



Rekomendacja nr 78/2024

z dnia 23 czerwca 2024 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie oceny leku Ilaris (kanakinumab)

w ramach programu lekowego

„Leczenie chorych z aktywną postacią reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (ICD-10: M05, M06, M08)”

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Ilaris (kanakinumab) w programie lekowym B.33. „Leczenie chorych z aktywną postacią reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (ICD-10: M05, M06, M08)”.

Uzasadnienie rekomendacji

Ocena dotyczy zasadności uwzględnienia nowej substancji czynnej – kanakinumabu [KAN] – w programie B.33 w populacji pacjentów dorosłych z rozpoznaniem choroby Still'a [AOSD] z dużą aktywnością choroby lub ze współistniejącym reumatoidalnym zapaleniem stawów oraz w populacji od 2 r.ż. z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów [MIZS]. Oceniane populacje docelowe są aktualnie w ramach programu zaopatrzone w leczenie anakinrą [ANA] i tocyliczumabem [TOC] oraz steroidami finansowanymi w aptece na receptę.

Ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania wnioskowanej technologii opiera się na porównaniach bezpośrednich z placebo (badania β -SPECIFIC i CONSIDER) oraz porównaniach pośrednich względem pozostałych technologii – ANA, TOC. Biorąc pod uwagę wyniki dla głównego punktu oceny skuteczności (DAS28, ACR 30) porównania sugerują wyższość względem placebo w MIZS, jednak nie w AOSD oraz prawdopodobnie zbliżone efekty zdrowotne względem ANA i TOC.

Analiza minimalizacji kosztów w dwuletnim horyzoncie czasowym wykazała, że KAN pomimo uwzględniania RSS oraz przyjęcia założenia o tożsamym efekcie terapeutycznym jest znacznie droższą opcją terapeutyczną względem już refundowanych. Nie jest technologią opłacalną względem stosowania steroidów.

Odnalezione rekomendacje refundacyjne (PBAC 2015, CADTH 2016, HAS 2017, HAS 2020) wskazują na brak przekonujących dowodów na skuteczność kanakinumabu i brak bezpośrednich porównań z innymi dostępnymi lekami biologicznymi. Jednocześnie w dokumentach wskazuje się na kilkunastokrotnie wyższą cenę w porównaniu z innym dostępnym leczeniem.

Biorąc pod uwagę fakt, że populacja docelowa jest aktualnie zaopatrzona w skuteczne leczenie, przynoszące nie mniejsze efekty zdrowotne, które dodatkowo wiąże się z niższymi kosztami niż wnioskowane Prezes Agencji nie rekomenduje finansowania kanakinumabu.

Przedmiot wniosku

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

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

w programie lekowym B.33. „Leczenie chorych z aktywną postacią reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (ICD-10: M05, M06, M08)”.

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie w programie lekowym, w nowej grupie limitowej.

Zaproponowano instrument dzielenia ryzyka (RSS).

Problem zdrowotny

Choroba Stillà, czyli zapalenie wielu stawów, na początku choroby wiąże się ze złym rokowaniem i skłonnością do przejścia choroby w stan przewlekły. Przeżycie na poziomie 5 lat odnotowywane jest u 90-95% chorych. Najczęstszymi przyczynami zgonu są: zakażenie, niewydolność wątroby, amyloidoza (nawet u 20% chorych), niewydolność oddechowa, niewydolność serca, zespół rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (DIC).

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS) to heterogenna grupa przewlekłych zapaleń stawów o niewyjaśnionej etiologii występujących u dzieci. Jest ona zróżnicowana pod kątem patogenez, obrazu klinicznego, odpowiedzi na leczenie i rokowania. Na rozwój MIZS mogą wpływać czynniki genetyczne (geny układu HLA [ang. human leukocyte antigen] i nie HLA), czynniki środowiskowe (urazy, zakażenia) czy też zmiany w układzie immunologicznym (zarówno odporności wrodzonej jak i nabytej).

W latach 2014-2023 funkcjonowały trzy programy lekowe związane z leczeniem reumatoidalnego i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, które zostały ujednoczone w programie B.33. Obserwowany był znaczący wzrost liczby pacjentów w wieku od 2 r.ż. leczonych w tych programach (933 pacjentów w 2014 r.; 3 298 pacjentów w 2023 r.). Populacja pacjentów ograniczona do pacjentów z rozpoznaniem szczegółowym, określonym jako M06.1 lub M08.2 leczonych w 2023 roku wyniosła 251. Koszty leczenia przedmiotowych typów zapalenia stawów w populacji docelowej w programach lekowych w analogicznym okresie obserwacji spadły znacząco z poziomu ok. 30 tys. zł do 10 tys. zł rocznie.

Alternatywna technologia medyczna

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne oraz technologie aktualnie finansowane ze środków publicznych za komparator dla wnioskowanej technologii wskazano:

- anakinrę [ANA] (w populacjach pacjentów:
 - z chorobą Stillà u dorosłych (AOSD) po niepowodzeniu wcześniejszej terapii, w zależności od postaci klinicznej choroby, glikokortykosteroidami lub co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi zgodnie z obowiązującymi rekomendacjami,
 - od 8 miesiąca życia z masą ciała co najmniej 10 kg z MIZS o początku uogólnionym z zajęciem co najmniej 5 stawów lub 2 stawów i towarzyszącą gorączką powyżej 38°C albo z dominującymi objawami układowymi),

- tocylizumab [TOC] (w populacji pacjentów od 2 roku życia z MIZS o początku uogólnionym z zajęciem co najmniej 5 stawów lub 2 stawów i towarzyszącą gorączką powyżej 38°C albo z dominującymi objawami układowymi).

Wybór komparatorów uznano za zasadny.

Wnioskodawca wskazywał również terapię standardową SoC, rozumianą jako stosowanie glikokortykosteroidów jako komparator dla populacji, w której odnotowano brak skuteczności leczenia zarówno ANA jak i TOC, czyli wyczerpali możliwości leczenia w programie. Mając na względzie wytyczne praktyki klinicznej oraz konstrukcję programu lekowego wydaje się, że jest mało prawdopodobne, żeby taka populacja pacjentów odpowiedziała na leczenie kanakinumabem. Brak również badań, które by zakładały taką sekwencję leczenia (w badaniach byli pacjenci po niepowodzeniu anakinry lub tocylizumabu, brak jednak wyników dla tak zdefiniowanych subpopulacji).

Opis wnioskowanego świadczenia

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.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL), Ilaris jest wskazany m.in. do stosowania w leczeniu czynnej postaci choroby Still'a, w tym choroby Still'a z początkiem w wieku dorosłym i układowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których nie uzyskano wystarczającej odpowiedzi na wcześniejsze leczenie niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi i kortykosteroidami o działaniu układowym. Produkt leczniczy Ilaris może być podawany w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem. W związku z czym, wnioskowane wskazanie zawiera się w rejestracyjnym.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

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

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

Porównawcza analiza kliniczna KAN została przeprowadzona zarówno w oparciu o wyniki porównań bezpośrednich jak i pośrednich, względem:

- SoC
 - porównanie bezpośrednie: badania β-SPECIFIC 1, β-SPECIFIC 2 etap II, CONSIDER; β-SPECIFIC 1: RCT, MIZS, wieloośrodkowe, okres obserwacji 4 tyg., KAN – 43 pacjentów, mediana wieku 8,0 (IQR: 4,0; 13,0) lat, 37% mężczyzn, SoC – 41 pacjentów, mediana wieku 9,0 (IQR: 6,0; 14,0) lat, 44% mężczyzn; β-SPECIFIC 2 etap II: RCT, MIZS, wieloośrodkowe, okres obserwacji 75 tyg., KAN – 50 pacjentów, mediana wieku 8,0 (IQR: 6,0; 12,0) lat, 44% mężczyzn, SoC – 50 pacjentów, mediana wieku 8,0 (IQR: 5,0; 13,0) lat, 46% mężczyzn;

CONSIDER: RCT, AOSD, wieloośrodkowe, okres obserwacji 12 tyg.,
KAN – 18 pacjentów, średnia wieku 41,06 (SD 13,2) lat, 44% mężczyzn,
SoC – 17 pacjentów, średnia wieku 40,53 (SD 13,2) lat, 24% mężczyzn;

- ANA
 - porównanie pośrednie: badania β -SPECIFIC 1, ANAJIS;
ANAJIS: RCT, MIZS, wieloośrodkowe, okres obserwacji 4 tyg.,
ANA – 12 pacjentów, średnia wieku 9,5 (SD 5,19) lat, 33% mężczyzn,
SoC – 12 pacjentów, średnia wieku 7,5 (SD 3,73) lat, 48% mężczyzn;
- TOC
 - porównanie pośrednie: badania β -SPECIFIC 1, TENDER;
TENDER: RCT, MIZS, wieloośrodkowe, okres obserwacji 12 tyg.,
TOC – 75 pacjentów, średnia wieku 10,0 (SD 4,6) lat, 48% mężczyzn,
SoC – 37 pacjentów, średnia wieku 9,1 (SD 4,4) lat, 54% mężczyzn.

Ze względu na fakt krótkiego horyzontu obserwacji oraz brak badań bezpośrednich wykorzystano również informacje z badania skuteczności praktycznej Sözeri 2023, w którym wykorzystano w analizowanej grupie pacjentów terapię KAN, TOC i ANA.

Ocenę wiarygodności badań randomizowanych przeprowadzono z wykorzystaniem kryteriów skali opisowej Cochrane za pomocą narzędzia *Risk of Bias* (RoB2). Włączone do analizy badania RCT dotyczące kanakinumabu (β -SPECIFIC, CONSIDER) zostały ocenione przez wnioskodawcę jako niosące niskie ryzyko popełnienia błędu systematycznego.

Ze względu na treść oceny skuteczności leczenia określonej przez funkcjonujący program lekowy pod uwagę wzięto wyniki dla wskaźnika DAS 28 $\leq 5,1$ (AOSD) oraz odpowiedzi w skali ACR 30 (MIZS), które stanowią kryteria oceny skuteczności leczenia po pierwszych 3 miesiącach leczenia.

W badaniu CONSIDER odpowiedź na leczenie wg DAS 28 definowano jako klinicznie istotna redukcja objawów stawowych mierzonych za pomocą zmiany wyniku aktywności choroby. Redukcja wyniku DAS28 o 0,6 pkt. oznacza umiarkowaną poprawę, a redukcja o $>1,2$ oznacza istotną poprawę.

Obliczenia DAS28(OB) uwzględniają cztery składowe:

- liczba stawów obwodowych: lekarz ocenia liczbę bolesnych i obrzękniętych stawów obwodowych, takich jak stawy rąk i stóp;
- liczba stawów łodyżkowych: lekarz ocenia liczbę bolesnych i obrzękniętych stawów kręgosłupa;
- OB (odczyn Biernackiego);
- ocena globalna przez chorego.

W badaniach β -SPECIFIC punkty końcowe oparto na ocenie aktywności choroby wg kryteriów ACR, wykorzystując zestaw 6 ocenianych parametrów:

- ocena ogólnej aktywności choroby według lekarza,
- ocena ogólnego dobrostanu chorego w jego własnej ocenie (lub w ocenie opiekuna),
- liczba stawów z aktywną chorobą,
- liczba stawów z ograniczeniem ruchomości,
- wynik skali CHAQ-DI¹, mierzącej upośledzenie funkcjonowania pacjenta,
- wskaźnik szybkości sedymentacji czerwonych krwinek (OB).

¹ Kwestionariusz Oceny Zdrowia Dziecka (CHAQ) to 30-punktowy, wypełniany samodzielnie lub przez rodzica instrument stosowany do oceny zdolności funkcjonalnych dzieci, z chorobami reumatycznymi. Ocenę niepełnosprawności CHAQ-DI przeprowadzono na 3-stopniewej skali od 0 do 3, gdzie wyższa liczba oznacza większą niepełnosprawność.

Odpowiedź na leczenie zgodnie z kryterium ACR 30 lub 50 rozumiana jest jako poprawa o przynajmniej 30% lub 50% w stosunku do wartości wyjściowej przynajmniej 3 z 6 ww. parametrów, przy czym nie więcej niż 1 z pozostałych parametrów mógł ulec pogorszeniu o 30% lub więcej.

Skuteczność

Badania pierwotne

- AOSD
 - brak istotności statystycznej w porównaniu odpowiedzi na leczenie w 12 tyg., na podstawie DAS 28, odpowiedź odnotowano u 67% KAN, 41% SoC, OR 2,86 (95% CI 0,72; 11,31).
- MIZS (brak możliwości oceny w 3 mies. leczenia)
 - istotnie statystycznie wyższa szansa na osiągnięcie ACR 30 w 29 dniu obserwacji, 81% KAN, 10% SoC, OR 62,29 (95% CI 12,68; 306,07).

Porównania pośrednie

- AOSD
 - brak danych pozwalających na ocenę porównawczą z ANA, założono, że wyniki w populacji z MIZS przybliżają efekt zdrowotny, który byłby obserwowany w AOSD.
- MIZS (brak możliwości oceny w 3 mies. leczenia)
 - zmodyfikowana ACR 30, rozumiana jako brak gorączki oraz odpowiedź ACR30
 - brak istotności statystycznej dla szansy wystąpienia punktu końcowego w porównaniu z ANA, OR 3,68 (95% CI 0,25; 53,11);
 - brak istotności statystycznej dla szansy wystąpienia punktu końcowego w porównaniu z TOC, OR 1,13 (95% CI 0,18; 6,99).

Skuteczność praktyczna

Wyniki dla ACR 30 w 3 mies. terapii były raportowane w jednym badaniu skuteczności praktycznej (Sözeri 2023), w którym wykazano, że odpowiedź na leczenie wystąpiła u:

- 93,9% chorych w grupie TOC,
- 89,1% chorych w grupie ANA,
- 88,8% chorych w grupie KAN.

Po kolejnych 3 mies. terapii (6 mies.) odsetki w przypadku ANA i KAN uległy zmianie (zwiększenie odsetka), dla TOC odsetek uległ obniżeniu:

- 94,1% w grupie ANA,
- 89,1% w grupie KAN,
- 87,1% w grupie TOC.

Kanakinumab nie był najbardziej skuteczną opcją leczenia w tym badaniu.

Pozostałe doniesienia z badań obserwacyjnych (De Matteis 2022, Lainka 2021, Barut 2019, Woerner 2015, Klein 2019) nie pozwalały na ocenę żadnego z istotnych punktów końcowych właściwych do oceny skuteczności, zgodnej z brzmieniem funkcjonującego programu B.33. Niemniej, były porównywalne do tych, które były raportowane w ramach badań rejestracyjnych (odpowiedź na leczenie, odsetek choroby nieaktywnej, wskaźnik remisji).

Bezpieczeństwo

W badaniu β -SPECIFIC-2 obejmującym pacjentów z MIZS zaobserwowano jeden zgon – u pacjenta przyjmującego SoC. Zdarzenia niepożądane wystąpiły u 80% pacjentów w grupie KAN i 70% pacjentów

z grupy SoC (brak istotności statystycznej różnicy), ciężkie zdarzenia niepożądane w obu grupach wystąpiły u 12% pacjentów. W grupie KAN nie zaobserwowano zdarzeń prowadzących do wycofania udziału z badania, w grupie SoC wystąpiły u 12% pacjentów (różnica istotna statystycznie). W grupie KAN zaobserwowano istotnie statystycznie wyższy odsetek pacjentów, u których wystąpiły zakażenia.

W badaniu CONSIDER obejmującym AOSD zdarzenia niepożądane wystąpiły u 96% w grupie KAN i u 76% w grupie SoC. Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 11% w grupie KAN i 5 pacjentów (bd) w grupie SoC.

Dodatkowa analiza skuteczności i bezpieczeństwa

ChPL Ilaris

Działania niepożądane występujące bardzo często ($\geq 1/10$): 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.

EMA, URPL

Nie odnaleziono informacji o bezpieczeństwie, których nie zawarto w ChPL.

Ograniczenia

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.

Uwagę zwraca heterogeniczność przedstawionych w analizie dostępnych dowodów dla komparatorów ANA i TOC, których zestawienie z danymi dla KAN może nie być uprawnione. Podobnie wydaje się, że nie można ekstrapolować wyników uzyskiwanych w MIZS na AOSD, głównie ze względu na znaczące różnice w populacji docelowej.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Wnioskodawca zobowiązuje się do zapewnienia, że cena hurtowa brutto dla świadczeniodawcy dla leku Ilaris, będzie nie wyższa niż: zł.

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

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

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

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

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

Aktualnie próg opłacalności wynosi 190 380 zł/QALY (3 x 63 460,00 zł).

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

Przeprowadzono dwie analizy – użyteczności kosztów (CUA) względem SoC oraz analizę minimalizacji kosztów (CMA) względem ANA i TOC. Analiza CUA była przeprowadzona w 10-letnim horyzoncie, CMA została przeprowadzona w horyzoncie 2 lat. Analizy przeprowadzono z perspektywy płatnika (NFZ) oraz uwzględniając dopłaty ponoszone przez pacjentów – perspektywa wspólna (płatnik + pacjent).

Uwzględniono następujące kategorie kosztów: leki i ich podanie, badania diagnostyczne, monitorowanie, leczenie zdarzeń niepożądanych, zespołu aktywacji makrofagów oraz procedury przeszczepienia szpiku kostnego.

Wyniki analizy podstawowej

Analiza CUA wykazała, że uwzględniając propozycję RSS, w populacji pacjentów z AOSD terapia KAN nie jest efektywna kosztowo względem SoC (ICUR: [redacted] zł/QALY, progowa CZN [redacted] zł). Podobnie w populacji z MIZS, gdzie oszacowany ICUR wyniósł [redacted] zł/QALY, przy oszacowanej progowej CZN w wysokości [redacted] zł.

Zgodnie z oszacowaniami CMA stosowanie KAN w miejsce wszystkich komparatorów jest droższe, koszt inkrementalny wyniósł w wariancie z RSS:

- w populacji AOSD
 - [redacted] zł w porównaniu z ANA, CZN [redacted] zł,
 - [redacted] zł w porównaniu z TOC, CZN [redacted] zł,
- w populacji MIZS
 - [redacted] zł w porównaniu z ANA, CZN [redacted] zł,
 - [redacted] zł w porównaniu z TOC, CZN [redacted] zł.

Przeprowadzona analiza wrażliwości wskazuje na stabilność wniosków płynących z analizy podstawowej. Zakres zmienności wyników analizy ICUR zawarł się między -34% do +24%. Prawdopodobieństwo tego, iż wnioskowana technologia będzie kosztowo efektywna wynosi [redacted] %.

Ograniczenia

W ramach analizy użyteczności kosztów wnioskowany lek porównano z rzeczywistą praktyką kliniczną (SoC), tj. glikokortykosteroidami, które podawane są w obu ramionach porównywanych terapii, przez co należy uznać, że nie jest to właściwy komparator dla analiz. Założenia dotyczące skuteczności KAN w ocenianych wskazaniach przyjęto na podstawie Analizy Klinicznej, w związku z czym wszelkie ograniczenia mają również zastosowanie w analizie ekonomicznej.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 930 z późn. zm.)

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

W opinii wnioskodawcy nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji, ponieważ przedstawiono dowody wskazujące na wyższość KAN względem SoC. Należy wskazać, że nie wykazano przewagi w populacji AOSD. Ponadto wskazuje się, że SoC nie jest w pełni uzasadnionym komparatorem, nie

powinno być rozpatrywane jako komparator podstawowy. Względem ANA i TOC nie przedstawiono dowodów wskazujących na wyższość (brak bezpośrednich badań, brak wyższości w porównaniach pośrednich), w związku z powyższym na dzień wydawania rekomendacji zachodzą okoliczności art. 13.

Cena zbytu netto wynikająca ze zrównania kosztów względem komparatora o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania wynosi [REDACTED] zł.

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

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

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

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

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

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

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy zostały przedstawione w dwuletnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego oraz wspólnej. W analizie uwzględniono koszty związane wyłącznie z lekami i ich podaniem.

Wnioskodawca oszacował liczbę pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym na:

- [REDACTED] (MIN: [REDACTED]; MAX: [REDACTED]) pacjentów w I roku,
- [REDACTED] (MIN: [REDACTED]; MAX: [REDACTED]) pacjentów w II roku.

Wyniki analizy podstawowej wskazują, że objęcie refundacją produktu leczniczego Ilaris w wariantcie z RSS może wiązać się ze zwiększeniem wydatków płatnika publicznego o ok.:

- [REDACTED] zł w I roku,
- [REDACTED] zł w II roku refundacji.

Koszty leku w wariantcie z RSS wyniosą [REDACTED] zł i [REDACTED] zł odpowiednio w I i II roku refundacji.

Wyniki analizy wrażliwości stanowią wyniki scenariuszy minimalnego i maksymalnego.

Ograniczenia

Analiza wpływu na budżet jednoznacznie potwierdza niespójność w zakresie doboru technologii opcjonalnych, przejmowane udziały wskazano względem ANA i TOC, a nie SoC. Nie przedstawiono analizy wrażliwości dla kluczowych parametrów modelu analizy wpływu na budżet, co uniemożliwia wnioskowanie o stabilności wyników. Nieznacznym ograniczeniem może być sposób oszacowania liczebności populacji docelowej.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Propozycja jest dalece niewystarczająca. Porozumienie z wnioskodawcą w zakresie redukcji znacząco wyższych kosztów terapii, bez jednoznacznych dowodów na uzyskanie dodatkowego efektu zdrowotnego w populacjach docelowych wydaje się mało prawdopodobne.

Uwagi do programu lekowego

Ankietowani eksperci wskazali na zasadność wyodrębnienia kryteriów kwalifikacyjnych dla pacjentów z chorobą Stilla w zakresie najnowszych rekomendacji EULAR.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

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

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

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono rekomendacje kliniczne odnoszące się do wnioskowanego wskazania wydane przez:

- American College of Rheumatology (ACR 2021);
- The European League Against Rheumatism (EULAR 2023);
- Polskie Towarzystwo Reumatologiczne (PTR 2022).

Według EULAR 2023 Skuteczność inhibitorów IL-1 (KAN, ANA) oraz IL-6 (TOC) jest poparta wysokiej jakości dowodami, ich zastosowanie powinno być traktowane priorytetowo. Leczenie inhibitorami należy rozpocząć jak najwcześniej po ustaleniu rozpoznania. Wszystkie odnalezione wytyczne zalecają stosowanie inhibitorów IL-1, w tym KAN w leczeniu układowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) i choroby Stilla z początkiem w wieku dorosłym (AOSD).

Pozostałe dokumenty wytycznych niemieckich AWMF 2023 i GKJR 2022, brytyjskich BSR 2023 oraz włoskich Giacomelli 2023 zostały przedstawione w Analizie Weryfikacyjnej.

Rekomendacje refundacyjne

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje 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.

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 podkreślano potencjalne korzyści, jednocześnie wskazując na brak przekonujących dowodów skuteczności i brak bezpośrednich porównań z innymi dostępnymi lekami biologicznymi. Agencje wskazywały też na wysoką cenę KAN. W rekomendacji CADTH 2016 (MIZS) odnotowano, że cena jest od 10 do 15 razy wyższa niż w przypadku innych opcji leczenia.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Ilaris w zależności od prezentacji jest finansowany w ocenianym wskazaniu w 16 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych).

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 6 maja 2024 r. (znak: PLR.4500.902.2024.13.RBO) w sprawie oceny leku:

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

w ramach programu lekowego B.33: „Leczenie chorych z aktywną postacią reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (ICD-10: M05, M06, M08)”, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 930 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości.

PREZES

Daniel Rutkowski

/dokument podpisany elektronicznie/

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 75/2024 z dnia 22 lipca 2024 roku w sprawie oceny leku Ilaris (kanakinumab) w ramach programu lekowego B.33 „Leczenie chorych z aktywną postacią reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (ICD-10: M05, M06, M08)”
2. Raport nr OT.423.1.33.2024. Wniosek o objęcie refundacją leku Ilaris (kanakinumab) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z aktywną postacią reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (ICD-10: M05, M06, M08)”. Analiza weryfikacyjna. Data ukończenia: 11 lipca 2024 r.