs 11%); TRAPS (KAN 2% vs PLC 4%). Nie zaobserwowano infekcji oportunistycznych, gruźlicy ani zgonów. Najczęściej występujące AE w ww. wskazaniach to infekcje (głównie górnych dróg oddechowych), gorączka, ból głowy, biegunka, ból brzucha i reakcja w miejscu podania, przy czym tylko w przypadku tego ostatniego punktu częstość zdarzeń była wyższa w grupach KAN niż PLC.

Warto dodać, że w cz. 4. badania (tylko KAN) 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.

##### ANA vs PLC (Ben-Zvi 2017)

Nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy ANA a PLC w zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych w analizowanym 4-miesięcznym horyzoncie czasowym. Najczęściej obserwowano reakcję w miejscu podania, bóle: głowy, brzucha, mięśniowo-szkieletowe, biegunka, wymioty. Zestawienie wyników przedstawiono w tabeli poniżej. W badaniu nie zaobserwowano SAE.

#### *Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa*

Do oceny bezpieczeństwa terapii włączono wyniki dwóch rejestrów – EUROFEVER oraz  $\beta$ -CONFIDENT. Wyniki dotyczące stosowania KAN przedstawiono dla pacjentów z zespołem CAPS (odpowiednio N=52 oraz N=243 dla ww. rejestrów). W rejestrze EUROFEVER (dane z okresu 22 miesięcy) zareportowano zdarzenia niepożądane u 5/52 (10%) pacjentów stosujących KAN. W rejestrze  $\beta$ -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.

#### *Informacje na podstawie ChPL*

Zgodnie z ChPL do zdarzeń niepożądanych zgłaszanych przez pacjentów bardzo często ( $\geq 1/10$ ) należały: 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, ból w górnej części brzucha, reakcja w miejscu wstrzyknięcia, ból stawów, zmniejszenie nerkowego klirensu kreatyniny, białkomocz, leukopenia

*Informacje na podstawie komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Ilaris na stronach internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA), Amerykańskiej Agencji do spraw Żywności i Leków (FDA), Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (EudraVigilance), baza WHO Uppsala Monitoring Centre (VigiAccess), FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)*

URPL odnotowano jeden komunikat dotyczący leczenia KAN, odwołujący się do treści przedstawionej na posiedzeniu Komitetu ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC 2020).

EMA odnaleziono informację o możliwości zwiększenia reakcji pacjenta na leki ANA i KAN powodując eozynofilię i objawy ogólnoustrojowe (DRESS) (PRAC 2020). PRAC w listopadzie/grudniu 2021 r. 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 dodatkowych informacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa KAN u pacjentów we wnioskowanych wskazaniach.

VigiAccess odnotowano łącznie 11 624 zdarzeń/6 397 zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących KAN. Najwięcej dotyczyło kategorii: Ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania 2 702, Zranienia, zatrucia i powikłania związane z procedurami 2 621 i Infekcje 1 127.

EudraVigilance odnotowano łącznie 3 531 zdarzeń/ 1 276 zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących KAN. Najwięcej dotyczyło kategorii Ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania 555, Infekcje 361; Zranienia, zatrucia i powikłania związane z procedurami 310.

FEARS odnotowano łącznie 7 674 zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu KAN, najwięcej dotyczyło Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania 3 250, Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne 2 930, Infekcje i zakażenia pasożytnicze 2 031.

#### *Ograniczenia*

Głównym ograniczeniem analizy klinicznej jest brak bezpośredniego porównania KAN oraz ANA w docelowej populacji chorych, a także z uwagi na heterogeniczność populacji oraz interwencji brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego tych interwencji z wyjątkiem jednego punktu końcowego we wskazaniu crFMF. 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.

Ponadto jako ograniczenia należy wskazać:

- W większości badań pacjenci oprócz terapii KAN lub ANA byli leczeni również NLPZ lub GKS (jako leczenie wspomagające);
- Niewielkie liczebności grup pacjentów uwzględnionych w niektórych badaniach włączonych do analizy;
- 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, co utrudnia wnioskowanie na temat skuteczności i bezpieczeństwa w przedmiotowych schematach.

Szczegółowy opis wszystkich ograniczeń przedstawiono w Analizie Weryfikacyjnej Agencji.

#### **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**

Wnioskodawca nie złożył propozycji RSS.

#### **Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

*Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.*

*Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.*

*Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.*

*Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.*

*Aktualnie próg opłacalności wynosi 166 758 zł (3 x 55 586 zł)*

*Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym.*

Ocena opłacalności stosowania w Polsce terapii Ilaris (kanakinumab; KAN) została przeprowadzona z zastosowaniem analizy konsekwencji kosztów (*ang. cost-consequences analysis, CCA*). W analizie przyjęto:

- komparator: Anakinra (ANA) w schemacie dawkowania zgodnym z ChPL;
- perspektywa: płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ). Perspektywę wspólną (NFZ i pacjenta) pominięto, ponieważ uznano ją za tożsamą z perspektywą NFZ z uwagi na sposób finansowania tj. w ramach PL;
- horyzont czasowy: roczny;
- kategorie kosztowe: koszty leków; koszty podania; koszty kwalifikacji i monitorowania terapii.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie KAN w miejsce ANA [REDACTED]

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości (7 scenariuszy) dla kluczowych parametrów (dawkowanie interwencji i komparatora na podstawie alternatywnych danych, skrajne warianty dla miejsca podawania KAN (wszystkie podania w domu, lub w warunkach ambulatoryjnych w zależności od scenariusza)). [REDACTED]

Największy wpływ na cenę progową KAN miały scenariusze:

[REDACTED]

#### Ograniczenia

Główne ograniczenia analizy ekonomicznej związane są z ograniczeniami analizy klinicznej i wynikają przede wszystkim z braku porównania bezpośredniego lub pośredniego KAN vs ANA, które pozwoliłoby dowodzić wyższości którejkolwiek z tych technologii lub ich równości. Powyższe było również argumentem podmiotu uzasadniającym brak możliwości przeprowadzenia analizy inkrementalnej. Przeprowadzono jedynie analizę kosztów-konsekwencji.

Na niepewność analizy wpływa także określenie miejsca podania KAN (związane z kosztami podania leku, finansowania niewykorzystanej części), gdyż przyjęte odsetki podań w domu i w ambulatorium mają charakter przewidywań (ankietowano ekspertów). Warto także zwrócić uwagę, że w analizie uwzględniono różne źródła danych dotyczące masy ciała w przypadku szacowania kosztów KAN i ANA, co wynikało z konieczności określenia średniej masy ciała dla pacjentów w różnych grupach definiowanych poprzez wiek lub maksymalny poziom masy ciała. Ponadto w badaniach przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (*ang. real world data, RWD*) nie

odnaleziono danych dotyczących dawkowania KAN dla wszystkich grup pacjentów (w szczególności dla wszystkich typów zespołów gorączek nawrotowych (ZGN)), dlatego przyjęto dane z badań nRCT i RCT, które ze względu na brak możliwości elastycznego podejścia do pacjentów mogą odbiegać od rzeczywistej praktyki klinicznej.

Szczegółowy opis ograniczeń przedstawiono w Analizie Weryfikacyjnej Agencji.

**Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523 z późn. zm.).**

*Jeżeli analiza kliniczna Wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.*

W analizowanym przypadku zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji z uwagi na brak randomizowanych badań dowodzących wyższości wnioskowanej technologii nad komparatorem.

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

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.*

*Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.*

*Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym, ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.*

*Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.*

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.*

Analizę wpływu na budżet (AWB) przeprowadzono w celu oszacowania wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Ilaris (kanakinumab, KAN) w leczeniu dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z następującymi autozapalnymi ZGN: CAPS (MWS, NOMID/CINCA, FCAS/FCU), TRAPS, HIDS/MKD, oporna na kolchicynę rodzinna gorączka śródziemnomorska (ang. *colchicine-resistant familial mediterranean fever*, crFMF) w ramach programu lekowego B.86.

Założenia analizy:

- perspektywa: płatnika publicznego. Perspektywę wspólną (NFZ i pacjenta) uznano za tożsamą z perspektywą płatnika z uwagi na sposób finansowania tj. PL;
- horyzont czasowy: 2-letni;
- uwzględnione kategorie kosztowe i założenia jak w analizie ekonomicznej;

- liczebność populacji w:

[REDAKTOWANE]  
[REDAKTOWANE]

- wnioskodawca nie złożył propozycji RSS.

Zgodnie z wynikami analizy podstawowej, wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Ilaris, [REDAKTOWANE]  
[REDAKTOWANE]

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości, w której testowano 9 alternatywnych wariantów, w tym minimalny i maksymalny. [REDAKTOWANE]  
[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]  
[REDAKTOWANE]

W analizie testowano także parametry populacyjne, [REDAKTOWANE]  
[REDAKTOWANE]

#### *Ograniczenia*

Niepewność wnioskowania na podstawie analizy wpływu na budżet wnioskodawcy związana jest w szczególności z określeniem liczebności populacji docelowej. Pewnym ograniczeniem są także przyjęte wartości rozpowszechnienia wnioskowanej technologii po objęciu jej PL B.86. Ponadto mają tu także zastosowanie wszystkie ograniczenia z analizy ekonomicznej (w szczególności odnoszące się do dawkowania i miejsca podania).

Szczegółowy opis ograniczeń przedstawiono w AWA.

#### **Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

Wnioskodawca nie złożył propozycji RSS.

#### **Uwagi do programu lekowego**

Brak uwag

#### **Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej**

*Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.*

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

Zastosowanie zaproponowanego w ramach analizy racjonalizacyjnej (AR) przez wnioskodawcę rozwiązania pozwoli w jego ocenie na wygenerowanie [REDAKTOWANE]  
[REDAKTOWANE]

#### **Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii**

##### *Rekomendacje kliniczne*

Uwzględniono wytyczne kliniczne następujących towarzystw naukowych:

- PRO-KIND (Niemcy);
- Single Hub and Access point for paediatric Rheumatology in Europe (SHARE; Europa);
- European League Against Rheumatism (EULAR; Europa);
- Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie (GKJR; Niemcy);
- Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh; Niemcy).

Odnalezione wytyczne rekomendują inhibitory IL-1, tj. kanakinumab oraz anakinrę we wnioskowanych wskazanych: CAPS, TRAPS i HIDS/MKD wytyczne SHARE 2015 i PRO-KIND 2020; dla crFMF wytyczne EULAR 2016 i GKJR-DGRh 2019. Ponadto w wytycznych SHARE 2015 i PRO-KIND 2020, obok inhibitorów IL-1 wymienia się również etanercept, jednak nie ma on rejestracji w ocenianych wskazaniach.

#### *Rekomendacje refundacyjne*

Odnaleziono rekomendacje refundacyjne 4 agencji HTA, w tym 3 pozytywne [francuska HAS (Haute Autorité de Santé) 2010/2014 wskazanie CAPS; HAS 2017 wskazania TRAPS, HIDS/MKD, crFMF; PBAC (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee) 2017 dla CAPS (2017)] oraz 1 negatywną [kanadyjska CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health) 2011 we wskazaniu CAPS].

W rekomendacjach pozytywnych wskazywano na korzyści ze stosowania preparatu Ilaris vs PLC m.in. w zakresie odsetka pacjentów z nawrotem choroby po 24 tygodniach leczenia, odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie. Ponadto warto dodać, że agencja PABAC rekomendowała uwzględnienie KAN w aktualnym porozumieniu dotyczącym podziału ryzyka łącznie z ANA.

W rekomendacji negatywnej (CADTH 2017) wskazano, że w 24-tyg. badaniu RCT KAN vs PLC u pacjentów z zespołem Muckle-Wellsa nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie ogólnej oceny objawów czy jakości życia. Ponadto w ocenie tej agencji analizowane przez nią badania nie dostarczyły dowodów, że: leczenie KAN zmniejsza lub odwraca ciężkie powikłania choroby. CADATH podniósł, że mając na uwadze ograniczone dowody nie jest jasne czy potencjalne korzyści przewyższają potencjalne szkody wynikające z długoterminowego leczenia.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Ilaris

#### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 13.04.2022 r. (znak: PLR.4500.3736.2021.24.ELA) dotyczącego przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku: Ilaris, Canacinumabum, Roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/ml, 1, fiol., GTIN: 07613421054038, w programie lekowym „Leczenie wrodzonych zespołów autozapalnych (ICD-10 E85, R50.9, D89.8, D89.9)”, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2022. poz. 463, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 61/2022 z dnia 4 lipca 2022 roku w sprawie oceny leku Ilaris (canacinumabum) w ramach programu lekowego: „Leczenie wrodzonych zespołów autozapalnych (ICD-10 E85, R50.9, D89.8, D89.9)”

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

*/dokument podpisany elektronicznie/*

#### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 61/2022 z dnia 4 lipca 2022 roku w sprawie oceny leku Ilaris (canacinumabum) w ramach programu lekowego: „Leczenie wrodzonych zespołów autozapalnych (ICD-10 E85, R50.9, D89.8, D89.9)”



2. Analiza weryfikacyjna nr OT.4231.21.2022 „Wniosek o objęcie refundacją leku Ilaris (kanakinumab) w ramach programu lekowego: Leczenie wrodzonych zespołów autozapalnych (ICD-10 E85, R50.9, D89.8, D89.9); Data ukończenia: 23 czerwca 2022 r.