



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją  
leku Ilaris (kanakinumab)**

**we wskazaniu:**

„Leczenie chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów  
i młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów  
(ICD-10: M05, M06, M08)”

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.423.1.33.2024

Data ukończenia: 11 lipca 2024 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 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), art. 35 ust. 4a-4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)<sup>1)</sup> i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)<sup>2)</sup>.

**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 (Boehringer Ingelheim RCV GmbH, Roche Polska Sp. z o.o.).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (Boehringer Ingelheim RCV GmbH, Roche Polska 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) i art. 35 ust. 4a-4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)<sup>1)</sup> i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)<sup>2)</sup>.

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** (Boehringer Ingelheim RCV GmbH, Roche Polska Sp. z o.o.).

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (Novartis Poland Sp. z o.o., Boehringer Ingelheim RCV GmbH, Roche Polska Sp. z o.o.).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (Novartis Poland Sp. z o.o., Boehringer Ingelheim RCV GmbH, Roche Polska 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) i art. 35 ust. 4a-4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)<sup>1)</sup> i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)<sup>2)</sup>.

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** (Novartis Poland Sp. z o.o., Boehringer Ingelheim RCV GmbH, Roche Polska Sp. z o.o.).

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**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.

1) podstawa prawna zakreślonych danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)

2) podstawa prawna zakreślonych w analizie weryfikacyjnej Agencji danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)

## Wykaz wybranych skrótów

<b>ACR</b>	Amerykańskie Kolegium Reumatologiczne (ang. American College of Rheumatology)
<b>ACR20/50/70</b>	kryteria odpowiedzi na leczenie według American College of Rheumatology, oznaczające poprawę objawów choroby o 20%/50%/70%
<b>ACRpedi30/50/70/90</b>	pediatryczne kryteria odpowiedzi na leczenie według American College of Rheumatology, oznaczające poprawę objawów choroby o 30%/50%/70%/90%
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AE</b>	analiza ekonomiczna
<b>AEs</b>	zdarzenia niepożądane (adverse events)
<b>AKL</b>	analiza kliniczna
<b>ANA</b>	anakinra
<b>AOSD</b>	choroba Still'a z początkiem w wieku dorosłym
<b>AR</b>	analiza racjonalizacyjna
<b>AWA</b>	analiza weryfikacyjna Agencji
<b>AWB</b>	analiza wpływu na budżet
<b>AWMF</b>	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
<b>AWMSG</b>	All Wales Medicines Strategy Group
<b>BSC</b>	najlepsza terapia wspomagająca
<b>BSR</b>	British Society for Rheumatology
<b>CADTH</b>	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
<b>CD</b>	cena detaliczna
<b>CHAQ</b>	Dziecięcy kwestionariusz oceny zdrowia
<b>CHB</b>	cena hurtowa brutto
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (confidence interval)
<b>CID</b>	choroba nieaktywna klinicznie
<b>CMA</b>	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
<b>CUA</b>	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
<b>CYK</b>	cyklosporyna
<b>CZN</b>	cena zbytu netto
<b>DDD</b>	określona dawka dobową / dzienna dawka leku (defined daily dose)
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
<b>EULAR PRoS</b>	European League Against Rheumatism / Paediatric Rheumatology European Society
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
<b>G-BA</b>	Gemeinsame Bundesausschuss
<b>GKJR</b>	Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie
<b>GKS</b>	glikokortykosteroidy
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HR</b>	iloraz hazardów (hazard ratio)
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (health technology assessment)

<b>ICER</b>	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
<b>ICUR</b>	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
<b>iIL-1</b>	inhibitory interleukiny 1
<b>iIL-6</b>	inhibitory interleukiny 6
<b>IQWiG</b>	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
<b>iTNF</b>	inhibitor czynnika martwicy nowotworu (ang. tumor necrosis factor inhibitor)
<b>ITT</b>	analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem
<b>KAN</b>	kanakinumab
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2024 poz. 686)
<b>LMPCh</b>	leki modyfikujące przebieg choroby
<b>LY</b>	lata życia (life years)
<b>MAS</b>	zespół aktywacji makrofagów
<b>MD</b>	różnica średnich (mean difference)
<b>MDA</b>	minimalna aktywność choroby
<b>MET</b>	metyloprednisolon
<b>MIZS</b>	Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów
<b>MTX</b>	metotreksat
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NCPE</b>	National Centre for Pharmacoeconomics
<b>nd</b>	nie dotyczy
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>NLPZ</b>	niesteroidowe leki przeciwzapalne
<b>NNH</b>	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
<b>NNT</b>	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
<b>OBS</b>	okres obserwacji
<b>OR</b>	iloraz szans (odds ratio)
<b>pCODR</b>	pan-Canadian Oncology Drug Review
<b>PHARMAC</b>	Pharmaceutical Management Agency
<b>PKB</b>	produkt krajowy brutto
<b>PLC</b>	placebo
<b>PO</b>	poziom odpłatności
<b>PRE</b>	prednisolon
<b>PSUR</b>	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
<b>PTR</b>	Polskie Towarzystwo Reumatologiczne
<b>QALY</b>	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)

<b>Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej</b>	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 1 marca 2023 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2023 poz. 545)
<b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 23 października 2023 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 zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2023 poz. 2345)
<b>RB</b>	korzyść względna (relative benefit)
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
<b>RR</b>	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
<b>RSS</b>	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
<b>RTX</b>	rytuksymab
<b>RZS</b>	reumatoidalne zapalenie stawów
<b>SD</b>	odchylenie standardowe (standard deviation)
<b>SDAI</b>	uproszczony wskaźnik aktywności choroby (ang. Simplified Disease Activity Index)
<b>SE</b>	błąd standardowy (standard error)
<b>SMC</b>	Scottish Medicines Consortium
<b>Technologia</b>	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
<b>TOC IV</b>	tocilizumab podawany dożylnie
<b>TOC SC</b>	tocilizumab podawany podskórnice
<b>UCZ</b>	urzędowa cena zbytu
<b>uMIZS</b>	układowa postać młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2024 poz. 930, z późn. zm.)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2024 poz. 146)
<b>VAS</b>	wizualna skala analogowa
<b>WDŚ</b>	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
<b>WLF</b>	wysokość limitu finansowania
<b>Wnioskodawca</b>	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	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.

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>6</b>
<b>1. Informacje o wniosku .....</b>	<b>8</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>9</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	9
2.2. Kompletność dokumentacji .....	9
<b>3. Problem decyzyjny .....</b>	<b>10</b>
3.1. Technologia wnioskowana .....	10
3.1.1. Informacje podstawowe .....	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie .....	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 .....	14
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania .....	14
3.1.2.2. Ocena analityków Agencji .....	14
3.2. Problem zdrowotny .....	15
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej .....	16
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne .....	18
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	18
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych .....	23
3.5. Refundowane technologie medyczne .....	25
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę .....	26
<b>4. Ocena analizy klinicznej .....</b>	<b>27</b>
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	27
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia .....	27
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania .....	28
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	28
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	29
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	34
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy .....	34
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	36
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	36
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności .....	36
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	44
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł .....	46
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....	46
4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....	47

4.3.	Komentarz Agencji .....	48
<b>5.</b>	<b>Ocena analizy ekonomicznej.....</b>	<b>49</b>
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	49
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	49
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	50
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	55
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej .....	55
5.2.2.	Wyniki analizy progowej .....	57
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	58
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	63
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy .....	64
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu .....	65
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....	66
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji .....	67
5.4.	Komentarz Agencji .....	67
<b>6.</b>	<b>Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>69</b>
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	69
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy .....	69
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	69
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	75
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	76
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy .....	77
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	77
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji .....	78
6.4.	Komentarz Agencji .....	78
<b>7.</b>	<b>Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>79</b>
<b>8.</b>	<b>Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>80</b>
<b>9.</b>	<b>Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....</b>	<b>81</b>
<b>10.</b>	<b>Warunki objęcia refundacją w innych państwach .....</b>	<b>84</b>
<b>11.</b>	<b>Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>86</b>
<b>12.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych .....</b>	<b>90</b>
<b>13.</b>	<b>Źródła.....</b>	<b>91</b>
<b>14.</b>	<b>Załączniki.....</b>	<b>94</b>

# 1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 06.05.2024  
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.902.2024.13.RBO

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
  - Ilaris, kanakinumab, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/ml, 1, fiol., GTIN: 07613421054038
- Wnioskowane wskazanie:  
„Leczenie chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów i młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów (ICD-10: M05, M06, M08)”

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
- analiza problemu decyzyjnego

Podmiot odpowiedzialny

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irlandia

Wnioskodawca

Novartis Poland Sp. z o.o.

Marynarska 15

02-674 Warszawa

Polska



## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 06.05.2024 r., znak PLR.4500.902.2024.13.RBO (data wpływu do AOTMiT 06.05.2024 r.), 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. 2024 poz. 930, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Ilaris, kanakinumab, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/ml, 1, fiol., GTIN: 07613421054038

w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów i młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów (ICD-10: M05, M06, M08)”.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 07.06.2024 r., znak OT.423.1.33.2024.3.AKP. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 25.06.2024 r. pismem z dnia 25.06.2024 r.

### 2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Ilaris® (kanakinumab) w leczeniu czynnej postaci choroby Stilla, Analiza Problemu Decyzyjnego, wersja 1.1, [REDACTED], Warszawa 2024;
- Ilaris® (kanakinumab) w leczeniu czynnej postaci choroby Stilla, Analiza Kliniczna, wersja 1.1, [REDACTED], Warszawa 2024;
- Ilaris® (kanakinumab) w leczeniu czynnej postaci choroby Stilla, Analiza Ekonomiczna, wersja 1.1, [REDACTED], Warszawa 2024;
- Ilaris® (kanakinumab) w leczeniu czynnej postaci choroby Stilla, Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, wersja 1.1, [REDACTED], Warszawa 2024;
- Uzupełnienie do raportu HTA dla produktu leczniczego Ilaris® (kanakinumab) w leczeniu czynnej postaci choroby Stilla, zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie Ministra Zdrowia OT.423.1.33.2024.3.AKP.

### 3. Problem decyzyjny

#### 3.1. Technologia wnioskowana

##### 3.1.1. Informacje podstawowe

##### 3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod GTIN</b>	Ilaris, kanakinumab, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/ml, 1, fiol., kod GTIN: 07613421054038
<b>Kod ATC</b>	L04AC08 (inhibitory interleukiny)
<b>Substancja czynna</b>	Kanakinumab
<b>Droga podania</b>	Podanie podskórne
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	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
<b>Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym</b>	Leczenie chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów i młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów (ICD-10: M05, M06, M08)
<b>Kryteria kwalifikacji do programu lekowego</b>	<p>Do terapii (...) kanakinumabem kwalifikuje się pacjentów z rozpoznaniem choroby Stilla z początkiem w wieku dorosłym (AOSD) po niepowodzeniu wcześniejszej terapii, w zależności od postaci klinicznej choroby, glikokortykosteroidami (GKS) lub co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi zgodnie z obowiązującymi rekomendacjami:</p> <p>a) z dużą aktywnością choroby, udokumentowaną w trakcie dwóch badań lekarskich w odstępie 1-3 miesięcy. Dużą aktywność choroby stwierdza się, gdy jest spełnione jedno z poniższych kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– wartość DAS 28 – większa niż 5,1</li> </ul> <p>albo</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– wartość DAS – większa niż 3,7</li> </ul> <p>albo</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– wartość SDAI – większa niż 26</li> </ul> <p>lub</p> <p>b) z innymi postaciami RZS, niezależnie od wartości DAS 28, DAS, SDAI, tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– z chorobą Stilla u dorosłych (AOSD)</li> <li>– z RZS z wtórną amyloidozą</li> <li>– z RZS z towarzyszącym zapaleniem naczyń, z zastrzeżeniem, że do terapii anakinrą albo kanakinumabem kwalifikuje się wyłącznie pacjentów z chorobą Stilla u dorosłych (AOSD).</li> </ul> <p>Do terapii kanakinumabem kwalifikują się także pacjenci z AOSD, poddani wcześniej leczeniu jednym, dwoma lub trzema inhibitorami TNF alfa albo tocilizumabem albo tofacytynibem albo baricytynibem albo upadacytynibem albo filgotynibem albo rytuksymabem albo anakinrą zastosowanymi zgodnie z kryteriami programu, u których:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– wystąpiła ciężka reakcja uczuleniowa na substancję czynną lub pomocniczą</li> <li>– wystąpiły ciężkie działania niepożądane uniemożliwiające kontynuowanie terapii, które nie ustępują mimo dostosowywania dawki leku zgodnie z ChPL</li> <li>– stwierdzono brak albo utratę odpowiedzi na zastosowane leczenie, lub u których zastosowanie w/w leków w programie jest przeciwwskazane lub z uwagi na postać kliniczną AOSD nie jest wskazane.</li> </ul> <p>Ponadto do programu kwalifikują się pacjenci od 2 roku życia (do terapii tocilizumabem w postaci dożylniej lub kanakinumabem) (...), z rozpoznaniem:</p>

	<p>a) MIZS o początku uogólnionym (rozpoznanie na podstawie kryteriów ILAR z 1997 r.) z dominującymi objawami układowymi, u których mimo stosowania przez co najmniej 2 tygodnie pełnych dawek glikokortykosteroidów (GKS) (doustnie 1-2 mg/kg m.c./dobę, maksymalnie 60 mg/dobę lub metyloprednizolonu 10-30 mg/kg m.c./wlew przez 3 dni i ewentualnie powtarzane przez kolejne tygodnie) utrzymuje się lub wystąpiła ponownie gorączka i utrzymują się układowe objawy wysokiej aktywności choroby, rozumianej jako wartość 5 lub więcej w 10-punktowej skali, wg oceny lekarza</p> <p>albo</p> <p>b) MIZS o początku uogólnionym (rozpoznanie na podstawie kryteriów ILAR z 1997 r.) z zajęciem co najmniej 5 stawów lub z zajęciem co najmniej 2 stawów i towarzyszącą gorączką powyżej 38°C, u których aktywna choroba utrzymuje się przez co najmniej 3 miesiące i niewystarczająco odpowiada na leczenie GKS w dawce nie niższej niż 0,5 mg/kg m.c./dobę oraz metotreksatem w obowiązującej dawce (ewentualnie w postaci podskórnej), podawanym przez co najmniej 3 miesiące albo, w przypadku nietolerancji metotreksatu, innym lekiem modyfikującym przebieg choroby/lekiem immunosupresyjnym, podawanym w obowiązującej dawce przez co najmniej 3 miesiące.</p>
<p><b>Kryteria wyłączenia i czas leczenia w programie lekowym</b></p>	<p><u>RZS:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Nie stwierdzenie po 3 miesiącach (<math>\pm 1</math> miesiąc) od pierwszego podania inhibitora TNF alfa albo tocilizumabu albo tofacytynibu albo baricytynibu albo upadacytynibu albo filgotynibu osiągnięcia co najmniej umiarkowanej aktywności choroby mierzonej wskaźnikiem DAS 28 <math>\leq 5,1</math> albo DAS <math>\leq 3,7</math>, albo SDAI <math>\leq 26</math> lub nie stwierdzenie po 3 miesiącach (<math>\pm 1</math> miesiąc) od pierwszego podania inhibitora TNF alfa albo tocilizumabu albo tofacytynibu albo baricytynibu albo upadacytynibu albo filgotynibu albo anakinry albo kanakinumabu znacznego zmniejszenia objawów układowych.</li> <li>2) Nie stwierdzenie po 6 miesiącach (<math>\pm 1</math> miesiąc) od pierwszego podania substancji czynnej leku biologicznego albo tofacytynibu albo baricytynibu albo upadacytynibu albo filgotynibu osiągnięcia remisji lub niskiej aktywności choroby, gdy osiągnięcie w tym czasie remisji nie jest możliwe. Miernikiem niskiej aktywności choroby jest DAS 28 <math>\leq 3,2</math> albo DAS <math>\leq 2,4</math>, albo SDAI <math>\leq 11</math>. Miernikiem remisji jest wartość DAS 28 <math>\leq 2,6</math> albo DAS <math>\leq 1,6</math>, albo SDAI <math>\leq 3,3</math> lub nie stwierdzenie po 6 miesiącach (<math>\pm 1</math> miesiąc) od pierwszego podania inhibitora TNF alfa albo tocilizumabu albo tofacytynibu albo baricytynibu albo upadacytynibu albo filgotynibu albo anakinry albo kanakinumabu ustąpienia objawów układowych.</li> <li>3) Utrata adekwatnej odpowiedzi na leczenie, tj.: stwierdzenie w trakcie dwóch kolejnych wizyt monitorujących zaostrzenia tak, że pacjent przestaje spełniać kryteria remisji lub niskiej aktywności choroby, jeżeli uzyskanie remisji nie było możliwe.</li> <li>4) Wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii Zespołu Koordynacyjnego lub lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia.</li> <li>5) Wystąpienie objawów nadwrażliwości na którąkolwiek substancję czynną lub substancję pomocniczą.</li> <li>6) Wystąpienie toksyczności wymagającej zakończenia leczenia w opinii Zespołu Koordynacyjnego lub lekarza prowadzącego zgodnie z aktualną ChPL.</li> <li>7) Pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza.</li> <li>8) Brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym zwłaszcza dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ze strony świadczeniobiorcy lub jego opiekuna prawnego.</li> <li>9) Lekarz prowadzący może zwrócić się do Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych o wyrażenie zgody na kontynuację leczenia daną substancją czynną w uzasadnionych sytuacjach klinicznych w przypadku nieuzyskania przez chorego niskiej aktywności choroby zgodnie z pkt 3 ppkt 2, szczególnie u pacjentów z wyjściową bardzo dużą aktywnością choroby i/lub występowaniem czynników złej prognozy. Bez zgody Zespołu Koordynacyjnego dalsze leczenie daną substancją czynną w przypadku braku uzyskania niskiej aktywności choroby po 6 miesiącach (<math>\pm 1</math> miesiąc) terapii nie jest możliwe.</li> </ol> <p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez Zespół Koordynacyjny lub lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.</p> <p><u>MIZS:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Brak adekwatnej odpowiedzi na leczenie, stwierdzony po 3 pierwszych miesiącach (<math>\pm 1</math> miesiąc) terapii daną substancją czynną. Adekwatną odpowiedź na leczenie definiujemy jako:       <ol style="list-style-type: none"> <li>a) poprawę o co najmniej 30% od wartości wyjściowych po 3 pierwszych miesiącach terapii według oceny Gianniniego – u pacjentów z rozpoznaniem MIZS z dominującymi objawami ze strony stawów,</li> <li>b) ustąpienie objawów układowych po 3 pierwszych miesiącach (<math>\pm 1</math> miesiąc) terapii – u pacjentów z rozpoznaniem MIZS z dominującymi objawami układowymi.</li> </ol> </li> <li>2) Utrata adekwatnej odpowiedzi na leczenie stwierdzona po kolejnych 3 miesiącach (<math>\pm 1</math> miesiąc).</li> <li>3) Niespełnienie kryteriów poprawy ACR Pediatric 50 po pierwszych 12 miesiącach (<math>\pm 1</math> miesiąc) leczenia, a więc nieuzyskanie przynajmniej 50-procentowej poprawy w 3 z 6 następujących parametrów, przy jednoczesnym braku pogorszenia o 50% w więcej niż jednym z poniższych parametrów:       <ol style="list-style-type: none"> <li>a) liczba stawów z czynnym zapaleniem;</li> </ol> </li> </ol>

	<p>b) liczba stawów z ograniczeniem ruchomości;</p> <p>c) ocena aktywności choroby dokonana przez lekarza na 10-centymetrowej skali VAS;</p> <p>d) ocena ogólnego samopoczucia dokonana przez rodzica lub chore dziecko na 10-centymetrowej skali VAS;</p> <p>e) wskaźnik stanu funkcjonalnego dziecka (np. CHAQ);</p> <p>f) laboratoryjny wskaźnik ostrej fazy (OB. lub CRP).</p> <p>4) Utrata kryteriów poprawy ACR Pediatric 50 lub nawrót czynnych objawów układowych, w trakcie dwóch kolejnych wizyt monitorujących po każdym kolejnych 6 miesiącach (<math>\pm 1</math> miesiąc).</p> <p>5) U pacjentów zakwalifikowanych do leczenia na podstawie pkt 1 ppkt 1c) (MIZS z dominującym zapaleniem błony naczyniowej oka) niespełniających jednocześnie kryteriów kwalifikacji określonych w pkt 1 ppkt 1a) i 1b) oraz 3a) i 3b) – brak uzyskania istotnej klinicznie poprawy w zakresie zapalenia błony naczyniowej oka po pierwszych 12 miesiącach (<math>\pm 1</math> miesiąc) potwierdzonej badaniem okulistycznym oraz brak utrzymywania się istotnej klinicznie poprawy po każdym kolejnych 12 miesiącach (<math>\pm 1</math> miesiąc).</p> <p>6) Wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii Zespołu Koordynacyjnego lub lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia.</p> <p>7) Wystąpienie objawów nadwrażliwości na którąkolwiek substancję czynną lub substancję pomocniczą.</p> <p>8) Wystąpienie toksyczności wymagającej zakończenia leczenia w opinii Zespołu Koordynacyjnego lub lekarza prowadzącego zgodnie z aktualną ChPL.</p> <p>9) Pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza.</p> <p>10) Brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym zwłaszcza dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ze strony świadczeniobiorcy lub jego opiekuna prawnego.</p> <p>11) Lekarz prowadzący może zwrócić się do Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych o wyrażenie zgody na kontynuację leczenia daną substancją czynną w uzasadnionych sytuacjach klinicznych w przypadku niespełnienia przez chorego kryteriów poprawy ACR Pediatric 50 zgodnie z pkt 3. ppkt 3), szczególnie u pacjentów z wyjściową bardzo dużą aktywnością choroby i/lub występowaniem czynników złej prognozy. Bez zgody Zespołu Koordynacyjnego dalsze leczenie daną substancją czynną w przypadku niespełnienia kryteriów ACR Pediatric 50 po 12 miesiącach (<math>\pm 1</math> miesiąc) terapii nie jest możliwe</p> <p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez Zespół Koordynacyjny lub lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia;</p> <p>Pacjent będący w trakcie terapii, który ukończył 18 rok życia, może kontynuować terapię w pediatrycznym ośrodku realizującym program lekowy dotyczący leczenia MIZS do czasu jej ukończenia, jednak nie dłużej niż do ukończenia 20 roku życia, po uzyskaniu indywidualnej zgody Dyrektora Oddziału Wojewódzkiego NFZ.</p>
<b>Dawkowanie</b>	<p>Zalecana dawka kanakinumabu u pacjentów z chorobą Still'a i masą ciała <math>\geq 7,5</math> kg wynosi 4 mg/kg mc. (maksymalnie 300 mg), podawana co cztery tygodnie we wstrzyknięciu podskórnym. Kontynuacja leczenia kanakinumabem u pacjentów bez poprawy klinicznej powinna zostać ponownie rozważona przez lekarza prowadzącego.</p>

Źródło: ChPL Ilaris, PL „Leczenie chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów i młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów (ICD-10: M05, M06, M08)”

### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

**Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego**

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	<p>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23 października 2009 r. – EMA</p> <p>Rejestracja we wskazaniu układowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (SJIA): 25 lipca 2013 r.</p> <p>Rejestracja we wskazaniu choroba Still'a z początkiem w wieku dorosłym (AOSD): 23 czerwca 2016 r. <sup>1</sup></p>
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	<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"> <li>• Okresowe zespoły zależne od kriopiryny <ul style="list-style-type: none"> <li>Ilaris jest wskazany do stosowania w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (CAPS, ang. Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes), m.in.: <ul style="list-style-type: none"> <li>· Zespołu Muckle-Wellsa (MWS),</li> <li>· Noworodkowej zapalnej choroby wieloukładowej (zespołu NOMID, ang. Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease) / przewlekłego niemowlęcego zespołu neurologiczno-skórno- stawowego (CINCA, ang. Chronic Infantile Neurological, Cutaneous, Articular Syndrome),</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>

<sup>1</sup> <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ilaris/assessment-history>

	<p>Ostrej postaci rodzinnego, indukowanego zimnem zespołu autoimmunologicznego (FCAS, ang. Familial Cold Autoinflammatory Syndrome) / rodzinnej pokrzywki indukowanej zimnem (FCU, ang. Familial Cold Urticaria) z objawami innymi niż pokrzywkowa wysypka skórna wywołana zimnem.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Gorączka okresowa związana z defektem receptora dla czynnika martwicy nowotworów (TNF) (TRAPS) Produkt leczniczy Ilaris jest wskazany w leczeniu gorączki okresowej związanej z defektem receptora dla czynnika martwicy nowotworów (TNF) (TRAPS).</li> <li>Zespół hiperimmunoglobulinemii D (HIDS)/niedobór kinazy mewalonowej (MKD) Produkt leczniczy Ilaris jest wskazany w leczeniu zespołu hiperimmunoglobulinemii D (HIDS)/niedoboru kinazy mewalonowej (MKD).</li> <li>Rodzinna gorączka śródziemnomorska (FMF) Produkt leczniczy Ilaris jest wskazany w leczeniu rodzinnej gorączki śródziemnomorskiej (FMF). Produkt leczniczy Ilaris należy podawać w skojarzeniu z kolchicyną, jeśli właściwe.</li> </ul> <p>Produkt leczniczy Ilaris jest również wskazany w leczeniu następujących chorób:</p> <p><b><u>Choroba Stilla</u></b> 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 może być podawany w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem.</p> <p><b><u>Dnawe zapalenie stawów</u></b> 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.</p>
<b>Status leku sierocego</b>	Nie
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania

Źródło: ChPL Ilaris

### 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Ilaris (kanakinumab) nie był dotychczas przedmiotem oceny AOTMiT we wnioskowanym wskazaniu (leczenie choroby Stilli u dorosłych lub młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym).

Natomiast w 2021 roku w ramach programu lekowego „Leczenie aktywnej postaci reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)” oceniany był produkt leczniczy Kineret (anakinra), BIP Agencji: 107/2021<sup>2</sup>. Otrzymał wówczas pozytywną opinię Rady Przejrzystości (stanowisko Rady Przejrzystości nr 122/2021 z dnia 2 listopada 2021 roku) oraz pozytywną warunkową rekomendację Prezesa AOTMiT (Rekomendacja nr 122/2021 z dnia 2 listopada 2021 r.) [redacted]. W opinii Rady podkreślono, iż dowody naukowe o umiarkowanej sile wskazują na skuteczność i bezpieczeństwo stosowania leku we wnioskowanych wskazaniach, natomiast w rekomendacji wskazano, iż możliwość zastosowania wnioskowanej technologii stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę zdrowotną i stwarza szanse aktywnego leczenia większej grupy chorych.

<sup>2</sup> <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2021/965-materialy-2021/7460-107-2021-zlc>

### 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	W ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	Nowa grupa limitowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	

#### 3.1.2.2. Ocena analityków Agencji

##### Wnioskowane wskazanie

Zgodnie z ChPL produkt leczniczy Ilaris jest wskazany do stosowania w leczeniu czynnej postaci choroby Stilla, w tym choroby Stilla 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.

Wskazanie wnioskowane odpowiada wskazaniu zarejestrowanemu w zakresie populacji. Należy natomiast zwrócić uwagę, że wg zapisów proponowanego programu lekowego dotyczących układowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów: „w przypadku wystąpienia przeciwwskazań do stosowania metotreksatu, należy rozważyć podawanie adalimumabu, etanerceptu, tocilizumabu w postaci dożylniej, anakinry i **kanakinumabu** z innym, wymienionym w programie klasycznym lekiem modyfikującym przebieg choroby / immunosupresyjnym w obowiązującej dawce.” Terapia skojarzona z innym lekiem niż metotrekset jest niezgodna z ChPL Ilaris.

Wyjaśnienie wnioskodawcy (odpowiedź na wezwanie do uzupełnienia wymagań minimalnych):

„Wnioskodawca pragnie wyjaśnić, że zgodnie z ChPL Ilaris kanakinumab może być stosowany w monoterapii lub w terapii skojarzonej z metotreksatem. W ChPL nie wskazano na możliwość zastosowania wnioskowanej interwencji z innymi lekami modyfikującymi przebieg choroby/immunosupresyjnymi. Uzgodniony program lekowy, w przypadku wystąpienia przeciwwskazań do stosowania metotreksatu wskazuje, że należy rozważyć podawanie kanakinumabu z lekami takimi jak sulfasalazyna, cyklosporyna, chlorochina/hydroksychlorochina czy azatiopryna.

Warto podkreślić, iż zapis programu nie obliuguje do zastosowania innego niż metotreksat leku a jedynie wskazuje, że należy taką opcję rozważyć. Warto także podkreślić, iż substancje inne niż metotreksat, wskazane w programie lekowym, stanowią wyłącznie terapie wspomagające. Istotne jest również, iż zapis ten został wprowadzony do programu lekowego dopiero na etapie uzgodnień jego treści z Ministrem Zdrowia i najpewniej jest wyrazem potrzeby klinicystów w zakresie ujednoczenia zapisów dla poszczególnych leków, bowiem nie dotyczy wyłącznie kanakinumabu.”

##### Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o objęciu refundacją leku Ilaris będzie on dostępny dla pacjentów bezpłatnie w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów i młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów (ICD 10: M05, M06, M08)”. Proponowany poziom odpłatności jest zgodny z zapisami art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji.

##### Grupa limitowa

Wnioskowane jest finansowanie leku Ilaris w ramach nowej grupy limitowej. Zaproponowane warunki są zgodne z przepisami art. 15 ustawy o refundacji.

## Proponowana cena i instrument dzielenia ryzyka

### 3.2. Problem zdrowotny

#### M06.1 - choroba Still'a u osoby dorosłej

#### M08.2 - Młodzieńcze zapalenie stawów o początku uogólnionym

##### Definicja

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS) jest najczęstszą, przewlekłą chorobą tkanki łącznej wieku rozwojowego o podłożu immunologicznym. Według definicji ILAR MIZS to heterogenna grupa zapaleń stawów rozpoczynających się przed 16. rokiem życia i trwających co najmniej 6 tygodni. Od 2014 roku wprowadzono zmianę nazewnictwa (według European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR) oraz American College of Rheumatology (ACR)) i obecnie mówi się nie o młodzieńczym idiopatycznym zapaleniu stawów, ale o młodzieńczej postaci choroby Still'a.

Wg klasyfikacji ILAR wyróżnia się kilka postaci MIZS: zapalenie stawów o początku uogólnionym, zapalenie stawów o początku nielicznostawowym (nMIZS), zapalenie stawów o początku wielostawowym, łuszczykowe zapalenie stawów, zapalenie stawów z zapaleniem przyczepów ścięgien (ERA), nieodróżnicowane zapalenie stawów. Przebieg MIZS ma charakter przewlekły z okresami zaostrzeń i remisji. W zależności od postaci klinicznej występują różne objawy ogólne, takie jak: gorączka, hepato- i/lub splenomegalia, limfadenopatia, zajęcie układu oddechowego oraz przewodu pokarmowego, a także serca i układu krążenia.

MIZS o początku uogólnionym charakteryzuje się występowaniem: gorączki trwającej co najmniej 2 tygodnie (codziennie przez co najmniej 3 kolejne dni) oraz zapaleniem  $\geq 1$  stawu i co najmniej jednym z następujących objawów:

- nawracające wysypki skórne,
- uogólnione powiększenie węzłów chłonnych,
- powiększenie wątroby lub śledziony,
- zapalenie błon surowiczych.

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

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

**Tabela 6. Kryteria rozpoznania choroby Still'a**

Kryteria duże	Kryteria małe	Kryteria wykluczające
gorączka $\geq 39^{\circ}\text{C}$ utrzymująca się $\geq 1$ tydz. ból stawów utrzymujący się przez $\geq 2$ tyg. typowa osutka leukocytoza $\geq 10\ 000/\mu\text{l}$ , neutrofile $>80\%$	ból gardła, powiększenie węzłów chłonnych i/lub śledziony zwiększenie aktywności aminotransferaz lub LDH w surowicy (po wykluczeniu innych przyczyn) ujemne wyniki oznaczenia czynnika reumatoidalnego RF klasy IgM i przeciwciał przeciwdrobnoustrojowych metodą immunofluorescencji	zakażenia, szczególnie sepsa i mononukleoza zakaźna nowotwory, szczególnie chłoniaki inne choroby reumatyczne, szczególnie guzkowe zapalenie tętnic i zapalenie naczyń w przebiegu RZS
Musi być spełnionych $\geq 5$ spośród kryteriów dużych i małych, w tym $\geq 2$ kryteria duże oraz nie może występować żadna choroba spośród kryteriów wykluczających.		

## Epidemiologia

MIZS jest najczęściej występującą reumatyczną chorobą wieku rozwojowego. Chorobowość i zapadalność różnią się w zależności od podatności genetycznej populacji, czynników środowiskowych oraz metod oceny. Wskaźnik zapadalności wynosi od 1,6 do 23 przypadków/100 000/rok i jest najmniejszy w Azji, a największy w krajach skandynawskich. Wskaźnik chorobowości waha się od 3,8 do nawet 167 (Belgia) i 400 (Australia) przypadków/100 000. Dostępne dane epidemiologiczne dla Polski są fragmentaryczne. Według danych z województw łódzkiego i świętokrzyskiego wskaźnik zapadalności wynosił 5–6,5/100 000/rok. Roczna chorobowość na uMIZS w Polsce w latach 2008-2021 wynosiła 0,243-0,298 na 1 000 mieszkańców.

## Rokowanie

**MIZS** Następstwem procesu zapalnego stawu/ów jest faza destrukcyjna prowadząca do zniekształceń obrysów stawów, zaburzeń ruchomości, szybko postępujących zaników mięśni, a w konsekwencji do przykurczów w stawach i do niepełnosprawności. W najmłodszej grupie wiekowej istnieje większa tendencja do uogólnienia procesu chorobowego oraz wczesnego wystąpienia powikłań w postaci zaburzeń tempa wzrastania poszczególnych kończyn (karłowatość reumatoidalna) oraz zmian rozwojowych, np. zajęcie stawów skroniowo-żuchwowych prowadzi do niedorozwoju żuchwy. Poważnym powikłaniem jest zapalenie błony naczyniowej oka (ang. uveitis) stwierdzane u około 10–20% dzieci chorujących na MIZS (najczęściej w nielicznostawowej postaci MIZS, często o tak zwanym niemyim przebiegu klinicznym). Groźnym powikłaniem, chociaż coraz rzadziej spotykanym, może być amyloidoza.

Dodatkowo, u chorych istnieje podwyższone ryzyko zgonu, z umieralnością wynoszącą 2-4%.

**Choroba Stilla** Zapalenie wielu stawów, a także dużych stawów (ramienny, biodrowy) na początku choroby wiąże się ze złym rokowaniem i skłonnością do przejścia choroby w stan przewlekły. 5 lat przeżywa 90-95% chorych. Najczęstszymi przyczynami zgonu są: zakażenie, niewydolność wątroby, amyloidoza (nawet u 20% chorych), niewydolność oddechowa, niewydolność serca, zespół rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (DIC).

[źródło: AWA Kineret 2021 OT.4231.35.2021, [termedia.pl](#)<sup>3</sup>]

Problem zdrowotny został szczegółowo opisany w rozdziale 3 APD Wnioskodawcy.

## 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

### Opinie ekspertów

W ramach prac otrzymano trzy opinie eksperckie od prof. Brygidy Kwiatkowskiej – Konsultant Krajowej w dziedzinie reumatologii, od prof. Lidii Rutkowskiej-Sak, Wiceprzewodniczącej Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych oraz od prof. Zbigniewa Żubera Prezesa elekta ZG Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego, w których oszacowano dane epidemiologiczne.

Opinie ekspertów były spójne w zakresie szacowanych populacji. Obecna liczba chorych ogółem w Polsce to 80-89 w przypadku pacjentów z AOSD oraz 350-353 w przypadku MIZS (pacjenci w wieku od 2 lat). Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce to 2,7 na 100 000 osób dorosłych dla AOSD oraz 5-10/100 000 dzieci w przypadku MIZS.

Pacjenci spełniający kryteria włączenia do leczenia kanakinumabem w ramach proponowanego programu lekowego szacowana jest na 30-35 osób dla AOSD oraz 35 osób dla MIZS. Prognozowana liczba pacjentów, u których kanakinumab byłby stosowany po objęciu refundacją to ok. 3-10 pacjentów w przypadku AOSD oraz 7-9 pacjentów z MIZS.

Szczegółowe opinie zaprezentowano w tabeli poniżej.

**Tabela 6. Liczebność populacji docelowej wg ekspertów klinicznych**

Populacja	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których kanakinumab byłby stosowany po objęciu refundacją
prof. B. Kwiatkowska Konsultant Krajowa w dziedzinie reumatologii			

<sup>3</sup> <https://www.termedia.pl/W-chorobie-Stilla-inhibitor-IL-1-r-niest-obecnie-optimalnym-lekiem.147.54216.1.0.html>



Populacja		Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których kanakinumab byłby stosowany po objęciu refundacją
Pacjenci z rozpoznaniem choroby Still'a z początkiem w wieku dorosłym (AOSD)	ogółem	89	2,7 na 100 000 osób dorosłych	
	spełniający kryteria włączenia do leczenia KAN w ramach PL	35		9 chorych w pierwszym roku refundacji
Pacjenci z MIZS od 2 roku życia	ogółem	353	5-6,5 na 100 000 dzieci	
	spełniający kryteria włączenia do leczenia KAN w ramach PL	35		25%
<b>prof. L. Rutkowska-Sak</b> <b>Wiceprzewodnicząca Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych</b>				
Pacjenci z rozpoznaniem choroby Still'a z początkiem w wieku dorosłym (AOSD)	ogółem	89	2,7 na 100 000 osób dorosłych	
	spełniający kryteria włączenia do leczenia KAN w ramach PL	35		10
Pacjenci z MIZS od 2 roku życia	ogółem	353	5-6,5 na 100 000 dzieci	
	spełniający kryteria włączenia do leczenia KAN w ramach PL	35		20-25%
<b>prof. Z. Żuber</b> <b>Prezes elekt ZG Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego</b>				
Pacjenci z rozpoznaniem choroby Still'a z początkiem w wieku dorosłym (AOSD)	ogółem	80		
	spełniający kryteria włączenia do leczenia KAN w ramach PL	30		10%
Pacjenci z rozpoznaniem MIZS od 2 roku życia	ogółem	350	6-10 na 100 000	
	spełniający kryteria włączenia do leczenia KAN w ramach PL			20%

**Dane NFZ**

Dane NFZ dotyczące liczebności pacjentów z rozpoznaniem choroby Still'a u osoby dorosłej (ICD-10: M06.1) oraz młodzieńcze zapalenie stawów o początku uogólnionym (ICD-10: M08.2) w okresie 2020 r. – 2023 r. pochodzące z bazy SWIAD przedstawiono w poniższej tabeli. Wg poniższych danych liczba pacjentów w wieku co najmniej 2 lat z rozpoznaniem M06.1 lub M08.2 leczonych w ramach PL B.33 w 2023 roku wyniosła 251 osób.

**Tabela 4. Liczba pacjentów z AOSD (ICD-10: M06.1) oraz uMIZS (ICD-10: M08.2) w latach 2020 – 2023 (źródło: baza SWIAD)**

Pacjenci (unikalne numery id)	Wiek	2020	2021	2022	2023
U których sprawozdano kod główny lub współwystępujący wg ICD-10: <b>M06.1</b> lub <b>M08.2</b>	≥ 2 lat	881	934	963	1058
	2-17 lat	298	293	308	304
	≥ 18 lat	586	645	662	757
U których sprawozdano kod główny lub współwystępujący wg ICD-10: <b>M06.1</b> lub <b>M08.2</b> oraz świadczenie w ramach <b>PL B.33*</b>	≥ 2 lat	194	208	230	251
	2-17 lat	110	106	108	111
	≥ 18 lat	90	110	129	142
U których sprawozdano kod główny lub współwystępujący wg ICD-10: <b>M06.1</b> lub <b>M08.2</b> oraz stosowanie substancji czynnej <b>anakinra**</b> w ramach <b>PL B.33*</b>	≥ 2 lat	0	0	8	34
	2-17 lat	0	0	2	9
	≥ 18 lat	0	0	6	25
U których sprawozdano kod główny lub współwystępujący wg ICD-10: <b>M06.1</b> lub <b>M08.2</b> oraz stosowanie substancji czynnej <b>tocilizumabum***</b> w ramach <b>PL B.33*</b>	≥ 2 lat	143	152	174	179
	2-17 lat	83	82	86	89
	≥ 18 lat	61	74	92	91

\* Produkt kontraktowy o kodach: 03.0001.333.02, 03.0000.333.02. Uwzględniono pacjentów, u których w bazie SWIAD sprawozdano kod główny lub współwystępujący wg ICD-10: M06.1 lub M08.2 tj. jeśli w ramach PL B.33 został sprawozdany wyłącznie inny kod np. M08, ale w bazie SWIAD u danego pacjenta pojawił się co najmniej raz jeden z ww. kodów ICD-10, to pacjent ten został uwzględniony.

\*\* Produkt jednostkowy: 5.08.09.0000117

\*\*\* Produkt jednostkowy: 5.08.09.0000072, 5.08.09.0000135

## 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), <http://www.reumatologia.ptr.net.pl/>;
- The European League Against Rheumatism (EULAR), <https://www.eular.org/>;
- EULAR Scleroderma Trials and Research Group (EUSTAR), <http://eustar.org/>;
- Pediatric Rheumatology European Society (PReS), <https://www.pres.eu/>;
- International League of Associations for Rheumatology (ILAR), [www.ilar.org/](http://www.ilar.org/);
- American College of Rheumatology (ACR), <https://rheumatology.org>

Korzystano również z wyszukiwarki Google.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dn. 19.06.2024 r. Wyszukiwanie ograniczono do wytycznych pochodzących z krajów europejskich i Stanów Zjednoczonych opublikowanych w latach 2021-2024.

Odnaleziono osiem dokumentów: ogólnoeuropejskie wytyczne EULAR PReS 2023, polskie PTR 2022 i Smolewska 2022, niemieckie AWMF 2023 i GKJR 2022, brytyjskie BSR 2023, włoskie Giacomelli 2023, amerykańskie ACR 2021.

Według najnowszych wytycznych ogólnoeuropejskich EULAR PReS 2023 Skuteczność inhibitorów IL-1 oraz IL-6 jest poparta wysokiej jakości dowodami i dlatego ich zastosowanie powinno być traktowane priorytetowo; Leczenie inhibitorem IL-1 lub IL-6 należy rozpocząć jak najwcześniej po ustaleniu rozpoznania. Wytyczne zostały na razie opublikowane jedynie w formie abstraktu konferencyjnego i nie wyodrębniają zaleceń dotyczących poszczególnych inhibitorów IL-1 (kanakinumab i anakinra) i IL-6 (tocilizumab).

Wszystkie odnalezione wytyczne zalecają stosowanie inhibitorów IL-1, w tym kanakinumabu w leczeniu układowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (uMIZS) i choroby Stilla z początkiem w wieku dorosłym (AOSD).

Zgodnie z wytycznymi EULAR PRoS 2023 uMIZS i choroba Stilla z początkiem w wieku dorosłym (AOSD) to ta sama choroba, która powinna być określana wspólnym mianem, tj. chorobą Stilla.

**Tabela 5. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej (wg rozdz. 3.7.1 APD wnioskodawcy)\***

Organizacja, rok (kraj)	Rekomendowane interwencje
<p><b>EULAR PRoS 2023 (Europa)</b></p>	<p><u>Kluczowe rekomendacje:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• uMIZS i AOSD to ta sama choroba, która powinna być określana wspólnym mianem, tj. chorobą Stilla;</li> <li>• Ostatecznym celem leczenia jest uzyskanie remisji klinicznej bez stosowania leków. Ważne jest leczenie ukierunkowane na ten cel poprzez regularną ocenę aktywności choroby i odpowiednie dostosowanie terapii;</li> <li>• MAS powinien być szybko wykryty i szybko leczony. Leczenie MAS musi obejmować wysokie dawki GKS. Ponadto w ramach wstępnej terapii należy rozważyć leczenie ANA, CYKLO i/lub inhibitorami TNF-alfa;</li> <li>• NLPZ stanowią leczenie objawowe i mogą być stosowane jako terapia pomostowa w trakcie prowadzenia diagnostyki;</li> <li>• GKS są skuteczne, jednak należy unikać ich długotrwałego ogólnoustrojowego stosowania w celu uzyskania i utrzymania celu leczenia;</li> <li>• Skuteczność inhibitorów <b>IL-1</b> oraz IL-6 jest poparta wysokiej jakości dowodami i dlatego ich zastosowanie powinno być traktowane priorytetowo;</li> <li>• Leczenie inhibitorem <b>IL-1</b> lub IL-6 należy rozpocząć jak najwcześniej po ustaleniu rozpoznania (poziom dowodów: 2b, siła rekomendacji: B, zgodność między ekspertami: 96%);</li> <li>• Utrzymanie nieaktywnej klinicznie choroby przez 3-6 miesięcy bez GKS powinno być osiągnięte przed zmniejszaniem dawki bLMPCh;</li> <li>• Nie ma wystarczających dowodów, aby zaniechać stosowania inhibitorów <b>IL-1</b> lub IL-6 u chorych z nowozdiagnozowaną chorobą Stilla i ryzykiem wystąpienia objawów płucnych, jak również u chorych, u których dochodzi o wystąpienia tych objawów (poziom dowodów: 2b, siła rekomendacji: B, zgodność między ekspertami: 96%).</li> </ul>
<p><b>PTR 2022 (Polska)</b></p>	<p><u>Zalecenia ogólne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leczenie za pomocą LMPCh nie jest zalecane w monoterapii we wczesnych stadiach choroby lub w przebiegu uMIZS z utrzymującymi się objawami układowymi. Klasyczne LMPCh są stosowane w skojarzeniu z biologicznymi LMPCh w leczeniu zapalenia stawów.</li> <li>• GKS są skuteczne w początkowej fazie leczenia uMIZS i są powszechnie stosowane w monoterapii jako terapia pulsacyjna metyloprednizolonem i.v. (10-30 mg/kg mc., maksymalnie 1,0g/wlew).</li> <li>• Obecnie zaleca się jak najwcześniejsze zastosowanie <b>inhibitorów IL-1 (w tym kanakinumabu)</b> oraz IL-6 w leczeniu MIZS, co umożliwi zmniejszenie dawki lub całkowite odstawienie GKS.</li> </ul> <p><u>Inhibitory IL-1:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anakinra i <b>kanakinumab</b> są powszechnie stosowane do hamowania aktywności IL-1. W Europie i USA dostępne są 3 leki z tej grupy: anakinra, kanakinumab i rilonacept (zatwierdzone w Europie są ANA i KAN);</li> <li>• ANA i KAN różnią się czasem działania, co wpływa na schematy ich dawkowania (ANA podawana jest w codziennych wstrzyknięciach podskórnych, podczas gdy KAN podawany jest co 4 tygodnie. Dłuższe odstępy między kolejnymi dawkami KAN, w porównaniu z ANA, mogą mieć korzystny wpływ na przestrzeganie przez chorych zaleceń (ang. <i>compliance</i>) oraz są dla chorych wygodniejsze;</li> <li>• Zalecana dawka produktu leczniczego Ilaris® u chorych z chorobą Stilla (AOSD lub uMIZS) o masie ciała 7,5-15 kg wynosi 4 mg/kg mc., powyżej 15 kg - 2 mg/kg masy ciała (maksymalnie 300 mg).</li> </ul> <p><u>Inhibitory IL-6:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tocilizumab jest skutecznym i bezpiecznym lekiem o szerokim zastosowaniu w leczeniu uMIZS. Tocilizumab jest wysoce skuteczny w zakresie uzyskania szybkiej odpowiedzi na leczenie, łagodzenia gorączki oraz objawów narządowych, a także w zakresie poprawy stanu ogólnego oraz normalizacji markerów zapalnych;</li> </ul> <p><u>uMIZS odporne na leczenie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• W przypadku utrzymującej się, wysokiej aktywności choroby odpornej na leczenie inhibitorami IL-1 i IL-6 należy podjąć próby leczenia innymi biologicznymi LMPCh, głównie inhibitorami TNF oraz terapią anty-CD20 (rytuksymab) lub wielolekowymi terapiami skojarzonymi za pomocą biologicznych LMPCh.</li> </ul> <p>Niedawne zatwierdzenie przez FDA tofacytynibu w leczeniu uMIZS stanowi obiecującą nową opcję terapeutyczną.</p>
<p><b>Smolewska 2022 (Polska)</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Przy wyborze opcji leczenia kluczowe znaczenie dla uzyskania optymalnego efektu mają: obraz kliniczny choroby, dominacja objawów ogólnoustrojowych lub zmian stawowych, nasilenie stanu zapalnego oraz zagrożenie powikłaniem MAS;</li> <li>• Biorąc pod uwagę postulowane okno możliwości terapeutycznych, preferowane jest wczesne, celowane leczenie;</li> </ul> <p><u>Glikokortykosteroidy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• GKS są skuteczne i powszechnie stosowane w monoterapii w leczeniu początkowym uMIZS. Podawane w postaci pulsów steroidowych metyloprednizolonu (dawkowanie 10–30 mg/kg mc.).</li> </ul>

Organizacja, rok (kraj)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Aktualnie zalecane jest wczesne zastosowanie blokerów IL-1 lub IL-6 w celu zmniejszenia dawek lub całkowitego odstawienia GKS.</li> </ul> <p><i>Biologiczne LMPCh:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Anakinra (rekombinowany antagonistą IL-1R) i kanakinumab (całkowicie ludzkie przeciwciała monoklonalne klasy IgG1 skierowane przeciwko IL-1) są powszechnie stosowane do hamowania IL-1 w uMIZS.</li> <li>Kanakinumab i anakinra różnią się długością czasu działania, wpływając schemat dawkowania. W przypadku anakinry są to co dzienne iniekcje podskórne w dawce 1 mg/kg masy ciała, w przypadku kanakinumabu obowiązuje podawanie dawki 4 mg/kg masy ciała podskórnie co 4 tygodnie (okres półtrwania 21–28 dni).</li> <li>Anakinra jest preferowana jako leczenie początkowe lub stosowane na wczesnym etapie choroby.</li> <li>Aktualnie w Polsce tocilizumab jest powszechnie stosowany w terapii uMIZS, gdyż nie ma innej dostępnej opcji leczenia biologicznego w tym wskazaniu.</li> </ul> <p><i>Inne opcje leczenia</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>W przypadku braku skuteczności GKS, IL-1 i IL-6 można podjąć próby leczenia innymi bLMPCh, głównie inhibitorami TNF-alfa i lekami anty-CD20 (rytuksymab) lub wielolekowymi kombinacjami bLMPCh,</li> <li>Opcją jest również tofacytynib w wielostawowej postaci MIZS.</li> <li>W uMIZS z dominującymi objawami stawowymi, w zależności od liczby zajętych stawów, zaleca się leki jak w postaci wielo- lub skąpostawowej MIZS, to znaczy NLPZ (u dzieci z niską aktywnością choroby) oraz GKS dostawowo i metotreksat.</li> </ul>
AWMF 2023 (Niemcy)	<p><u>Zalecenia postępowania w czynnej postaci choroby Still'a z początkiem w wieku dorosłym (AOSD)</u></p> <p><u>Najważniejsze rekomendacje dotyczące leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>NLPZ oraz ewentualnie inne leki przeciwbólowe i przeciwgorączkowe mogą być stosowane u chorych tymczasowo, w celu łagodzenia objawów takich jak ból i gorączka [poziom dowodów: 4, stopień rekomendacji: 0, konsensus: 100%];</li> <li>Ogólnoustrojowe GKS zalecane są jako część wstępnej terapii AOSD o ostrym początku [poziom dowodów: 2b, stopień rekomendacji: B, konsensus: 100%];</li> <li>Należy rozważyć zastosowanie leków „oszczędzających” GKS (ang. <i>glucocorticoid-sparing agents</i>) i/lub alternatywnych terapii farmakologicznych, aby ograniczyć działania niepożądane wynikające z leczenia GKS [poziom dowodów:4, stopień rekomendacji: B, konsensus: 100%];</li> <li>Należy rozważyć terapię za pomocą tocilizumabu [poziom dowodów: 1b], anakinry [poziom dowodów: 2a], <b>kanakinumabu</b> [poziom dowodów: 2b], metotreksatu [poziom dowodów: 2b] lub inhibitorów kalcyneuryny, zwłaszcza cyklosporyny [poziom dowodów: 2b] z uwagi na ich potencjał w zakresie „oszczędzającego” wpływu na GKS [poziom dowodów: 1b-2b, stopień rekomendacji: A, konsensus: 100%];</li> <li>Zaleca się stosowanie <b>inhibitorów IL-1</b> i/lub IL-6 w przypadku niewystarczającej odpowiedzi na GKS i konwencjonalne terapie takie jak MTX i/lub cyklosporyna [poziom dowodów: 2b, stopień rekomendacji: B, konsensus: 100%];</li> <li>Jako leczenie 1. linii (przed rozpoczęciem leczenia konwencjonalnego) można zastosować anakinrę [poziom dowodów: 2b] lub <b>kanakinumab</b> [poziom dowodów: 5] [poziom dowodów: 2b/5, stopień rekomendacji: 0, konsensus: 100%].</li> </ul>
GKJR 2022 (Niemcy)	<p><u>Zalecenia dotyczące terapii farmakologicznej MIZS:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Sugeruje się leczenie za pomocą NLPZ we wszystkich podtypach MIZS w celu złagodzenia objawów aktywnego zapalenia stawów jako terapii początkowej lub wspomagającej [siła konsensusu: 83%];</li> <li>Sugeruje się stosowanie dostawowych iniekcji krystaloidów steroidowych (acetamid triamcynolonu) w leczeniu aktywnego zapalenia stawów w MIZS [siła konsensusu: 100%];</li> <li>Sugeruje się stosowanie steroidów ogólnoustrojowych w leczeniu MIZS o początku uogólnionym i początku nieuogólnionym, gdy aktywność choroby jest wysoka. Nie zaleca się długotrwałego stosowania steroidów ze względu na działania niepożądane oraz dostępność innych form terapii [siła konsensusu: 100%];</li> <li>Zaleca się stosowanie MTX w przypadku niewystarczającej odpowiedzi na NLPZ, częściej konieczności stosowania steroidów lub w MIZS o początku wielostawowym [siła konsensusu: 96%]. Stosowanie MTX można rozważyć w leczeniu uMIZS [siła konsensusu: 96%]. Nie zaleca się stosowania MTX w izolowanym zapaleniu stawów osiowych z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniętych [siła konsensusu: 80%];</li> <li>Sulfasalazyna może być stosowana w leczeniu obwodowego zapalenia stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniętych [siła konsensusu: 100%];</li> <li>Sugeruje się leczenie za pomocą inhibitorów TNF-<math>\alpha</math> w przypadku niewystarczającej odpowiedzi lub nietolerancji na terapię klasycznymi LMPCh (np. MTX) w MIZS o początku innym niż uogólniony. Inhibitory TNF-<math>\alpha</math> mogą być również stosowane w MIZS o początku uogólnionym. Sugeruje się aby wybór inhibitora TNF-<math>\alpha</math> uwzględniał obecność objawów pozastawowych [siła konsensusu: 100%];</li> <li>Abatacept może być stosowany u chorych z MIZS o początku wielostawowym w przypadku niepowodzenia leczenia za pomocą LMPCh [siła konsensusu: 87%];</li> <li>Sugeruje się leczenie za pomocą tocilizumabu w monoterapii lub w skojarzeniu z MTX u chorych z MIZS o początku wielostawowym i z opornością na MTX. Może to stanowić alternatywę dla leczenia inhibitorami TNF lub leczenie drugiej linii po niewystarczającej odpowiedzi na inhibitory TNF [siła konsensusu: 82%];</li> <li>Zaleca się leczenie za pomocą anakinry, <b>kanakinumabu</b>, steroidów lub tocilizumabu w aktywnym uMIZS oraz unikanie długotrwałej terapii steroidami [siła konsensusu: 100%].</li> </ul>

Organizacja, rok (kraj)	Rekomendowane interwencje
<p><b>BSR 2023 (Wielka Brytania)</b></p>	<p><u>Zalecenia postępowania w czynnej postaci choroby Still'a z początkiem w wieku dorosłym (AOSD) – rekomendacje oparte na dowodach naukowych i konsensusie ekspertów</u></p> <p><u>Najważniejsze zalecenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wysokie dawki GKS wykazują skuteczność w leczeniu AOSD, jednak ze względu na działania niepożądane, celem terapii AOSD powinno być ograniczenie częstości i czasu jej trwania za pomocą GKS [poziom dowodów: 2B, stopień rekomendacji: B, konsensus: 100%];</li> <li>• <b>Inhibitory IL-1</b> wykazują skuteczność na wczesnym etapie leczenia AOSD, w tym u chorych nieleczonych wcześniej GKS [poziom dowodów: 2B, stopień rekomendacji: B, konsensus: 88%];</li> <li>• W przypadku zagrażających życiu objawów AOSD, leczenie za pomocą GKS skojarzone z lekami biologicznymi lub monoterapię GKS należy rozpocząć najszybciej jak to możliwe [poziom dowodów: 2B, stopień rekomendacji: C, konsensus: 88%];</li> <li>• W przypadku gdy wystąpienie sepsy spowodowanej zakażeniem bakteryjnym jest mało prawdopodobne, a życie chorego jest zagrożone z powodu szybko postępującej AOSD, leczenie należy rozpocząć od zastosowania krótko działających <b>inhibitorów IL-1</b> (również w sytuacji, gdy nie są dostępne jeszcze wszystkie wyniki badań) [poziom dowodów: 1B, stopień rekomendacji: B, konsensus: 100%];</li> <li>• W sytuacji rozpoczęcia leczenia krótko działającym <b>inhibitorem IL-1</b> proces diagnostyczny AOSD jest zaburzony w mniejszym stopniu niż w przypadku rozpoczęcia leczenia za pomocą GKS (poza możliwym zmniejszeniem stężenia cytokin w surowicy [poziom dowodów: 4, stopień rekomendacji: D, konsensus: 100%];</li> <li>• Zastosowanie inhibitorów IL-6 możliwe jest w przypadku odpornej (ang. <i>glucocorticoid-resistant</i>) lub zależnej (ang. <i>glucocorticoid-dependent</i>) AOSD [poziom dowodów: 2B, stopień rekomendacji: C, konsensus: 100%];</li> <li>• Zaleca się zastosowanie inhibitorów <b>IL-1</b> lub IL-6 zamiast inhibitorów TNF, jednak leczenie za pomocą inhibitorów TNF może być korzystne w grupie chorych z utrzymującym się zapaleniem stawów (bez objawów układowych) [poziom dowodów: 5, stopień rekomendacji: D, konsensus: 100%];</li> <li>• Dołączenie do leczenia MTX może być korzystne w leczeniu zapalenia stawów w przebiegu AOSD, jednak istnieje niewiele dowodów dotyczących skuteczności MTX w AOSD z objawami układowymi [poziom dowodów: 4, stopień rekomendacji: C, konsensus: 94%].</li> </ul> <p><u>Pozostałe zalecenia:</u></p> <p><i>dotyczące podobieństwa między AOSD i MIZS:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Objawy oraz obraz kliniczny MIZS oraz AOSD są zbliżone, dzięki czemu mogą być one klasyfikowane jako przejaw tej samej jednostki chorobowej [poziom dowodów: 3B, stopień rekomendacji: C, konsensus: 100%];</li> <li>• Wczesne zastosowanie leków biologicznych może poprawić wyniki leczenia dorosłych z AOSD [poziom dowodów: 5, stopień rekomendacji: D, konsensus: 100%];</li> </ul> <p><i>dotyczące leczenia za pomocą LMPCh:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leczenie krótko działającymi <b>inhibitorami IL-1</b>, w przypadku niepewności co do rozpoznania AOSD, może ułatwić właściwe rozpoznanie [poziom dowodów: 5, stopień rekomendacji: D, konsensus: 88%];</li> <li>• W przypadku leczenia <b>inhibitorem IL-1</b> w celu rozpoznania (w przypadku wątpliwości co do diagnozy), należy wybrać IL-1 krótko działający [poziom dowodów: 5, stopień rekomendacji: D, konsensus: 100%];</li> <li>• W przypadku szybko postępującej AOSD jako leczenie początkowe może rozważyć monoterapię za pomocą <b>inhibitora IL-1</b> (bez GKS). Jeśli w czasie 2 dni nie nastąpi poprawa kliniczna, dawkę inhibitora IL-1 można zwiększyć dwukrotnie lub dołączyć GKS [poziom dowodów: 5, stopień rekomendacji: D, konsensus: 82%];</li> <li>• Brak jest dowodów klinicznych na różnice w skuteczności poszczególnych <b>inhibitorów IL-1</b> w leczeniu AOSD [poziom dowodów: 5, stopień rekomendacji: D, konsensus: 88%];</li> <li>• W przypadku zagrażającej życiu lub szybko postępującej AOSD oraz preferencji leczenia krótko działającymi inhibitorami IL-1, należy rozpocząć leczenie anakinrą i.v. w dawce 200-400 mg na dobę (dawka <i>off-label</i>) w skojarzeniu z GKS [poziom dowodów: 5, stopień rekomendacji: D, konsensus: 100%].</li> </ul> <p><i>dotyczące leczenia za pomocą GKS i MTX:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• W przypadku niewystarczającej kontroli choroby za pomocą NLPZ, do leczenia można dołączyć GKS z/bez MTX, przy czym należy unikać długotrwałego stosowania dużych dawek GKS [poziom dowodów: 4, stopień rekomendacji: C, konsensus: 82%];</li> </ul> <p>W przypadku wystąpienia niepokojących objawów AOSD, preferowana jest terapia pulsacyjna metyloprednizolonem i.v. zamiast długotrwałego stosowania wysokich dawek leków doustnych [poziom dowodów: 4, stopień rekomendacji: D, konsensus: 94%].</p>
<p><b>Giacomelli 2023 (Włochy)</b></p>	<p><u>Konsensus ekspertów dotyczący leczenia czynnej postaci choroby Still'a z początkiem w wieku dorosłym (AOSD) mającego na celu osiągnięcie wczesnej i długotrwałej odpowiedzi</u></p> <p><u>Najważniejsze zalecenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• U chorych z AOSD z dominującym zapaleniem stawów na początku leczenia, u których nie udało się uzyskać kontroli choroby stosując jedynie GKS, można rozważyć dodatkową terapię MTX (jako alternatywę dla GKS) w celu zwiększenia odsetka odpowiedzi na leczenie i uzyskania efektu w zakresie „oszczędzającego” wpływu na GKS [mediana wyniku konsensusu: 8];</li> <li>• U chorych z objawami ogólnoustrojowymi na początku leczenia, w celu uzyskania odpowiedzi klinicznej, nie należy stosować cyklosporyny, zarówno w skojarzeniu z GKS jak i w monoterapii [mediana wyniku konsensusu: 7];</li> <li>• Na początkowym etapie leczenia, uzyskanie remisji klinicznej możliwe jest za pomocą wysokich dawek GKS - leczenie niskimi dawkami GKS (<math>\leq 7,5</math> mg) nie jest zalecane [mediana wyniku konsensusu: 7];</li> </ul>

Organizacja, rok (kraj)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>W przypadku niezadowolającej odpowiedzi klinicznej u chorych ze złymi czynnikami prognostycznymi na początku leczenia należy rozważyć alternatywę dla monoterapii GKS tj. wcześniejsze zastosowanie inhibitorów <b>IL-1</b> w skojarzeniu z GKS w celu zwiększenia odsetka odpowiedzi na leczenie i uzyskania efektu w zakresie „oszczędzającego” wpływu na GKS [mediana wyniku konsensusu: 9];</li> <li>W przypadku chorych z dominującym zajęciem stawów z nietolerancją lub brakiem odpowiedzi na leczenie inhibitorami <b>IL-1</b>, można rozważyć zastosowanie inhibitora IL-6 jako alternatywne leczenie w celu uzyskania zwiększonej odpowiedzi lub tolerancji na leczenie [mediana wyniku konsensusu: 8];</li> <li>U chorych, u których nie uzyskano zadowolającej odpowiedzi na leczenie inhibitorami IL-1 można rozważyć zmianę leczenia na inhibitor IL-6. W przypadku chorych z dominującym zajęciem stawów kolejnym wyborem mogą być inhibitory-TNF [mediana wyniku konsensusu: 7];</li> <li>U chorych z trwałą remisją kliniczną i laboratoryjną leczonych za pomocą inhibitorów <b>IL-1</b> można rozważyć stopniowe zmniejszanie dawki/ odstawienie leku w celu utrzymania odpowiedzi/ poprawy tolerancji na leczenie [mediana wyniku konsensusu: 8].</li> </ul>
ACR 2021 (USA)	<p><u>Chorzy na uMIZS bez MAS</u></p> <p><i>Biologiczne LMPCh:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Biologiczne LMPCh (<b>inhibitory IL-1: anakinra, kanakinumab</b> oraz IL-6: tocilizumab) są warunkowo zalecane jako początkowa monoterapia uMIZS bez MAS. Według wytycznych nie ma leku preferowanego spośród inhibitorów IL-1 oraz IL-6. [poziom dowodów: bardzo niski, siła rekomendacji: warunkowa]. Leki te są wysoce skuteczne oraz dobrze tolerowane w leczeniu uMIZS. Ich zastosowanie pozwoliło na znaczne ograniczenie stosowania GKS.</li> <li><b>Inhibitory IL-1</b> oraz IL-6 są wysoce zalecane zamiast terapii za pomocą klasycznych LMPCh (zarówno w przypadku monoterapii jak i leczenia skojarzonego) w przypadku niewystarczającej odpowiedzi lub nietolerancji na NLPZ i/lub GKS [poziom dowodów: bardzo niski, siła rekomendacji: silna].</li> </ul> <p><i>Niesteroidowe leki przeciwzapalne:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>NLPZ są warunkowo zalecane jako początkowa monoterapia uMIZS bez MAS [poziom dowodów: bardzo niski, siła rekomendacji: warunkowa].</li> </ul> <p><i>Glikokortykosteroidy:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Nie zaleca się stosowania doustnych GKS jako początkowej monoterapii uMIZS bez MAS [poziom dowodów: bardzo niski, siła rekomendacji: warunkowa].</li> </ul> <p>W większości przypadków doustne GKS nie powinny być stosowane jako początkowa monoterapia u chorych z uMIZS bez MAS. Gdy są stosowane, leczenie za pomocą GKS powinno być ograniczone do najniższej skutecznej dawki w możliwie najkrótszym czasie. Zalecenie to ma charakter warunkowy, gdyż biologiczne LMPCh nie zawsze są dostępne, a GKS mogą być skuteczne w kontroli objawów układowych i stawowych do czasu rozpoczęcia leczenia inhibitorami IL-1 lub IL-6.</p> <p><i>Konwencjonalne LMPCh:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Nie rekomenduje się stosowania konwencjonalnych syntetycznych LMPCh jako początkowej monoterapii w uMIZS bez MAS [poziom dowodów: bardzo niski, siła rekomendacji: warunkowa].</li> </ul> <p><i>Biologiczne i konwencjonalne LMPCh:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Biologiczne lub konwencjonalne syntetyczne LMPCh są wysoce zalecane zamiast długotrwałego stosowania GKS w przypadku resztkowego zapalenia stawów (ang. <i>residua arthritis</i>) i niepełnej odpowiedzi na inhibitory IL-1 i/lub IL-6. Według wytycznych nie ma leku preferowanego spośród biologicznych i konwencjonalnych LMPCh [poziom dowodów: bardzo niski, siła rekomendacji: silna].</li> </ul> <p><u>Chorzy na uMIZS z MAS</u></p> <p><i>Biologiczne LMPCh:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Inhibitory IL-1</b> oraz IL-6 są warunkowo zalecane zamiast inhibitorów kalcyneuryny w monoterapii w celu osiągnięcia nieaktywnej choroby i ustąpienia MAS. Według wytycznych nie ma leku preferowanego spośród inhibitorów IL-1 oraz IL-6. [poziom dowodów: bardzo niski, siła rekomendacji: warunkowa].</li> </ul> <p><i>Glikokortykosteroidy:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>GKS są warunkowo zalecane jako część początkowego leczenia uMIZS z MAS. Według wytycznych nie ma leku preferowanego spośród GKS [poziom dowodów: bardzo niski, siła rekomendacji: warunkowa].</li> </ul> <p>Leczenie za pomocą GKS może być konieczne u chorych z ciężkim przebiegiem uMIZS z MAS, ze względu na szybki początek działania leków z tej grupy. Chociaż leczenie wysokimi dawkami GKS może być konieczne w celu kontroli choroby, późniejsza terapia glikokortykoidami powinna zostać ograniczona do najniższej skutecznej dawki przez możliwie najkrótszy czas. Długotrwała terapia GKS u dzieci nie jest właściwa ze względu na ich wpływ na układ kostny oraz rozwój.</p> <p><i>Biologiczne i konwencjonalne LMPCh:</i></p> <p>Rekomenduje się stosowanie biologicznych lub konwencjonalnych syntetycznych LMPCh zamiast długotrwałego leczenia za pomocą GKS w przypadku resztkowego zapalenia stawów i niepełnej odpowiedzi na inhibitory IL-1 i/lub IL-6. Według wytycznych nie ma leku preferowanego spośród biologicznych i konwencjonalnych LMPCh [poziom dowodów: bardzo niski, siła rekomendacji: silna].</p>

ACR - American College of Rheumatology; AWMF – Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (Association of the Scientific Medical Societies in Germany); BSR – British Society for Rheumatology; EULAR PRoS - European League Against Rheumatism / Paediatric Rheumatology European Society; GKJR - Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie (German Society of Pediatric and Juvenile Rheumatic Diseases); PTR – Polskie Towarzystwo Reumatologiczne;

\* Opis poziomu dowodów naukowych i siły zaleceń w poszczególnych wytycznych przedstawiono w rozdz. 3.7.1 APD wnioskodawcy.

### 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

W procesie przygotowywania raportu wykorzystano trzy opinie od ekspertów klinicznych dotyczące ocenianej interwencji, które przedstawiono w tabeli poniżej. Opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

**Tabela 6. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych**

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Brygida Kwiatkowska Konsultant Krajowy w dziedzinie reumatologii Przewodnicząca Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych	Prof. dr hab. n. med. Lidia Rutkowska-Sak Wiceprzewodnicząca Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych	Prof. nadzw. dr hab. n. med. Zbigniew Żuber Prezes-Elekt Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego
<b>Aktualnie stosowane technologie medyczne – odsetek pacjentów</b>	Tocilizumab (odsetek pacjentów stosujących aktualnie: 45%, w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii: 45%); Anakinra (odsetek pacjentów stosujących aktualnie: 37%, w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii: 27%); GKS (odsetek pacjentów stosujących aktualnie: 100%, w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii: 100%)	Tocilizumab (odsetek pacjentów stosujących aktualnie: 45%, w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii: 45%); Anakinra (odsetek pacjentów stosujących aktualnie: 37%, w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii: 27%); GKS (odsetek pacjentów stosujących aktualnie: 100%, w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii: 100%)	Tocilizumab (odsetek pacjentów stosujących aktualnie: 45%, w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii: 45%); Anakinra (odsetek pacjentów stosujących aktualnie: 37%, w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii: 27%); GKS (odsetek pacjentów stosujących aktualnie: 100%, w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii: 100%)
<b>Istotne klinicznie punkty końcowe</b>	<i>Normalizacja badań laboratoryjnych i wycofanie się objawów klinicznych</i>	<i>Remisja objawów klinicznych i normalizacja badań laboratoryjnych</i>	<i>Ustąpienie objawów klinicznych, normalizacja parametrów biochemicznych i WSZ</i>
<b>Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia</b>	<i>Zgodnie z najnowszymi rekomendacjami w postaci układowej bez objawów stawowych powinno się stosować inhibitory IL-1 jako leki 1-go rzutu. Aktualnie refundowany jest tylko jeden lek z tej grupy co w przypadku objawów niepożądanych lub braku skuteczności nie daje możliwości skutecznego leczenia tej choroby, co przekłada się na rozwój zespołu aktywacji makrofagów, co stanowi stan bezpośrednio zagrażając życiu pacjentów.</i>	<i>Rekomendacje leczenia układowej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów/choroby Still'a bez objawów stawowych zalecają w pierwszej linii leczenia stosowanie inhibitorów IL-1. Aktualnie refundowany jest tylko jeden lek z tej grupy. W przypadku nietolerancji lub nieskuteczności tego leku nie ma innej opcji leczenia o udowodnionej skuteczności. Niewłaściwe leczenie choroby może doprowadzić do rozwinięcia się amyloidozy lub bezpośrednio zagrażającemu życiu zespołowi aktywacji makrofagów.</i>	<i>Wg zaleceń EULAR/ACR<sup>4</sup>, leczeniem pierwszego rzutu w ch. Still'a (u dorosłych i u dzieci) są GKS, w przypadku braku efektu, zalecane jest stosowanie inhibitorów IL-1 (IL-1i), mamy do dyspozycji IL-1i (Anakinra) – lek podawany s.c. 1x dz., brak alternatywnego leku w przypadku nieskuteczności lub działań niepożądanych. Długotrwałe podawanie GKS, zwłaszcza u dzieci wywołuje szereg nieodwracalnych działań niepożądanych, cukrzycę, otyłość, Z. Cushinga, osteoporozę posterydową. Brak przyczynowego leczenia zwiększa wielokrotnie ryzyko wystąpienia zespołu aktywacji makrofagów (MAS), choroba Still'a jest chorobą potencjalnie zagrażającą życiu pacjenta, zespół MAS to ryzyko pomnaża wielokrotnie.</i>

<sup>4</sup> wytyczne EULAR/PreS 2023 przedstawione na kongresie ACR (<https://acrabstracts.org/abstract/eular-pres-recommendations-for-the-diagnosis-and-management-of-systemic-juvenile-idiopathic-arthritis-sjia-and-adult-onset-stills-disease-aosd/>) – przyp. Analityka Agencji

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Brygida Kwiatkowska Konsultant Krajowy w dziedzinie reumatologii Przewodnicząca Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych	Prof. dr hab. n. med. Lidia Rutkowska-Sak Wiceprzewodnicząca Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych	Prof. nadzw. dr hab. n. med. Zbigniew Żuber Prezes-Elekt Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego
<b>Rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogące poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu</b>	<i>Wczesne wykrywanie i dostępność do wszystkich zarejestrowanych w UE form leczenia.</i>	<i>Refundacja wszystkich leków zarejestrowanych w Unii Europejskiej w tych wskazaniach. Szybszy dostęp do wczesnej diagnostyki.</i>	<i>Konieczne jest dostosowanie leczenia Ch. Stilla w Polsce do standardów międzynarodowych, zgodnie z rekomendacjami EULAR/ACR 2023 oraz EULA 2024. Uniknięcie ryzyka powikłań posterydowych, ale także redukcja zagrożenia wystąpienia ciężkiego powikłania ch. Stilla, czyli zespołu aktywacji makrofagów (MAS) – tutaj jest bezpośrednie zagrożenie życia pacjenta, śmiertelność w zespole MAS sięga do 30-40% zachorowań.</i>
<b>Możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z refundacją produktu Ilaris w omawianym wskazaniu</b>	<i>Nie widzę żadnych możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania.</i>	<i>Nie widzę żadnych możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania.</i>	<i>Aktualnie nie widzę tego typu zagrożeń.</i>
<b>Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii</b>	<i>Wszyscy chorzy z objawami układowymi, u których jest nietolerancja, przeciwwskazania lub brak skuteczności stosowania GKS</i>	<i>U wszystkich pacjentów stosowanie bardzo dużych niekiedy i przewlekle dawek glikokortykosteroidów jest przeciwwskazane, a często nieskuteczne. Anakinra nie zawsze jest skuteczna.</i>	<i>Szczególnie dotyczy to dzieci i młodzieży, ze względu na bardzo wysokie ryzyko szeregu powikłań po stosowaniu bardzo dużych dawek GKS w ch. Stilla, najbardziej wpływających na wzrastanie i zaburzenia endokrynologiczne.  Stosowane są megadawki GKS w tzw. pulsach (10-30 mg/kg/dobę) w ostrym stanie oraz dawki podtrzymujące od 0,5 mg/kg do 2 mg/kg/mc u dzieci, leczenie GKS trwa wielokrotnie przez wiele miesięcy a nawet lat.</i>
<b>Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii</b>	<i>Nie ma</i>	<i>Takich grup pacjentów nie ma. Mogą być tylko przypadki indywidualnej nietolerancji, jak w przypadku każdego leku.</i>	<i>Nie ma takich zagrożeń.</i>
<b>Potencjalne problemy związane ze stosowaniem ocenianej technologii</b>	<i>Nie dostrzegam żadnych problemów.</i>	<i>Takich problemów nie widzę.</i>	<i>Aktualnie nie widzę takiego problemu.</i>
<b>Inne uwagi</b>	<i>Brak</i>	<i>brak</i>	<i>brak</i>



### 3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 17.06.2024 r.<sup>5</sup> w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 43), obecnie w ramach programu lekowego B.33 „Leczenie aktywnej postaci reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)” finansowane ze środków publicznych w Polsce są:

- adalimumab;
- certolizumab pegol;
- sekukinumab;
- etanercept;
- golimumab;
- infliksymab;
- tocilizumab;
- rytuksymab;
- baricytynib;
- tofacytynib;
- upadacytynib;
- filgotynib;
- anakinra.

U pacjentów z rozpoznaniem choroby Still'a u dorosłych (AOSD) lub młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym stosowane są:

- anakinra (Kineret, roztwór do wstrzykiwań);
- tocilizumab (RoActemra, roztwór do wstrzykiwań, RoActemra, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, Tyenne, roztwór do wstrzykiwań, Tyenne, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji).

<sup>5</sup> <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-17-czerwca-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-lipca-2024-r>

### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 7. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<ul style="list-style-type: none"> <li>• anakinra (ANA);</li> <li>• tocilizumab (TOC);</li> <li>• BSC (GKS)</li> </ul>	<p><i>Standardowe leczenie choroby Stilli (uMIZS oraz AOSD) rozpoczyna się od stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), glikokortykosteroidów (GKS) lub leków modyfikujących przebieg choroby (LMPCh; głównym lekiem jest metotreksat). Powyższe leki mogą być stosowane w monoterapii lub w skojarzeniu. <b>Wytyczne zalecają również terapię biologiczną u chorych z wysoką aktywnością choroby, która utrzymuje się pomimo wcześniejszego stosowania leków konwencjonalnych. Leczenie biologiczne obejmuje inhibitory IL-1 (kanakinumab, anakinra) oraz inhibitory IL-6 (tocilizumab).</b></i></p> <p><i>Leki stosowane w leczeniu czynnej postaci choroby Stilli, w tym choroby Stilli z początkiem w wieku dorosłym (AOSD) i układowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (uMIZS) u chorych wcześniej leczonych niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) i kortykosteroidami o działaniu układowym są głównie finansowane w Polsce w ramach Programu Lekowego B.33. W ramach programu lekowego finansowany jest szereg terapii, w tym inhibitory TNF-alfa, inhibitory JAK oraz rytuksymab. Z kolei w ramach wykazu A finansowane są konwencjonalne LMPCh, GKS oraz NLPZ.</i></p> <p><i>Zapisy programu lekowego, w ramach którego proponowane jest wprowadzenie analizowanej interwencji przewidują, że kanakinumab może być zastosowany u chorych z chorobą Stilli (uMIZS oraz AOSD) po wyczerpaniu wszystkich możliwych terapii. W związku z powyższym komparatorem dla kanakinumabu będzie również leczenie objawowe rozumiane jako najlepsze leczenie wspomagającego (BSC). Zgodnie z wytycznymi terapię należy rozpocząć od GKS i możliwie szybko (po 2-4 tygodniach) należy włączyć leczenie IL-1 lub IL-6. Wytyczne wskazują jednoznacznie, że początkowy etap leczenia ogółem obejmuje zastosowanie GKS, KAN, ANA i TOC. Po uzyskaniu redukcji aktywności choroby u części chorych możliwe jest stopniowe odstawienie GKS, jednak zgodnie ze Smolewska 2022 u części chorych takie leczenie stosowane jest przewlekłe, nawet przez wiele lat. Tym samym należy uznać, że GKS stanowią podstawową terapię stosowaną w leczeniu chorych stanowiących populację docelową. Z kolei eksperci kliniczni, ankietowani przez Agencję w 2021 roku, wskazywali, że w podgrupie chorych z uMIZS lub AOSD, u których wyczerpano możliwość zastosowania aktywnego leczenia, dostępnego w ramach programu B.33. aktualnie stosuje się GKS (według wytycznych klinicznych i zapisów ocenianego programu lekowego jest to leczenie stosowane głównie na początkowym etapie, na które chorzy z ww. podgrup nie odpowiedzieli, dlatego można uznać, że terapia ta będzie odpowiadała braku aktywnego leczenia) [AWA Kineret®]. Istotne jest, iż w programie B.33. od 2021 roku nie zaszły zmiany mogące mieć wpływ na sformułowanie odmiennego wniosku obecnie.</i></p>	<p>Zdaniem analityków Agencji wybór komparatorów przez wnioskodawcę należy uznać za zasadny.</p>

## 4. Ocena analizy klinicznej

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

### 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej dla leku Ilaris (kanakinumab) stosowanego w leczeniu czynnej postaci choroby Still'a jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną.

Tabela 8. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia*	Uwagi oceniającego
Populacja	Czynna postać choroby Still'a, w tym: <ul style="list-style-type: none"> <li>choroba Still'a z początkiem w wieku dorosłym (AOSD) oraz</li> <li>układowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenia stawów (uMIZS)</li> </ul> u chorych w wieku 2 lat i starszych, u których nie uzyskano wystarczającej odpowiedzi na wcześniejsze leczenie NLPZ i kortykosteroidami o działaniu układowym. Charakterystyka populacji docelowej została szczegółowo doprecyzowana zapisami wnioskowanego Programu lekowego.	-
Interwencja	Produkt leczniczy Ilaris (kanakinumab) Zalecana dawka kanakinumabu u chorych z chorobą Still'a i masą ciała $\geq 7,5$ kg wynosi 4 mg/kg mc. (maksymalnie 300 mg), podawana co 4 tygodnie we wstrzyknięciu podskórnym. Kontynuacja leczenia kanakinumabem u chorych bez poprawy klinicznej powinna zostać ponownie rozważona przez lekarza prowadzącego. Komentarz wnioskodawcy: Włączane będą badania dla kanakinumabu stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem (zgodnie z ChPL Ilaris®). Jako, że wnioskowany program lekowy w przypadku wystąpienia przeciwwskazań do stosowania metotreksatu wskazuje, że należy rozważyć podawanie kanakinumabu z lekami takimi jak sulfasalazyna, cyklosporyna, chlorochina/hydroksychlorochina czy azatiopryna, przyjęto założenie, że takie badania również będą włączane do analizy.**	W ramach ocenianego programu lekowego możliwe jest stosowanie kanakinumabu w innym skojarzeniu niż z metotreksatem, natomiast jest to niezgodne z ChPL Ilaris (patrz rozdz. 3.1.2.2)
Komparatory	Anakinra Dawkowanie zgodne z ChPL Kineret Tocilizumab Dawkowanie zgodne z ChPL RoActemra BSC (GKS) *** Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy	-
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji: <ul style="list-style-type: none"> <li>odpowiedź na leczenie (kryteria ACR),</li> <li>choroba nieaktywna klinicznie (ang. clinically inactive disease, CID),</li> <li>minimalna aktywność choroby (ang. Minimal Disease Activity, MDA),</li> <li>liczba stawów zajętych chorobą oraz z ograniczoną ruchomością, występowanie objawów układowych/systemowych,</li> <li>jakość życia</li> <li>bezpieczeństwo.</li> </ul>	-
Typ badań	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z metaanalizami lub bez metaanaliz). Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa). Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa). Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji). Komentarz: W przypadku badań obserwacyjnych, w których przedstawiono wyniki dla interwencji badanej, ale nie przedstawiono wyników dla komparatorów, włączano jedynie badania, w których okres obserwacji wynosił co najmniej 12 mies. Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie. Analizy zbiorcze Komentarz wnioskodawcy: Do raportu włączano analizy zbiorcze, jeśli zawierały dane z badań rejestracyjnych dla KAN ze względu na wiek.	-
Inne kryteria	Publikacje pełnotekstowe. Publikacje w językach: polskim i angielskim.	-

\* Kryteria wykluczenia: niezgodność z założonymi kryteriami włączenia.

\*\* Komentarz wnioskodawcy: zgodnie z ChPL Ilaris® kanakinumab może być stosowany wyłącznie w monoterapii lub w skojarzeniu z MTX i w obowiązującym obecnie programie B.33 wskazano, że: „W przypadku wystąpienia przeciwwskazań do stosowania metotreksatu adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, tocilizumab, baricycynib, tofacycynib, upadacycynib, filgotynib i anakinra mogą być stosowane w monoterapii zgodnie z ChPL z uwzględnieniem rekomendacji EULAR/ACR”. Na etapie uzgodnień treści programu lekowego w MZ wskazano, że w przypadku m.in. kanakinumabu, ale również leków wskazanych powyżej, w przypadku przeciwwskazań do stosowania MTX należy rozważyć zastosowanie ich w skojarzeniu z innym lekiem, tj. sulfasalazyną, cyklosporyną, chlorochiną/hydroksychlorochiną czy azatiopryną

\*\*\* Szczegółowy wykaz stosowanych GKS wraz z dawkowaniem przedstawiono w rozdz. 5 APD wnioskodawcy

#### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

Wnioskodawca przeprowadził przegląd badań w następujących medycznych bazach danych: Medline (via PubMed), Embase (via Elsevier), The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL). Ponadto szukano doniesień naukowych w rejestrach badań klinicznych: National Institutes of Health oraz EU Clinical Trials Register. Wyszukiwanie przeprowadzono 12 i 30 października 2023 roku.

Selekcja badań została przeprowadzona przez dwóch niezależnych analityków, a w przypadku niezgodności starano się dojść do konsensusu. W opinii analityków Agencji wyszukiwanie badań pierwotnych i wtórnych zostało przeprowadzone poprawnie w zakresie wykorzystanych haseł i sposobu ich łączenia oraz wykorzystanych źródeł. W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

#### 4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do analizy głównej przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono następujące badania pierwotne dotyczące kanakinumabu:

- ***β-SPECIFIC 1***: w populacji **uMIZS**, wieloośrodkowe, międzynarodowe, randomizowane, w którym oceniano KAN vs PLC;
- ***β-SPECIFIC 2***: w populacji **uMIZS**, wieloośrodkowe, międzynarodowe, składające się z dwóch etapów:
  - **etap I**: otwarty. W tym etapie chorzy stosowali wyłącznie KAN. Etap I został dodatkowo podzielony na 4 etapy;
  - **etap II**: randomizowany, podwójnie zaślepiiony, w którym oceniano KAN vs PLC. Etap ten był również nazywany etapem odstawienia leku (ang. *withdrawal period*). Do tego etapu kwalifikowano chorych, którzy w etapie I osiągnęli co najmniej odpowiedź ACR30;
- ***G2301E1***: w populacji **uMIZS**, jednoramienne, długookresowe, otwarte, wieloośrodkowe, międzynarodowe (przedłużenie badania ***β-SPECIFIC 2***);
- ***CONSIDER***: w populacji **AOSD**, wieloośrodkowe, międzynarodowe, randomizowane, w którym oceniano KAN vs PLC;
- obserwacyjne w populacji **uMIZS**: rejestr *AID*, *Barut 2019*, *De Matteis 2022*, rejestr *BIKER*, *TURISIS* oraz *Woerner 2015*.

Do porównania pośredniego wykorzystano wyniki z randomizowanych, podwójnie zaślepiionych badań, tj.:

- KAN vs PLC: badanie ***β-SPECIFIC 1***;
- ANA vs PLC: badanie *ANAJIS*;
- TOC vs PLC: badanie *TENDER*.

Dodatkowo do raportu włączono analizę post-hoc Feist 2018, w której przedstawiono zbiorcze wyniki pochodzące z 3 badań klinicznych dla kanakinumabu: ***β-SPECIFIC 1***, ***β-SPECIFIC 2*** oraz ***G2301E1***. Ze względu na wcześniejszy brak dostępnych badań klinicznych w populacji **AOSD** (aktualnie dostępne jest badanie ***CONSIDER***), rejestrację produktu leczniczego Ilaris w populacji **AOSD**, przeprowadzono na podstawie zbiorczej analizy wyników z badań dostępnych dla populacji **uMIZS**. Celem zbiorczej analizy było wykazanie, że skuteczność i bezpieczeństwo kanakinumabu u starszych chorych z **uMIZS** ( $\geq 16$  lat) jest zgodne z wynikami raportowanymi u młodszych chorych.

W analizie wnioskodawcy przedstawiono wyniki 9 przeglądów systematycznych: Fautrel 2023, Arnold 2022, Cota-Arce 2021, Kedor 2021, Efthimiou 2021, Song 2021, Kilic 2024, Ruscitti 2024 oraz Wang 2024. W niniejszej analizie weryfikacyjnej przytoczono główne wnioski najaktualniejszych przeglądów systematycznych z metaanalizą, opublikowanych w 2024 r. Wnioski pozostałych przeglądów systematycznych przedstawiono w rozdz. 11.3 AKL wnioskodawcy.

### 4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 9. Skrótowa charakterystyka badań eksperymentalnych dotyczących kanakinumabu włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie (publikacje)	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>β-SPECIFIC 1</b> (Ruperto 2012, EMA 2013, EMA 2016, Feist 2018)</p>	<p>RCT, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe, międzynarodowe, fazy III</p> <p>Podejście do testowanej hipotezy: superiority</p> <p>Okres obserwacji: 29 dni, punkty końcowe oceniano w 15. i 29. dniu</p> <p>Interwencja: KAN s.c. w dawce 4 mg/kg co 4 tyg. maksymalna dozwolona jednorazowa dawka wynosiła 300 mg</p> <p>Komparator: PLC podawane co 4 tyg.</p> <p>Leczenie wspomagające:</p> <p>Leczenie standardowe, tj. 1,0 mg/kg/dobę ekwiwalentu prednizonu oraz stałe dawki NLPZ i MTX (≤20 mg/m2/tydzień)</p>	<p>Układowe MIZS z czynnymi objawami ogólnoustrojowymi i zapaleniem stawów</p> <p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek 2-19 lat;</li> <li>• potwierdzone rozpoznanie MIZS wg ILAR co najmniej 2 miesiące przed włączeniem do badania;</li> <li>• początek choroby &lt;16 roku życia;</li> <li>• układowe MIZS z aktywnymi objawami ogólnoustrojowymi i zapaleniem stawów: okresowe skoki temperatury &gt;38°C; ≥2 stawy zajęte chorobą; stężenie CRP &gt;30 mg/l (wartość prawidłowa: &lt;10 mg/l);</li> </ul> <p>Liczba pacjentów:</p> <p>KAN: N=43</p> <p>PLC: N=41</p>	<p>Pierwszorzędowy: odpowiedź ACR30 w 15 dniu</p> <p>Pozostałe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiedź na leczenie na podstawie ACR 30/50/70/90/100;</li> <li>• temperatura ciała ≤38°C;</li> <li>• zmiana ogólnej oceny skali bólu wg CHAQ;</li> <li>• zmiana oceny niepełnosprawności wg CHAQ;</li> <li>• zmiana oceny jakości życia wg CHQPF50;</li> <li>• bezpieczeństwo.</li> </ul>
<p><b>β-SPECIFIC 2</b> (Ruperto 2012, EMA 2013, EMA 2016, Feist 2018)</p>	<p>Etap I: Otwarte, wieloośrodkowe, międzynarodowe, fazy III</p> <p>Etap II: RCT, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe, międzynarodowe, fazy III</p> <p>Podejście do testowanej hipotezy: superiority</p> <p>Okres obserwacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Etap I: do 32 tyg.</li> <li>- Etap II: ok. 75 tyg.: do momentu wystąpienia 37 zaostrzeń (flare6)</li> </ul> <p>Interwencja: Etap I i Etap II:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- KAN s.c. w dawce 4 mg/kg co 4 tyg. Maksymalna dozwolona jednorazowa dawka wynosiła 300 mg.</li> </ul> <p>Komparator: Etap I:</p>	<p>Układowe MIZS z czynnymi objawami ogólnoustrojowymi i zapaleniem stawów</p> <p>Kryteria włączenia:</p> <p>Badanie β-SPECIFIC 2 (etap I):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• chorzy z badania β-SPECIFIC 1 z odpowiedzią na leczenie co najmniej ACR30;</li> <li>• chorzy z badania β-SPECIFIC 1 przydzieleni do grupy placebo z utrzymującą się gorączką (temperatura &gt;38°C) po 3. dniu zostali poinformowani o przydziale do grupy;</li> <li>• chorzy nieuczestniczący wcześniej w badaniu klinicznym;</li> <li>• chorzy uczestniczący w badaniu A2203 dotyczącym eskalacji dawki;</li> </ul> <p>Badanie β-SPECIFIC 2 (etap II):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• chorzy z trwałą odpowiedzią na leczenie co najmniej ACR30;</li> <li>• brak stosowania glikokortykosteroidów lub udane zmniejszanie dawki glikokortykosteroidów i stosowanie stabilnej ich dawki.</li> </ul> <p>Chorzy nie poddani zmniejszeniu dawki glikokortykosteroidów, u których nie wystąpiła odpowiedź podczas etapu I badania β-SPECIFIC 2 lub, u których</p>	<p>Pierwszorzędowy</p> <p>I etap badania: częstość zmniejszenia dawki steroidów (celem było osiągnięcie zmniejszenia dawki steroidów u ≥25% chorych)</p> <p>(II etap badania): czas do zaostrzenia choroby.</p> <p>Pozostałe:</p> <p>β-SPECIFIC 2 (etap I)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zmniejszenie dawki steroidów pod koniec etapu I;</li> <li>• osiągnięcie dawki steroidów ≤0,2 mg/kg pod koniec etapu I;</li> <li>• odpowiedź na leczenie na podstawie ACR 30/50/70/90/100;</li> <li>• temperatura ciała ≤38°C;</li> <li>• zmiana oceny niepełnosprawności wg CHAQ;</li> </ul>

<sup>6</sup> zdefiniowane jako nawrót gorączki trwający przez ≥2 kolejnych dni

Badanie (publikacje)	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>- Brak; Etap II: PLC podawane co 4 tyg.</p> <p>Leczenie wspomagające: Leczenie standardowe, tj. 1,0 mg/kg/dobę ekwiwalentu prednizonu oraz stałe dawki NLPZ i MTX (≤20 mg/m2/tydzień)</p> <p>Etap I: u chorych, którzy otrzymywali na początku badania, zmniejszanie dawki GKS było dozwolone zgodnie ze standardową procedurą od 9. do 28. tyg., jeśli wystąpiła odpowiedź na leczenie (co najmniej ACR 50).</p>	<p>wystąpiło zaostrzenie choroby podczas fazy withdrawal, mogli wziąć udział w trwającej, długoterminowej, otwartej fazie przedłużenia badania</p> <p>Liczba pacjentów: Etap I: KAN=177 Etap II: KAN: N=50 PLC: N=50</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiana oceny jakości życia wg CHQPF50;</li> <li>• bezpieczeństwo.</li> </ul> <p>β-SPECIFIC 2 (etap II)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• utrzymanie skuteczności leczenia;</li> <li>• zmiana wyniku niepełnosprawności wg CHAQ;</li> <li>• zmiana wyniku jakości życia wg CHQPF50;</li> <li>• bezpieczeństwo.</li> </ul>
<p><b>G2301E1 (Ruperto 2018, EMA 2015, Feist 2018)</b></p>	<p>Jednoramienne, długookresowe, otwarte, wieloośrodkowe, międzynarodowe (przedłużenie badania β-SPECIFIC 2);</p> <p>Okres obserwacji: 5 lat (6 lipca 2009 r. – 5 grudnia 2014 r.), maksymalnie 271 tygodni</p> <p>Interwencja: KAN s.c. w dawce 4 mg/kg podawany co 4 tygodnie (Dawka KAN była zmniejszana do 2 mg/kg co 4 tygodnie u chorych, u których w opinii lekarzy możliwe było zaprzestanie podawania GKS)</p> <p>Komparator: brak</p> <p>Leczenie wspomagające: GKS</p> <p>Zmniejszanie dawki GKS było dozwolone po 2, jeśli w opinii badaczy aktywność choroby uznano za stabilną oraz gdy stwierdzono możliwość korzyści z redukcji dawki GKS.</p>	<p>Układowe MIZS z czynnymi objawami ogólnoustrojowymi i zapaleniem stawów.</p> <p>Kryteria włączenia:</p> <p>Kohorta 1:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• chorzy na MIZS z aktywną manifestacją układową choroby;</li> <li>• chorzy z badania β-SPECIFIC 2, u których stwierdzono odpowiedź na leczenie ACR30 w 15. dniu badania, ale u których odpowiedź nie utrzymała się po 15. dniu badania;</li> <li>• chorzy z badania β-SPECIFIC 2, którzy nie mogli uczestniczyć w drugim etapie badania, z uwagi na niespełnienie kryteriów stosowania kortykosteroidów (0,5 mg/kg p.o. prednizonu (lub ekwiwalentu) lub brak możliwości zmniejszenia dawki steroidów o co najmniej 0,3 mg/kg;</li> <li>• chorzy z badania β-SPECIFIC 2, u których stwierdzono utrzymującą się odpowiedź na leczenie ACR30, bez zaostrzenia choroby w momencie zakończenia badania;</li> <li>• chorzy z badania β-SPECIFIC 2, u których stwierdzono utrzymującą się odpowiedź na leczenie ACR30, następnie wystąpiło zaostrzenie w II etapie badania β-SPECIFIC 2;</li> </ul> <p>Kohorta 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek 2-19 lat;</li> <li>• potwierdzone rozpoznanie MIZS (wg definicji ILAR) co najmniej 2 miesiące przed włączeniem do badania;</li> <li>• początek choroby &lt;16. roku życia;</li> <li>• aktywne objawy ogólnoustrojowe choroby;</li> <li>• gotowość do przerwania terapii anakinrą, rylonacptem, tocizilumabem lub innymi lekami eksperymentalnymi;</li> <li>• chorzy nieleczeni uprzednio kanakinumabem.</li> </ul> <p>Liczba pacjentów: KAN: N=144</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• aktywność choroby;</li> <li>• odpowiedź ACR;</li> <li>• stosowanie leczenia wspomagającego kortykosteroidami;</li> <li>• bezpieczeństwo.</li> </ul>

Badanie (publikacje)	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>CONSIDER (Kedor 2020)</b></p>	<p>RCT, podwójnie zaślepione, wieloośrodkowe, międzynarodowe, dwuetapowe, fazy III;                      Podejście do testowanej hipotezy: superiority.                      Okres obserwacji: 24 tyg. oraz 24 mies. fazy przedłużonej (LTE)                      Interwencja: KAN s.c. w dawce 4 mg/kg (maksymalnie 300 mg) podawany co 4 tygodnie.                      Komparator: PLC podawane co 4 tyg. (do 12 tyg.)                      (Chorzy, którzy nie odpowiedzieli na leczenie w 12. tygodniu, otrzymywali KAN od 12. do 24. tyg.)                      Chorzy, którzy odpowiedzieli na leczenie w 24. tyg., mogli przejść do fazy otwartej przedłużonej badania, w której przyjmowały KAN (LTE)                      Leczenie wspomagające:                      Dozwolone było stosowanie NLPZ, GKS lub konwencjonalnych leków z grupy LMPCh przez cały okres leczenia w badaniu w stałej dawce (glikokortykoidy w dawce ≤10 mg/dobę równoważnika prednizolonu).</p>	<p>AOSD z aktywnym zajęciem stawów                      Kryteria włączenia:                      • wiek ≥18 a ≤75 lat;                      • pisemna i podpisana zgoda na udział w badaniu;                      • spełnienie kryteriów klasyfikacji AOSD (ang. Adult-onset Still's disease) wg kryteriów Yamaguchi;                      • w wywiadzie DAS28 ≥ 3,2;                      • w wywiadzie i na początku badania co najmniej 4 stawy bolesne i opuchnięte (z 28 stawów według DAS28);                      • w przypadku leczenia NLPZ – stała dawka przez co najmniej 2 tygodnie przed randomizacją;                      • w przypadku leczenia glikokortykosteroidami, stała dawka ≤10 mg/dobę (prednizolon lub odpowiednik) przez co najmniej 1 tydzień przed randomizacją;                      • w przypadku leczenia konwencjonalnymi lekami z grupy LMPCh stała dawka przez co najmniej 6 tygodni przed randomizacją;                      • okres wymycia biologicznych LMPCh przed randomizacją (anakinry – 1 tydzień, etanercept – 2 tygodnie, adalimumab, certolizumab, abatacept podskórnie i tocilizumab podskórnie – 1 miesiąc, infliksymab, golimumab, abatacept i tocilizumab (i.v.) – 3 miesiące, kanakinumab – 6 miesięcy, rytuksymab – 9 miesięcy);                      • w wywiadzie stosowanie skutecznej metody antykoncepcji oraz ujemny wynik testu ciążowego przed rozpoczęciem badania.</p> <p>Liczba pacjentów:                      KAN: N=18                      PLC: N=17</p>	<p>Pierwszorzędowy:                      odpowiedź DAS28(OB), tj., klinicznie istotna redukcja objawów stawowych mierzonych za pomocą zmiany wyniku aktywności choroby wg DAS28(OB).                      Pozostałe:                      etap I:                      • odpowiedź na leczenie (DAS28, ACR, EULAR) – populacja ITT i PP;                      • niska aktywność lub remisja choroby – populacja ITT i PP;                      • ocena PhGA – populacja PP;                      • ocena stawów – populacja PP;                      • ocena jakości życia – populacja PP;                      • ocena markerów stanu zapalnego – populacja ITT i PP;                      • bezpieczeństwo.                      etap II:                      • odpowiedź na leczenie (DAS28, ACR, EULAR);                      • remisja choroby;                      • bezpieczeństwo.</p>

**Tabela 10. Skrócowa charakterystyka badań obserwacyjnych dotyczących kanakinumabu włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy**

Badanie (publikacje)	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<b>Rejestr AID (Lainka 2021)</b>	Badanie retrospektywne, rejestr Okres obserwacji: 12 miesięcy Interwencja: KAN* ANA* Leczenie wspomagające: Chorzy stosowali LMPCh (MTX, cyklosporyna, AZA), NLPZ i GKS. Bez leczenia wspomagającego leczono jedynie jednego chorego z grupy KAN.	Dzieci z układowym MIZS. Kryteria włączenia: przedstawiono w rozdz. 11.5 AKL wnioskodawcy. Liczba pacjentów: KAN: N=27 ANA: N=84	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ocena objawów;</li> <li>• ocena parametrów stanu zapalnego;</li> <li>• choroba nieaktywna i remisja choroby;</li> <li>• odpowiedź na leczenie;</li> <li>• bezpieczeństwo.</li> </ul>
<b>Barut 2019</b>	Badanie retrospektywne, kohortowe, jednośrodkowe Okres obserwacji: Mediana (IQR): 5 (8,4) lat; populacja bez MAS: mediana (IQR): 5 (8,5) lat; populacja z MAS: mediana (IQR): 4,5 (5,7) lat Interwencja: KAN* ANA, TOC* Leczenie wspomagające: Wszyscy chorzy byli leczeni GKS w skojarzeniu z metyloprednizolonem lub prednizolonem. Dawka steroidów zależała od nasilenia choroby.	Chorzy z układową postacią MIZS w wieku <18 r.ż. w momencie rozpoznania choroby. Kryteria włączenia: przedstawiono w rozdz. 11.5 AKL wnioskodawcy. Liczba pacjentów: KAN: N=48 ANA: N=27 TOC: N=18	
<b>BIKER (Klein 2019)</b>	Badanie prospektywne, dotyczące długookresowego bezpieczeństwa Okres obserwacji: średnia (SD): 4,3 roku (3,8) (mediana 3,3 lat, 1 121 pacjentolat, Ocenę chorych przeprowadzono na początku badania, po 3 i 6 miesiącach, a następnie co 6 miesięcy. Po przerwaniu leczenia chorzy byli prospektywnie obserwowani co 6 miesięcy) Interwencja: KAN*, ANA*, TOC*, ETA* Leczenie wspomagające: Na początku leczenia bLMPCh chorzy stosowali dowolne konwencjonalne syntetyczne LMPCh, MTX, cyklosporynę A, AZA, sulfasalazynę, leflunomid, hydroksychlorochinę oraz dowolne GKS.	Chorzy z układową postacią MIZS. Kryteria włączenia: przedstawiono w rozdz. 11.5 AKL wnioskodawcy. Liczba pacjentów: KAN: N=51 ANA: N=71 TOC: N=109	profil bezpieczeństwa
<b>De Matteis 2022</b>	Badanie retrospektywne, jednoramienne, wieloośrodkowe, rzeczywistej praktyki klinicznej (RWE) Okres obserwacji: 12 miesięcy Interwencja: KAN (w różnej dawce: dla populacji ogółem mediana dawki wynosiła 4 mg/kg) Q4W Komparator: brak Leczenie wspomagające: Na początku chorzy stosowali GKS, MTX i cyklosporynę.	Chorzy z układową postacią MIZS. Kryteria włączenia: przedstawiono w rozdz. 11.5 AKL wnioskodawcy. Liczba pacjentów: KAN: N=80	<ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiedź na leczenie;</li> <li>• profil bezpieczeństwa;</li> </ul>



Badanie (publikacje)	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<b>TURSIS (Sözeri 2023)</b>	Badanie retrospektywne, wieloośrodkowe, rzeczywistej praktyki klinicznej (RWE) Okres obserwacji: 24 miesiące Interwencja: KAN* ANA, TOC* Leczenie wspomagające: GKS	Chorzy z układową postacią MIZS. Kryteria włączenia: przedstawiono w rozdz. 11.5 AKL wnioskodawcy. Liczba pacjentów: KAN: N=15 ANA: N=68 TOC: N=37	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PGA;</li> <li>• odpowiedź ACR;</li> <li>• zmiana leczenia.</li> </ul>
<b>Woerner 2015</b>	Badanie retrospektywne, jednoośrodkowe Okres obserwacji: Mediana (zakres): 33,8 (1,8; 97,9) mies. (dla chorych, którzy zmienili lek, mediana czasu trwania obserwacji wynosiła 6,7 (0,5; 55,0) mies. w przypadku pierwszego leku, 12,0 (0,5; 73,6) mies. w przypadku drugiego leku i 10,6 (2,0; 56,2) mies. w przypadku trzeciego leku. Ostatnia zarejestrowana wizyta miała miejsce w dniu 31.12.2012 r. Interwencja: KAN* ANA, TOC* Leczenie wspomagające: Podczas leczenia pierwszym lekiem biologicznym chorzy stosowali: NLPZ, MTX oraz prednizon. Monitorowano zmianę dawki GKS w czasie leczenia biologicznego.	Chorzy z układową postacią MIZS. Kryteria włączenia: przedstawiono w rozdz. 11.5 AKL wnioskodawcy. Liczba pacjentów: KAN: N=10 ANA: N=51 TOC: N=2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• choroba nieaktywna;</li> <li>• remisja kliniczna;</li> <li>• zmiana leczenia;</li> <li>• profil bezpieczeństwa;</li> </ul>

\* Brak danych dotyczących dawki, jednak w związku z tym, że jest to badanie praktyki klinicznej można założyć, że dawkowanie było zgodne z ChPL.

#### 4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Włączone do analizy badania RCT dotyczące kanakinumabu ( $\beta$ -SPECIFIC 1,  $\beta$ -SPECIFIC 2 (etap II), CONSIDER) zostały ocenione przez wnioskodawcę jako niosące niskie ryzyko popełnienia błędu systematycznego wg skali Cochrane w zakresie ryzyka błędu związanego z selekcją, znajomością interwencji, oceną punktów końcowych, wykluczeniem, raportowaniem. Ryzyko występowania innego rodzaju błędów w przypadku badań  $\beta$ -SPECIFIC 1 i  $\beta$ -SPECIFIC 2 (etap II), oceniono jako niskie, natomiast w badaniu CONSIDER jako wysokie, ze względu na fakt, że w badaniu CONSIDER dwóch chorych w grupie PLC otrzymało w 4. tygodniu badania dawkę KAN, co spowodowało wzrost wskaźników odpowiedzi w grupie PLC. W związku z tym w analizie zaprezentowano wyniki zarówno dla populacji ITT oraz PP, przy czym z populacji PP wykluczono 2 chorych z grupy PLC, którzy otrzymali aktywną interwencję.

Szczegółową oceną przedstawiono w Rozdz. 3.7 AKL wnioskodawcy.

Badanie jednoramienne G2301E1 oceniono wg skali NICE na 7/8 (brak informacji, że chorych włączono kolejno); badanie rzeczywistej praktyki klinicznej De Matteis 2022 na 7/8 (dane nie były gromadzone w sposób prospektywny, brak informacji, że chorych włączono kolejno). Szczegółową ocenę przedstawiono w Rozdz. 11.5 AKL wnioskodawcy.

Ocenę opracowań wtórnych przeprowadzono wg skali AMSTAR 2.

Przeglądy Fautrel 2023 i Ruscitti 2024 charakteryzowały się niską jakością, przeglądy Arnold 2022, Cota-Arce 2021, Kedor 2021, Efthimiou 2021, Song 2021, Kilic 2024 i Wang 2024 były przeglądami o bardzo niskiej jakości. Szczegółową oceną przedstawiono w rozdz. 11.3 AKL wnioskodawcy.

#### Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

1. *W badaniu CONSIDER dwóch chorych w grupie PLC otrzymało w 4. tygodniu badania dawkę KAN, co spowodowało wzrost wskaźników odpowiedzi w grupie PLC. W związku z tym w analizie zaprezentowano wyniki zarówno dla populacji ITT oraz PP, przy czym z populacji PP wykluczono 2 chorych z grupy PLC, którzy otrzymali aktywną interwencję;*
2. *W badaniu CONSIDER z udziałem populacji AOSD uczestniczyła niewielka liczba chorych, tj. 18 chorych w grupie KAN oraz 17 chorych w grupie PLC.*
3. *W związku z powyższym w analizie zaprezentowano wyniki zbiorczej analizy Feist 2018, której celem było wykazanie, że skuteczność i bezpieczeństwo kanakinumabu u starszych chorych z uMIZS ( $\geq 16$  lat) są porównywalne z wynikami raportowanymi u młodszych chorych. Wyniki dla chorych uMIZS w wieku  $\geq 16$  lat stanowią jednocześnie ekstrapolację efektów zdrowotnych, które obserwowane byłyby w populacji AOSD. Na podstawie analizy Feist 2018 stwierdzono, że skuteczność KAN jest porównywalna we wszystkich grupach wiekowych;*
4. *W badaniach  $\beta$ -SPECIFIC 1 oraz  $\beta$ -SPECIFIC 2 obserwowano wysoki odsetek chorych przerywających leczenia w grupie PLC (odpowiednio 52% i 90% chorych), głównie z powodu niesatysfakcjonujących efektów leczenia.*

#### Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

Brak.

#### 4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

##### Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

1. Brak badań randomizowanych, zarówno w populacji z uMIZS jak i AOSD, bezpośrednio porównujących efekty leczenia kanakinumabu z anakinrą oraz tocilizumabem;
2. Zróżnicowane definicje odpowiedzi na leczenie w badaniach eksperymentalnych oraz obserwacyjnych dla kanakinumabu, co utrudnia porównanie wyników między badaniami.
3. Ograniczenia porównania pośredniego KAN vs ANA oraz KAN vs TOC:

- *Różnice w długości fazy randomizowanej w badaniu  $\beta$ -SPECIFIC 1 oraz TENDER (odpowiednio 29 dni vs 4 tyg). Jednocześnie należy zauważyć, że chociaż w publikacji głównej do badania TENDER nie opublikowano wyników dla okresu obserwacji wynoszącego 4 tyg., to wynik ten został przedstawiony w opracowaniu wtórnym Song 2021. W związku z tym w przypadku TOC zdecydowano się na wykonanie porównania pośredniego w 2 wariantach, tj. w wariancie, w którym okres obserwacji dla odpowiedzi ACR30 z badania TENDER wyniósł 12 tyg. (publikacja główna, okres odcięcia dla pierwszorzędowego punktu końcowego) oraz 4 tyg. (wyniki dostępne w opracowaniu wtórnym Song 2021);*
- *Porównanie pośrednie przeprowadzono w populacji uMIZS, ponieważ nie odnaleziono badań dla komparatora w populacji AOSD spełniających kryteria włączenia do analizy;*
- *Porównanie pośrednie przeprowadzono dla stosunkowo krótkich okresów obserwacji (4 tyg.);*
- *W przypadku porównania pośredniego odstąpiono od porównywania bezpieczeństwa terapii ze względu na krótki okres obserwacji. Niektóre zdarzenia niepożądane można zaobserwować w dłuższym horyzoncie czasowym, a w przypadku krótkiego okresu obserwacji istnieje ryzyko, że nie wszystkie zdarzenia niepożądane zostaną wykryte. Należy jednak podkreślić, że w raporcie zaprezentowano wyniki długookresowych badań obserwacyjnych, w których zestawiono zdarzenia niepożądane skorygowane o czas ekspozycji dla KAN, ANA oraz TOC;*
- *Różnice w definiowaniu aktywnej choroby, stanowiącej kryterium włączenia do badań  $\beta$  SPECIFIC 1, ANAJIS, TENDER, przy czym populacja chorych zrekrutowanych do obu badań była zbliżona pod względem cech demograficznych.*

#### **Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:**

1. Przy opisie wyników badań obserwacyjnych w analizie wnioskodawcy występują nieścisłości i braki, m.in.:
  - przy opisie wyników rejestru BIKE (Klein 2019) pominięto wniosek dotyczący częstszego występowania MAS u pacjentów przyjmujących kanakinumab (3,2/100 PY) i tocilizumab (2,5/100 PY) względem pacjentów przyjmujących anakinrę (0,83/100 PY) i etanercept (0,5/100 PY). Należy zwrócić uwagę, że wg autorów publikacji źródłowych wyniki były na tyle istotne, że zawarto je w abstrakcie;
  - przy opisie wyników badania retrospektywnego Barut 2019 pominięto informacje dotyczące bezpieczeństwa;
  - w opisie wyników De Matteis 2022 (Tabela 98, rozdz. 9.7 AKL wnioskodawcy) błędnie przedstawiono dane dotyczące bezpieczeństwa pochodzące z rejestru AID (Lainka 2021).

Analitycy Agencji, w miarę możliwości czasowych, uzupełnili i w razie potrzeby skorygowali opisy badań obserwacyjnych przedstawione w rozdz. 4.2.1.2. AWA.

## 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

### 4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

#### SKUTECZNOŚĆ EKSPERYMENTALNA

#### KAN vs PLC

Tabela 11. Wyniki skuteczności KAN u pacjentów z uMIZS w badaniach  $\beta$ -SPECIFIC 1 i  $\beta$ -SPECIFIC 2 (etap II)

	$\beta$ -SPECIFIC 1		$\beta$ -SPECIFIC 2 (etap II)	
	KAN (N=43)	PLC (N=41)	KAN (N=50)	PLC (N=50)
<b>Odsetek chorych z odpowiedzią ACR</b>				
ACR30 w 15 dniu, n (%)	36 (83,7)	4 (9,8)	Nie oceniano	
OR (95% CI), p	<b>62,29 (12,68; 306,07), p&lt;0,0001</b>			
ACR30 w 29 dniu, n (%)	35 (81,4)	4 (9,8)		
OR (95% CI), p	<b>62,29 (12,68; 306,07), p&lt;0,0001</b>			
ACR90 w 29 dniu, n (%)	20 (46,5)	1 (2,4)		
OR (95% CI), p	<b>40,64 (5,24; 315,19), p&lt;0,0001</b>			
ACR100 w 29 dniu, n (%)	14 (32,6)	1 (2,4)		
OR (95% CI), p	<b>22,67 (2,80; 183,21), p=0,0001</b>			
<b>Czas do pogorszenia odpowiedzi ACR</b>				
HR (95% CI), p	Nie oceniano		<b>0,49 (0,27; 0,90), p=0,0131</b>	
<b>Czas do zaostrzenia choroby</b>				
HR (95% CI), p	Nie oceniano		<b>0,36 (0,17; 0,75), p=0,003</b>	
<b>Niepełnosprawność oceniana za pomocą kwestionariusza CHAQ – zmiana w stosunku do wartości początkowej*</b>				
LSM (SE)	-0,9 (0,15)	-0,2 (0,20)	0,1184 (0,17592)	0,1258 (0,18241)
LSMD (95% CI), p	<b>-0,69 (-1,05; -0,32), p=0,0002</b>		-0,0073 (-0,1407; 0,1260), p=0,4571	
<b>Ból oceniany przez chorego</b>				
	Różnica między grupami w 29 dniu		Zmiana w stosunku do wartości początkowej	
LSM (SE)	20,6 (5,59)	62,5 (9,70)	-7,1 (b/d)	-3,6 (b/d)
LSMD (95% CI), p	<b>-41,86 (-59,81; -23,90), p&lt;0,0001</b>		p=0,0536	
<b>CHQ-PF50 (stan fizyczny) – zmiana w stosunku do wartości początkowej*</b>				
LSM (SE)	16,9 (3,46)	4,9 (3,97)	3,9 (2,54)	-0,3 (2,53)
LSMD (95% CI), p	<b>12,07 (4,65; 19,48), p=0,0012</b>		<b>4,2 (-0,1; 8,4), p=0,0280</b>	
<b>CHQ-PF50 (stan psychospołeczny) – zmiana w stosunku do wartości początkowej*</b>				
LSM (SE)	6,2 (2,15)	-1,1 (2,49)	2,5 (1,88)	-0,5 (1,86)
LSMD (95% CI), p	<b>7,28 (2,61; 11,94), p=0,0017</b>		<b>3,0 (-0,2; 6,1), p=0,0328</b>	

CHAQ (ang. childhood health assesment questionnaire) Kwestionariusz Oceny Zdrowia Dziecka. 30-punktowy, wypełniany samodzielnie lub przez rodzica instrument stosowany do oceny zdolności funkcjonalnych dzieci, zwłaszcza z chorobami reumatycznymi. Ocenia się 8 obszarów funkcjonowania: ubieranie się, mycie się i dbanie o higienę osobistą, odgrywanie ról społecznych, jedzenie, chodzenie i ruch, podnoszenie przedmiotów, sen, ból i dyskomfort [CADTH 2016]. Ocenę niepełnosprawności wg CHAQ (CHAQ-DI) przeprowadzono na 3-stopniew skali od 0 do 3, gdzie wyższa liczba oznacza większą niepełnosprawność.

CHQ-PF50 (ang. 50-Item version of the Child Health Questionnaire) kwestionariusz oceniający jakość życia dzieci wypełniany przez rodziców. Im wyższy wynik wg CHQPF50 tym wyższa jakość życia. Zmiana dodatnia świadczy o poprawie jakości życia

\* parametr LSMD został oszacowany na podstawie całego okresu obserwacji (ang. overall time) na podstawie modelu ANCOVA

W badaniu  $\beta$ -SPECIFIC 1 obejmującym pacjentów z uMIZS w 29-dniowym okresie obserwacji dla porównania KAN vs PLC w zaobserwowano statystycznie istotnie wyższy odsetek pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie ACR30/50/100 oraz statystycznie istotną poprawę jakości życia w zakresie następujących punktów końcowych: niepełnosprawność oceniana za pomocą kwestionariusza CHAQ (zmiana w stosunku do wartości początkowej), ból oceniany przez chorego (różnica między grupami), CHQ-PF50 - stan fizyczny (zmiana w stosunku do wartości początkowej), CHQ-F50 - stan psychospołeczny (zmiana w stosunku do wartości początkowej).

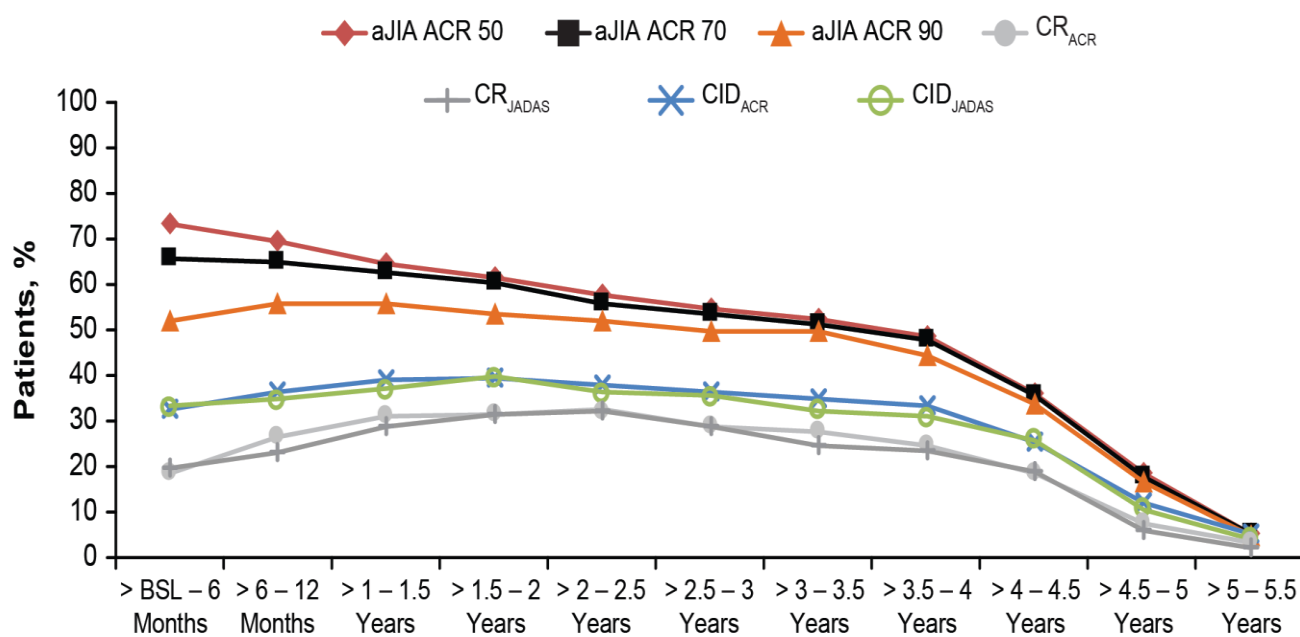
W badaniu  $\beta$ -SPECIFIC 2 (etap II) dla porównania KAN vs PLC zaobserwowano statystycznie istotną różnicę na korzyść KAN w zakresie punktów końcowych czas do pogorszenia odpowiedzi ACR, czas do zaostrzenia choroby, a także statystycznie istotną poprawę jakości życia w zakresie następujących punktów końcowych: CHQ-PF50 - stan fizyczny (zmiana w stosunku do wartości początkowej), CHQ-F50 - stan psychospołeczny (zmiana w stosunku do wartości początkowej). Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w zakresie punktów końcowych: niepełnosprawność oceniana za pomocą kwestionariusza CHAQ (zmiana w stosunku do wartości początkowej), ból oceniany przez chorego (zmiana w stosunku do wartości początkowej).

**Tabela 12. Wyniki skuteczności KAN u pacjentów z AOSD w badaniu CONSIDER**

Punkt końcowy	CONSIDER			
	Populacja ITT		Populacja PP	
	KAN (N=18)	PLC (N=17)	KAN (N=18)	PLC (N=15)
<b>Odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie w 12 tyg.</b>				
DAS28(OB) OR (95% CI), p	12 (66,7)	7 (41,2)	12 (66,7)	5 (33,3)
	2,86 (0,72; 11,31), p=0,18		b/d; p=0,08	
ACR20, n (%) OR (95% CI), p	11 (61,1)	7 (41,2)	11 (61,1)	5 (33,3)
	2,86 (0,72; 11,31), p=0,32		b/d; p=0,17	
ACR30, n (%) OR (95% CI), p	11 (61,1)	5 (29,4)	11 (61,1)	3 (20,0)
	2,24 (0,58; 8,69), p=0,09		<b>b/d; p=0,03</b>	
ACR30 zmodyfikowana, n (%) OR (95% CI), p	10 (55,6)	4 (23,5)	10 (55,6)	2 (13,3)
	3,77 (0,92; 15,44); p=0,09		<b>b/d; p=0,03</b>	
ACR50, n (%) OR (95% CI), p	9 (50,0)	3 (17,6)	9 (50,0)	1 (6,7)
	4,06 (0,95; 17,42); p=0,08		<b>b/d; p=0,01</b>	
ACR70, n (%) OR (95% CI), p	5 (27,8)	2 (11,8)	5 (27,8)	0 (0,0)
	4,67 (0,99; 22,03); p=0,40		b/d; p=0,05	
ACR90, n (%) OR (95% CI), p	2 (11,1)	1 (5,9)	2 (11,1)	0 (0,0)
	2,88 (0,48; 17,45); p=1,00		b/d; p=0,49	
EULAR, n (%) OR (95% CI), p	14 (77,8)	9 (52,9)	14 (77,8)	7 (46,7)
	1,88 (0,16; 22,83); p=0,16		b/d; p=0,08	
EULAR DAS(CRP), n (%) OR (95% CI), p	13 (72,2)	8 (47,1)	13 (72,2)	6 (40,0)
	3,11 (0,72; 13,44); p=0,18		b/d; p=0,09	

W badaniu CONSIDER obejmującym pacjentów z AOSD w 12-tygodniowym okresie obserwacji dla porównania KAN vs PLC w populacji ITT zaobserwowane różnice w odsetku chorych z odpowiedzią na leczenie nie osiągnęły istotności statystycznej. W populacji PP istotność statystyczna została osiągnięta dla różnic na korzyść KAN w zakresie punktów końcowych: ACR 30, zmodyfikowana ACR30, ACR50.

### DŁUGOTERMINOWA SKUTECZNOŚĆ KAN



#### Canakinumab exposure

aJIA-ACR 50/70/90	n = 176	136	119	113	104	101	95	88	65	34	10
CID <sub>ACR</sub>	n = 177	135	118	112	103	100	93	87	64	33	12
CID <sub>JADAS</sub>	n = 175	136	119	113	104	101	92	87	65	33	10
CR <sub>ACR/JADAS</sub>	n = 177	136	120	114	106	102	95	89	66	34	12

**Rysunek 1. Aktywność choroby oraz odpowiedź na leczenie na podstawie badania G2301E1 (Ruperto 2018), będącego przedłużeniem badania β-SPECIFIC 2.**

aJIA-ACR – odpowiedź na leczeniu wg zaadaptowanych kryteriów ACR (ang. adapted juvenile idiopathic arthritis American College of Rheumatology (aJIA-ACR) criteria);

CID<sub>ACR</sub> – choroba klinicznie nieaktywna wg ACR (American College of Rheumatology), definiowana jako spełnienie wszystkich poniższych kryteriów: brak stawów z aktywnym zapaleniem; brak gorączki, wysypki, zapalenia błon surowiczych, powiększenia śledziony lub uogólnionej limfadenopatii z powodu MIZS; brak aktywnego zapalenia błony naczyniowej oka; prawidłowy poziom ESR lub CRP (w przypadku oceny zarówno ESR, jak i CRP obydwie parametry prawidłowe); najlepszy możliwy wynik uzyskany w ogólnej ocenie aktywności choroby przeprowadzonej przez lekarza;

CID<sub>JADAS</sub> – choroba klinicznie nieaktywna wg JADAS (Juvenile Arthritis Disease Activity Score), wynik ≤1;

CID<sub>JADAS</sub> – choroba klinicznie nieaktywna wg ACR/JADAS;

CR<sub>ACR</sub> – remisja kliniczna wg ACR;

CR<sub>JADAS</sub> – remisja kliniczna wg ACR;

W długookresowym otwartym badaniu G2301E1 (Ruperto 2018) obejmującym pacjentów z uMIZS, będącym przedłużeniem badania β-SPECIFIC 2, odpowiedź kliniczna na leczenie KAN utrzymywała się na zbliżonym poziomie do 3 lat obserwacji. Między 3. a 5. rokiem obserwacji odsetek pacjentów z odpowiedzią uległ stopniowemu obniżeniu.

Chorobę nieaktywną klinicznie wg ACR (CID<sub>ACR</sub>) w 6. mies. osiągnęło 32,8% chorych, wartość ta wzrosła do 39,5% w 2. roku i utrzymała się w 3. roku obserwacji (36,7% chorych). W 5. roku obserwacji CID<sub>ACR</sub> raportowano u 12,4% chorych.

**PORÓWNANIE POŚREDNIE**

**Tabela 13. Wyniki porównania pośredniego KAN vs ANA w populacji chorych na uMIZS**

Punkt końcowy	Badanie β-SPECIFIC 1 KAN vs PLC			Badanie ANAJIS ANA vs PLC			Wynik porównania pośredniego KAN vs ANA	
	Definicja PK *	OBS	OR/RD (95% CI)	Definicja PK	OBS	OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
zmodyfikowana ACR30	brak gorączki oraz odpowiedź ACR30	29 dni	40,47 (11,18; 146,45)	brak gorączki oraz odpowiedź ACR30 oraz obniżenie o 50% względem wartości początkowych lub normalizacja CRP i ESR.	4 tyg.	22,00 (2,05; 236,05)	1,84 (0,12; 27,35)	NIE
			0,72 (0,57; 0,86)			0,58 (0,27; 0,89)	0,14 (-0,20; 0,48)	
zmodyfikowana ACR30	brak gorączki oraz odpowiedź ACR30.	29 dni	40,47 (11,18; 146,45)	brak gorączki oraz odpowiedź ACR30 <sup>7</sup> .	4 tyg.	11,00 (1,06; 114,09)	3,68 (0,25; 53,11)	NIE
			0,72 (0,57; 0,86)			0,42 (0,09; 0,74)	0,30 (-0,06; 0,66)	
zmodyfikowana ACR50	brak gorączki oraz odpowiedź ACR50.	29 dni	73,67 (14,88; 364,76)	brak gorączki oraz odpowiedź ACR50 oraz obniżenie o 50% względem wartości początkowych lub normalizacja CRP i ESR.	4 tyg.	14,97 (2,67; 83,87)	4,92 (0,47; 51,68)	NIE
			0,74 (0,60; 0,88)			0,58 (0,30; 0,87)	0,16 (-0,16; 0,48)	
zmodyfikowana ACR70	brak gorączki oraz odpowiedź ACR70.	29 dni	82,86 (10,31; 666,09)	brak gorączki oraz odpowiedź ACR70 oraz obniżenie o 50% względem wartości początkowych lub normalizacja CRP i ESR.	4 tyg.	11,26 (1,64; 77,46)	7,36 (0,43; 125,81)	NIE
			0,65 (0,50; 0,80)			0,42 (0,13; 0,70)	0,23 (-0,09; 0,55)	
zmodyfikowana ACR100	brak gorączki oraz odpowiedź ACR100.	29 dni	19,31 (2,40; 155,24)	brak gorączki oraz odpowiedź ACR100 oraz obniżenie o 50% względem wartości początkowych lub normalizacja CRP i ESR.	4 tyg.	n/o	n/o	TAK
			0,30 (0,15; 0,45)			0,00 (-0,15; 0,15)	<b>0,30 (0,09; 0,51)</b>	

\* ACR30: Poprawa o 30% w zakresie 3 kryteriów przy równoczesnym braku pogorszenia o 30% w zakresie któregośkolwiek z pozostałych kryteriów. Analogicznie poprawa o 50%, 70%, 90% lub 100% jest określana jako ACR 50, 70, 90 lub 100.

Wyniki porównania pośredniego KAN vs ANA przeprowadzonego dla populacji chorych na uMIZS nie wykazały statystycznie istotnych różnic w zakresie zmodyfikowanej odpowiedzi ACR30/ACR50/ACR50 (brak gorączki oraz odpowiedź ACR). Wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść KAN w zakresie zmodyfikowanej odpowiedzi ACR100.

**Tabela 14. Wyniki porównania pośredniego KAN vs TOC w populacji chorych na uMIZS**

Punkt końcowy	Badanie β-SPECIFIC 1 KAN vs PLC			Badanie TENDER TOC vs PLC			Wynik porównania pośredniego KAN vs TOC	
	Definicja PK	OBS	OR/RD (95% CI)	Definicja PK	OBS	OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
Zmodyfikowana ACR30	brak gorączki oraz odpowiedź ACR30.	29 dni	40,47 (11,18; 146,45)	brak gorączki oraz odpowiedź ACR30.	4 tyg.	35,89 (9,84; 130,89)	1,13 (0,18; 6,99)	NIE
			0,72 (0,57; 0,86)			0,68 (0,55; 0,81)	0,04 (-0,15; 0,23)	
Zmodyfikowana ACR30	brak gorączki oraz odpowiedź ACR30.	29 dni	40,47 (11,18; 146,45)	brak gorączki oraz odpowiedź ACR30.	12 tyg.	18,10 (6,75; 48,55)	2,24 (0,44; 11,31)	NIE
			0,72 (0,57; 0,86)			0,61 (0,45; 0,77)	0,11 (-0,11; 0,33)	

Wyniki porównania pośredniego KAN vs TOC przeprowadzonego dla populacji chorych na uMIZS nie wykazały statystycznie istotnych różnic w zakresie zmodyfikowanej odpowiedzi ACR30 (brak gorączki oraz odpowiedź ACR30).

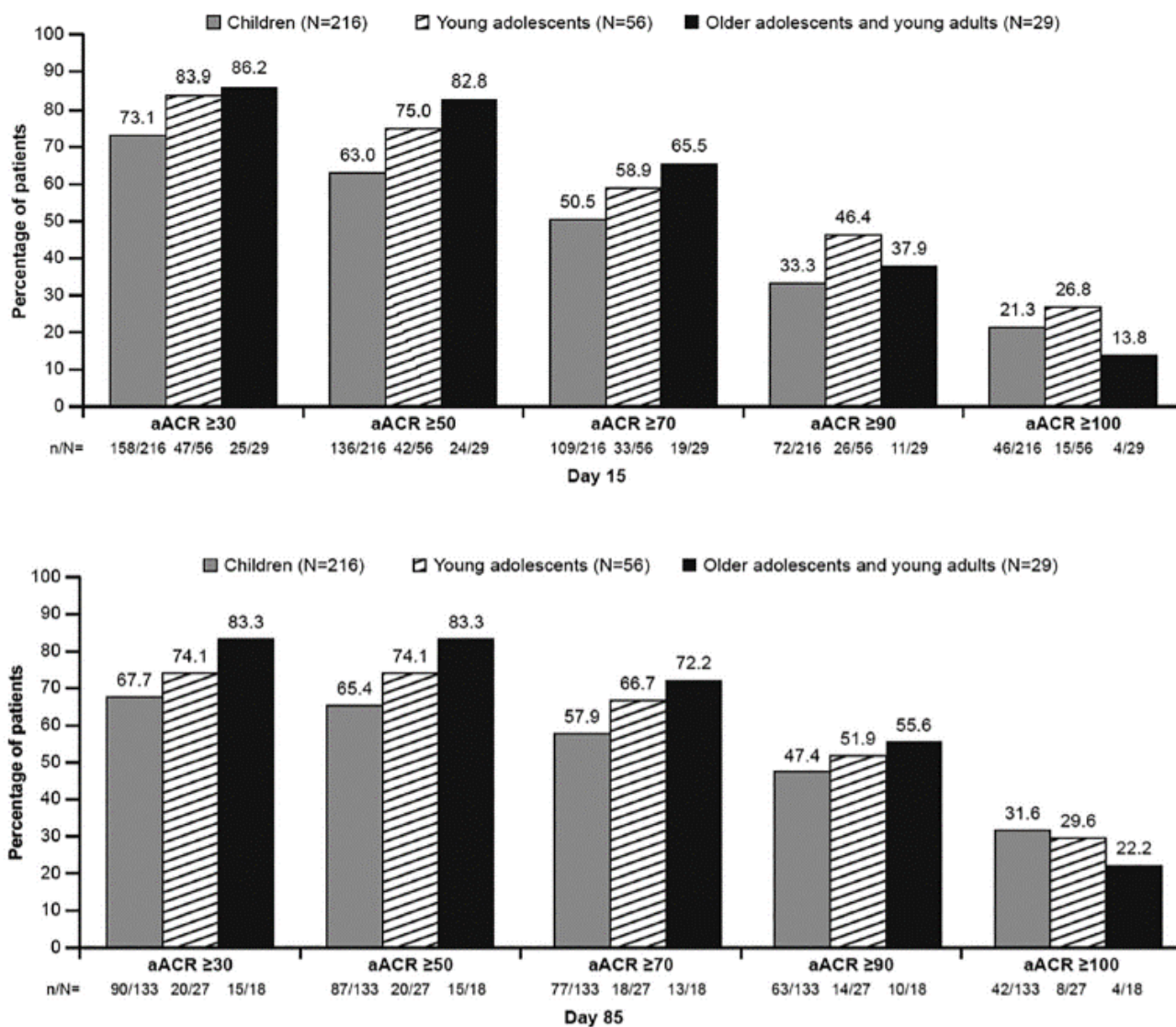
<sup>7</sup> Pierwszorzędowy PK w badaniu ANAJIS dla odpowiedzi ACR30 zawierał dodatkowo obniżenie o 50% względem wartości początkowych lub normalizacja CRP i ESR.

### EKSTRAPOLACJA WYNIKÓW W POPULACJI uMIZS NA AOSD

W analizie post-hoc Feist 2018 przedstawiono zbiorcze wyniki pochodzące z 3 badań klinicznych dla kanakinumabu:  $\beta$ -SPECIFIC 1,  $\beta$ -SPECIFIC 2 oraz G2301E1. Celem zbiorczej analizy było wykazanie, że skuteczność i bezpieczeństwo kanakinumabu u starszych chorych z uMIZS ( $\geq 16$  lat) jest zgodna z wynikami raportowanymi u młodszych chorych.<sup>8</sup>

Na podstawie zbiorczej analizy Feist 2018 stwierdzono, że skuteczność KAN jest zbliżona we wszystkich grupach wiekowych: chorych w wieku: 2 - <12 lat: dziecięce uMIZS; chorych w wieku 12 - <16 lat: młodzieńcze uMIZS; chorych w wieku  $\geq 16$  lat: dorośli z uMIZS (założono, że wyniki w tej populacji przybliżają efekt zdrowotny, który byłby obserwowany w populacji AOSD). Odpowiedź ACR  $\geq 70$  osiągnęło co najmniej 50% chorych w każdej grupie wiekowej. Szczegółowe wyniki zaprezentowano poniżej.

After adjustment only an elevated risk for infections in anakinra-treated patients remained significant. aosd



Rysunek 2. Wyniki zbiorczej analizy badań  $\beta$ -SPECIFIC 1,  $\beta$ -SPECIFIC 2 oraz G2301E1 w zakresie odpowiedzi na leczenie (wg Feist 2018).

<sup>8</sup> Ze względu na wcześniejszy brak dostępnych badań klinicznych w populacji AOSD (aktualnie dostępne jest badanie CONSIDER), rejestrację produktu leczniczego Ilaris w populacji AOSD, przeprowadzono na podstawie zbiorczej analizy wyników z badań dostępnych dla populacji MIZS.



## SKUTECZNOŚĆ PRAKTYCZNA

Tabela 15. Ocena skuteczności KAN w badaniach obserwacyjnych

Badanie	Wnioski
<b>De Matteis 2022</b>	<p>U pacjentów z uMIZS przyjmujących kanakinumab częstość występowania odpowiedzi, definiowanej jako klinicznie nieaktywną chorobę (CID) bez stosowania GKS (off GCs), w 6. mies. obserwacji wyniosła 63,7% (51/80). Spośród 36 pacjentów, którzy osiągnęli klinicznie nieaktywną chorobę w 6 mies. obserwacji i byli oceniani po 12 miesiącach, odpowiedź na leczenie utrzymała się u 32 (88,9%) pacjentów.</p> <p>Wśród 68 pacjentów z aktywną chorobą w momencie włączenia do badania, 57,4% osiągnęło CID off GCs w 6. miesiącu obserwacji, a 63,8% w 12 miesiącu.</p> <p>Analiza wielowymiarowa wykazała związek między brakiem odpowiedzi a liczbą zajętych stawów NAJs <math>\geq 5</math> [OR= 6,37 (95% CI: 1,69, 24,02), P= 0,006] oraz między brakiem odpowiedzi a historią MAS [OR 3,53 (95% CI: 1,06, 11,70), P=0,039].</p>
<b>TURISIS (Sözeri 2023)</b>	<p>W 3. mies. odpowiedź ACR30 wystąpiła u 88,8% chorych w grupie KAN, 89,1% chorych w grupie ANA oraz u 93,9% chorych w grupie TOC.</p> <p>W 6. mies. obserwowano dalszy wzrost odsetka chorych z ACR30 w grupie KAN i ANA. Odpowiedź ACR30 w grupie KAN wystąpiła u 89,1% chorych, a w grupie ANA u 94,1% chorych. W grupie TOC odsetek chorych w 6 mies. był nadal wysoki (87,1%), ale uległ redukcji w porównaniu z miesiącem 3.</p> <p>W czasie badania 42,8% chorych jednokrotnie zmieniło leczenie na inny lek biologiczny, a 6,1% chorych zmieniło leczenie dwukrotnie. Zmiana leczenia najczęściej była obserwowana w grupie ANA (58,8% chorych). Spośród chorych, którzy zmienili leczenie w grupie ANA, aż 80% chorych zmieniła je na KAN. W grupie KAN 33,33% chorych zmieniło leczenie na inny lek, a w grupie TOC odsetek ten wyniósł 35,1%.</p>
<b>Rejestr AID (Lainka 2021)</b>	<p>U większości chorych z uMIZS w grupie KAN i ANA obserwowano redukcję nasilenia lub ustąpienie objawów. Dla 12-miesięcznego okresu follow-up dobrą odpowiedź kliniczną raportowano u ok. 95% (21/22) chorych w grupie KAN oraz u ok. 79% (50/63) chorych w grupie ANA, dla ostatniego follow-up odpowiednio u 74% (20/27) i 68% (54/80) pacjentów.</p> <p>Dla 12-miesięcznego okresu obserwacji chorobę nieaktywną (ID) osiągnęło 85,0% chorych w grupie KAN oraz 50,9% chorych w grupie ANA. Remisję kliniczną w czasie leczenia trwającą <math>\geq 6</math> mies. (CRM) raportowano u 35,0% chorych w grupie KAN oraz u 23,6% chorych w grupie ANA.</p>
<b>Barut 2019</b>	<p>Minimalna aktywność choroby (remisja choroby w czasie leczenia) wystąpiła u większości chorych z uMIZS, w tym u 88,5% chorych w grupie KAN, 74,1% chorych w grupie ANA oraz u 88,9% chorych w grupie TOC. Mediana follow-up wyniosła 5 lat</p>
<b>Woerner 2015</b>	<p>Wyniki zaprezentowano z podziałem na linie leczenia, w zależności od tego, czy dany lek biologiczny był stosowany w I, II, III czy IV linii leczenia uMIZS. Dodatkowo, w badaniu przedstawiono ocenę skuteczności niezależnie od linii leczenia (zbiorczo dla wszystkich linii leczenia dla danej terapii).</p> <p>W czasie leczenia pierwszym lekiem biologicznym (I linia leczenia) chorobę nieaktywną raportowano u 70,0% w grupie KAN, u 51,0% chorych w grupie ANA oraz u 100,0% chorych w grupie TOC. Autorzy badania stwierdzili również, że osiągnięcie choroby nieaktywnej było trudniejsze, jeśli u chorego konieczna była zmiana leczenia na inny lek biologiczny. Częstość występowania choroby nieaktywnej w I linii leczenia była bowiem wyższa niż w kolejnych liniach leczenia łącznie (2L+) dla danego leku. Jeśli chory zmienił leczenie na KAN i rozpoczął jego stosowanie w II, III lub IV linii leczenia łączny odsetek chorych z chorobą nieaktywną wyniósł 31,6%. Podobne wnioski raportowano dla pozostałych leków.</p>
<b>Rejestr BIKER (Klein 2019)</b>	<p>Publikacja dotyczyła długoterminowego bezpieczeństwa, nie przedstawiono danych dotyczących skuteczności.</p>

## PRZEGLĄDY SYSTEMATYCZNE Z METAANALIZAMI

### Kilic 2024

Według metaanalizy sieciowej Kilic 2024, obejmującej 9 badań RCT (N=430), w tym dwa badania dotyczące KAN:  $\beta$ -SPECIFIC 2 (Ruperto 2012) i CONSIDER (Kedor 2020) u pacjentów z uMIZS/AOSD według rankingu SUCRA anakinra była najbardziej skuteczną i bezpieczną opcją terapeutyczną spośród porównywanych w zakresie odpowiedzi ACR50 i występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych. Następnym lekiem pod względem skuteczności w zakresie ACR50 w porównaniu do PLC był kanakinumab, po nim tocilizumab i rilonacept. Szczegóły przedstawiono na wykresie poniżej.

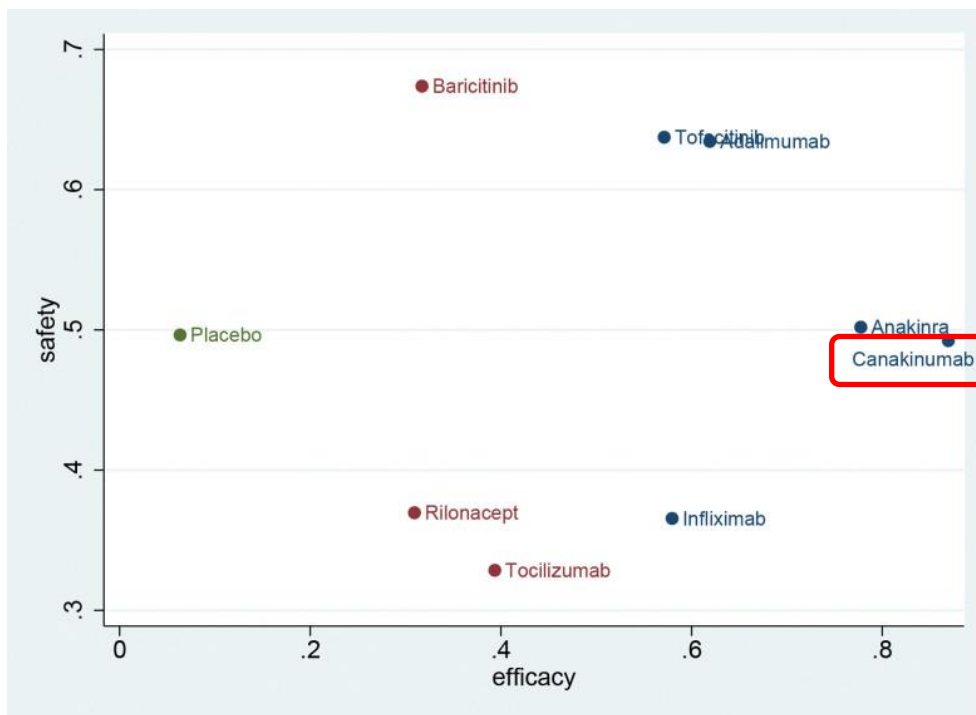
Log OR (95%CI)	Serious Adverse Events				
	<b>Placebo</b>	-0.74 (-3.32,1.85)	0.46 (-1.23,2.14)	0.11 (-2.03,2.26)	0.82 (-1.57,3.22)
<b>ACR50 Response</b>	<b>-4.04 (-6.47,-1.60)</b>	<b>Anakinra</b>	1.39 (-1.10,3.87)	1.04 (-1.77,3.86)	1.75 (-1.26,4.76)
	<b>-2.91 (-5.62,-0.21)</b>	1.18 (-2.15,4.52)	<b>Canakinumab</b>	-0.34 (-3.07,2.39)	0.37 (-2.56,3.30)
	<b>-1.19 (-2.11,-0.26)</b>	2.96 (-0.39,6.30)	1.77 (-0.75,4.30)	<b>Rilonacept</b>	0.71 (-2.50,3.92)
	<b>-2.77 (-4.25,-1.29)</b>	1.32 (-1.91,4.55)	0.13 (-2.23,2.50)	-1.65 (-4.02,0.73)	<b>Tocilizumab</b>

Rysunek 3. Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa leków biologicznych w chorobie Still'a (wg Kilic 2024)

SUCRA (surface under the cumulative ranking curve) – pole powierzchni pod skumulowaną krzywą rankingującą (w metaanalizie sieciowej oznacza prawdopodobieństwo, że dany sposób postępowania będzie optymalny w odniesieniu do określonego punktu końcowego)

**Wang 2024**

Według metaanalizy sieciowej Wang 2024, obejmującej 10 badań RCT (N=898), w tym jedno dotyczące KAN: β-SPECIFIC 2 (Ruperto 2012), analiza typu clustergram dla zmodyfikowanej odpowiedzi ACRpedi30 i zdarzeń niepożądanych wskazuje, że najkorzystniejszą opcją terapeutyczną u pacjentów z uMIZS zgodnie z rankingiem SUCRA jest kanakinumab. Następną w kolejności jest anakinra. Szczegóły przedstawiono poniżej.

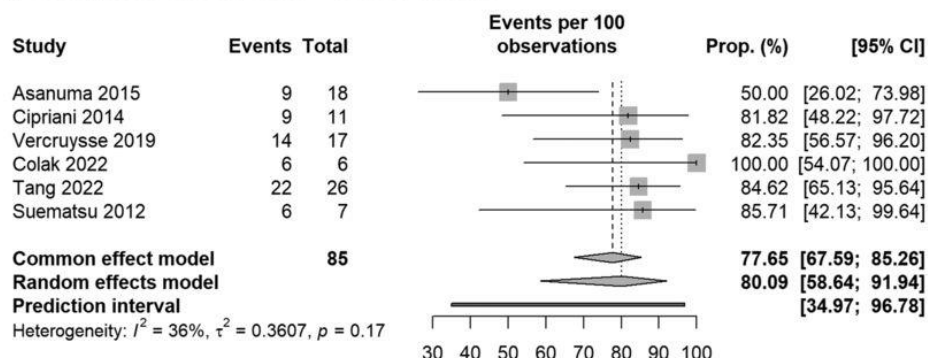


Rysunek 4. Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa leków biologicznych w MIZS (wg Wang 2024)

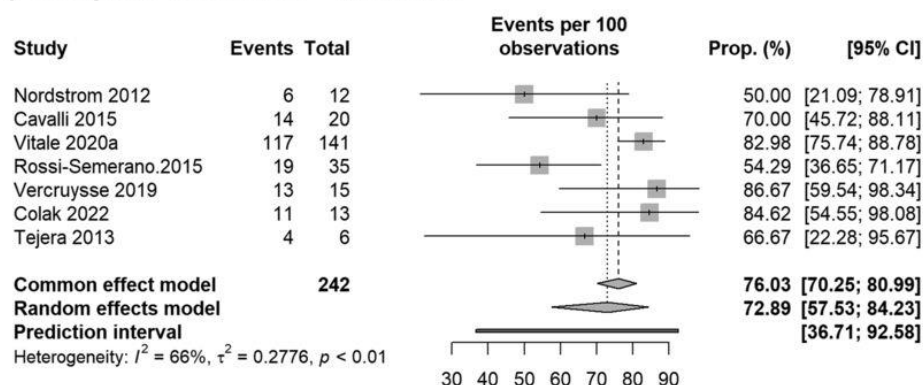
**Ruscitti 2024**

Według metaanalizy Ruscitti 2024, obejmującej 44 badania (brak informacji o łącznej liczbie pacjentów), z czego KAN dotyczyło jedno badanie RCT: CONSIDER (Kedor 2020) oraz 6 opisów serii przypadków: Laskari 2021, Vitale 2020a, Vitale 2020b, Vitale 2022, Tomelleri 2020, Ugurlu 2019, w różnych liniach leczenia bDMARD odsetek chorych z AOSD uzyskujących całkowitą remisję wynosił 80%, 73% i 77% odpowiednio dla TOC, ANA i KAN. Szczegóły przedstawiono poniżej.

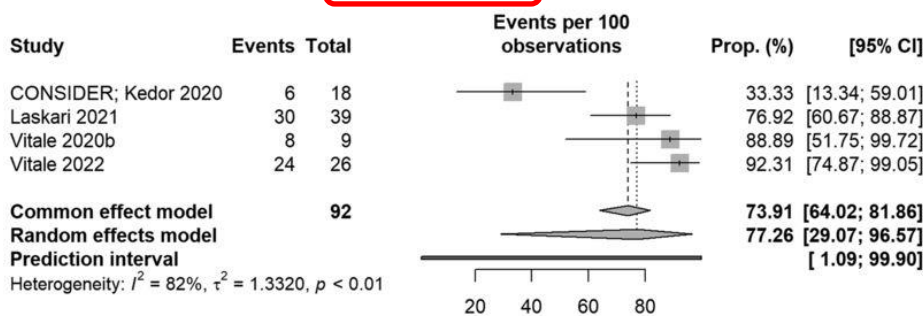
**(A) Complete remission – tocilizumab**



**(B) Complete remission – anakinra**



**(C) Complete remission – canakinumab**



Rysunek 5. Porównanie skuteczności leków biologicznych w AOSD (wg Ruscitti 2024)

## 4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

## BADANIA EKSPERYMENTALNE

## KAN vs PLC

Tabela 16. Ocena bezpieczeństwa KAN vs PLC w populacji uMIZS na podstawie badań  $\beta$ -SPECIFIC 1 i  $\beta$ -SPECIFIC 2\*

Punkt końcowy	$\beta$ -SPECIFIC 1 (OBS: 29 dni)				$\beta$ -SPECIFIC 2 (etap II) (OBS: ok. 75 tyg.)				G2301E1 (przedłużenie $\beta$ -SPECIFIC 2) OBS: 3,5 roku	
	KAN		PLC		KAN		PLC		KAN	
	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N
Zgon	0 (0,0)	43	0 (0,0)	41	0 (0,0)	50	1 (2,0)	50	0 (0,0)	177
SAE ogółem	2 (4,7) **	43	2 (4,9) ***	41	6 (12,0)	50	6 (12,0)	50	64 (36,2) #	177
AE ogółem	24 (55,8)	43	16 (39,0)	41	40 (80,0)	50	35 (70,0)	50	bd	177
WDAE ogółem	0 (0,0)	43	0 (0,0)	41	0 (0,0)	50	6 (12,0)	50	bd	bd
Zakażenia	13 (30,2)	43	5 (12,2)	41	27 (54,0)	50	19 (38,0)	50	bd	bd
	OR=n/o				OR=0,12 (0,02; 0,63), RD=-0,12 (-0,22; -0,02); NNT=9 (5; 50)					
Ciężkie zakażenia	OR=1,92 (0,86; 4,25); RD=0,16 (-0,03; 0,35)				OR=3,12 (1,00; 9,75); RD=0,18 (0,01; 0,35); NNH=5 (2; 100)				bd	bd
	2 (4,7)	43	1 (2,4)	41	2 (4,0)	50	2 (4,0)	50		
MAS	1 (2,3)	43	1 (2,4)	41	0 (0,0)	50	1 (2,0)	50	12 (6,8) ##	177

AE - zdarzenia niepożądane; KAN – kanakinumab; MAS – zespół aktywacji makrofagów (ang. macrophage activation syndrome); OBS – okres obserwacji; PLC – placebo; SAE - ciężkie zdarzenia niepożądane; WDAE - Zdarzenie niepożądane prowadzące do wycofania udziału z badania;

\* W tabeli przedstawiono wartości OR, RD, NNT tylko dla punktów końcowych, w których różnice w częstości występowania osiągnęły istotność statystyczną. Pozostałe wartości znajdują się w rozdz. 5.1 AKL wnioskodawcy.

\*\* po jednym przypadku zespołu aktywacji makrofagów i ospy wietrznej

\*\*\* po jednym przypadku zespołu aktywacji makrofagów i zapalenia żołądka i jelit

# do najczęściej występujących ciężkich zdarzeń niepożądanych należały: zaostrzenie MIZS (9,6%), zespół aktywacji makrofagów (5,6%), gorączka (4,5%), nieżyt żołądka i jelit (2,8%) oraz ból brzucha (2,3%).

## 13 przypadków MAS (2,726/100 pacjentolat) u 12 chorych. Doprowadziło to do przerwania udziału w badaniu przez 9 chorych.

W badaniu  $\beta$ -SPECIFIC 2 obejmującym pacjentów z uMIZS w ok. 75-tygodniowym okresie obserwacji zaobserwowano jeden zgon – u pacjenta przyjmującego PLC (w grupie KAN nie zaobserwowano zgonów). Zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u 80% pacjentów z grupy KAN i 70% pacjentów z grupy PLC (brak istotności statystycznej różnicy), ciężkie zdarzenia niepożądane w obu grupach wystąpiły u 12% pacjentów.

W grupie KAN nie zaobserwowano zdarzeń niepożądanych prowadzących do wycofania udziału z badania, podczas gdy w grupie PLC wystąpiły one u 12% pacjentów (różnica istotna statystycznie). W grupie KAN zaobserwowano istotnie statystycznie wyższy odsetek pacjentów, u których wystąpiły zakażenia. Zespół aktywacji makrofagów (MAS) odnotowano u jednego pacjenta – z grupy PLC.

W badaniu jednoramiennym G2301E1 (stanowiącym przedłużenie badania  $\beta$ -SPECIFIC 2) w 3,5-letnim okresie obserwacji nie zaobserwowano zgonów. Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły ogółem u 36% pacjentów. Zespół MAS wystąpił u 12 pacjentów (7%), co doprowadziło do przerwania leczenia u 9 z nich.

Tabela 17. Ocena bezpieczeństwa KAN vs PLC w populacji AOSD na podstawie badania CONSIDER

Punkt końcowy	Okres obserwacji	CONSIDER			
		KAN		PLC	
		n (%)	N	n (%)	N
Zgon	24 tyg.	bd	Bd	bd	bd
SAE ogółem	12 tyg.	2 (11,1)*	18	0 (0,0)	17
		OR=7,41 (0,44; 123,72); RD=0,11 (-0,06; 0,28)			
	12-24 tyg.	2 (11,1)**	18	5 (b/d)	b/d
AE ogółem	24 tyg.	26 (96,3)	27 ***	13 (76,5)	17
WDAE ogółem	12 tyg.	1	Bd	0	bd
Zakażenia	24 tyg.	bd	Bd	bd	bd
Ciężkie zakażenia	24 tyg.	bd	Bd	bd	bd
MAS	24 tyg.	bd	Bd	bd	bd

\*zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych i zespół bólu rzekowo-udowego prowadzący do hospitalizacji

\*\* złamanie na wysokości stawu MCP-5, złamanie ręki, usunięcie wyrobu medycznego na wysokości stawu MP-3, ból w górnej części brzucha i ostre zapalenie pęcherzyka żółciowego

\*\*\* Łącznie 27 chorych otrzymało KAN, w tym 18 chorych przydzielonych do grupy KAN podczas randomizacji, 7 chorych z grupy PLC nieodpowiadających na leczenie w 12 tyg., którzy zmienili leczenie na KAN, 2 chorych z grupy PLC, którzy otrzymali KAN z powodu pomyłki

W badaniu CONSIDER 2 obejmującym pacjentów z AOSD w 24-tyg. okresie obserwacji zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u większości osób badanych w grupie KAN (96%) i u 76% w grupie PLC. Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 2 pacjentów (11%) w grupie KAN i 5 pacjentów (bd) w grupie PLC. W badaniu brak informacji na temat wystąpienia zgonów lub zespołu MAS.

## BADANIA RZECZYWISTEJ PRAKTYKI KLINICZNEJ

Tabela 18. Ocena bezpieczeństwa KAN w badaniach obserwacyjnych

Badanie	Wnioski
De Matteis 2022	U pacjentów z uMIZS przyjmujących KAN nie odnotowano żadnego przypadku ciężkiego zdarzenia niepożądanego. Zakażenia wystąpiły u 7,5% (6/80) chorych, a MAS u 2,5% (2/80) chorych.
TURSIS (Sözeri 2023)	W czasie badania 42,8% chorych jednokrotnie zmieniło leczenie na inny lek biologiczny, a 6,1% chorych zmieniło leczenie dwukrotnie. Zmiana leczenia najczęściej była obserwowana w grupie ANA (58,8% chorych). Spośród chorych, którzy zmienili leczenie w grupie ANA, aż 80% zmieniło je na KAN. W grupie KAN 33,33% chorych zmieniło leczenie na inny lek, a w grupie TOC odsetek ten wyniósł 35,1%.
Rejestr AID (Lainka 2021)	Na podstawie rejestru AID przeprowadzono analizę bezpieczeństwa KAN i ANA u pacjentów z uMIZS, gdzie częstość występowania zdarzeń niepożądanych została skorygowana o czas ekspozycji na leczenie i wyrażona w postaci wskaźnika liczby zdarzeń/100 PY. Wskaźnik zdarzeń niepożądanych/100 PY był wyższy w grupie KAN vs ANA (26,6 vs 19,7). W badaniu nie raportowano żadnego przypadku MAS, amyloidozy czy zgonu.
Barut 2019	Zespół aktywacji makrofagów (MAS) wystąpił u 20/168 pacjentów z uMIZS (11,8%). Pośród tych pacjentów odnotowano 3 zgony. Jeden ze zgonów spowodowany był powikłaniami śródmiąższowej choroby płuc (interstitial lung disease, ILD) u pacjenta z nawracającymi napadami MAS. Brak informacji na temat tego, jakie leczenie otrzymywali pacjenci, u których wystąpił MAS. Leki biologiczne stosowane były u 42,8% pacjentów ogółem, kanakinumab i anakinra u 16% pacjentów, tocilizumab u 10%. U większości pacjentów przyjmujących anakinrę zastąpiono ją kanakinumabem ze względu na miejscowe reakcje skórne, dużą częstotliwość stosowania leku i bolesne zastrzyki (mediana czasu leczenia anakinrą wyniosła 3 miesiące, kanakinumabem 19,5 m-ca).
Woerner 2015	U pacjentów z uMIZS w czasie badania w żadnej z grup nie odnotowano przypadku zgonu oraz nowotworu. Nie stwierdzono znaczących różnic w częstości występowania SAE pomiędzy ocenianymi lekami biologicznymi (etanercept, adalimumab, abatacept, anakinra, kanakinumab, tocilizumab). Odnotowano dwa przypadki MAS (jeden u pacjenta przyjmującego ANA w I linii, drugi u pacjenta przyjmującego KAN w II linii).
Rejestr BIKER (Klein 2019)	Na podstawie rejestru BIKER przeprowadzono analizę długoterminowego bezpieczeństwa leków biologicznych (w tym m.in. KAN, ANA i TOC). Częstość występowania zdarzeń niepożądanych wyrażono w postaci odsetka chorych oraz liczby zdarzeń/100 PY. Autorzy badania przedstawili również wartość parametru RR dla porównania lek biologiczny vs pozostałe leki biologiczne łącznie. Liczba zdarzeń/100 PY w odniesieniu do AE oraz SAE była najwyższa w przypadku KAN w porównaniu z pozostałymi lekami biologicznymi, w tym TOC, ANA i ETA. Liczba zdarzeń/100 PY wyniosła kolejno dla: kanakinumabu: AE=108,8/100 PY, SAE=20,3/100 PY; tocilizumabu: AE=99,2/100 PY, SAE=20,9/100 PY, anakinry: AE=33,1/100 PY, SAE=6,6/100 PY.

Badanie	Wnioski
	Zespół aktywacji makrofagów (MAS) wystąpił z większą częstością w grupie KAN (3,2/100 PY) oraz w grupie TOC (2,5/100 PY) niż w grupie ANA (0,83/100 PY). Zwiększone ryzyko wystąpienia infekcji po dopasowaniu pozostało istotne jedynie w grupie ANA. Zaobserwowano dwa zgony (u pacjentów przyjmujących etanercept).

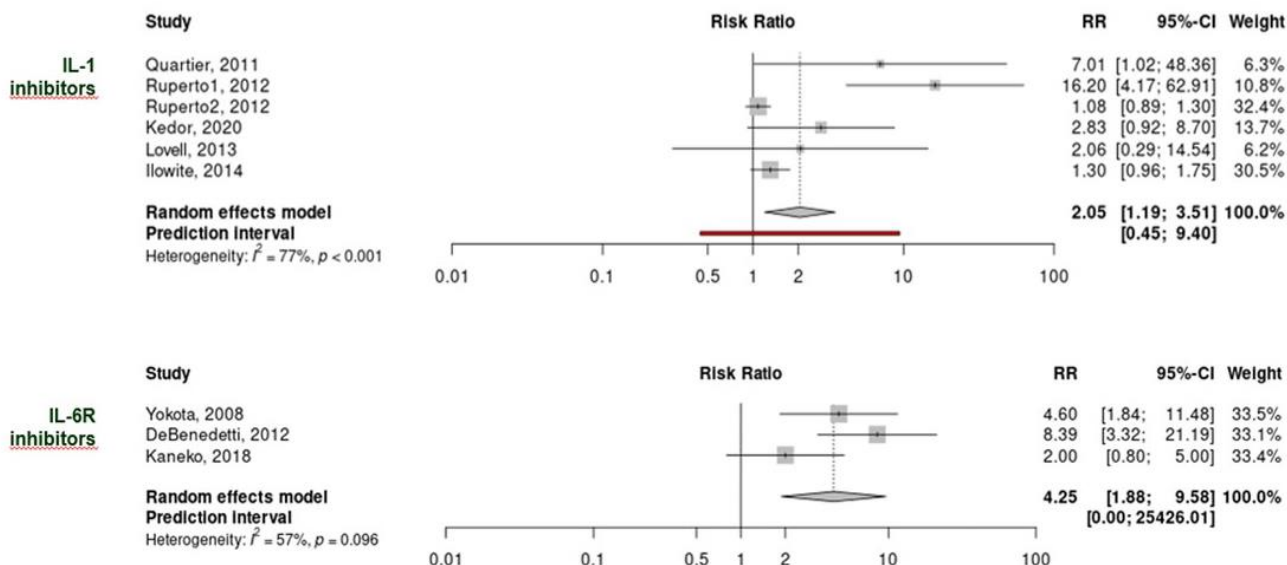
#### 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

##### 4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

#### Metaanaliza do wytycznych klinicznych EULAR/PReS 2023

##### Bindoli 2023 (abstrakt konferencyjny)

Wyniki metaanalizy przeprowadzonej dla zmodyfikowanej odpowiedzi ACR50 wykazały skuteczność inhibitorów IL-1 i IL-6 w leczeniu choroby Still'a (uMIZS i AOSD), RR odpowiednio 2,05 (95% CI 1,19; 3,51) i 4,25 (95% CI 1,88; 9,58). Szczegóły przedstawiono na wykresach poniżej.



Rysunek 6. Wyniki metaanalizy badań RCT dotyczące skuteczności inhibitorów IL-1 o IL-6R w zakresie odpowiedzi zmodyfikowanej ACR50 u pacjentów z chorobą Still'a (uMIZS i AOSD)

#### Skuteczność praktyczna KAN u pacjentów z AOSD

##### Vitale 2020

Badanie retrospektywne obejmujące pacjentów z AOSD (N=9) stosujących kanakinumab (KAN) przez 15 ( $\pm 12,3$ ) miesięcy. Po 3 miesiącach terapii objawy kliniczne ustąpiły u 8 pacjentów. Zaobserwowano statystycznie istotne zmniejszenie liczby bolesnych stawów ( $p = 0,009$ ), obrzęków stawów ( $p = 0,027$ ) i odpowiedzi DAS28-CRP ( $p = 0,044$ ), a także dobowej dawki GSK ( $p=0,017$  po 3 miesiącach,  $p=0,018$  w trakcie ostatniej wizyty).

W trakcie okresu obserwacji a żadnego z pacjentów nie wystąpiły zdarzenia niepożądane ani poważne zdarzenia niepożądane.

### Vitale 2023

Badanie retrospektywne obejmujące pacjentów (N=77) z International AIDA Network Registry for Still's Disease stosujących kanakinumab (KAN) w pierwszej linii leczenia (50,6%) lub w kolejnych liniach (49,4%).

U 18 (23,4%) pacjentów doszło do nawrotu choroby w trakcie leczenia kanakinumabem. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie odpowiedzi na leczenie pomiędzy pacjentami stosującymi KAN w pierwszej linii leczenia, a pacjentami stosującymi KAN w kolejnych liniach leczenia biologicznego.

Według autorów publikacji kanakinumab okazał się skuteczny u pacjentów z chorobą Still'a, niezależnie od linii leczenia biologicznego, w jakiej był stosowany.

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

##### ChPL Ilaris

###### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

*Do najczęstszych działań niepożądanych należały zakażenia głównie górnych dróg oddechowych.*

*Podczas długotrwałego leczenia nie obserwowano wpływu leku na rodzaj i częstotliwość działań niepożądanych.*

*U pacjentów leczonych kanakinumabem zgłaszano występowanie reakcji nadwrażliwości.*

*U pacjentów leczonych kanakinumabem zgłaszano występowanie zakażeń oportunistycznych.*

###### Działania niepożądane występujące bardzo często (≥1/10):

*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.*

###### Wybrane specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:

###### Zakażenia

*Kanakinumab przyczynia się do zwiększonej zapadalności na ciężkie zakażenia. (...) Należy zachować ostrożność podając kanakinumab pacjentom z zakażeniami, nawracającymi zakażeniami w wywiadzie lub chorobami, które mogą zwiększać podatność na zakażenia.*

###### Leczenie CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF i choroby Still'a (SJIA i AOSD)

*Nie należy rozpoczynać ani kontynuować leczenia kanakinumabem u pacjentów z czynnymi zakażeniami wymagającymi leczenia.(...)*

###### Badania przesiewowe w kierunku gruźlicy

*(...) 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. (...) Należy dokładnie monitorować u pacjentów objawy przedmiotowe i podmiotowe gruźlicy podczas i po zakończeniu leczenia kanakinumabem. (...)*

###### Neutropenia i leukopenia

*W czasie stosowania produktu leczniczego hamującego IL-1, w tym kanakinumabu obserwowano neutropenię (...) i leukopenię. U pacjentów z neutropenią lub leukopenią nie należy rozpoczynać leczenia kanakinumabem. (...) W przewlekłym leczeniu lub przy powtórnym leczeniu 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.*

###### Zespół aktywacji makrofagów u pacjentów z chorobą Still'a (SJIA i AOSD)

*Zespół aktywacji makrofagów (MAS) jest znanym zaburzeniem zagrażającym życiu, które może rozwinąć się u pacjentów z chorobami reumatycznymi, zwłaszcza z chorobą Still'a. W razie wystąpienia lub podejrzenia zespołu MAS należy jak najwcześniej rozpocząć odpowiednią diagnostykę i leczenie. Należy zachować czujność pod kątem objawów zakażenia lub pogorszenia choroby Still'a, ponieważ są to znane czynniki wywołujące zespół MAS. Na podstawie doświadczenia zebranego w badaniach klinicznych wydaje się, że kanakinumab nie zwiększa częstości występowania MAS u pacjentów z chorobą Still'a, jednak sformułowanie ostatecznych wniosków nie jest możliwe.*

#### Reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (zespół DRESS)

*U pacjentów leczonych produktem Ilaris, zwłaszcza u pacjentów z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów o początku uogólnionym (sJIA), rzadko notowano reakcję polekową z eozynofilią i objawami ogólnymi (zespołu DRESS). Jeśli u pacjenta wystąpi zespół DRESS, może być konieczna hospitalizacja, ponieważ zespół ten może prowadzić do zgonu. Jeśli występują objawy przedmiotowe i podmiotowe zespołu DRESS o nieustalonej etiologii, nie należy ponownie podawać produktu Ilaris i rozważyć zastosowanie innego leczenia.*

#### **EMA, FDA, URPL**

Na stronach URPL, EMA oraz FDA nie odnaleziono informacji o bezpieczeństwie, których nie zawarto w ChPL Ilaris. Szczegółowe informacje zawiera rozdział 7 AKL wnioskodawcy

### **4.3. Komentarz Agencji**

Skuteczność kanakinumabu (KAN) została wykazana w badaniach RCT kontrolowanych placebo, obejmujących pacjentów z układowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów (uMIZS) – badania  $\beta$ -SPECIFIC 1 i  $\beta$ -SPECIFIC 2 (etap II), a także pacjentów z chorobą Still'a z początkiem w wieku dorosłym (AOSD) – badanie CONSIDER. W badaniu  $\beta$ -SPECIFIC 1 odpowiedź na leczenie ACR30 obserwowano u ponad 80% pacjentów z uMIZS, w badaniu CONSIDER – u ok. 60% pacjentów z AOSD.

Dla populacji uMIZS dostępne są także długoterminowe dane skuteczności i bezpieczeństwa pochodzące z badania G2301E1 (będącego przedłużeniem badania  $\beta$ -SPECIFIC 2). Odpowiedź kliniczna na leczenie KAN utrzymywała się na zbliżonym poziomie (u nieco ponad jednej trzeciej pacjentów) do 3 lat obserwacji. Między 3. a 5. rokiem obserwacji odsetek pacjentów z odpowiedzią ulegał stopniowemu obniżeniu (do kilkunastu procent).

Przeprowadzone przez wnioskodawcę dla populacji chorych na uMIZS porównanie pośrednie z aktywnymi komparatorami – anakinrą (ANA) i tocilizumabem (TOC) nie wykazały statystycznie istotnych różnic dla porównania KAN vs ANA w zakresie zmodyfikowanej odpowiedzi ACR30/ACR50/ACR50 (brak gorączki oraz odpowiedź ACR), a dla porównania KAN vs TOC w zakresie zmodyfikowanej odpowiedzi ACR30 (jedyny parametr, dla którego przeprowadzono porównanie pośrednie). Niemniej jednak wyniki opublikowanych w 2024 roku przeglądów systematycznych z metaanalizami, w tym metaanalizami sieciowymi, wskazują na różnice w efektach zdrowotnych między kanakinumabem, anakinrą a tocilizumabem. Natomiast nie pozwalają one na wyciągnięcie jednoznacznych wniosków, gdyż w zależności od uwzględnionych w metaanalizie populacji, badań i punktów końcowych, za lek o najkorzystniejszym efekcie zdrowotnym uznają: anakinrę, a jako następną w kolejności kanakinumab (ACR50/SAE u pacjentów z uMIZS/AOSD, Kilic 2024), bądź też kanakinumab, a jako następną w kolejności anakinrę (ACR30Pedi/AE u pacjentów z uMIZS, Wang 2024), bądź też tocilizumab, następnie kanakinumab i anakinrę (całkowita remisja u pacjentów z AOSD, Ruscitti 2024).

Profil bezpieczeństwa kanakinumabu wydaje się być akceptowalny. Należy jednak zwrócić uwagę na przypadki występowania zespołu aktywacji makrofagów (MAS) u pacjentów z uMIZS, od pojedynczych przypadków w badaniu RCT z krótkim okresem obserwacji ( $\beta$ -SPECIFIC 1, OBS: 29 dni), po kilka procent w badaniu jednoramiennym z długim okresem obserwacji G2301E1 (przedłużenie  $\beta$  SPECIFIC 2, OBS: 3,5 roku) i w części badań rzeczywistej praktyki klinicznej, czy nawet wystąpienie MAS u 11,8% pacjentów w badaniu retrospektywnym Barut 2019 (mediana OBS: 5 lat).

Głównym ograniczeniem analizy jest brak bezpośredniego porównania kanakinumabu z aktywnymi komparatorami, a także brak długoterminowych danych dotyczących skuteczności w populacji AOSD, czy też nieprzedstawienie przez wnioskodawcę badań skuteczności praktycznej dla tej populacji, mimo iż takie dowody są dostępne (m.in. Vitale 2020, Vitale 2023). Wnioskodawca przedstawił jedynie badania skuteczności praktycznej dla populacji uMIZS. Wydają się one potwierdzać skuteczność kanakinumabu i akceptowalny profil bezpieczeństwa.



## 5. Ocena analizy ekonomicznej

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

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

#### 5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności terapii produktem leczniczym Ilaris (kanakinumab), stosowanym w leczeniu:

- układowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (uMIZS) u pacjentów w wieku 2 lat i starszych,
- czynnej postaci choroby Stilla z początkiem w wieku dorosłym (AOSD),

u pacjentów, u których nie uzyskano wystarczającej odpowiedzi na wcześniejsze leczenie NLPZ i kortykosteroidami o działaniu układowym.

##### Technika analityczna

Przeprowadzono analizę użyteczności kosztów (CUA) dla porównania kanakinumabu względem BSC oraz analizę minimalizacji kosztów dla porównania względem anakinry oraz tocilizumabu.

##### Porównane interwencje

Wnioskowany lek porównano względem najlepszej terapii wspomagającej (glikokortykosteroidów) oraz względem aktywnych komparatorów, tj. anakinry oraz tocilizumabu.

##### Perspektywa

Analiza została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (pacjent + NFZ).

##### Horyzont czasowy

Przyjęto 10-letni horyzont czasowy dla analizy CUA oraz 2-letni horyzont czasowy dla analizy CMA.

##### Model analizy

Zarówno w analizie CUA, jak i CMA wnioskodawca wykorzystał niejednorodne modele Markowa (takich, w których macierz prawdopodobieństw przejścia nie jest stała, lecz zależy od czasu jaki minął od rozpoczęcia leczenia chorego) wykonane w programie MS Excel.

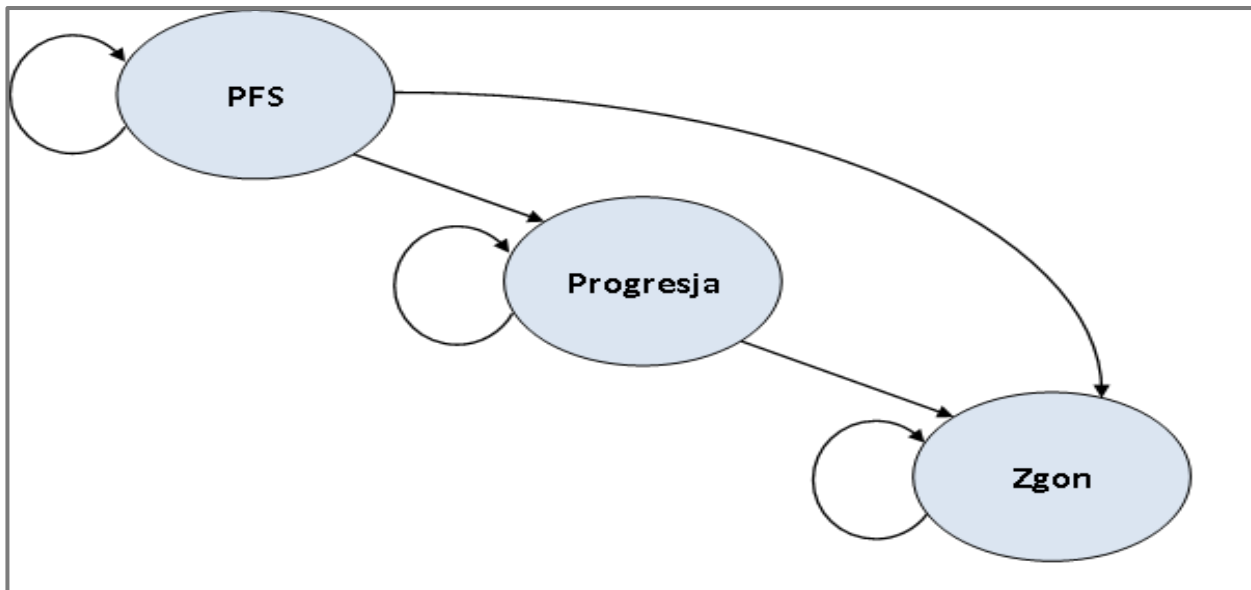
W każdym z modeli uwzględniono trzy stany:

- brak progresji choroby utożsamiany z brakiem zaostrzenia choroby (PFS),
- progresja choroby utożsamiana z zaostrzeniem choroby (PROG),
- zgon.

Zmiany pomiędzy stanami zachodzić mogły w cyklach 3-miesięcznych (długość jednego cyklu w każdym z modeli), a zdarzenia, takie jak progresja choroby albo zgon, mogły nastąpić w dowolnym momencie poza końcem cyklu. Stanem początkowym, czyli stanem, w którym chory pojawia się w modelach, jest stan PFS. W stanie PFS chory może pozostać do momentu wystąpienia progresji choroby (wówczas przechodzi do stanu PROG) lub do śmierci (wówczas przechodzi do stanu ZGON). Stan PROG jest stanem przejściowym, w którym chory otrzymuje leczenie w postaci prednizolonu i pozostaje w nim do śmierci.

W modelach zastosowano korektę połowy cyklu, która polegała na uwzględnieniu kosztu i jakości życia dla obliczonej średniej z liczby chorych na początku i na końcu danego cyklu.

Poniżej przedstawiono schemat struktury modeli wnioskodawcy.



Rysunek 7. Struktura modeli AE wnioskodawcy

### 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

#### Skuteczność kliniczna

W modelu AOSD populacja chorych odzwierciedla kohortę z badania klinicznego CONSIDER (publikacja Kedor 2020), w którym porównywano skuteczność stosowania kanakinumabu oraz placebo w populacji chorych na AOSD.

Do określenia prawdopodobieństw przejść między stanami w obu modelach wykorzystano wyniki z badania  $\beta$ -SPECIFIC 2 (Ruperto 2012) w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego, czyli czasu do zaostrzenia choroby u chorych w grupie KAN i PLC ( ). W wariancie podstawowym analizy śmiertelność zarówno w populacji chorych na AOSD, jak i chorych na uMIZS określono na podstawie tablic trwania życia.

W analizie wnioskodawca uwzględnił również możliwość wystąpienia zespołu aktywacji makrofagów (MAS) wśród wszystkich chorych, tj. zarówno wśród chorych znajdujących się w stanie PFS, jak i PROG. Na podstawie publikacji Grom 2016 (przegląd systematyczny badań klinicznych dotyczących leczenia kanakinumabem w ogólnoustrojowym MIZS) określono, iż prawdopodobieństwo wystąpienia MAS wynosi 0,7% (2,8/100/4) na cykl. Ponadto wśród chorych, u których nastąpiła progresja przyjęto możliwość przeszczepienia szpiku kostnego (BMT). Na podstawie raportu NICE dla leku anakinra w leczeniu choroby Stilla (NICE TA685<sup>9</sup>) określono, iż prawdopodobieństwo wykonania transplantacji szpiku wynosi 0,25% (1/100/4) na cykl.

Poszczególne dane kliniczne przyjęte w analizie przedstawiono w rozdziale 5 AE wnioskodawcy.

#### Uwzględnione koszty

W analizie wnioskodawcy uwzględniono następujące kategorie kosztów różniących:

- koszty leków;
- koszty przepisania i podania leków;
- koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia w ramach programu lekowego;
- koszty wizyt ambulatoryjnych poza programem lekowym;
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych;
- koszty leczenia zespołu aktywacji makrofagów (MAS);

<sup>9</sup> <https://www.nice.org.uk/guidance/ta685>

- koszty procedury przeszczepienia szpiku kostnego (BMT).

### Koszt leków

Dawkowanie kanakinumabu, anakinry oraz tocilizumabu przyjęto na podstawie charakterystyk produktów leczniczych, odpowiednio Ilaris, Kineret oraz Tylene i RoActemra.

Średnią zalecaną dawkę prednizolonu w leczeniu AOSD (0,9 mg/kg mc. dziennie) oraz w leczeniu uMIZS (1,5 mg/kg mc. dziennie) przyjęto na podstawie raportu agencji NICE dla leku anakinra (TA685). Zalecane dawki metotreksatu (15 mg/tydzień dla AOSD oraz 15 mg/m<sup>2</sup>/tydzień dla uMIZS) przyjęto na podstawie publikacji Nordstrom 2012 i Pardeo 2015. W analizie uwzględniono również podawanie cyklosporyny (w dawce 4 mg/kg mc./dobę przez 3 dni) i metyloprednizolonu (w dawce 56 mg na dobę przez 3 dni) w leczeniu zespołu aktywacji makrofagów.

W analizie przyjęto, że lek Ilaris po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie w programie lekowym w ramach oddzielnej grupy limitowej i wydawany będzie świadczeniobiorcy bezpłatnie.

**Tabela 19. Koszty produktu leczniczego Ilaris**

Produkt	CZN [PLN]	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	Koszt pacjenta [PLN]	CHB z RSS [PLN]
Ilaris, 150 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań					

Skróty: CZN – cena zbytu netto; CHB – cena hurtowa brutto, RSS – instrument podziału ryzyka, UCZ – urzędowa cena zbytu

### Koszt komparatorów

Koszt leków anakinra oraz tocilizumabu w postaci do podawania podskórnego i dożylnego oszacowano na podstawie danych refundacyjnych NFZ (kwoty refundacji) oraz Sprawozdania NFZ (liczby zrefundowanych mg) w okresie od stycznia do czerwca 2023 roku. Ostateczny koszt w ramieniu TOC w populacji chorych na AOSD (w której refundowane są obie postacie TOC) oszacowany został jako średnia kosztu TOC s.c. i TOC i.v. ważona udziałem liczby chorych stosujących obie te postacie leku (odpowiednio 72,5% vs 27,5%) w Programie lekowym leczenia chorych z aktywną postacią RZS i MIZS (B.33) w I połowie 2023 r.

**Tabela 20. Koszty komparatorów uwzględnione w analizie wnioskodawcy (PLN)**

Substancja	Liczba zrefundowanych mg (styczeń – czerwiec 2023 r.)	Wartość refundacji (styczeń – czerwiec 2023 r.) [PLN]	Cena za 1 mg [PLN]
ANA	1 462 860,00	1 640 695,23	1,12
TOC i.v.	2 181 102,00	8 006 545,16	3,67
TOC s.c.	6 875 766,00	21 856 553,53	3,18

Do określenia kosztu prednizolonu wykorzystano prezentację leku stanowiącą podstawę limitu w grupie limitowej 82.4, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego – prednizolon (przyjęto wycenę wg ilorazu kwoty refundacji oraz liczby zrefundowanych opakowań za okres od stycznia do grudnia 2023 roku na podstawie danych refundacyjnych NFZ). Natomiast jako koszt prednizolonu w perspektywie wspólnej przyjęto koszt leku z perspektywy NFZ powiększony o wysokość opłaty ryczałtowej (4,27 PLN za 1 opakowanie). Podobnie postąpiono w przypadku kosztu cyklosporyny (wykorzystano prezentację leku stanowiącą podstawę limitu w grupie limitowej 137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne) oraz metyloprednizolonu (wykorzystano prezentację leku stanowiącą podstawę limitu w grupie limitowej 82.3, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - metyloprednizolon).

Jako koszt metotreksatu przyjęto koszt prezentacji leku stanowiącą podstawę limitu w grupie limitowej 120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego wg wykazu leków refundowanych.

W poniższych tabelach przedstawiono koszty ww. leków w przeliczeniu na długość jednego cyklu w modelach, tj. 3 miesiące.

**Tabela 21. Koszty leków w cyklu 3-miesięcznym dla wszystkich substancji w grupie chorych na AOSD**

Substancja	Koszt leku, w sytuacji gdy na 3-miesięczny cykl przypadają 3 podania leku	Koszt leku, w sytuacji gdy na 3-miesięczny cykl przypadają 4 podania leku	Koszt leku, w sytuacji gdy na 3-miesięczny cykl przypada 13 podań leku	Koszt leku, w sytuacji gdy na 3-miesięczny cykl przypada 14 podań leku	Koszt leku, w sytuacji gdy stosowany jest on codziennie
KAN (z RSS)			n/d	n/d	n/d
KAN (bez RSS)			n/d	n/d	n/d
TOC i.v.	6 607,57 (NFZ/wspólna)	8 810,09 (NFZ/wspólna)	n/d	n/d	n/d
TOC s.c.	n/d	n/d	6 694,51 (NFZ/wspólna)	7 209,48 (NFZ/wspólna)	n/d
ANA	n/d	n/d	n/d	n/d	10 241,31 (NFZ/wspólna)
MTX	n/d	n/d	520,26 (NFZ) 603,46 (wspólna)	560,28 (NFZ) 649,88 (wspólna)	n/d
PRE	n/d	n/d	n/d	n/d	484,52 (NFZ) 550,31 (wspólna)
CYK	47,27 (NFZ) 48,42 (wspólna)	n/d	n/d	n/d	n/d
MET	9,17 (NFZ) 11,56 (wspólna)	n/d	n/d	n/d	n/d

**Tabela 22. Koszty leków w cyklu 3-miesięcznym dla wszystkich substancji w grupie chorych na uMIZS**

Substancja	Koszt leku w sytuacji gdy na 3-miesięczny cykl przypadają 3 podania leku	Koszt leku w sytuacji gdy na 3-miesięczny cykl przypadają 4 podania leku	Koszt leku w sytuacji gdy na 3-miesięczny cykl przypada 6 podań leku	Koszt leku w sytuacji gdy na 3-miesięczny cykl przypada 7 podań leku	Koszt leku w sytuacji gdy na 3-miesięczny cykl przypada 13 podań leku	Koszt leku w sytuacji gdy na 3-miesięczny cykl przypada 14 podań leku	Koszt leku w sytuacji gdy stosowany jest on codziennie
KAN (z RSS)			n/d	n/d	n/d	n/d	n/d

Substancja	Koszt leku w sytuacji gdy na 3-miesięczny cykl przypadają 3 podania leku	Koszt leku w sytuacji gdy na 3-miesięczny cykl przypadają 4 podania leku	Koszt leku w sytuacji gdy na 3-miesięczny cykl przypada 6 podań leku	Koszt leku w sytuacji gdy na 3miesięczny cykl przypada 7 podań leku	Koszt leku w sytuacji gdy na 3miesięczny cykl przypada 13 podań leku	Koszt leku w sytuacji gdy na 3miesięczny cykl przypada 14 podań leku	Koszt leku w sytuacji gdy stosowany jest on codziennie
KAN (bez RSS)			n/d	n/d	n/d	n/d	n/d
TOC i.v.	n/d	n/d	<b>6 607,57 (NFZ/wspólna)</b>	<b>7 708,83 (NFZ/wspólna)</b>	n/d	n/d	n/d
ANA	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	<b>3 840,49 (NFZ/wspólna)</b>
MTX	n/d	n/d	n/d	n/d	<b>480,38 (NFZ) 557,20 (wspólna)</b>	<b>517,33 (NFZ) 600,06 (wspólna)</b>	n/d
PRE	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	<b>269,18 (NFZ) 305,73 (wspólna)</b>
CYK	<b>15,76 (NFZ) 16,14 (wspólna)</b>	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d
MET	<b>1,31 (NFZ) 1,65 (wspólna)</b>	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d

### Koszty podania leków

W analizie założono, iż koszt podania kanakinumabu, anakinry oraz tocilizumabu do stosowania podskórnego będzie rozliczany w ramach świadczenia „Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu”, natomiast koszt podania TOC i.v. w populacji chorych na AOSD będzie rozliczany w ramach świadczenia „Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu” a u pacjentów z uMIZS w ramach „Hospitalizacji związanej z wykonaniem programu u dzieci”.

### Koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia

Koszt diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia jest nieróżniący w przypadku porównania KAN z ANA oraz TOC, natomiast jest różniący dla porównania kanakinumabu z BSC. Przyjęto, że koszt ten dla chorych stosujących kanakinumab rozliczany będzie w ramach świadczenia Diagnostyka w programie leczenia chorych z aktywną postacią reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, którego wycena punktowa wynosi 778,75 zł zgodnie z Zarządzeniem programy lekowe.

### Koszty leczenia działań niepożądanych

Częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych w modelu określono na podstawie danych z badania  $\beta$ -SPECIFIC 1 (w przypadku populacji chorych na AOSD uwzględniono takie same zdarzenia niepożądane jak w przypadku populacji pediatrycznej chorych na uMIZS). W analizie uwzględniono zdarzenia niepożądane, które wystąpiły u co najmniej 5% chorych w co najmniej jednym z porównywanych ramion leczenia. Założono, iż koszt związany z leczeniem każdego z wymienionych poniżej zdarzeń niepożądanych będzie rozliczany w ramach świadczenia W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu, którego wycena punktowa wynosi 75,00 zł zgodnie z Zarządzeniem ambulatoryjna opieka specjalistyczna. Szczegóły dotyczące uwzględnionych zdarzeń niepożądanych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 23. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych

Ramię leczenia	KAN		PLC	
	Liczba zdarzeń	Odsetek występowania	Liczba zdarzeń	Odsetek występowania
Zakażenie	13	30,23%	5	12,20%
Ból brzucha	3	6,98%	1	2,44%
Zapalenie nosogardzieli /Zapalenie gardła	3	6,98%	1	2,44%
Zakażenie górnych dróg oddechowych	3	6,98%	0	0,00%

### Koszt leczenia zespołu aktywacji makrofagów oraz procedury przeszczepienia szpiku kostnego

W modelu AE koszt leczenia zespołu aktywacji makrofagów (MAS) oraz procedury przeszczepienia szpiku kostnego (BMT) uwzględniono w przypadku porównania KAN vs PLC, gdyż dla porównania KAN vs ANA i KAN vs TOC są to koszty nieróżniące. Koszt hospitalizacji chorych, u których wystąpił MAS, koszt hospitalizacji związanej z przetoczeniem immunoglobulin oraz koszt przeszczepienia szpiku kostnego oszacowano na podstawie średnich wartości hospitalizacji w odpowiednich grupach JGP w 2022 roku. Ponadto, na podstawie raportu NICE TA685 przyjęto, iż w leczeniu MAS stosuje się cyklosporynę oraz metyloprednizolon.

### Użyteczności stanów zdrowia

Do wyznaczenia użyteczności poszczególnych stanów zdrowia uwzględnionych w modelu CUA wnioskodawcy wykorzystano użyteczności zmapowane z kwestionariusza CHAQ na kwestionariusz EQ-5D na podstawie algorytmu opisanego w raporcie NICE TA238 dla leku tocilizumab. [redacted]

W analizie podstawowej uwzględniono współczynnik korygujący użyteczność chorych w zależności od wieku wg danych z publikacji *Golicki 2021*, a także uwzględniono obniżkę użyteczności z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych oraz zespołu aktywacji makrofagów.

Tabela 24. Wartości użyteczności przyjęte dla poszczególnych stanów zdrowia w modelach AE

Stan zdrowia	Użyteczność	Źródło
<b>Analiza podstawowa (AOSD i uMIZS)</b>		
PFS	0,605	Algorytm szacowania użyteczności: funkcja kwadratowa na podstawie raportu NICE TA238
PROG	0,415	
[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]

**Dyskontowanie**

W ramach analizy uwzględniono stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych. Szczegółowy wykaz wszystkich modelowanych parametrów przedstawiono w rozdz. 7 AE wnioskodawcy.

**5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy**

**5.2.1. Wyniki analizy podstawowej**

Tabela 25. Wyniki analizy podstawowej CUA (KAN vs BSC) - populacja chorych z AOSD

Parametr	Wariant z RSS		Wariant bez RSS	
	KAN	BSC	KAN	BSC
<b>Perspektywa NFZ</b>				
Koszt całkowity [zł]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Koszt inkrementalny [zł]	[Redacted]		[Redacted]	
Efekt [QALY]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Efekt inkrementalny [QALY]	[Redacted]		1,50	
ICUR [zł/QALY]	[Redacted]		8 132 644	
<b>Perspektywa wspólna</b>				
Koszt całkowity [zł]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Koszt inkrementalny [zł]	[Redacted]		[Redacted]	
Efekt [QALY]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Parametr	Wariant z RSS		Wariant bez RSS	
	KAN	BSC	KAN	BSC
Efekt inkrementalny [QALY]			1,50	
ICUR [zł/QALY]			8 134 463	

Skróty: KAN - kanakinumab, BSC- najlepsza terapia wspomagająca,

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie produktu leczniczego Ilaris w porównaniu do BSC w populacji pacjentów z AOSD jest [redacted]. Oszacowane wartości ICUR [redacted] w wariacie nieuwzględniającym RSS ok. 8,1 mln zł/QALY. Wartości te są wyższe od wartości progowej kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (190 380 zł/QALY).

**Tabela 26. Wyniki analizy podstawowej CUA (KAN vs BSC) - populacja chorych z uMIZS**

Parametr	Wariant z RSS		Wariant bez RSS	
	KAN	BSC	KAN	BSC
<b>Perspektywa NFZ</b>				
Koszt całkowity [zł]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt inkrementalny [zł]	[redacted]		[redacted]	
Efekt [QALY]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Efekt inkrementalny [QALY]	[redacted]		0,75	
ICUR [zł/QALY]	[redacted]		5 140 829	
<b>Perspektywa wspólna</b>				
Koszt całkowity [zł]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt inkrementalny [zł]	[redacted]		[redacted]	
Efekt [QALY]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Efekt inkrementalny [QALY]	[redacted]		0,75	
ICUR [zł/QALY]	[redacted]		5 143 536	

Skróty: KAN - kanakinumab, BSC- najlepsza terapia wspomagająca,

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie produktu leczniczego Ilaris w porównaniu do BSC w populacji pacjentów z uMIZS jest [redacted]. Oszacowane wartości ICUR [redacted] natomiast w wariacie nieuwzględniającym RSS ok. 5,1 mln zł/QALY. Wartości te są wyższe od wartości progowej kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (190 380 zł/QALY).

**Analiza minimalizacji kosztów (CMA)**

**Tabela 27. Wyniki analizy podstawowej w populacji pacjentów z AOSD - analiza CMA**

Kategoria	KAN	ANA	TOC
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>Wariant bez RSS</b>			
Całkowity koszt terapii (PLN)	[redacted]	[redacted]	[redacted]



Kategoria	KAN	ANA	TOC
Koszt leków (PLN)			
Koszt podania leku (PLN)			
Inkrementalny koszt	-	2 176 920	2 279 578

Skróty: ANA - anakinra, KAN - kanakinumab, TOC - tocilizumab,

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy przeprowadzonymi w ramach analizy minimalizacji kosztów, dla populacji pacjentów z AOSD, w 2-letnim horyzoncie czasowym całkowity koszt leczenia jednego pacjenta kanakinumabem wynosi

w wariantcie bez RSS koszt leczenia KAN jest wyższy o ok. 2,2 mln zł w porównaniu do kosztu leczenia anakinrą oraz o blisko 2,3 mln od kosztu leczenia tocilizumabem. Wyniki z perspektywy wspólnej są tożsame z wynikami z perspektywy NFZ.

**Tabela 28. Wyniki analizy podstawowej w populacji pacjentów z uMIZS - analiza CMA**

Kategoria	KAN	ANA	TOC
<b>Wariant bez RSS</b>			
<b>Całkowity koszt terapii (PLN)</b>			
<b>Koszt leków (PLN)</b>			
<b>Koszt podania leku (PLN)</b>			
<b>Inkrementalny koszt</b>	-	717 629	759 387

Skróty: ANA - anakinra, KAN - kanakinumab, TOC - tocilizumab

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy przeprowadzonymi w ramach analizy minimalizacji kosztów, dla populacji pacjentów z uMIZS, w 2-letnim horyzoncie czasowym całkowity koszt leczenia jednego pacjenta kanakinumabem

w wariantcie bez RSS koszt leczenia KAN jest wyższy o ok. 720 tys. zł w porównaniu do kosztu leczenia anakinrą oraz o ok. 760 tys. zł od kosztu leczenia tocilizumabem. Wyniki z perspektywy wspólnej są tożsame z wynikami z perspektywy NFZ.

### 5.2.2. Wyniki analizy progowej

Szacunkowe wartości progowe cen zbytu netto leków, przy których koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu<sup>10</sup>, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 29. Ceny progowe (analiza CUA)**

Produkt	Populacja AOSD [PLN]		Populacja uMIZS [PLN]	
	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
Ilaris, 150 mg				

W obu ocenianych populacjach (chorych z AOSD oraz uMIZS) oszacowane w ramach CUA wartości progowe cen zbytu netto wnioskowanego leku są

<sup>10</sup> 190 380 zł/QALY

W przypadku analizy CMA ceny progowe wnioskowanego leku przedstawiono w tabeli poniżej. [redacted]

**Tabela 30. Ceny progowe (analiza CMA)**

Produkt	Populacja AOSD		Populacja uMIZS	
	KAN vs ANA	KAN vs TOC	KAN vs ANA	KAN vs TOC
Ilaris, 150 mg	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

W związku z przedstawieniem randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologią medyczną dotychczas refundowaną w danym wskazaniu w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.**<sup>11</sup>

### 5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przedstawił analizę wrażliwości, która obejmowała analizę deterministyczną oraz analizę probabilistyczną.

#### Analiza deterministyczna

Testowane w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości parametry przedstawiono w tabeli poniżej.

[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]

<sup>11</sup> Wnioskodawca przedstawił badania dowodzące wyższości nad BSC (GSK) – w badaniach porównanie określano jako KAN vs PLC. Komentarz wnioskodawcy: *W przypadku wnioskowanej populacji, zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w wytycznych, leczenie rozpoczyna się od GKS. Następnie, w przypadku niewystarczającej skuteczności zaleca się włączenie m.in. kanakinumabu a celem leczenia jest redukcja GKS w czasie. U znacznej części chorych nie jest jednak możliwe odstąpienie od stosowania GKS, które stosowane są przewlekłe przez wiele lat. Jako że wyniki badania  $\beta$ -SPECIFIC 1 jednoznacznie wskazują na znamiennej statystycznie przewagę KAN nad BSC w zakresie kluczowych punktów końcowych należy uznać, że okoliczności o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji nie zachodzą.*

[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]
[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]	[REDACTED]	[REDACTED]

W przeprowadzonej analizie wrażliwości dla analizy CUA największy wzrost ICUR w stosunku do scenariusza podstawowego w wariancie z RSS uzyskano dla wariantów, w których:

[REDACTED]

Największy spadek ICUR zanotowano w przypadku:

[REDACTED]

**Probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA)**

W ramach wielokierunkowej analizy wrażliwości przeprowadzono 1 000 symulacji metodą Monte Carlo (w programie MS Excel). Testowane parametry przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 31. Parametry rozkładów dla zmiennych uwzględnianych w wielokierunkowej analizie wrażliwości**

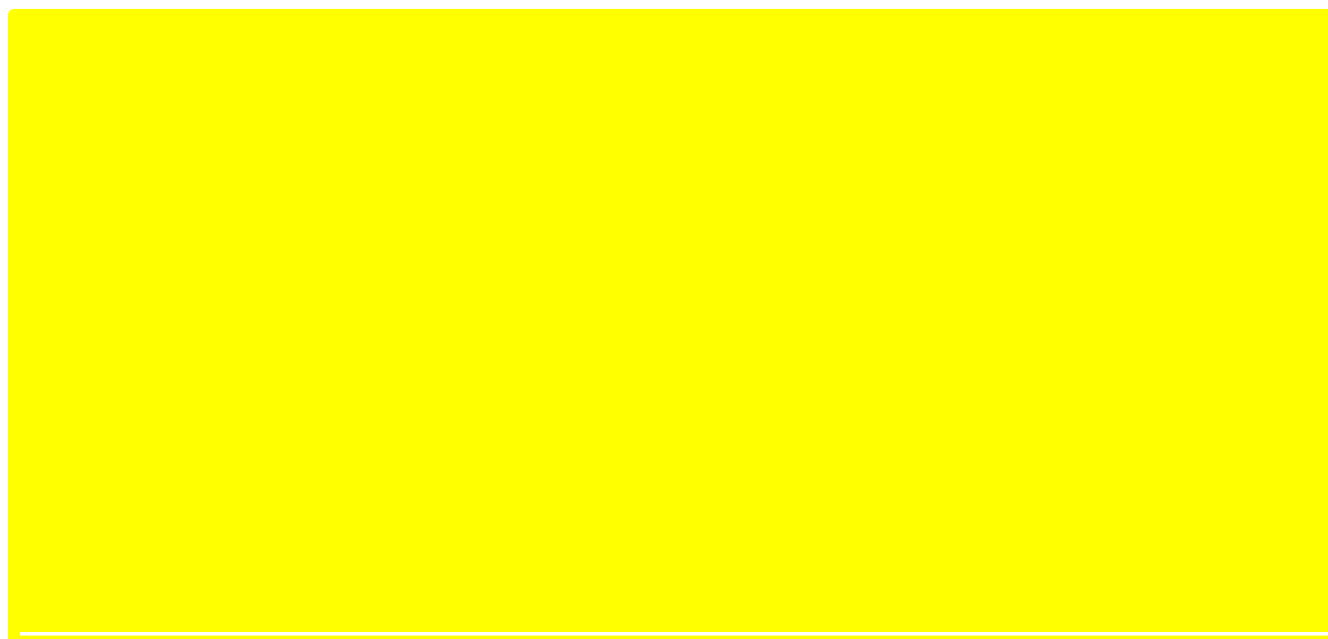
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości przeprowadzonej przez wnioskodawcę wskazują, że [REDACTED]

Wyniki w formie graficznej (scatter plot) przedstawiono na poniższych wykresach.



Rysunek 8. Wyniki PSA dla populacji AOSD (KAN vs PLC) - wariant z RSS z perspektywy NFZ



Rysunek 9. Wyniki PSA dla populacji uMIZS (KAN vs PLC) - wariant z RSS z perspektywy NFZ

### 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 32. 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	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	?	W ramach analizy użyteczności kosztów wnioskowany lek porównano z rzeczywistą praktyką kliniczną, tj. glikokortykosteroidami (GKS), które podawane są w obu ramionach porównywanych terapii. Wg analityków Agencji istnieją wątpliwości czy glikokortykosteroidy należy uznać za właściwy komparator ponieważ nie jest to terapia która będzie zastępowana przez wnioskowany lek. W ramach analizy minimalizacji kosztów kanakinumab porównano z leczeniem anakinrą oraz tocilizumabem, które są obecnie refundowane w ramach PL. B.33.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	Dodatkowo przedstawiono wyniki CMA dla porównania z anakinrą oraz tocilizumabem.
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?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Przyjęto 10-letni horyzont czasowy dla analizy CUA oraz 2-letni horyzont czasowy dla analizy CMA. Należy zwrócić uwagę, że przyjęta długość horyzontu czasowego ma duży wpływ na wyniki inkrementalne CMA.
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?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej przedstawił analizę wrażliwości, która obejmowała analizę deterministyczną oraz analizę probabilistyczną.

### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

#### Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę (AE Wnioskodawcy, rozdz. 12)

1. W niniejszej analizie wystąpiła potrzeba modelowania efektów zdrowotnych na dłuższy, niż uwzględniony w badaniach, horyzont czasowy (dożywotni). Wiąże się to z niepewnością. Aby zminimalizować niepewność wynikającą z potrzeby ekstrapolacji danych wykonano kilka dodatkowych wariantów modelowania, które przedstawiono w analizie wrażliwości.
  2. Przyjęcie parametrów klinicznych na podstawie badania CONSIDER (wiek) oraz raportu NICE TA685 (masa ciała) dla chorych na AOSD, a w przypadku chorych na uMIZS na podstawie badania  $\beta$ -SPECIFIC 1 (wiek) oraz raportu AE Kineret 2021 (masa ciała, powierzchnia ciała) związane jest z faktem, że nie istnieją szczegółowe dane dla chorych w Polsce.
- 
4. Ograniczenie wiąże się z oparciem wnioskowania odnośnie do skuteczności KAN względem ANA i TOC na wynikach porównania pośredniego. Należy jednak mieć na uwadze fakt, że porównanie bezpośrednie tych technologii medycznych nie było możliwe.



**Komentarz analityków:**

Ograniczeniem analizy minimalizacji kosztów wnioskodawcy jest fakt, że powstała w oparciu o wyniki porównania pośredniego obejmującego tylko odpowiedzi ACR, [redacted]. Natomiast wyniki opublikowanych w 2024 r. przeglądów systematycznych z metaanalizami wskazują, że mogą występować pewne różnice w efekcie zdrowotnym pomiędzy kanakinumabem, a przyjętymi komparatorami (nie pozwalają one na wyciągnięcie jednoznacznych wniosków - szerzej wyniki opisano w analizie klinicznej).

**Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:**

- W analizie wnioskodawcy ceny komparatorów przyjęto na podstawie danych refundacyjnych NFZ (kwoty refundacji) oraz Sprawozdania NFZ (liczby zrefundowanych mg) w okresie od stycznia do czerwca 2023 roku. [redacted]

Podobnie przyjęta przez wnioskodawcę [redacted]

- W opinii analityków istnieją wątpliwości czy uwzględnione w analizie najlepsze leczenie wspomagające (BSC), czyli terapię glikokortykosteroidami należy uznać za potencjalny komparator dla leczenia kanakinumabem, ponieważ nie jest to terapia, która będzie zastępowana przez wnioskowany lek (w analizie założono, że stosowanie GKS w scenariuszu pozostanie na niezmiennym poziomie, co również potwierdzają eksperci kliniczni ankietowani przez AOTMiT).

Wg wnioskodawcy: „Po uzyskaniu redukcji aktywności choroby u części chorych możliwe jest stopniowe odstawienie GKS, jednak zgodnie ze Smolewska 2022 u części chorych takie leczenie stosowane jest przewlekłe, nawet przez wiele lat. Tym samym należy uznać, że GKS stanowią podstawową terapię stosowaną w leczeniu chorych stanowiących populację docelową i uzasadnione jest traktowanie ich jako BSC. Dodatkowym argumentem jest m.in. opinia ekspertów klinicznych pochodząca z AWA Kineret z 2021 roku.”

- W analizie wnioskodawcy nie uwzględniono możliwości leczenia skojarzeniem kanakinumabu z innym niż metotreksat, lekiem modyfikującym przebieg choroby. W opinii wnioskodawcy: „Ewentualne uwzględnienie u chorych z przeciwwskazaniami do zastosowania metotreksatu innego, wymienionego w programie lekowym klasycznego leku modyfikującego przebieg choroby / immunosupresyjnego dla powyższego porównania cechuje się marginalnym wpływem na wyniki analiz, gdyż codzienne koszty stosowania sulfasalazyny, cyklosporyny, chlorochiny czy azatiopryny nie są istotnie różne od codziennego kosztu stosowania metotreksatu, [redacted].”
- Ponadto założenia skuteczności kanakinumabu w ocenianych wskazaniach przyjęto na podstawie dowodów klinicznych przedstawionych w ramach Analizy Klinicznej, zatem wszelkie ograniczenia AKL mają również zastosowanie w analizie ekonomicznej.

**5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu****Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę (AE Wnioskodawcy, rozdz. 5 oraz 12).**

- Na podstawie opisu proponowanego programu lekowego określono, iż zestaw badań wykonywanych w ramach monitorowania leczenia w przypadku chorych leczonych kanakinumabem nie różni się w zasadniczych kwestiach od badań wykonywanych w ramach monitorowania leczenia w Programie lekowym leczenia chorych z aktywną postacią RZS i MIZS. W związku z powyższym przyjęto,

iz monitorowanie leczenia chorych stosujących kanakinumab rozliczane będzie w ramach świadczenia Diagnostyka w programie leczenia chorych z aktywną postacią reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów.

2. Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych oraz obniżkę użyteczności wynikającą z ich wystąpienia uwzględniono wyłącznie w pierwszym cyklu.

### 5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

#### Walidacja wewnętrzna

Model AE został poddany walidacji wewnętrznej w celu uniknięcia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą modelu (wprowadzono zerowe skrajne wartości wejściowe oraz testowano powtarzalność wyników przy wielokrotnym wprowadzeniu tych samych danych do modelu).

Sprawdzono również czy w każdym kolejnym cyklu odsetki chorych znajdujących się w rozpatrywanych w modelach stanach sumują się do wartości zgodnych z założeniami modeli.

#### Walidacja zewnętrzna

W ramach walidacji zewnętrznej wnioskodawca ocenił zgodność sposobu modelowania i zastosowanych danych wejściowych z wynikami analizy NICE 2021 dla leku anakinra w leczeniu AOSD (NICE TA685).

W analizie agencji NICE podobnie jak w ramach niniejszej analizy uwzględniono śmiertelność z populacji generalnej, obniżkę użyteczności z powodu wystąpienia zespołu aktywacji makrofagów oraz skorygowanie użyteczności chorych w zależności od wieku. Ponadto uwzględniono ten sam sposób szacowania użyteczności, co w ramach raportu NICE TA685.

#### Walidacja konwergencji

W ramach walidacji konwergencji wnioskodawca przeprowadził przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych i odnalazł dwie publikacje w omawianym problemie zdrowotnym dla zastosowania wnioskowanej interwencji - analizy NICE 2013 („Canakinumab for treating systemic juvenile idiopathic arthritis”) oraz CADTH 2016b („CDR pharmaceconomic review report for Ilaris sJIA”). W przypadku raportu NICE 2013 nie opublikowano żadnych danych dotyczących oceny opłacalności stosowania kanakinumabu.

W ramach analizy CADTH 2016b przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności u pacjentów z uMIZS w wieku 2 lat i starszych dla porównania kanakinumabu z najlepszym leczeniem wspomagającym (uzyskano inkrementalny wynik QALY dla porównania KAN vs BSC 0,79) oraz z tocilizumabem (oparte na porównaniu pośrednim; analitycy CDR testowali również scenariusz zakładający brak różnic między KAN a TOC).

Oszacowane wyniki analizy CADTH były następujące:

- W leczeniu I linii, w przypadku porównania KAN vs TOC zakres ICUR wyniósł ok. 1,8 mln - 6,5 mln USD za QALY. Uwzględniając instrument podziału ryzyka, ICUR wahał się od ok. 0,6 mln USD do ok. 2 mln USD za QALY.
- W leczeniu II linii, dla porównania KAN vs BSC, zakres ICUR wyniósł od 0,46 mln - 1,6 mln USD za QALY. Uwzględniając instrument podziału ryzyka ICUR wahał się od ok. 170 tys. USD do ok. 600 tys. USD za QALY.

Wg oszacowań Komitetu oceniającego, aby zapewnić kosztową efektywność kanakinumabu na poziomie <100 000 USD za QALY w porównaniu z BSC wymagana byłaby obniżka ceny leku o 79%-94%,. Natomiast aby poprawić ICUR kanakinumabu <100 000 USD za QALY w porównaniu z tocilizumabem, wymagana byłaby obniżka ceny leku o 86%-90%. W raporcie zwrócono również uwagę, że w obu porównaniach oceniano populację składającą się z pacjentów nieleczonych wcześniej i pacjentów po uprzednim leczeniu biologicznym.

Analitycy AOTMiT odnaleźli dodatkowy raport kanadyjskiej agencji CADTH z 2023 roku dotyczący stosowania kanakinumabu wśród pacjentów z AOSD. Przedstawiono w nim wyniki dwóch przeglądów systematycznych (Cota-Arce 2021 i Kedor 2021), które dostarczyły ograniczonych dowodów na skuteczność i bezpieczeństwo kanakinumabu w porównaniu z placebo wśród pacjentów z AOSD. Autorzy analizy nie odnaleźli natomiast danych

porównujących skuteczność kliniczną kanakinumabu z alternatywnymi interwencjami farmakologicznymi. Nie znaleziono także żadnych dowodów dotyczących opłacalności stosowania kanakinumabu w leczeniu AOSD.

Konkluzją raportu CADTH 2023 było stwierdzenie, że ponieważ dowody na skuteczność leczenia kanakinumabem pacjentów z AOSD zostały uzyskane z badań o niskiej jakości (większość dowodów pochodziła z opisów przypadków, serii przypadków i niekontrolowanych retrospektywnych badań obserwacyjnych), skuteczność kliniczna tego leku w ocenianym wskazaniu pozostaje niejasna, a do oceny opłacalności kosztowej potrzebne są porównania z innymi aktywnymi komparatorami.

#### 5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wskazała nieprawidłowości wymagających przeprowadzenia obliczeń własnych.

### 5.4. Komentarz Agencji

W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawcy przeprowadzono analizę użyteczności kosztów, w której porównano kanakinumab z BSC (glikokortykosteroidami stosowanymi w obu modelowanych ścieżkach leczenia) w leczeniu układowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (uMIZS) u pacjentów w wieku 2 lat i starszych oraz czynnej postaci choroby Still'a z początkiem w wieku dorosłym (AOSD). Ponadto w obu wskazaniach wnioskodawca przeprowadził analizę minimalizacji kosztów (CMA) dla porównania kanakinumabu z lekami, które są obecnie refundowane w ramach PL. B.33, tj. anakinrą oraz tocilizumabem.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie produktu leczniczego Ilaris w porównaniu do braku leczenia w populacji pacjentów z AOSD oraz z uMIZS

w wariantcie nieuwzględniającym RSS ok. 8,1 mln zł/QALY

w wariantcie nieuwzględniającym RSS ok. 5,1

mln zł/QALY. Wartości te są wyższe od wartości progowej kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (190 380 zł/QALY).

W ramach analizy minimalizacji kosztów, dla populacji pacjentów z AOSD

w wariantcie bez RSS koszt leczenia KAN jest wyższy o ok. 2,2 mln zł w porównaniu do kosztu leczenia anakinrą oraz o blisko 2,3 mln od kosztu leczenia tocilizumabem. Dla populacji pacjentów z uMIZS,

w wariantcie bez RSS koszt leczenia KAN jest wyższy o ok. 720 tys. zł w porównaniu do kosztu leczenia anakinrą oraz o ok. 760 tys. zł od kosztu leczenia tocilizumabem.

W obu ocenianych populacjach (chorych z AOSD oraz uMIZS) oszacowane w ramach CUA oraz CMA wartości progowe cen zbytu netto wnioskowanego leku były

W opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art.**

**13 ust. 3 ustawy o refundacji.**

W przeprowadzonej analizie wrażliwości dla analizy CUA największy wpływ na wyniki ICUR w stosunku do scenariusza podstawowego uzyskano dla wariantu, w którym

Ograniczeniem jest również oparcie wnioskowania odnośnie do skuteczności KAN względem ANA i TOC na wynikach porównania pośredniego.

Warto również zauważyć, że w analizie założono brak różnic w skuteczności wnioskowanej terapii względem terapii TOC i ANA, aczkolwiek ze względu na niższą częstotliwość podań leku Ilaris wg wnioskodawcy „*należy oczekiwać, iż jakość życia osiągnana przez chorych leczonych wnioskowaną technologią w związku z mniejszą liczbą iniekcji będzie wyższa niż w przypadku chorych stosujących komparatory*”.

## 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 analizą 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 system ochrony zdrowia jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Ilaris (kanakinumab, KAN) w leczeniu czynnej postaci choroby Stilla, w tym:*

- choroby Stilla z początkiem w wieku dorosłym (AOSD) oraz
- układowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (uMIZS)

*u chorych w wieku 2 lat i starszych, u których nie uzyskano wystarczającej odpowiedzi na wcześniejsze leczenie NLPZ i kortykosteroidami o działaniu układowym.*

##### Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz perspektywy wspólnej (tj. perspektywa płatnika publicznego i perspektywa pacjenta).

##### Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy (od stycznia 2025 roku do grudnia 2026 roku).

##### Kluczowe założenia

W analizie porównano ze sobą dwa scenariusze: scenariusz istniejący, w którym przyjęto brak refundacji produktu Ilaris w ocenianych wskazaniach, ze scenariuszem nowym, w którym założono, że terapia produktem Ilaris będzie finansowana ze środków publicznych w populacji docelowej obejmującej wnioskowane wskazania.

##### Warianty analizy

Dla każdego ze scenariuszy przyjęto 3 możliwe warianty, zależne od szacowanej na kolejne lata, wielkości populacji docelowej: wariant podstawowy (najbardziej prawdopodobny) oraz minimalny i maksymalny. Warianty skrajne skonstruowano przyjmując minimalną i maksymalną wielkość populacji docelowej. Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości obejmującą analizę wartości skrajnych i analizę scenariuszy, które zdaniem wnioskodawcy charakteryzują się największą niepewnością i mają największy wpływ na otrzymane wyniki.

##### Grupa limitowa

Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Ilaris zakładają finansowanie go w ramach nowej grupy limitowej. Jednocześnie wnioskowany produkt leczniczy będzie wyznaczać podstawę limitu we wspomnianej grupie.

#### 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

##### Populacja

Populacja docelowa rozpatrywana w ramach niniejszej analizy obejmuje pacjentów z klinicznym rozpoznaniem choroby Stilla z początkiem w wieku dorosłym (AOSD) i układowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (uMIZS) 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.



[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]



[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]		
[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]	■	■	■	■

**Koszty i dawkowanie**

W analizie uwzględniono bezpośrednie różniące koszty medyczne:

- koszty leków;
- koszty przepisania i podania leków.

Oszacowania analizy wpływu na budżet wnioskodawcy oparte są na założeniach i modelowaniu analizy ekonomicznej w 2-letnim horyzoncie czasowym. Dane kosztowe oraz przyjęte dawkowanie przedstawiono w analizie ekonomicznej niniejszej AWA w rozdziale 5.1.2.

**Modelowanie kosztów**

W analizie wnioskodawcy przyjęto, że nie wszyscy chorzy rozpoczynają terapię jednocześnie a kwalifikacja do leczenia poszczególnymi terapiami odbywa się płynnie w ciągu całego roku. Założono, że równy odsetek chorych będzie rozpoczynał terapię w miesięcznych interwałach.

*Choremu, który rozpocznie terapię w styczniu, pierwszego roku refundacji przypisany zostanie koszt odpowiadający 2 latom leczenia w modelu ekonomicznym (niezdyskontowany), przy czym w pierwszym roku analizy BIA przypisany zostanie koszt pierwszych 12 miesięcy terapii, w drugim roku koszt od 13 do 24 miesiąca terapii w modelu. Z kolei choremu, który rozpocznie leczenie np. w 6 miesiącu roku, w pierwszym roku analizy BIA zostanie przyporządkowany koszt pierwszych 7 miesięcy terapii w modelu, w drugim roku BIA koszt od 8 do 19 miesiąca modelu itd.*

## 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Poniżej przedstawiono łączne wyniki dla populacji pacjentów z chorobą Stilla z początkiem w wieku dorosłym (AOSD) oraz z układowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów (uMIZS). Wyniki dla poszczególnych wskazań przedstawiono w AWB wnioskodawcy w rozdziale 2.8. Wyniki z perspektywy wspólnej są tożsame z wynikami z perspektywy płatnika publicznego.

**Tabela 47. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji wg oszacowań wnioskodawcy (AOSD oraz uMIZS)**


W przypadku wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej prognozowane inkrementalne wydatki płatnika publicznego związane refundacją leku Ilaris w leczeniu pacjentów z AOSD oraz uMIZS, w wariantcie bez RSS wydatki wzrosną o ok. 20,7 mln PLN w 1. roku refundacji i ok. 58,3 mln w 2. roku refundacji.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 48. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy (scenariusz prawdopodobny)**

Kategoria kosztów	Wariant z RSS [PLN]		Wariant bez RSS [PLN]	
	I rok	II rok	I rok	II rok
<b>Scenariusz istniejący</b>				
<b>Scenariusz nowy</b>				
<b>Koszty inkrementalne</b>				
<b>Koszty sumaryczne</b>			<b>20 689 330</b>	<b>58 344 959</b>

<sup>12</sup> populacja docelowa

### 6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 49. 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?	?	
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wyniki przedstawiono w 2-letnim horyzoncie czasowym, co jest zgodne z Wytocznymi AOTMiT oraz Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań.
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	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	NIE	
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK/?	
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	-
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Komentarz do uzasadnienia dla włączenia leku do istniejącej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej znajduje się w rozdziale 3.1.2.3 AWA.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	W ramach AWB przedstawiono wariant minimalny i maksymalny oszacowań populacyjnych, a także przeprowadzono analizę scenariuszy dla parametrów, które w największym stopniu, zdaniem wnioskodawcy, wpływają na wyniki analizy. W analizie nie testowano wpływu zmiany cen wnioskowanej terapii oraz komparatorów.

### 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

#### Ograniczenia AWB według wnioskodawcy

- Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie danych pochodzących z badań epidemiologicznych i obserwacyjnych, danych historycznych dotyczących liczby chorych na czynną postać choroby Still'a stosujących anakinrę i tocilizumab, dostępnych na stronie internetowej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, protokołów z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, Otwartych danych NFZ oraz prognozy liczby ludności w Polsce.
- W analizie uwzględniono fakt, że nie wszyscy chorzy rozpoczynają terapię jednocześnie, a kwalifikacja do leczenia odbywa się płynnie w ciągu całego roku. Przyjęto, że równy odsetek chorych będzie rozpoczynał terapię w miesięcznych interwałach. W ten sposób około 1/12 rocznej populacji docelowej rozpocznie leczenie w styczniu, 1/12 populacji po upływie miesiąca itd.

#### Ograniczenia AWB według analityków Agencji

Szacunki populacji docelowej analizy wpływu na budżet wnioskodawca

- Wszystkie założenia i ograniczenia przyjęte w modelowaniu Analizy ekonomicznej ze względu na wykorzystanie w niniejszej analizie kosztów opartych na modelowaniu ekonomicznym mają również zastosowanie w analizie wpływu na budżet.

### 6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W analizie wnioskodawca przedstawił warianty analizy: prawdopodobny, minimalny oraz maksymalny, w ramach których testowano wpływ wielkości oszacowanej populacji na wydatki płatnika związane z refundacją wnioskowanej technologii medycznej.

Tabela 50. Minimalny i maksymalny scenariusz analizy podstawowej wnioskodawcy

			Wariant bez RSS	
			1. rok refundacji	2. rok refundacji
			12 954 883	36 191 217
			7 734 446	22 153 742

			Wariant bez RSS	
			1. rok refundacji	2. rok refundacji

W ramach analizy wrażliwości wnioskodawca przeprowadził również jednokierunkową analizę wrażliwości gdzie testowaniu poddano parametry, które zdaniem wnioskodawcy w największym stopniu obarczone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na otrzymane wyniki, tj.:

Analizę wrażliwości przeprowadzono osobno dla poszczególnych wskazań (AOSD i uMIZS).

Wykazano, że w przypadku populacji pacjentów z AOSD największy wpływ na wyniki analizy ma

Natomiast w przypadku populacji pacjentów z uMIZS największy wpływ na wyniki analizy ma

### 6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wskazała nieprawidłowości wymagających przeprowadzenia obliczeń własnych.

## 6.4. Komentarz Agencji

Celem przedłożonej analizy wpływu na budżet (AWB) było oszacowanie skutków finansowych dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w przypadku objęcia refundacją produktu leczniczego Ilaris (kanakinumab, KAN) w leczeniu w ramach PL B.33 układowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (uMIZS) u pacjentów w wieku 2 lat i starszych oraz czynnej postaci choroby Stilla z początkiem w wieku dorosłym (AOSD).

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy w przypadku wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej prognozowane inkrementalne wydatki płatnika publicznego związane refundacją leku Ilaris w ww. wskazaniach w wariantcie bez RSS wydatki wzrosną o ok. 20,7 mln PLN w 1. roku refundacji i ok. 58,3 mln w 2. roku refundacji.

Wyniki przeprowadzonej przez wnioskodawcę analizy wrażliwości wskazują, że w przypadku populacji pacjentów z AOSD największy wpływ na wyniki analizy

W opinii analityków Agencji głównym ograniczeniem analizy wnioskodawcy są założenia dotyczące oszacowań populacji, które wnioskodawca

## **7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę**

Nie dotyczy (zgodnie z art. 1 pkt 24 lit. d Ustawy z dnia 17 sierpnia 2023 r. o zmianie ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych oraz niektórych innych ustaw, Dz.U. 2023 poz. 1938).

## 8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Eksperci kliniczni przekazali uwagi do zapisów programu lekowego, które przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 51. Uwagi ekspertów do zapisów programu lekowego\***

Część programu / pytanie	Prof. dr hab. n. med. Brygida Kwiatkowska Konsultant Krajowy w dziedzinie reumatologii Przewodnicząca Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych	Prof. dr hab. n. med. Lidia Rutkowska-Sak Wiceprzewodnicząca Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych	Prof. nadzw. dr hab. n. med. Zbigniew Żuber Prezes-Elekt Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego
<p>Według zapisów programu lekowego dotyczących dawkowania leków w MIZS, w przypadku wystąpienia przeciwwskazań do stosowania metotreksatu, należy rozważyć podawanie adalimumabu, etanerceptu, tocilizumabu w postaci dożylniej, anakinry i <b>kanakinumabu</b> z innym, wymienionym w programie klasycznym lekiem modyfikującym przebieg choroby / immunosupresyjnym w obowiązującej dawce.</p> <p>Powyższy zapis nie jest zgodny z ChPL Ilaris. Według ChPL kanakinumab może być podawany w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem.</p> <p><b>Czy powyższe zapisy programu lekowego są uzasadnione klinicznie?</b></p>	<p>Zgodnie z aktualnymi rekomendacjami EULAR/PRES przedstawionymi na Kongresie EULAR w Wiedniu w dniu 12.06.2024 r. na sesji w godz. 14:15-15:30 przez prof. Bruno Fautrela w przypadku aktywnej choroby Stilla lekami pierwszego rzutu są glikokortykosteroidy w połączeniu z inhibitorami IL-1 lub IL-6, w związku z tym aktualny Program lekowy wymaga zmian. Zarys rekomendacji został przedstawiony na Kongresie ACR w 2023 roku</p>	<p>Zapisy programu lekowego wymagają istotnych zmian. Zgodnie z aktualnymi rekomendacjami EULAR/PRES przedstawionymi na Kongresie EULAR w Wiedniu w dniu 12.06.2024 r. przez Bruno Fautrela w przypadku aktywnej choroby Stilla lekami pierwszego rzutu są glikokortykosteroidy w połączeniu z inhibitorami IL-1 lub IL-6. Zarys i siła rekomendacji zostały przedstawione także wcześniej na Kongresie ACR w 2023 roku.</p>	<p>Aktualne rekomendacje EULAR1PRES zostały przedstawione na Kongresie EULAR w Wiedniu w dniu 12.06.2024 r., przez prof. Bruno Fautrela, pozostają w zgodzie z dotychczasowymi rekomendacjami. Pacjenci z aktywną postacią choroby Stilla, powinni być leczeni w pierwszej linii glikokortykosteroidami (GKS) w dużych dawkach w połączeniu z inhibitorami IL-1 lub IL-6. Inhibitory IL-1 są preferowane w postaci narządowej, inhibitory IL-6 w postaci stawowej. W przypadku zagrożenia zespołem MAS, bezwzględnie preferowane są IL-1i, w dalszej kolejności IL-18i, INFg oraz w dalszej kolejności JAKi. Konieczne jest także uwzględnienie kolejnego zagrożenia coraz częściej występującego w przebiegu ch. Stilla czyli śródmiąższowej choroby płuc (ILD), także uwzględnionego w aktualnych rekomendacjach EULAR.</p> <p>Kolejnym problemem jest leczenie pacjentów z ch. Stilla po przebytych ciężkim powikłaniu, czyli po przebytych MAS oraz zagrażającym nawrotem tego zespołu.</p> <p>Konieczna jest aktualizacja programu B.33, z dostosowaniem do aktualnych rekomendacji i możliwości terapeutycznych, w związku z tym aktualny Program lekowy wymaga zmian.</p>
<p><b>Inne uwagi ekspertów</b></p>	<p>W programie B33 powinna być wydzielona choroba Stilla z aktualizacją kryteriów kwalifikacyjnych zgodnie z najnowszymi rekomendacjami EULAR/PRESS.</p> <p>Jako Konsultant Krajowy w dziedzinie reumatologii wystąpię do MZ o dokonanie takich zmian.</p>	<p>(...) Program B33 powinien mieć wydzieloną postać układową młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów/chorobę Stilla z uaktualnionymi rekomendacjami kwalifikacji i leczenia wg EULAR/PRES. Opracuje je zapewne Konsultant Krajowy.</p>	<p>Choroba Stilla powinna być wyodrębniona w programie B.33 zgodnie z aktualizacją kryteriów kwalifikacyjnych zgodnie z najnowszymi rekomendacjami EULAR/Press.</p>

\* wszyscy eksperci odwołują się do zaleceń przedstawionych na EULAR 2024 Congress (<https://congress.eular.org/>), wcześniej opublikowanych w formie abstraktu na ACR Convergence 2023 <https://acrabstracts.org/abstract/eular-pres-recommendations-for-the-diagnosis-and-management-of-systemic-juvenile-idiopathic-arthritis-sjia-and-adult-onset-stills-disease-aosd/> - przyp. analityka



## 9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Ilaris (kanakinumab) 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 – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.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.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 20.06.2024 r. przy użyciu słów kluczowych: Ilaris, canakinumab.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje międzynarodowych agencji HTA dotyczące stosowania produktu leczniczego Ilaris w leczeniu układowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (uMIZS): pozytywną HAS 2017, pozytywną warunkową CADTH 2016 oraz negatywną warunkową PBAC 2015. Odnaleziono również 1 pozytywną rekomendację dotyczące leczenia choroby Stilla z początkiem w wieku dorosłym (AOSD) - HAS 2020. Rekomendacje warunkowe uzależniały ocenę od ostatecznej ceny wnioskowanego leku.

Ponadto odnaleziono publikację CADTH 2023, która jest tzw. szybkim przeglądem technologii lekowej (ang. „rapid review”) i do której dotychczas nie wydano rekomendacji.

Dodatkowo na stronach agencji NICE, SMC, AWMSG odnaleziono informacje, iż odstąpiono od oceny kanakinumabu stosowanego we wnioskowanych wskazaniach z powodu niedostarczenia przez podmiot odpowiedzialny wymaganej dokumentacji.

W rekomendacjach dotyczących obu wskazań podkreślano potencjalne korzyści z wprowadzenia do refundacji dodatkowej opcji terapeutycznej, jednocześnie wskazując na brak przekonujących dowodów skuteczności kanakinumabu i brak bezpośrednich porównań z innymi dostępnymi lekami biologicznymi. Autorzy rekomendacji wskazywali też na wysoką cenę kanakinumabu. W rekomendacji CADTH 2016 dotyczącej leczenia uMIZS odnotowano, iż cena kanakinumabu jest od 10 do 15 razy wyższa niż w przypadku innych opcji leczenia uMIZS, w związku z czym jest mało prawdopodobne, aby kanakinumab był kosztowo opłacalny u pacjentów stosujących lek w tej samej linii leczenia co komparatory.

Szczegóły poszczególnych rekomendacji przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 52. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Ilaris**

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
<b>Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów</b>		
<b>HAS 2017 (Francja)</b>	Leczenie (w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem) układowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których odpowiedź na wcześniejsze leczenie NLPZ i kortykosteroidami o działaniu ogólnoustrojowym była niewystarczająca.	<p><b>Rekomendacja pozytywna.</b></p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Komisja wydała pozytywną opinię w sprawie umieszczenia na liście leków refundowanych (proponowana refundacja 65%) osobom ubezpieczonym oraz na liście leków dopuszczonych do stosowania przez pacjentów we wskazaniach i dawkach określonych w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu. Komitet uważa, że rzeczywiste korzyści ze stosowania leku ILARIS 150 mg roztwór do wstrzykiwań są znaczące w leczeniu układowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów.</p> <p>Komisja zaleca, aby przepisywanie leku ILARIS było zarezerwowane dla ośrodków posiadających kompetencje w leczeniu tej choroby oraz rekomenduje utworzenia rejestru monitorującego pacjentów leczonych ILARIS.</p>

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
<p><b>CADTH 2016 (Kanada)</b></p>	<p>Leczenie układowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów u pacjentów w wieku dwóch lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź lub nietolerancja na doustne steroidy lub metotreksat</p>	<p><b>Rekomendacja pozytywna warunkowa</b></p> <p>Komitet Ekspertów ds. Leków CADTH (CDEC) zaleca, refundację kanakinumabu w leczeniu aktywnego układowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (uMIZS) u pacjentów w wieku dwóch lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź lub nietolerancja na doustne steroidy lub metotreksat, pod warunkami:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• leczenie należy przerwać w przypadku braku poprawy po 15. dniu;</li> <li>• koszt nie powinien przekraczać kosztu leczenia tocilizumabem;</li> <li>• pacjenci powinni znajdować się pod opieką lekarza mającego doświadczenie w leczeniu uMIZS.</li> </ul> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Dwa randomizowane badania kontrolowane (badanie 2301 i 2305) wykazały, że kanakinumab jest skuteczną terapią w leczeniu uMIZS w porównaniu z placebo, zmniejszając ból, poprawiając funkcjonowanie i ogólną jakość życia. Nie ma bezpośrednich porównań kanakinumabu z innymi opcjami leczenia uMIZS, jednakże pośrednie porównania sugerują, że skuteczność kanakinumabu jest podobna do skuteczności innych terapii biologicznych stosowanych w leczeniu uMIZS.</p> <p>Nie ma natomiast wystarczających dowodów, aby określić czy kanakinumab będzie skuteczny w leczeniu pacjentów, którzy wcześniej przegrali leczenie innymi lekami biologicznymi (w tym tocilizumabem) z powodu braku skuteczności lub nietolerancji.</p> <p>W rekomendacji podkreślono, iż cena kanakinumabu jest od 10 do 15 razy wyższa niż w przypadku innych opcji leczenia uMIZS, w związku z czym jest mało prawdopodobne, aby kanakinumab był kosztowo opłacalny u pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni. Aby uczynić go opłacalną opcją terapeutyczną w porównaniu z tocilizumabem, konieczne byłoby obniżenie ceny kanakinumabu o około 90%.</p> <p>Zwrócono również uwagę, że w analizie oceniano populację składającą się zarówno z pacjentów nieleczonych wcześniej, jak i pacjentów po uprzednim leczeniu biologicznym, co było niezgodne z przyjętymi kryteriami.</p>
<p><b>PBAC 2015 (Australia)</b></p>	<p>Leczenie układowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów u pacjentów w wieku dwóch lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź lub nietolerancja na doustne steroidy lub metotreksat (w dawce co najmniej 15 mg/m<sup>2</sup>)</p>	<p><b>Rekomendacja negatywna warunkowa</b></p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Wniosek opierał się na pośrednim porównaniu kanakinumabu w dawce 4 mg/kg z tocilizumabem (w dawce 12 mg/kg dla pacjentów o masie ciała &lt;30 kg i 8 mg/kg dla pacjentów o masie ciała &gt;30 kg) u pacjentów wcześniej nieleczonych (niestosujących wcześniej terapii interwencyjnej)) stosując placebo jako wspólny komparator. Ponadto w przedłożonych uwagach przedstawiono pośrednie porównanie kanakinumabu w dawce 4 mg/kg z etanerceptem i adalimumabem, przy użyciu placebo jako wspólnego komparatora.</p>
<b>Choroba Still'a o początku w wieku dorosłym</b>		
<p><b>HAS 2020 (Francja)</b></p>	<p>Leczenie choroby Still'a o początku w wieku dorosłym (AOSD) u pacjentów, którzy niewystarczająco zareagowali na wcześniejsze leczenie niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) i kortykosteroidami ogólnoustrojowymi</p>	<p><b>Rekomendacja pozytywna.</b></p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Komitet HAS uznaje, że korzyści kliniczne ze stosowania preparatu ILARIS (kanakinumab) w ocenianym wskazaniu są znaczne. Przy ocenie wzięto pod uwagę rzadkość i obciążenie choroby, niezaspokojoną potrzebę medyczną, wygodę stosowania (comiesięczne zastrzyki podskórne) w porównaniu z anakiną (codzienne zastrzyki podskórne) oraz częściową odpowiedź na leczenie u pacjentów, którzy niewystarczająco zareagowali na poprzednią terapię NLPZ i kortykosteroidami o działaniu ogólnoustrojowym. W rekomendacji podkreślono również: brak przewagi preparatu ILARIS w porównaniu z placebo w badaniu II fazy przeprowadzonym na bardzo ograniczonej liczbie pacjentów, brak wykazania znaczącego wpływu na jakość życia, brak porównania z innymi aktywnymi opcjami leczenia AOSD oraz małe prawdopodobieństwo dodatkowej wartości klinicznej w ocenianym wskazaniu.</p> <p>Komitet zaleca, aby kanakinumab stosować w specjalistycznych ośrodkach pod nadzorem ekspertów ze szczególnym uwzględnieniem zalecanej dawki (150 mg/miesiąc), biorąc pod uwagę możliwe ryzyko wystąpienia reakcji ogólnoustrojowych na wstrzyknięcie, w tym reakcji anafilaktycznych.</p>
<p><b>CADTH 2023 (Kanada)</b></p>	<p>Leczenie pacjentów z chorobą Still'a o początku w wieku dorosłym (AOSD)</p>	<p><b>Odnaleziona publikacja jest szybkim przeglądem technologii lekowej (rapid review). Nie wydano rekomendacji.</b></p> <p>Większość badań zawartych w odnalezionych dwóch przeglądach systematycznych dotyczących AOSD nie obejmowała grupy kontrolnej; dlatego też ustalenia dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa kanakinumabu w tej populacji są niepewne.</p> <p>W przypadku dorosłych chorych na AOSD leczenie kanakinumabem wiąże się z całkowitą lub częściową odpowiedzią na leczenie, możliwością częściowego odstawienia kortykosteroidów oraz stabilizacją kluczowych parametrów klinicznych.</p>

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		<p>U dorosłych z AOSD ograniczone dowody sugerują, że nie ma statystycznie istotnej różnicy pomiędzy kanakinumabem i placebo w zakresie objawów stawowych. Leczenie kanakinumabem wiązało się z działaniami niepożądanymi takimi tak: zakażenia, leukopenia, zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej, zaburzenia skóry, zaburzenia klatki piersiowej i śródpiersia, zaburzenia żołądkowo-jelitowe oraz reakcje w miejscu wstrzyknięcia. Do ciężkich działań niepożądanych należał zespół aktywacji makrofagów, hepatocytotoksyczność i poważne zakażenia, które mogły doprowadzić do przerwania leczenia. Nie znaleziono badań porównujących kanakinumab z alternatywnymi metodami leczenia AOSD, jak również badań dotyczących opłacalności stosowania kanakinumabu w leczeniu AOSD. Nie odnaleziono także żadnych opartych na dowodach wytycznych dotyczących stosowania kanakinumabu w leczeniu AOSD.</p>

## 10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 53. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Refundacja		
Austria	TAK		
Belgia	TAK		
Bułgaria	Nie		
<b>Chorwacja</b>	Nie		
<b>Cypr</b>	Nie		
Czechy	TAK		
Dania	TAK		
<b>Estonia</b>	Nie		
Finlandia	TAK		
Francja	TAK		
<b>Grecja</b>	TAK		
<b>Hiszpania</b>	TAK		
Holandia	TAK		
Irlandia	Nie		
Islandia	Nie		
Liechtenstein	Nie dotyczy		
<b>Litwa</b>	Nie		
Luksemburg	TAK		
<b>Łotwa</b>	Nie		
Malta	Nie		
Niemcy	TAK		

Państwo	Refundacja		
Norwegia	Nie		
<b>Portugalia</b>	Nie		
<b>Rumunia</b>	Nie		
<b>Słowacja</b>	TAK		
<b>Słowenia</b>	TAK		
Szwajcaria	TAK		
Szwecja	Nie		
<b>Węgry</b>	TAK		
Włochy	TAK		

Źródło: Wniosek refundacyjny Ilaris

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę (stan na: 15.03.2024 r.) Ilaris we wnioskowanych wskazaniach jest refundowany w 16 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

## 11. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 06.05.2024 r., znak PLR.4500.902.2024.13.RBO (data wpływu do AOTMiT 06.05.2024 r.), 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. 2024 poz. 930, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Ilaris, kanakinumab, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/ml, 1, fiol., GTIN: 07613421054038

w ramach programu lekowego B.33 „Leczenie chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów i młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów (ICD-10: M05, M06, M08)”.

Zgodnie z ChPL produkt leczniczy Ilaris jest wskazany do stosowania w leczeniu czynnej postaci choroby Stilla, w tym choroby Stilla 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. Wnioskowane wskazanie ujęte w zapisach programu lekowego odpowiada wskazaniu zarejestrowanemu w zakresie populacji

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 07.06.2024 r., znak OT.423.1.33.2024.3.AKP. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 25.06.2024 r. pismem z dnia 25.06.2024 r.

### Problem zdrowotny

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS) jest najczęstszą, przewlekłą chorobą tkanki łącznej wieku rozwojowego o podłożu immunologicznym. Według definicji ILAR MIZS to heterogenna grupa zapaleń stawów rozpoczynających się przed 16. rokiem życia i trwających co najmniej 6 tygodni. Od 2014 roku wprowadzono zmianę nazewnictwa (według European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR) oraz American College of Rheumatology (ACR)) i obecnie mówi się nie o młodzieńczym idiopatycznym zapaleniu stawów, ale o młodzieńczej postaci choroby Stilla.

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

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

Dostępne dane epidemiologiczne dla Polski są fragmentaryczne. Według danych z województw łódzkiego i świętokrzyskiego wskaźnik zapadalności wynosił 5–6,5/100 000/rok. Roczna chorobowość na uMIZS w Polsce w latach 2008-2021 wynosiła 0,243-0,298 na 1 000 mieszkańców.

### Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca wskazała jako technologie alternatywne anakinrę (inny inhibitor IL-1) i tocilizumab (inhibitor IL-2), oba finansowane w ramach programu lekowego B.33, a także najlepsze leczenie wspomagające BSC (GKS).

Według najnowszych wytycznych ogólnoeuropejskich EULAR PReS 2023 Skuteczność inhibitorów IL-1 oraz IL-6 w leczeniu choroby Stilla jest poparta wysokiej jakości dowodami i dlatego ich zastosowanie powinno być traktowane priorytetowo; Leczenie inhibitorem IL-1 lub IL-6 należy rozpocząć jak najwcześniej po ustaleniu rozpoznania. Wytyczne zostały na razie opublikowane jedynie w formie abstraktu konferencyjnego i nie wyodrębniają zaleceń dotyczących poszczególnych inhibitorów IL-1 (kanakinumab i anakinra) i IL-6 (tocilizumab). Ponadto wytyczne wskazują, że uMIZS i AOSD to ta sama choroba, która powinna być określana wspólnym mianem, tj. chorobą Stilla.

### Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do analizy głównej przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono następujące badania pierwotne dotyczące kanakinumabu:

- $\beta$ -SPECIFIC 1: w populacji **uMIZS**, wieloośrodkowe, międzynarodowe, randomizowane, w którym oceniano KAN vs PLC;

- ***β-SPECIFIC 2***: w populacji **uMIZS**, wieloośrodkowe, międzynarodowe, składające się z dwóch etapów:
  - **etap I**: otwarty. W tym etapie chorzy stosowali wyłącznie KAN. Etap I został dodatkowo podzielony na 4 etapy;
  - **etap II**: randomizowany, podwójnie zaślepiiony, w którym oceniano KAN vs PLC. Etap ten był również nazywany etapem odstawienia leku (ang. *withdrawal period*). Do tego etapu kwalifikowano chorych, którzy w etapie I osiągnęli co najmniej odpowiedź ACR30;
- **G2301E1**: w populacji **uMIZS**, jednoramienne, długookresowe, otwarte, wieloośrodkowe, międzynarodowe (przedłużenie badania ***β-SPECIFIC 2***);
- **CONSIDER**: w populacji **AOSD**, wieloośrodkowe, międzynarodowe, randomizowane, w którym oceniano KAN vs PLC;
- obserwacyjne w populacji **uMIZS**: rejestr *AID*, *Barut 2019*, *De Matteis 2022*, rejestr *BIKER*, *TURISIS* oraz *Woerner 2015*.

W badaniu ***β-SPECIFIC 1*** obejmującym pacjentów z uMIZS w 29-dniowym okresie obserwacji dla porównania KAN vs PLC w zaobserwowano statystycznie istotnie wyższy odsetek pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie ACR30/50/100 oraz statystycznie istotną poprawę jakości życia w zakresie następujących punktów końcowych: niepełnosprawność oceniana za pomocą kwestionariusza CHAQ (zmiana w stosunku do wartości początkowej), ból oceniany przez chorego (różnica między grupami), CHQ-PF50 - stan fizyczny (zmiana w stosunku do wartości początkowej), CHQ-F50 - stan psychospołeczny (zmiana w stosunku do wartości początkowej).

W badaniu ***β-SPECIFIC 2*** (etap II) dla porównania KAN vs PLC zaobserwowano statystycznie istotną różnicę na korzyść KAN w zakresie punktów końcowych czas do pogorszenia odpowiedzi ACR, czas do zaostrzenia choroby, a także statystycznie istotną poprawę jakości życia w zakresie następujących punktów końcowych: CHQ-PF50 - stan fizyczny (zmiana w stosunku do wartości początkowej), CHQ-F50 - stan psychospołeczny (zmiana w stosunku do wartości początkowej). Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w zakresie punktów końcowych: niepełnosprawność oceniana za pomocą kwestionariusza CHAQ (zmiana w stosunku do wartości początkowej), ból oceniany przez chorego (zmiana w stosunku do wartości początkowej).

W badaniu **CONSIDER** obejmującym pacjentów z AOSD w 12-tygodniowym okresie obserwacji dla porównania KAN vs PLC w populacji ITT zaobserwowane różnice w odsetku chorych z odpowiedzią na leczenie nie osiągnęły istotności statystycznej. W populacji PP istotność statystyczna została osiągnięta dla różnic na korzyść KAN w zakresie punktów końcowych: ACR 30, zmodyfikowana ACR30, ACR50.

W długookresowym otwartym badaniu G2301E1 (Ruperto 2018) obejmującym pacjentów z uMIZS, będącym przedłużeniem badania ***β-SPECIFIC 2***, odpowiedź kliniczna na leczenie KAN utrzymywała się na zbliżonym poziomie do 3 lat obserwacji. Między 3. a 5. rokiem obserwacji odsetek pacjentów z odpowiedzią ulegał stopniowemu obniżeniu.

Przeprowadzone przez wnioskodawcę dla populacji chorych na uMIZS porównanie pośrednie z aktywnymi komparatorami – anakinrą (ANA) i tocilizumabem (TOC) nie wykazały statystycznie istotnych różnic dla porównania KAN vs ANA w zakresie zmodyfikowanej odpowiedzi ACR30/ACR50/ACR50 (brak gorączki oraz odpowiedź ACR), a dla porównania KAN vs TOC w zakresie zmodyfikowanej odpowiedzi ACR30 (jeden parametr, dla którego przeprowadzono porównanie pośrednie). Niemniej jednak wyniki opublikowanych w 2024 roku przeglądów systematycznych z metaanalizami, w tym metaanalizami sieciowymi, wskazują na różnice w efektach zdrowotnych między kanakinumabem, anakinrą a tocilizumabem. Natomiast nie pozwalają one na wyciągnięcie jednoznacznych wniosków, gdyż w zależności od uwzględnionych w metaanalizie populacji, badań i punktów końcowych, za lek o najkorzystniejszym efekcie zdrowotnym uznają: anakinrę, a jako następną w kolejności kanakinumab (ACR50/SAE u pacjentów z uMIZS/AOSD, Kilic 2024), bądź też kanakinumab, a jako następną w kolejności anakinrę (ACR30Pedi/AE u pacjentów z uMIZS, Wang 2024), bądź też tocilizumab, następnie kanakinumab i anakinrę (całkowita remisja u pacjentów z AOSD, Ruscitti 2024).

### **Analiza bezpieczeństwa**

W badaniu ***β-SPECIFIC 2*** obejmującym pacjentów z uMIZS w ok. 75-tygodniowym okresie obserwacji zaobserwowano jeden zgon – u pacjenta przyjmującego PLC (w grupie KAN nie zaobserwowano zgonów). Zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u 80% pacjentów z grupy KAN i 70% pacjentów z grupy PLC (brak istotności statystycznej różnicy), ciężkie zdarzenia niepożądane w obu grupach wystąpiły u 12% pacjentów.

W grupie KAN nie zaobserwowano zdarzeń niepożądanych prowadzących do wycofania udziału z badania, podczas gdy w grupie PLC wystąpiły one u 12% pacjentów (różnica istotna statystycznie). W grupie KAN

zaobserwowano istotnie statystycznie wyższy odsetek pacjentów, u których wystąpiły zakażenia. Zespół aktywacji makrofagów (MAS) odnotowano u jednego pacjenta – z grupy PLC.

W badaniu jednoramiennym G2301E1 (stanowiącym przedłużenie badania  $\beta$ -SPECIFIC 2) w 3,5-letnim okresie obserwacji nie zaobserwowano zgonów. Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły ogółem u 36% pacjentów. Zespół MAS wystąpił u 12 pacjentów (7%), co doprowadziło do przerwania leczenia u 9 z nich.

W badaniu CONSIDER 2 obejmującym pacjentów z AOSD w 24-tyg. okresie obserwacji zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u większości osób badanych w grupie KAN (96%) i u 76% w grupie PLC. Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 2 pacjentów (11%) w grupie KAN i 5 pacjentów (bd) w grupie PLC. W badaniu brak informacji na temat wystąpienia zgonów lub zespołu MAS.

Profil bezpieczeństwa kanakinumabu wydaje się być akceptowalny. Należy jednak zwrócić uwagę na przypadki występowania zespołu aktywacji makrofagów (MAS) u pacjentów z uMIZS, od pojedynczych przypadków w badaniu RCT z krótkim okresem obserwacji ( $\beta$ -SPECIFIC 1, OBS: 29 dni), po kilka procent w badaniu jednoramiennym z długim okresem obserwacji G2301E1 (przedłużenie  $\beta$  SPECIFIC 2, OBS: 3,5 roku) i w części badań rzeczywistej praktyki klinicznej, czy nawet wystąpienie MAS u 11,8% pacjentów w badaniu retrospektywnym Barut 2019 (mediana OBS: 5 lat).

Głównym ograniczeniem analizy jest brak bezpośredniego porównania kanakinumabu z aktywnymi komparatorami, a także brak długoterminowych danych dotyczących skuteczności w populacji AOSD, czy też nieprzedstawienie przez wnioskodawcę badań skuteczności praktycznej dla tej populacji, mimo iż takie dowody są dostępne (m.in. Vitale 2020, Vitale 2023). Wnioskodawca przedstawił jedynie badania skuteczności praktycznej dla populacji uMIZS. Wydają się one potwierdzać skuteczność kanakinumabu i akceptowalny profil bezpieczeństwa.

### Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie produktu leczniczego Ilaris w porównaniu do braku leczenia w populacji pacjentów z AOSD oraz z uMIZS

Oszacowane wartości ICUR dla populacji AOSD w wariantcie nieuwzględniającym RSS ok. 8,1 mln zł/QALY. Wartości ICUR dla populacji uMIZS w wariantcie nieuwzględniającym RSS ok. 5,1 mln zł/QALY. Wartości te są wyższe od wartości progowej kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (190 380 zł/QALY).

W ramach analizy minimalizacji kosztów, dla populacji pacjentów z AOSD

w wariantcie bez RSS koszt leczenia KAN jest wyższy o ok. 2,2 mln zł w porównaniu do kosztu leczenia anakinrą oraz o blisko 2,3 mln od kosztu leczenia tocilizumabem. Dla populacji pacjentów z uMIZS

w wariantcie bez RSS koszt leczenia KAN jest wyższy o ok. 720 tys. zł w porównaniu do kosztu leczenia anakinrą oraz o ok. 760 tys. zł od kosztu leczenia tocilizumabem. Wyniki z perspektywy wspólnej były tożsame z wynikami z perspektywy NFZ.

W obu ocenianych populacjach (chorych z AOSD oraz uMIZS) oszacowane w ramach CUA oraz CMA wartości progowe cen zbytu netto wnioskowanego leku były

W opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art.**

### 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Ograniczeniem jest również oparcie wnioskowania odnośnie do skuteczności KAN względem ANA i TOC na wynikach porównania pośredniego obejmującego tylko odpowiedzi ACR ( ). Warto zwrócić uwagę, że wyniki opublikowanych w 2024 r. przeglądów systematycznych z metaanalizami wskazują, że mogą występować pewne różnice w efekcie zdrowotnym pomiędzy kanakinumabem, a przyjętymi komparatorami, tj. anakinrą oraz tocilizumabem.

### Wpływ na budżet płatnika publicznego

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy w przypadku wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej prognozowane inkrementalne wydatki płatnika publicznego związane refundacją leku Ilaris w ww. wskazaniach w wariantcie bez RSS wydatki wzrosną o ok. 20,7 mln PLN w 1. roku refundacji i ok. 58,3 mln w 2. roku refundacji.



Wyniki przeprowadzonej przez wnioskodawcę analizy wrażliwości wskazują, że w przypadku populacji pacjentów z AOSD największy wpływ na wyniki analizy

W opinii analityków Agencji głównym ograniczeniem analizy wnioskodawcy są założenia dotyczące oszacowań populacji, które wnioskodawca

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

Wszyscy eksperci kliniczni ankietowani przez Agencję wskazali, że zapisy programu lekowego B.33 należy zmienić, tak aby były zgodne z aktualnymi rekomendacjami EULAR/PreS przedstawionymi na Kongresie EULAR w Wiedniu w czerwcu 2024 r. Według rekomendacji w przypadku aktywnej choroby Stilla lekami pierwszego rzutu są glikokortykosteroidy w połączeniu z inhibitorami IL-1 lub IL-6. Ponadto w programie B33 powinna być wydzielona choroba Stilla z aktualizacją kryteriów kwalifikacyjnych zgodnie ze wskazanymi wyżej rekomendacjami.

Ponadto w programie należy zawrzeć zapisy dotyczące postępowania w przypadku wystąpienia zespołu aktywacji makrofagów (MAS) lub śródmiąższowej choroby płuc (ILD).

Według eksperta: *W przypadku zagrożenia zespołem MAS, bezwzględnie preferowane są IL-1i, w dalszej kolejności IL-18i, INFgi oraz w dalszej kolejności JAKi. Ponadto: Kolejnym problemem jest leczenie pacjentów z chorobą Stilla po przebytych ciężkim powikłaniu, czyli po przebytych MAS oraz zagrażającym nawrotem tego zespołu.*

### **Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Odnaleziono 3 rekomendacje międzynarodowych agencji HTA dotyczące stosowania produktu leczniczego Ilaris w leczeniu układowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (uMIZS): pozytywną HAS 2017, pozytywną warunkową CADTH 2016 oraz negatywną warunkową PBAC 2015. Odnaleziono również 1 pozytywną rekomendację dotyczącą leczenia choroby Stilla z początkiem w wieku dorosłym (AOSD) - HAS 2020. Rekomendacje warunkowe uzależniały ocenę od ostatecznej ceny wnioskowanego leku.

W rekomendacjach dotyczących obu wskazań podkreślano potencjalne korzyści z wprowadzenia do refundacji dodatkowej opcji terapeutycznej, jednocześnie wskazując na brak przekonujących dowodów skuteczności kanakinumabu i brak bezpośrednich porównań z innymi dostępnymi lekami biologicznymi. Autorzy rekomendacji wskazywali też na wysoką cenę kanakinumabu. W rekomendacji CADTH 2016 dotyczącej leczenia uMIZS odnotowano, iż cena kanakinumabu jest od 10 do 15 razy wyższa niż w przypadku innych opcji leczenia uMIZS, w związku z czym jest mało prawdopodobne, aby kanakinumab był kosztowo opłacalny u pacjentów stosujących lek w tej samej linii leczenia co komparatory.

## **12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych**

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

## 13. Źródła

### Badania pierwotne

- Barut 2019** Barut K, Adrovic A, Sahin S, i in., Prognosis, complications and treatment response in systemic juvenile idiopathic arthritis patients: A single-center experience. *Int J Rheum Dis.* 2019 Sep;22(9):1661-1669
- De Matteis 2022** De Matteis A, Bracaglia C, Pires Marafon D, i in., Canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis: real-world data from a retrospective Italian cohort. *Rheumatology (Oxford).* 2022 Apr 11;61(4):1621-1629
- Feist 2018** Feist E, Quartier P, Fautrel B, i in., Efficacy and safety of canakinumab in patients with Still's disease: exposure-response analysis of pooled systemic juvenile idiopathic arthritis data by age groups. *Clin Exp Rheumatol.* 2018 Jul-Aug;36(4):668-675
- Kedor 2020** Kedor C, Listing J, Zernicke J, i in., Canakinumab for Treatment of Adult-Onset Still's Disease to Achieve Reduction of Arthritic Manifestation (CONSIDER): phase II, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre, investigator-initiated trial. *Ann Rheum Dis.* 2020 Aug;79(8):1090-1097
- Klein 2019** Klein A, Klotsche J, Hügler B, i in., Long-term surveillance of biologic therapies in systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: data from the German *BIKER* registry. *Rheumatology (Oxford).* 2020 Sep 1;59(9):2287-2298.
- Lainka 2021** Lainka E, Baehr M, Raszka B, i in., Experiences with IL-1 blockade in systemic juvenile idiopathic arthritis - data from the German AID-registry. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2021 Mar 22;19(1):38
- Ruperto 2012** 175. N Engl J Med. 2012 Dec 20;367(25):2396-406. doi: . Two randomized trials of canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. Ruperto N(1), Brunner HI, Quartier P, Constantin T, Wulfraat N, Horneff G, Brik R, McCann L, Kasapcopur O, Rutkowska-Sak L, Schneider R, Berkun Y, Calvo I, Erguven M, Goffin L, Hofer M, Kallinich T, Oliveira SK, Uziel Y, Viola S, Nistala K, Wouters C, Cimaz R, Ferrandiz MA, Flato B, Gamir ML, Kone-Paut I, Grom A, Magnusson B, Ozen S, Sztajn bok F, Lheritier K, Abrams K, Kim D, Martini A, Lovell DJ; PRINTo; PRCSG.
- Ruperto 2018** Ruperto N, Brunner HI, Quartier P, i in., Canakinumab in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis and active systemic features: results from the 5-year long-term extension of the phase III pivotal trials. *Ann Rheum Dis.* 2018 Dec;77(12):1710-1719
- Sözeri 2023** Sözeri B, Demir F, Barut K, i in., Evaluation of clinical outcomes in systemic juvenile idiopathic arthritis patients treated with biological agents in Turkey: the TURSIS study. *Clin Exp Rheumatol.* 2023 Jul 24
- Woerner 2015** Woerner A, Uettwiller F, Melki I i in., Biological treatment in systemic juvenile idiopathic arthritis: achievement of inactive disease or clinical remission on a first, second or third biological agent. *RMD Open.* 2015 Apr 30;1(1):e000036.
- Brunner 2021** Brunner HI, Chen C, Bovis F i in., Functional Ability and Health-Related Quality of Life in Randomized Controlled Trials of Tocilizumab in Patients With Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2021 Sep;73(9):1264-1274.
- De Benedetti 2012** De Benedetti F, Brunner HI, Ruperto N i in., Randomized trial of tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *N Engl J Med.* 2012 Dec 20;367(25):2385-95
- Quartier 2012** Quartier P, Allantaz F, Cimaz R i in., A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial with the interleukin-1 receptor antagonist anakinra in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis (ANAJIS trial). *Ann Rheum Dis.* 2011 May;70(5):747-54
- Song 2021** Song GG, Lee YH., Comparison of the efficacy and safety of biological agents in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis: A Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2021 Mar;59(3):239-246

### Opracowania wtórne **w**łączone do analizy

- Arnold 2022** Arnold DD, Yalamanoglu A, Boyman O. Systematic Review of Safety and Efficacy of IL-1-Targeted Biologics in Treating Immune-Mediated Disorders. *Front Immunol.* 2022 Jul 6;13:888392.
- Cabrera 2020** Cabrera N, Avila-Pedretti G, Belot A i in., The benefit-risk balance for biological agents in juvenile idiopathic arthritis: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Rheumatology (Oxford).* 2020 Sep 1;59(9):2226-2236.
- CADTH 2016** Canakinumab (Ilaris) [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2016 Nov
- Colafrancesco 2019** Colafrancesco S., Manara M., Bortoluzzi A., i in. Management of adult-onset Still's disease with interleukin-1 inhibitors: evidence- and consensus-based statements by a panel of Italian experts. *Arthritis Research & Therapy* 2019; 21:275
- Cota-Arce 2021** Cota-Arce JM, Cota J, De León-Nava MA, i in., Efficacy and safety of canakinumab in the treatment of adult-onset Still's disease: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum.* 2021 Dec;51(6):1282-1290
- Efthimiou 2021** Efthimiou P, Kontzias A, Hur P, i in., Adult-onset Still's disease in focus: Clinical manifestations, diagnosis, treatment, and unmet needs in the era of targeted therapies. *Semin Arthritis Rheum.* 2021 Aug;51(4):858-874
- Fautrel 2023** Fautrel B., Patterson J., Bowe C. i in., Systematic review on the use of biologics in adult-onset still's disease. In *Seminars in Arthritis and Rheumatism 2023 (Vol. 58, p. 152139)*. WB Saunders
- Hoy 2015** Hoy SM. Canakinumab: a review of its use in the management of systemic juvenile idiopathic arthritis. *BioDrugs.* 2015 Apr;29(2):133-42
- Junge 2017** Junge G, Mason J, Feist E. Adult onset Still's disease-The evidence that anti-interleukin-1 treatment is effective and well-tolerated (a comprehensive literature review). *Semin Arthritis Rheum.* 2017 Oct;47(2):295-302

<b>Kedor 2021</b>	Kedor C, Tomaras S, Baeumer D, Feist E., Update on the therapy of adult-onset Still's disease with a focus on IL-1-inhibition: a systematic review. <i>Ther Adv Musculoskelet Dis.</i> 2021 Nov 24;13:1759720X211059598
<b>Niehues 2019</b>	Niehues T, Özgür TT. The Efficacy and Evidence-Based Use of Biologics in Children and Adolescents: Using Monoclonal Antibodies and Fusion Proteins as Treatments. <i>Dtsch Arztebl Int.</i> 2019 Oct 18;116(42):703-710.
<b>Otten 2013</b>	Otten MH, Anink J, Spronk S i in., Efficacy of biological agents in juvenile idiopathic arthritis: a systematic review using indirect comparisons. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2013 Nov;72(11):1806-12
<b>Schulert 2018</b>	Schulert GS, Minoia F, Bohnsack J i in., Effect of Biologic Therapy on Clinical and Laboratory Features of Macrophage Activation Syndrome Associated With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. <i>Arthritis Care Res (Hoboken).</i> 2018 Mar;70(3):409-419.
<b>Song 2021</b>	Song GG, Lee YH., Comparison of the efficacy and safety of biological agents in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis: A Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Int J Clin Pharmacol Ther.</i> 2021 Mar;59(3):239-246
<b>Tarp 2016</b>	Tarp S, Amariyo G, Foeldvari I i in., Efficacy and safety of biological agents for systemic juvenile idiopathic arthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. <i>Rheumatology (Oxford).</i> 2016 Apr;55(4):669-79
<b>Kilic 2024</b>	Kilic B., Ozturk A., Karup S., i in., Efficacy and safety of biologic drugs in Still's disease: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials, <i>Rheumatology</i> , 2024, 00, 1–10
<b>Ruscitti 2024</b>	Ruscitti P., McGonagle D., Canon Garcia V., i in., Systematic Review and Metaanalysis of Pharmacological Interventions in Adult-Onset Still Disease and the Role of Biologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs, <i>The Journal of Rheumatology</i> 2024;51:442–51
<b>Wang 2024</b>	Wang B., Zhang Y., Zhao Z., I in., Comparative efficacy and safety of different drugs in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis, <i>Medicine</i> 2024;103:18(e38002)

### Rekomendacje kliniczne i finansowe

<b>ACR 2021</b>	Onel K. B., Horton D. B., Lovell D. J. i in., 2021 American College of Rheumatology guideline for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: therapeutic approaches for oligoarthritis, temporomandibular joint arthritis, and systemic juvenile idiopathic arthritis. <i>Arthritis &amp; Rheumatology</i> 2022, 74(4), 553-569.
<b>AWMF 2023</b>	Vordenbäumen S., Feist E., Rech J. i in., Diagnosis and treatment of adult-onset Still's disease: a concise summary of the German society of rheumatology S2 guideline, <i>Zeitschrift für Rheumatologie</i> 2023, 82(Suppl 2), 81-92
<b>AWMSG 2017</b>	All Wales Medicines Strategy Group, Canakinumab (Ilaris®) powder for solution for injection, Novartis Pharmaceuticals UK Ltd, February 2017, <a href="https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/canakinumab-ilaris1/">https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/canakinumab-ilaris1/</a>
<b>BSR 2023</b>	Leavis H. L., van Daele P. L., Mulders-Manders C. i in., Management of adult-onset Still's disease: evidence- and consensus-based recommendations by experts, <i>Rheumatology</i> 2023, kead461
<b>CADTH 2016</b>	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CDEC Final Recommendation, CANAKINUMAB (Ilaris — Novartis Pharmaceuticals Canada Inc.), Indication: Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis, Notice of Final Recommendation, 2016, <a href="https://www.cadth.ca/canakinumab-0">https://www.cadth.ca/canakinumab-0</a>
<b>CADTH 2023</b>	CADTH Health Technology Review. Canakinumab for Adult-Onset Still Disease. March 2023. <a href="https://www.cadth.ca/canakinumab-adult-onset-still-disease">https://www.cadth.ca/canakinumab-adult-onset-still-disease</a>
<b>EULAR / PreS 2023</b>	Fautrel B., Mitrovic S., De Matteis A., I in., EULAR / PreS Recommendations for the Diagnosis and Management of Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis (sJIA) and Adult Onset Still's Disease (AOSD) [abstract]. <i>Arthritis Rheumatol.</i> 2023; 75 (suppl 9)
<b>Giacomelli 2023</b>	Giacomelli R., Caporali R., Ciccica F., i in. Expert consensus on the treatment of patients with adult-onset still's disease with the goal of achieving an early and long-term remission. <i>Autoimmunity Reviews</i> 2023.
<b>GKJR 2022</b>	Oommen P. T., Strauss T., Baltruschat K. i in., Update of evidence- and consensus-based guidelines for the treatment of juvenile idiopathic arthritis (JIA) by the German Society of Pediatric and Juvenile Rheumatic Diseases (GKJR): New perspectives on interdisciplinary care, <i>Clinical Immunology</i> 2022, 245, 109143
<b>HAS 2017</b>	Haute Autorité de Santé, Transparency Committee Summary COMMISSION DE LA TRANSPARENCE Avis 9 novembre 2017, canakinumab, ILARIS 150 mg powder for solution for injection and solution for injection
<b>HAS 2020</b>	Haute Autorité de Santé, Transparency Committee Summary 18 November 2020, canakinumab, ILARIS 150 mg powder for solution for injection and solution for injection
<b>NICE 2013</b>	National Institute for Health and Care Excellence, Canakinumab for treating systemic juvenile idiopathic arthritis (terminated appraisal), Technology appraisal guidance, Published: 27 November 2013
<b>PBAC 2015</b>	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, CANAKINUMAB 150 mg vial, subcutaneous injection; Ilaris®; Novartis Pharmaceuticals Pty Ltd, 2015, <a href="https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2015-03/canakinumab-ilaris-psd-03-2015">https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2015-03/canakinumab-ilaris-psd-03-2015</a>
<b>PTR 2022</b>	Żuber Z., Opoka-Winiarska V., Smolewska E., Recommendations for the therapeutic management of systemic juvenile idiopathic arthritis. Opinion of the Section of Developmental Age Rheumatology of the Polish Society of Rheumatology, In <i>Rheumatology Forum</i> 2022 (Vol. 8, No. 1, pp. 6-13)
<b>SMC 2013</b>	Scottish Medicines Consortium, canakinumab (Ilaris®) 150mg powder for solution for injection, (No: 926/13), Novartis Pharmaceuticals UK Limited, 04 October 2013
<b>SMC 2016</b>	Scottish Medicines Consortium, canakinumab (Ilaris®) 150mg powder for solution for injection (No: 1210/16), Novartis Pharmaceuticals UK Ltd, 07 October 2016

**Smolewska 2022** Smolewska E., Opoka-Winiarska V., Żuber Z., Systemic juvenile idiopathic arthritis – current diagnostic and therapeutic management. *Rheumatol. Forum* 2021; 7 (4): 145–154

### Pozostałe publikacje

- AWA Kineret 2021** Wniosek o objęcie refundacją leku Kineret (anakinra) w ramach programu lekowego „Leczenie aktywnej postaci reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)”, Analiza weryfikacyjna, 21 października 2021 r.
- Bindoli 2023** BBindoli S, De Matteis A, MITROVIC S, Fautrel B, Carmona L, De Benedetti F, Task Force Member O. Efficacy and Safety of Therapeutic Interventions for the Treatment of Still's Disease: A Systematic Review and Meta-analysis Informing the EULAR/PReS Recommendations for the Diagnosis and Management of Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis and Adult-Onset Still's Disease [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2023; 75 (suppl 9). <https://acrabstracts.org/abstract/efficacy-and-safety-of-therapeutic-interventions-for-the-treatment-of-stills-disease-a-systematic-review-and-meta-analysis-informing-the-eular-pres-recommendations-for-the-diagnosis-and-manage>. Accessed July 10, 2024.
- Boggs 2002** Boggs R., Sengupta N., Ashraf T., *Estimating health utility from a physical function assessment in rheumatoid arthritis (RA) patients treated with adalimumab (HUMIRA)*[abstract]: International Society of Pharmacoeconomics and Outcomes Research; 2002. abstract UT3.
- ChPL Ilaris** Charakterystyka Produktu Leczniczego Ilaris, [https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/Ilaris-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/Ilaris-epar-product-information_pl.pdf)
- Dąbkowska 2019** Dąbkowska K., Wojdas M., Winsz-Szczołka K., *Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów - postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne*. *Terapia i leki Tom 75 nr 1 (2019):34-43.*
- Evensen 2006** Evensen K.J., Nossent H.C., *Epidemiology and outcome of adult-onset Still's disease in Northern Norway*, *Scand J Rheumatol* 2006;35:48–51
- Grom 2016** Grom A. A., Ilowite N. T., Pascual V. i in., *Rate and Clinical Presentation of Macrophage Activation Syndrome in Patients With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis Treated With Kanakinumab*, *Arthritis & Rheumatology*, 68(1), 2016
- Kittiratchakool 2020** Kittiratchakool N., Kulpokin D., Chanjam C. i in., *Cost–utility and budget impact analysis of tocilizumab for the treatment of refractory systemic juvenile idiopathic arthritis in Thailand*, *BMJ Open.* 2020; 10(9): e037588
- Magadur-Joly 1995** Magadur-Joly G., Billaud E., Barrier J.H. i in., *Epidemiology of adult Still's disease: estimate of the incidence by a retrospective study in west France*, *Annals of the Rheumatic Diseases* 1995; 54: 587-590
- Misiurewicz-Gabi 2024** Misiurewicz-Gabi A. W chorobie Stilla inhibitor IL-1 jest obecnie optymalnym lekiem. *Kurier Medyczny.* 2024;(3). <https://www.termedia.pl/W-chorobie-Stilla-inhibitor-IL-1-r-niest-obecnie-optymalnym-lekiem,147,54216,0,0.html>
- NICE TA685** National Institute for Health and Care Excellence, *Anakinra for treating Still's disease*, TA685, 2021
- Paszowska 2021** Paszowska B., Barczyńska T., Jeka S., *Choroba Stilla u dorosłych powikłana zespołem aktywacji makrofagów*. *Forum Reumatol.* 2021, tom 7, nr 1, 41–46.
- Rutkowska-Sak 2009** Rutkowska-Sak L., Tuszkiewicz-Misztal E., Brózik H. i in., *Stanowisko Zespołu Ekspertów ds. Reumatologii Dziecięcej przy Konsultancie Krajowym w Dziedzinie Reumatologii dotyczące terapii biologicznej w leczeniu młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów*, *Reumatologia*, 47/3 111-115, 2009
- Stajszczyk 2020** Stajszczyk M., Władysiuk M., Rutkowski J., *Leczenie chorób zapalnych stawów w Polsce. Wpływ zniesienia ograniczeń czasu leczenia oraz optymalizacji dawkowania w programach lekowych na budżet płatnika publicznego*. Kraków 2020.
- Termedia 2023** <https://www.termedia.pl/reumatologia/Ukladowe-mlodzieńcze-idiopatyczne-zapalenie-stawow-i-choroba-Stilla-to-jedna-jednostka-chorobowa,52181.html>
- Termedia 2024** <https://www.termedia.pl/kurier-medyczny/Potrzebna-jest-dostepnosc-do-wszystkich-opcji-terapeutycznych,56568.html>
- Vitale 2020** Vitale A, Berlengiero V, Sota J, et al. Real-Life Data on the Efficacy of Canakinumab in Patients with Adult-Onset Still's Disease. *Mediators Inflamm.* 2020;2020:8054961. Published 2020 Oct 15. doi:10.1155/2020/8054961
- Vitale 2023** Vitale A, Caggiano V, Sfikakis PP, et al. Efficacy of canakinumab in patients with Still's disease across different lines of biologic therapy: real-life data from the International AIDA Network Registry for Still's Disease. *Front Med (Lausanne).* 2023;10:1256243. Published 2023 Dec 12. doi:10.3389/fmed.2023.1256243
- Żuber 2014** Żuber Z., Kania U., Król-Zdechlikiewicz A. i in., *Analysis of Clinical Symptoms and Laboratory Profiles in Children with Juvenile Idiopathic Arthritis in Malopolska Region (Poland) in the Years 2007-2010*, *Macedonian Journal of Medical Sciences.* 2014 Mar 15; 2(1):56-61.

## 14. Załączniki

- Zał. 1. Ilaris® (kanakinumab) w leczeniu czynnej postaci choroby Stilla, Analiza Problemu Decyzyjnego, wersja 1.1, [REDACTED], Warszawa 2024;
- Zał. 2. Ilaris® (kanakinumab) w leczeniu czynnej postaci choroby Stilla, Analiza Kliniczna, wersja 1.1, [REDACTED]  
Warszawa 2024;
- Zał. 3. Ilaris® (kanakinumab) w leczeniu czynnej postaci choroby Stilla, Analiza Ekonomiczna, wersja 1.1, [REDACTED], Warszawa 2024;
- Zał. 4. Ilaris® (kanakinumab) w leczeniu czynnej postaci choroby Stilla, Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, wersja 1.1, [REDACTED], Warszawa 2024;
- Zał. 5. Uzupelnienie do raportu HTA dla produktu leczniczego Ilaris® (kanakinumab) w leczeniu czynnej postaci choroby Stilla, zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w pismie Ministra Zdrowia OT.423.1.33.2024.3.AKP.