



Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Kineret[®] (anakinra) w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. *Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, CAPS*) u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg, w warunkach polskich

ANALIZA EKONOMICZNA



Kraków, sierpień 2016

[REDACTED]

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

SPIS TREŚCI

KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY	5
STRESZCZENIE	6
1. CEL ANALIZY EKONOMICZNEJ	12
2. PROBLEM DECYZYJNY	12
2.1. SPOSÓB FINANSOWANIA	14
2.2. OCENIANA TECHNOLOGIA	15
2.3. OPCJONALNE TECHNOLOGIE	18
2.4. CHARAKTERYSTYKA I WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ	20
2.5. UWZGLĘDNIONE EFEKTY ZDROWOTNE I WYBÓR ŹRÓDEŁ DANYCH KLINICZNYCH UWZGLĘDNIONYM W ANALIZIE EKONOMICZNEJ	22
3. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY EKONOMICZNEJ	26
3.1. STRATEGIA ANALITYCZNA	26
3.2. PERSPEKTYWA EKONOMICZNA	27
3.3. HORYZONT CZASOWY	28
3.4. TECHNIKA ANALITYCZNA I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY EKONOMICZNEJ	29
3.5. MODELOWANIE	30
3.6. OCENA WYNIKÓW ZDROWOTNYCH	33
3.7. OCENA KOSZTÓW	42
3.8. DYSKONTOWANIE	50
3.9. METODY ANALIZY WRAŻLIWOŚCI	51
3.10. WYKAZ PARAMETRÓW ANALIZY EKONOMICZNEJ	51
4. WYNIKI ANALIZY EKONOMICZNEJ	54
4.1. WYNIKI ANALIZY KOSZTÓW-EFEKTYWNOŚCI ORAZ KOSZTÓW UŻYTECZNOŚCI	54
4.2. WYNIKI ANALIZY MINIMALIZACJI KOSZTÓW	60
4.3. WYNIKI ANALIZY WRAŻLIWOŚCI DLA ANALIZY KOSZTÓW-EFEKTYWNOŚCI I ANALIZY KOSZTÓW-UŻYTECZNOŚCI	61
4.4. WYNIKI ANALIZY WRAŻLIWOŚCI DLA ANALIZY MINIMALIZACJI KOSZTÓW	83
5. OGRANICZENIA NINIEJSZEJ ANALIZY	86
6. WALIDACJA WYNIKÓW NINIEJSZEGO OPRACOWANIA	87
6.1. WALIDACJA WEWNĘTRZNA	87
6.2. OCENA KONWERCENCJI WYNIKÓW NINIEJSZEJ ANALIZY Z WYNIKAMI ANALOGICZNYCH PORÓWNAŃ EKONOMICZNYCH	87
6.3. WALIDACJA ZEWNĘTRZNA	93
7. DYSKUSJA	94
8. WNIOSKI KOŃCOWE	95
9. BIBLIOGRAFIA	96
10. SPIS TABEL	99
11. SPIS RYSUNKÓW	100
12. ANEKS	101
12.1. METODY PRZEPROWADZENIA BADANIA KWESTIONARIUSZOWEGO	101

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Kineret® (anakinra) w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. *Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes*, CAPS) u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg, w warunkach polskich.



INDEKS AKRONIMÓW I SKRÓTÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU

Akronim / skrót	Interpretacja (pełna nazwa)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
CAPS	ang. <i>Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes</i> ; Okresowe zespoły zależne od kriopiryny;
CEA	ang. <i>Cost-Effectiveness Analysis</i> ; Analiza kosztów-efektywności
CEAR	ang. <i>Cost-Effectiveness Analysis Registry</i> ; Rejestr analiz kosztów-efektywności
CER	ang. <i>Cost-Effectiveness Ratio</i> ; Współczynnik kosztów-efektywności
CI	ang. <i>Confidence Interval</i> ; Przedział ufności
CINCA	ang. <i>Chronic Infantile Neurological, Cutaneous, Articular Syndrome</i> Przewlekły niemowlęcy zespół neurologiczno-skróno-stawowy
CUA	ang. <i>Cost-Utility Analysis</i> ; Analiza kosztów-użyteczności
CUR	ang. <i>Cost-Utility Ratio</i> ; Współczynnik kosztów-użyteczności
DLQI	ang. <i>Dermatology Life Quality Index</i> ; Dermatologiczny wskaźnik jakości życia
EBM	ang. <i>Evidence-Based Medicine</i> ; Medycyna oparta na dowodach naukowych
FCAS	ang. <i>Familial Cold Autoinflammatory Syndrome</i> ; Zespół rodzinnej zimnej pokrzywki
ICER	ang. <i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i> ; Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności
ICUR	ang. <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i> ; Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
LCI	ang. <i>lower confidence interval</i> ; Dolna granica przedziału ufności
MWS	ang. <i>Muckle-Wells Syndrome</i> ; Zespół Muckle-Wellsa
NOMID	ang. <i>Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease</i> ; Noworodkowa zapalna choroba wieloukładowa
PICO	ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome</i> ; Populacja, interwencja, porównanie, wynik
płatnik publiczny	podmiot zobowiązany do finansowania świadczeń medycznych ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia)
płatnik za świadczenia medyczne	płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (perspektywa wspólna, rozszerzona)
QALY	ang. <i>Quality-Adjusted Life Years</i> ; Lata życia skorygowane o jakość, lata życia w pełnym zdrowiu
QALYG	ang. <i>Quality-Adjusted Life Years Gained</i> ; Zyskane lata życia skorygowane o jakość, zyskane lata życia w pełnym zdrowiu
UCI	ang. <i>upper confidence interval</i> ; Górna granica przedziału ufności

KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY

- I. Oceniono zasadność ekonomiczną z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania współfinansowanego ze środków publicznych produktu leczniczego Kineret® w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (CAPS) u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg, w warunkach polskich.

- II. [REDAKTED] W ramach analizy uwzględniono wpisanie produktu Kineret® do nowej grupy limitowej, w części A1 Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym).

- III. Mając na uwadze wyniki przeprowadzonego przeglądu systematycznego badań klinicznych w opracowaniu porównano efekty zdrowotne i koszty stosowania anakinry z najlepszą opieką wspomagającą względem samej najlepszej opieki wspomagającej. W ramach badań o średniej i niskiej wiarygodności wykazano, że zastosowanie ocenianej interwencji z najlepszą opieką wspomagającą w miejsce samej najlepszej opieki wspomagającej wiąże się z wyższym prawdopodobieństwem odpowiedzi na leczenie. Dodatkowo wykazano, że jakość życia pacjentów w trakcie skutecznego leczenia jest wyższa w porównaniu z jakością życia przed rozpoczęciem leczeniem [9]. W związku z powyższym przeprowadzono analizę kosztów-efektywności oraz analizę kosztów-użyteczności dla ww. porównania. W przypadku porównania anakinry z kanakinumabem nie uwzględniono efektów zdrowotnych, ponieważ nie odnaleziono dowodów naukowych pozwalających stwierdzić wyższą skuteczność wnioskowanej technologii w odniesieniu do komparatora – przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów.

IV. [REDAKTED]

[REDAKTED]

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Kineret® (anakinra) w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. *Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes*, CAPS) u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg, w warunkach polskich.



STRESZCZENIE

CEL ANALIZY

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne (płatnik publiczny i świadczeniobiorca) stosowania produktu leczniczego Kineret® współfinansowanego ze środków publicznych w ramach Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych we wskazaniu: leczenie okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (CAPS) u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg, w warunkach polskich.

METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY

Zgodnie z wymogami Agencji Oceny Technologii Medycznych sprecyzowano kontekst kliniczny niniejszego etapu oceny technologii medycznych. Schemat PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, porównanie, wynik) [1] niniejszej analizy przedstawia się następująco:

- populację stanowią dorośli, młodzież, dzieci i niemowlęta w wieku 8 miesięcy i starsze o masie ciała co najmniej 10 kg, z okresowymi zespołami zależnymi od kriopiryny (ang. *Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes*; CAPS); uwzględniono następujące grupy pacjentów z analizowanej populacji: (1) pacjenci z przewlekłym niemowlęcym zespołem neurologiczno-skróno-stawowy (ang. *Chronic Infantile Neurological, Cutaneous, Articular Syndrome*; CINCA) / noworodkową zapalną chorobą wieloukładową (ang. *Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease*; NOMID), (2) pacjenci z zespołem Muckle-Wellsa (ang. *Muckle-Wells Syndrome*; MWS), (3) pacjenci z zespołem rodzinnej zimnej pokrzywki (ang. *Familial Cold Autoinflammatory Syndrome*; FCAS) (**P**),
- wnioskowaną technologią jest stosowanie produktu leczniczego Kineret® (anakinra, 100 mg, opakowanie 28 ampułkostrzykawk) w połączeniu z najlepszą opieką wspomagającą (ang. *best supportive care*, BSC) (**I**),
- do grona opcjonalnych technologii zakwalifikowano: kanakinumab stosowany z najlepszą opieką wspomagającą oraz samą najlepszą opieką wspomagającą (**C**),
- w opracowaniu uwzględniono dodatkowy efekt stosowania wnioskowanej technologii pod postacią zwiększonego odsetka odpowiedzi na leczenie (przeprowadzono analizę kosztów-efektywności na etapie oceny zasadności ekonomicznej finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych w odniesieniu do samej najlepszej opieki wspomagającej) oraz poprawę jakości życia w trakcie stosowania porównywanych interwencji (przeprowadzono analizę kosztów-żyteczności dla porównania ocenianej interwencji z samą BSC); powyższe aspekty wykazane zostały w badaniach klinicznych dla ocenianej interwencji cechującymi się niższą wiarygodnością niż badania prospektywne randomizowane (porównanie wyników zdrowotnych pacjentów w okresie przed stosowaniem anakinryny i w trakcie jej stosowania) [9]-[11], [13]; mając na uwadze brak dowodów wysokiej wiarygodności na różnice w efektywności klinicznej anakinryny oraz kanakinumabu w analizowanym wskazaniu (zidentyfikowane dowody o niższej wiarygodności wskazują na porównywalne efekty anakinryny i kanakinumabu [5]), przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów dla powyższych interwencji (w opracowaniu nie uwzględniono efektów zdrowotnych zastosowania porównywanych interwencji); taka sama technika analityczna wykorzystana została przez Analityków Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji podczas oceny produktu Kineret® w analizowanym wskazaniu względem kanakinumabu [12] (**O**),
- wyniki niniejszej analizy ekonomicznej zaprezentowano pod postacią: odpowiedzi na leczenie (analiza kosztów-efektywności), lat życia skorygowanych o jakość (analiza kosztów-żyteczności), kosztu całkowitego, wyodrębnionych kategorii kosztu całkowitego (koszt anakinryny, pozostałe koszty), inkrementalnych oraz bezwzględnych współczynników kosztów-efektywności z odpowiedzią jako wynikiem zdrowotnym (analiza kosztów-efektywności), inkrementalnych oraz bezwzględnych współczynników kosztów-żyteczności (analiza kosztów-żyteczności) oraz cen zbytu netto ocenianego produktu, o których mowa w § 5 ust. 2 pkt 4 oraz ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [8]; w ramach analizy

minimalizacji kosztów wyniki przedstawiono w postaci kosztu farmakoterapii dla poszczególnych interwencji, kosztu inkrementalnego oraz progowej ceny zbytu netto ocenianego produktu, o której mowa w § 5 ust. 4 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [8] (O).

W obliczeniach uwzględniono zasady refundacji leków obowiązujące zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696.) [15]. Na podstawie dostępnych dowodów w opracowaniu uwzględniono współfinansowanie wnioskowanej technologii lekowej ze środków publicznych w ramach nowej grupy limitowej, w części A1 Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym).

W ramach najlepszej opieki wspomagającej podawane mogą być metotreksat oraz prednizon (farmakoterapia uwzględniona w modelu oryginalnym, odpowiadająca praktyce klinicznej w Australii; uwzględniono w ramach analizy wrażliwości w ramach scenariusza "zużycie zasobów - dane PBAC") [13] lub prednizon oraz ibuprofen (farmakoterapia uwzględniona w analizie podstawowej, odpowiadająca warunkom polskim, określona na podstawie opinii eksperta; por. zakładka "Ekspert" modelu dołączonego do opracowania).

[REDACTED]

Koszt kanakinumabu uwzględniony w analizie określono na podstawie informacji przedstawionych w opracowaniu AOTMiT dla produktu Kineret® [12]. Średnia cena jednego opakowania kanakinumabu (produkt Ilaris, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 150 mg) wyniosła 62 000 zł netto. Nie odnaleziono innych, bardziej aktualnych danych kosztowych. Założono, że koszt kanakinumabu będzie w całości ponoszony przez płatnika publicznego na poziomie ceny zbytu netto powiększonej tylko o VAT (założenie analogiczne jak w opracowaniu AOTMiT [12]).

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [8] niniejszą analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy:

- płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych) oraz
- płatnika za świadczenia medyczne (perspektywy rozszerzonej/wspólnej; perspektywy płatnika publicznego oraz świadczeniobiorcy).

W celu identyfikacji zasobów zużywanych w trakcie leczenia pacjentów z analizowanej populacji wykorzystano informacje uzyskane w ramach badania kwestionariuszowego przeprowadzonego wśród eksperta klinicznego. Zidentyfikowano koszty różniące, należące do kosztów bezpośrednich medycznych, istotnych z perspektyw: płatnika publicznego i/albo świadczeniobiorcy. Uwzględniono wszystkie kategorie kosztu leczenia zespołów CAPS, w tym: koszt anakinry, pozostałe koszty (BSC, opieka), koszt terapii działań niepożądanych, zidentyfikowane na podstawie wyników badania kwestionariuszowego.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego badań klinicznych przygotowanego przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. komandytowa [5], w ramach którego wykazano, że zastosowanie ocenianej interwencji z najlepszą opieką wspomagającą w miejsce samej najlepszej opieki wspomagającej wiąże się z uzyskaniem wyższego odsetka odpowiedzi na leczenie. Dodatkowo wykazano, że jakość życia pacjentów w trakcie skutecznego leczenia jest wyższa w porównaniu z jakością życia przed rozpoczęciem leczeniem [9]. W związku z powyższym przeprowadzono analizę kosztów-efektywności oraz analizę kosztów-użyteczności dla ww. porównania. W ramach przeglądu [5] nie odnaleziono

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Kineret® (anakinra) w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. *Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes*, CAPS) u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg, w warunkach polskich.



dowodów naukowych pozwalających stwierdzić wyższą skuteczność anakinry w odniesieniu do kanakinumabu – przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów.

Próg opłacalności (koszt uzyskania jednostki dodatkowego efektu zdrowotnego określający skłonność do zapłaty za uzyskane efekty kliniczne) został w ramach niniejszej analizy ustalony na poziomie 125 955 zł [15], [21], [22].

W opracowaniu wykorzystano model dostarczony przez Zamawiającego uprzednio przedłożony do australijskiej agencji oceny technologii medycznych - PBAC (ang. *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*). Model zaadoptowano do warunków polskich poprzez uwzględnienie polskiego zużycia zasobów, polskich kosztów, dodatkowych źródeł danych dotyczących bezpieczeństwa uwzględnionych interwencji, dodanie porównania anakinry z kanakinumabem.

W ramach analizy kosztów-użyteczności uwzględniono korelację pomiędzy odpowiedzią na leczenie a jakością życia pacjentów. W badaniu dla populacji FCAS raportowano jakość życia w postaci średnich wartości DLQI (ang. *Dermatology Life Quality Index*) [9] na początku badania, podczas leczenia oraz na koniec okresu wycofania z leczenia. Wzrost użyteczności wynikający z odpowiedzi na zastosowane leczenie został obliczony jako różnica wartości indeksu EQ-5D (otrzymana na drodze konwersji wartości DLQI do EQ-5D na podstawie [24]-[27]) podczas leczenia oraz tej wartości na początku badania.

Horyzont czasowy analizy ekonomicznej ustalono na poziomie 28 dni w przypadku analizy kosztów-efektywności i analizy kosztów-użyteczności oraz na poziomie 8 tygodni w przypadku analizy minimalizacji kosztów. Są to interwały czasowe, które będą powtarzane w okresie życia pacjenta z analizowanej populacji (stosunek kosztu do efektu zdrowotnego nie ulega istotnym zmianom w horyzoncie życia pacjenta).

WYNIKI I WNIOSKI

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

1. CEL ANALIZY EKONOMICZNEJ

Celem analizy jest ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia; NFZ) i z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne (NFZ i świadczeniobiorcy) finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Kineret® (anakinra, 100 mg, 28 ampułko-strzykawk) stosowanego w leczeniu dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg, z okresowymi zespołami zależnymi od kriopiryny (ang. *Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes*; CAPS).

Oceniono zasadność ekonomiczną wpisania wnioskowanej technologii do części A1 Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych („Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym”).

2. PROBLEM DECYZYJNY

Zgodnie z wymogami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji sprecyzowano kontekst kliniczny niniejszego etapu oceny technologii medycznych. Schemat PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, porównanie, wynik) [1] niniejszej analizy przedstawia się następująco:

- populację stanowią dorośli, młodzież, dzieci i niemowlęta w wieku 8 miesięcy i starsze o masie ciała co najmniej 10 kg, z okresowymi zespołami zależnymi od kriopiryny (ang. *Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes*; CAPS); uwzględniono następujące grupy pacjentów z analizowanej populacji: (1) pacjenci z przewlekłym niemowlęcym zespołem neurologiczno-skrónowstawowy (ang. *Chronic Infantile Neurological, Cutaneous, Articular Syndrome*; CINCA) / noworodkową zapalną chorobą wieloukładową (ang. *Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease*; NOMID), (2) pacjenci z zespołem Muckle-Wellsa (ang. *Muckle-Wells Syndrome*; MWS), (3) pacjenci z zespołem rodzinnej zimnej pokrzywki (ang. *Familial Cold Autoinflammatory Syndrome*; FCAS) **(P)**,
- wnioskowaną technologią jest stosowanie produktu leczniczego Kineret® (anakinra, 100 mg, opakowanie 28 ampułko-strzykawk) w połączeniu z najlepszą opieką wspomagającą (ang. *best supportive care*, BSC) **(I)**,
- do grona opcjonalnych technologii zakwalifikowano: kanakinumab stosowany z najlepszą opieką wspomagającą oraz samą najlepszą opieką wspomagającą **(C)**,

- w opracowaniu uwzględniono dodatkowy efekt stosowania wnioskowanej technologii pod postacią zwiększonego odsetka odpowiedzi na leczenie (przeprowadzono analizę kosztów-efektywności na etapie oceny zasadności ekonomicznej finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych w odniesieniu do samej najlepszej opieki wspomagającej) oraz poprawę jakości życia w trakcie stosowania porównywanych interwencji (przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności dla porównania ocenianej interwencji z samą BSC); powyższe aspekty wykazane zostały w badaniach klinicznych dla ocenianej interwencji cechującymi się niższą wiarygodnością niż badania prospektywne randomizowane (porównanie wyników zdrowotnych pacjentów w okresie przed stosowaniem anakinryny i w trakcie jej stosowania) [9]-[11], [13]; mając na uwadze brak dowodów wysokiej wiarygodności na różnice w efektywności klinicznej anakinryny oraz kanakinumabu w analizowanym wskazaniu (zidentyfikowane dowody o niższej wiarygodności wskazują na porównywalne efekty anakinryny i kanakinumabu [5]), przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów dla powyższych interwencji (w opracowaniu nie uwzględniono efektów zdrowotnych zastosowania porównywanych interwencji); taka sama technika analityczna wykorzystana została przez Analityków Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji podczas oceny produktu Kineret[®] w analizowanym wskazaniu względem kanakinumabu [12] (O),
- wyniki niniejszej analizy ekonomicznej zaprezentowano pod postacią: odpowiedzi na leczenie (analiza kosztów-efektywności), lat życia skorygowanych o jakość (analiza kosztów-użyteczności), kosztu całkowitego, wyodrębnionych kategorii kosztu całkowitego (koszt anakinryny, pozostałe koszty), inkrementalnych oraz bezwzględnych współczynników kosztów-efektywności z odpowiedzią jako wynikiem zdrowotnym (analiza kosztów-efektywności), inkrementalnych oraz bezwzględnych współczynników kosztów-użyteczności (analiza kosztów-użyteczności) oraz cen zbytu netto ocenianego produktu, o których mowa w § 5 ust. 2 pkt 4 oraz ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [8]; w ramach analizy minimalizacji kosztów wyniki przedstawiono w postaci kosztu farmakoterapii dla poszczególnych interwencji, kosztu inkrementalnego oraz progowej ceny zbytu netto ocenianego produktu, o której mowa w § 5 ust. 4 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [8] (O).

Wyniki niniejszego opracowania pozwolą ocenić zasadność ekonomiczną z wybranej perspektywy dla podjęcia decyzji o współfinansowaniu technologii lekowej ze środków publicznych, a także ocenić adekwatność kosztu stosowania produktu Kineret[®] w analizowanym wskazaniu do uzyskiwanych efektów zdrowotnych.

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Kineret® (anakinra) w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. *Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes*, CAPS) u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg, w warunkach polskich.



2.1. SPOSÓB FINANSOWANIA

Podmiot odpowiedzialny, firma Swedish Orphan Biovitrum Sp. z o.o., wnioskuje o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu dla produktu leczniczego Kineret® (anakinra, 100 mg, opakowanie: 28 ampułko-strzykawkę).

Uwzględniony w analizie sposób refundacji obejmuje wpisanie produktu leczniczego Kineret® do nowej grupy limitowej, w części A1 Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym).

Analiza aspektów ustawy o refundacji leków [15] dotycząca kwalifikacji do osobnej lub istniejącej grupy limitowej została zestawiona w tabeli poniżej.

Tabela 1. Ocena zasadności kwalifikacji wnioskowanej technologii do nowej, osobnej grupy limitowej.

Ustawowe kryteria kwalifikacji - art. 15 ust. 2 i 3 [15]	Aspekty związane z refundacją Kineret®
Ta sama nazwa międzynarodowa lub inna nazwa międzynarodowa, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania leków we wspólnej grupie	Kryterium niespełnione: żaden lek stosowany w analizowanym wskazaniu nie jest refundowany [14]
Taki sam zakres wskazań objętych refundacją leków we wspólnej grupie	Kryterium niespełnione: żaden lek stosowany w analizowanym wskazaniu nie jest refundowany [14]
Podobna skuteczność leków we wspólnej grupie	Kryterium niespełnione: żaden lek stosowany w analizowanym wskazaniu nie jest refundowany [14]
Droga podania leku lub jego postać farmaceutyczna w istotny sposób ma wpływ na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny – oddzielna grupa	Kryterium niespełnione – brak możliwości oceny ponieważ żaden lek stosowany w analizowanym wskazaniu nie jest refundowany [14]
Podobny efekt zdrowotny lub podobny dodatkowy efekt zdrowotny pomimo odmiennych mechanizmów działania leków we wspólnej grupie	Kryterium niespełnione – brak możliwości oceny ponieważ żaden lek stosowany w analizowanym wskazaniu nie jest refundowany [14]

O zasadności kwalifikacji ocenianego produktu do nowej, osobnej grupy limitowej świadczy przede wszystkim brak odpowiedników i zamienników w Wykazie dla wnioskowanej technologii, zgodnie z art. 15 ust. 2 pkt. 2 oraz ust. 3 pkt. 1 ustawy o refundacji [15]. Żaden lek zalecany do stosowania w analizowanym wskazaniu lub posiadający zarejestrowane wskazanie obejmujące stan kliniczny wskazany we Wniosku nie jest w tej chwili objęty refundacją.

Zgodnie z art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji [15] założono, że wnioskowana technologia będzie wydawana pacjentowi za odpłatnością ryczałtową ponieważ wymaga, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania dłużej niż 30 dni oraz jej miesięczny koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 30% limitu finansowania przekraczałby 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę [3].

Rozważany problem zdrowotny to choroba ultra-rzadka, w przypadku której brak jest w chwili obecnej refundowanej opcji terapeutycznej. W celu kontroli objawów choroby ocenianą interwencją należy podawać codziennie dlatego tak ważny jest stały, łatwy dostęp pacjentów do leku. W związku z powyższym uznano, że najbardziej odpowiednim sposobem refundacji będzie refundacja w obrocie aptecznym.

Szczegółowe informacje na temat wnioskowanej technologii oraz sposobu jej finansowania zamieszczono w Analizie problemu decyzyjnego [3]. Podsumowanie przedstawiono w Analizie wpływu na system ochrony zdrowia [4].

2.2. OCENIANA TECHNOLOGIA

Wnioskowaną technologię stanowi stosowanie produktu leczniczego Kineret[®] (anakinra, 100 mg, opakowanie 28 ampułko-strzykawk) w leczeniu dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg, z okresowymi zespołami zależnymi od kriopiryny (ang. *Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes; CAPS*).

Okresowe zespoły zależne od kriopiryny (CAPS) obejmują:

- noworodkową zapalną chorobę wieloukładową (ang. *Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease; NOMID*)/przewlekły niemowlęcy zespół neurologiczno-skórno-stawowy (ang. *Chronic Infantile Neurological, Cutaneous, Articular Syndrome; CINCA*),
- zespół Muckle-Wellsa (ang. *Muckle-Wells Syndrome; MWS*),
- zespół rodzinnej zimnej pokrzywki (ang. *Familial Cold Autoinflammatory Syndrome; FCAS*).

Produkt Kineret[®] wskazany jest również u osób dorosłych w terapii skojarzonej z metotreksatem w leczeniu objawów przedmiotowych i podmiotowych reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) w przypadku niewystarczającej odpowiedzi na monoterapię metotreksatem [2]. W opracowaniu nie uwzględniono jednak powyższego wskazania, a jedynie leczenie pacjentów z CAPS, zgodnie ze stanem klinicznym/wskazaniem uwzględnionym we wniosku o objęcie refundacją i ustalenie ceny ocenianego produktu.

Szczegółowe informacje na temat wnioskowanej technologii zamieszczono w Analizie problemu decyzyjnego [3].

Dawkowanie ocenianej interwencji określono na podstawie Charakterystyki produktu leczniczego [2], opinii eksperta klinicznego w ramach przeprowadzonego badania kwestionariuszowego (por. rozdział 12.1.) oraz badań klinicznych uwzględnionych w ocenie skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa ocenianej interwencji [9]-[11], [13].

Zgodnie z Charakterystyką produktu leczniczego [2] rekomendowana dawka początkowa anakinry, u dorosłych i dzieci powyżej 8 miesiąca życia i masie ciała co najmniej 10 kg, z każdą formą CAPS, wynosi 1-2 mg/kg/dobę podawane we wstrzyknięciu podskórnym. Dawkę można zwiększyć do maksymalnie 8 mg/kg/dobę w przypadku ciężkich postaci choroby.

W ramach badań klinicznych uwzględnionych podczas oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa ocenianej interwencji [9]-[11], [13] zastosowano dawki zgodne z zarejestrowanymi. [REDACTED]

[REDACTED] W badaniu [11] uwzględniającym pacjentów z rozpoznaniem CINCA/NOMID oraz MWS średnia dawka wyniosła 1,79 mg/kg (zakres: 1,0-3,0). W badaniu [9] pacjenci z FCAS otrzymywali wyjściowo stałą dobową dawkę anakinry równą 100 mg. W pozostałych referencyjnych badaniach klinicznych nie przedstawiono informacji o średniej dawce.

Masę ciała pacjenta określono na podstawie danych z badania klinicznego 03-AR-0298 [13] (populacja: CINCA/NOMID) oraz opinii eksperta klinicznego. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Biorąc pod uwagę fakt, że wnioskowana prezentacja produktu Kineret® uwzględnia ampułko-strzykawkę w dawce 100 mg oraz zakładany sposób refundacji (refundacja z uwzględnieniem obrotu aptecznego; pacjent przyjmuje lek we własnym zakresie), w analizie ekonomicznej założono zużycie leku zaokrąglone do pełnych ampułek, tj. 1 ampułka na pacjenta w przypadku dawki dobowej do 100 mg, 2 ampułki na pacjenta w przypadku dawki dobowej większej od 100 mg i nie większej od 200 mg, 3 ampułki na pacjenta w przypadku dawki dobowej większej od 200 mg i nie większej od 300 mg (oraz analogicznie dla wyższych dawek), bez względu na wskazanie (CINCA/NOMID, MWS, FCAS).

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] W ramach analizy wrażliwości uwzględniono wartość maksymalną – średnia na poziomie 3 ampułko-strzykawkę na podanie (100% pacjentów przyjmuje dawkę anakiryiny z zakresu od 300 do 400 mg).

Powyższe założenie przyjęto na podstawie analizy dawek stosowanych w badaniach klinicznych.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W badaniu [11] średnia dawka na pacjenta wyniosła 1,79 mg/kg (zakres: 1-3). W badaniu nie podano informacji na temat średniej masy ciała pacjentów, przedstawiono natomiast dane dotyczące płci oraz wieku poszczególnych pacjentów (dane dla 13 pacjentów). Na podstawie informacji o wieku oraz płci oszacowano przybliżoną masę ciała każdego z pacjentów. Wartości dla dzieci do 17. roku życia określono na podstawie siatek centylowych [41] - uwzględniono wartości dla 50 centyla. Pozostałe wartości określono na podstawie [29] - przyjęto masę ciała dorosłego mężczyzny ok. 80 kg, dorosłej kobiety ok. 65 kg. Należy podkreślić, że przyjęte wartości z dużym prawdopodobieństwem są zawyżone ponieważ pacjenci z rozpoznaniem CAPS charakteryzują się niską masą ciała [13], która u dzieci często jest w okolicach 3 centyla - 14 pacjentów (78%) z CINCA/NOMID uczestniczących w badaniu [23] charakteryzowało się opóźnionym wzrostem (3 centyl). Uwzględniając dawkę oraz masę ciała dla każdego pacjenta obliczono zużycie ampułko-strzykawkę leku na podanie oraz średnie ważone zużycie w analizowanej grupie, które wyniosło 1,31 ampułko-strzykawkę na podanie (76,9% pacjentów przyjmowało 1 ampułko-strzykawkę na podanie, 15,4% - 2 oraz 7,7% - 3). Powyższe średnie zużycie leku Kineret® w populacji badania (w ampułko-strzykawkach) uwzględniono w ramach analizy wrażliwości.

Wszystkie ww. informacje dotyczące dawkowania dotyczą etapu podtrzymującego leczenie (po ustaleniu dawki skutecznej dla danego pacjenta). W fazie indukcji dawkowanie jest niższe od

przedstawionego powyżej, przy czym należy uznać, że zużycie ocenianego leku pod postacią liczby ampułek w fazie indukcji nie powinno przekroczyć zużycia określonego dla fazy podtrzymującej. Należy zaznaczyć, że efekt terapeutyczny anakinry pojawia się w krótkim czasie po zastosowaniu pierwszej dawki - w badaniu Ross [9] wszystkie objawy związane z FCAS u wszystkich pacjentów zniknęły w ciągu 24 godzin od podania pierwszej dawki leku, podobnie w badaniu Lepore [11], gdzie u wszystkich leczonych pacjentów z CAPS zaobserwowano natychmiastową odpowiedź na leczenie anakinrą.

W żadnym z uwzględnionych badań nie przedstawiono szczegółów odnośnie wartości *compliance* wśród pacjentów leczonych anakinrą. Częstotliwość dawkowania różniła się pomiędzy pacjentami i zależała od różnych czynników m.in. indywidualnej potrzeby łagodzenia objawów, przewidywanej ekspozycji na zimno, reakcji na wstrzyknięcie. [REDACTED]

[REDACTED] W ramach analizy wrażliwości uwzględniono wartość równą 80% oraz 100% dla powyższych parametrów. Takie same wartości przyjęto w modelu oryginalnym, przedłożonym do PBAC [13], który został wykorzystany w ramach niniejszego opracowania.

Dodatkowo, w ramach analizy efektywności i użyteczności kosztów przyjęto, że anakinra podawana będzie razem z substancjami stosowanymi w ramach najlepszej opieki wspomagającej (BSC) u pacjentów z analizowanej populacji. Zgodnie z opinią eksperta klinicznego uczestniczącego w badaniu kwestionariuszowym (por. zakładka "Ekspert" modelu dołączonego do opracowania) ustalono, że wraz z anakinrą podawany jest [REDACTED]

[REDACTED] Powyższy wariant terapii BSC uwzględniono w ramach analizy wrażliwości (scenariusz: „Zużycie zasobów - dane PBAC”).

2.3. OPCJONALNE TECHNOLOGIE

Do grona opcjonalnych interwencji zakwalifikowano: kanakinumab z najlepszą opieką wspomagającą oraz samą najlepszą opieką wspomagającą, ze względu na:

- wytyczne praktyki klinicznej rekomendujące stosowanie anakinry i kanakinumabu w leczeniu pacjentów z okresowymi zespołami zależnymi od kriopiryny, ze względu na wysoką skuteczność tych terapii [3],
- wskazania rejestracyjne Ilaris® [17] - kanakinumab wskazany jest do stosowania u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 2 lat lub starszych o masie ciała 7,5 kg lub większej w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (CAPS), m.in.: MWS, CINCA/NOMID oraz ostrej postaci FCAS z objawami innymi niż pokrzywkowa wysypka skórna wywołana zimnem,
- praktykę kliniczną w Polsce - zgodnie z informacjami pochodzącymi od eksperta klinicznego (por. zakładka "Ekspert" modelu dołączonego do opracowania), w chwili obecnej w Polsce stosowane jest przede wszystkim leczenie objawowe - podawane są niesteroidowe leki przeciwzapalne oraz glikokortykosteroidy - powyższe leczenie, zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej, powinno być stosowane jako leczenie dodatkowe/wspomagające przy zastosowaniu inhibitorów IL-1 [42].

W ramach analizy efektywności i użyteczności kosztów za technologię opcjonalną uznano stosowanie samej najlepszej opieki wspomagającej (BSC).



W ramach analizy minimalizacji kosztów za technologię opcjonalną uznano stosowanie kanakinumabu u pacjentów z analizowanej populacji. Na podstawie Charakterystyki produktu leczniczego ustalono, że kanakinumab wskazany jest do stosowania m.in. w okresowych zespołach zależnych od kriopiryny (CAPS) u dorosłych młodzieży i dzieci w wieku od 2 lat lub starszych o masie ciała 7,5 kg lub większej [17].

Kanakinumab w chwili obecnej nie jest finansowany ze środków publicznych w Polsce [14]. Dane opublikowane w opracowaniu AOTMiT wskazują, że kanakinumab sprowadzany był do Polski w ramach importu docelowego (ostatnie dane dotyczą roku 2012, w którym wydano 1 zgodę na

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Kineret® (anakinra) w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. *Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes*, CAPS) u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg, w warunkach polskich.



sprowadzenie 2 opakowań leku) [12].

Zgodnie z Charakterystyką produktu leczniczego [17] kanakinumab podawany jest w dawce:

- 150 mg u pacjentów z masą ciała powyżej 40 kg,
- 2 mg/kg u pacjentów z masą ciała równą lub większą od 15 kg i mniejszą lub równą od 40 kg,
- 4 mg/kg u pacjentów z masą ciała równą lub większą od 7,5 kg i mniejszą od 15 kg.

Dawkę podaje się co osiem tygodni jako dawkę pojedynczą we wstrzyknięciu podskórnym.

Podobnie jak w przypadku produktu Kineret®, produkt Ilaris® (kanakinumab) dostępny w postaci roztworu do wstrzykiwań nie może być przechowywany po otwarciu fiolki, a pozostała po podaniu część leku nie może być ponownie wykorzystana. Z uwagi na brak danych odnośnie średniej dawki kanakinumabu w badaniach klinicznych konserwatywnie uwzględniono zużycie 1 fiolki (150 mg) leku na podanie.

Z uwagi na brak odpowiednich danych, wartość *compliance* dla kanakinumabu przyjęto taką samą jak dla anakinry, co jest podejściem konserwatywnym, potencjalnie zaniżającym koszty komparatora.

W opracowaniu uwzględniono wszystkie istotne technologie lekowe, które zgodnie z istniejącą praktyką kliniczną są stosowane lub były stosowane wśród pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, co zostało potwierdzone na podstawie wyników badania kwestionariuszowego oraz na podstawie wyników oceny aspektów dotyczących wskazań, wytycznych leczenia, itd. opisanych w Analizie problemu decyzyjnego [3].

Szczegóły dotyczące wyboru komparatorów przedstawiono w przeprowadzonej przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. komandytowa Analizie problemu decyzyjnego [3].

2.4. CHARAKTERYSTYKA I WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ

Charakter analizowanej populacji został określony w oparciu o zarejestrowane wskazania do stosowania produktu leczniczego Kineret® [2] oraz z uwzględnieniem wnioskowanego wskazania.

Kineret[®] jest wskazany do stosowania u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (CAPS, ang. *Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes*), w tym:

- noworodkowej zapalnej choroby wieloukładowej (NOMID, ang. *Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease*) / przewlekłego niemowlęcego zespołu neurologiczno-skróno-stawowego (CINCA, ang. *Chronic Infantile Neurological, Cutaneous, Articular Syndrome*),
- zespołu Muckle-Wellsa (MWS, ang. *Muckle-Wells Syndrome*)
- zespołu rodzinnej zimnej pokrzywki (FCAS, ang. *Familial Cold Autoinflammatory Syndrome*) [2].

Produkt Kineret[®] jest wskazany również do stosowania u osób dorosłych w terapii skojarzonej z metotreksatem w leczeniu objawów przedmiotowych i podmiotowych reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) w przypadku niewystarczającej odpowiedzi na monoterapię metotreksatem [2].

Wnioskowane wskazanie obejmuje wyłącznie leczenie okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (CAPS), tym samym populację docelową stanowią pacjenci z CINCA/NOMID, MWS lub FCAS w wieku od 8 miesięcy, o masie ciała co najmniej 10 kg.

Na podstawie załącznika nr 1 do pisma MZ numer: PLD.46434.5544.2015.1.AŁ oszacowano, że w 2012 r. leczeniem kanakinumabem objęty był jeden pacjent. Brak jest danych za rok 2013, co można interpretować jako brak refundacji. W roku 2014 i 2015 anakinrą leczonych było 4 pacjentów [12].



Szczegóły dotyczące estymacji wielkości analizowanej populacji w latach 2017 – 2019 przedstawiono w przeprowadzonej przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. komandytowa Analizie wpływu na system ochrony zdrowia [4].

Mając na uwadze charakter:

- modelu ekonomicznego, który został zaprojektowany z uwzględnieniem zużycia pełnych ampułek porównywanych leków przez poszczególnych pacjentów (dane wejściowe obejmują średnią liczbę zużywanych ampułek leków w analizowanej populacji) i
- horyzontu czasowego obejmującego najkrótszy okres obserwowanych różnic pomiędzy interwencjami, który w celu oszacowania różnicy w okresie życia pacjenta może zostać zmnożony,

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Kineret® (anakinra) w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. *Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes*, CAPS) u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg, w warunkach polskich.



w analizie nie uwzględniono charakterystyki poszczególnych grup pacjentów jako danych wejściowych.

2.5. UWZGLĘDNIONE EFEKTY ZDROWOTNE I WYBÓR ŹRÓDEŁ DANYCH KLINICZNYCH UWZGLĘDNIONYCH W ANALIZIE EKONOMICZNEJ

Celem analizy klinicznej [5] była ocena efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Kineret® (anakinra) stosowanego w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg, w porównaniu do samej najlepszej opieki wspomagającej oraz kanakinumabu.

2.5.1. ANAKINRA W PORÓWNANIU DO NAJLEPSZEJ OPIEKI WSPOMAGAJĄCEJ (BSC)

W zidentyfikowanych badaniach dla anakinry oceniano szereg punktów końcowych [5]. Niewielka część z nich powtarzała się pomiędzy badaniami, z wyjątkiem powszechnych badań laboratoryjnych. Co więcej, jeżeli wszystkie oceniane punkty końcowe uznano by za istotne kliniczne w kontekście CAPS i jej trzech fenotypów, ich potencjalne zastosowanie w analizie ekonomicznej byłoby niemożliwe. Z punktu widzenia oceny ekonomicznej ciągle kliniczne i laboratoryjne efekty raportowane w badaniach klinicznych mają ograniczoną wartość ponieważ nie mogą być bezpośrednio przekonwertowane na istotne dla pacjenta punkty końcowe. W związku z powyższym uwzględniono jedynie odpowiedź na leczenie jako efekt kliniczny wykorzystany w ramach analizy kosztów-efektywności.

Różnie definiowana odpowiedź na leczenie anakinrą pacjentów z CAPS jest trudna do porównania i tym samym analiza koszt na odpowiedź może mieć ograniczoną wartość z perspektywy organu podejmującego decyzję o refundacji wnioskowanej technologii. W celu uwzględnienia powyższego ograniczenia podjęto próbę konwersji różnych ciągłych efektów związanych z jakością życia, ocenianych w badaniach dla anakinry, na główne miary użyteczności pacjentów, możliwe do uwzględnienia w ramach analizy kosztów-użyteczności. W badaniu dla populacji FCAS raportowano jakość życia w postaci średnich wartości DLQI (ang. *Dermatology Life Quality Index*) [9] na początku badania, podczas leczenia oraz na koniec okresu wycofania z leczenia. Uwzględniono metody konwersji wartości DLQI do wag użyteczności EQ-5D, opisane w rozdziale 3.6.2. Wzrost użyteczności wynikający z odpowiedzi na zastosowane leczenie został obliczony jako różnica wartości podczas leczenia oraz wartość na początku badania. Tym samym, w ramach niniejszej analizy uwzględniono również lata życia skorygowane o jakość jako efekt kliniczny. Ograniczenia powyższego podejścia zostały szczegółowo omówione w rozdziale 3.6.2.

W kolejnych rozdziałach niniejszego raportu wykazano również wpływ odpowiedzi na leczenie na jakość życia pacjenta z analizowanej populacji oraz sumaryczny koszt leczenia.

Na podstawie dostępnych danych uznano, że zastosowanie anakinry z najlepszą opieką wspomagającą w miejsce samej najlepszej opieki wspomagającej będzie skuteczniejsze i przełoży się na dodatkowy efekt zdrowotny w postaci odsetka odpowiedzi na leczenia oraz lat życia skorygowanych o jakość. W związku z powyższym, w ramach analizy ekonomicznej dla porównania anakinry+BSC z samą BSC uwzględniono efekty zdrowotne porównywanych interwencji w postaci odpowiedzi na leczenie oraz lat życia skorygowanych o jakość. Uwzględniono również najczęściej występujące działania niepożądane związane z leczeniem anakinrą.

Efekty zdrowotne uwzględnione w niniejszej analizie ekonomicznej:

- wiążą się z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem, odzwierciedlają wszystkie medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi interwencjami,
- mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego; efekty związane z kosztem z rozpatrywanych perspektyw ekonomicznych i/albo mających potencjalny wpływ na jakość życia pacjenta z analizowanej populacji).

Noworodkowa zapalna choroba wieloukładowa/przewlekły niemowlęcy zespół neurologiczno-skórno-stawowy (CINCA/NOMID)

W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych [5] zidentyfikowano badanie o średniej wiarygodności dotyczące zastosowania anakinry w leczeniu pacjentów z zespołem CINCA/NOMID - badanie o akronimie 03-AR-0298, którego krótkoterminowe wyniki raportowane były w badaniu Goldbach-Mansky [23].

Przeprowadzona analiza w zakresie skuteczności klinicznej wykazała, że podanie anakinry u pacjentów z CINCA/NOMID prowadzi do istotnej statystycznie ($p < 0,05$) względem wartości z początku badania, redukcji oceny aktywności choroby, spadku poziomu markerów stanu zapalnego, poprawy oceny stanu zdrowia/jakości życia, redukcji nasilenia bólu, poprawy parametrów krwi, wzrostu masy ciała [23].

W badaniu wykazano, że terapia jest skuteczna w trakcie jej stosowania - zaplanowane przerwanie terapii anakinrą u 11 pacjentów doprowadziło do nawrotu choroby u 10 z nich. Mediana czasu do nawrotu choroby wyniosła 5 dni (zakres: 2,5-7). Odpowiedź na wznowienie leczenia anakinrą była natychmiastowa i utrzymywała się w okresie 6-miesięcznej obserwacji [23].

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Kineret® (anakinra) w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. *Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes*, CAPS) u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg, w warunkach polskich.



W zakresie profilu bezpieczeństwa, podanie anakinry wiązało się z wystąpieniem: reakcji w miejscu wkłucia, infekcji górnych dróg oddechowych, infekcji dróg moczowych, biegunki. U żadnego z pacjentów nie wystąpiła konieczność przerwania leczenia anakinrą [23].

Zespół Muckle-Wellsa (MWS)

W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych [5] zidentyfikowano jedno badanie o średniej wiarygodności dotyczące zastosowania anakinry w leczeniu pacjentów z zespołem MWS - Kuemmerle-Deschner [10].

Przeprowadzona analiza w zakresie skuteczności klinicznej wykazała, że podanie anakinry u pacjentów z MWS prowadzi do istotnej statystycznie ($p < 0,05$) względem wartości z początku badania, redukcji oceny nasilenia objawów oraz aktywności choroby, poprawy ogólnej oceny nastroju dokonywanej przez pacjenta, poprawy parametrów krwi, spadku markerów stanu zapalnego [10].

W okresie leczenia anakinrą raportowano występowanie reakcji w miejscu wkłucia o łagodnym nasileniu, łagodnych infekcji, przyrostu masy ciała o ≥ 5 kg definiowanego jako działanie niepożądane. Podczas leczenia nie wystąpiły ciężkie działania niepożądane [10].

Zespół rodzinnej zimnej pokrzywki (FCAS)

W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych [5] zidentyfikowano 2 badania o średniej wiarygodności dotyczące zastosowania anakinry w leczeniu pacjentów z zespołem FCAS: Hoffman [43] (w którym grupę kontrolną stanowili zdrowi ochotnicy) oraz Ross [9].

W badaniu Hoffman wykazano brak objawów klinicznych choroby (gorączka, wysypka, ból stawów, obrzęk dłoni, zapalenie spojówek) po ekspozycji na zimno tylko u pacjentów, którzy przyjęli wcześniej anakinrę. Brak zastosowania u pacjentów leku przed ekspozycją na zimno prowadził do wystąpienia powyższych objawów oraz dodatkowo do wzrostu liczby białych krwinek i interleukiny 6 [43]. W badaniu Ross [9] u pacjentów z zespołem FCAS w fazie leczenia anakinrą ustępowały objawy kliniczne choroby, w tym objawy pojawiające się po ekspozycji na zimno, następował istotny statystycznie ($p < 0,05$) spadek poziomu markerów stanu zapalnego oraz dermatologicznego wskaźnika jakości życia, DLQI (ang. *Dermatology Life Quality Index*) wskazujący na poprawę jakości życia chorych z zaburzeniami skórными. Przerwanie terapii prowadziło do całkowitego nawrotu choroby w okresie 36 godzin od zaprzestania stosowania anakinry [9]. Ogólna ocena leczenia dokonywana przez pacjentów

była bardzo korzystna, 100% chorych odpowiedziało, że zastosowanie anakinry było całkowicie skuteczne [9].

Profil bezpieczeństwa anakinry w leczeniu zespołu rodzinnej zimnej pokrzywki (FCAS) był korzystny. W okresie leczenia raportowano występowanie reakcji w miejscu wkłucia. Nasilenie tych reakcji zmniejszało się podczas kolejnych podań leku i ustąpiło u wszystkich pacjentów [9].

Okresowe zespoły zależne od kriopiryny (CAPS) ogółem

Wysoką skuteczność anakinry wykazano również w badaniach, w których uczestniczyli pacjenci z różnymi fenotypami CAPS, m.in. w badaniu Lepore [11]. W powyższym badaniu wykazano, że anakinra prowadzi do szybkiego ustąpienia objawów klinicznych i laboratoryjnych choroby oraz normalizacji parametrów serologicznych, a uzyskane efekty kliniczne są trwałe. Wykazano również poprawę jakości życia chorych. U pacjentów nieleczonych obserwowano progresję choroby [11]. Profil bezpieczeństwa był zgodny z tym raportowanym w badaniach dotyczących poszczególnych fenotypów CAPS [5].

2.5.2. ANAKINRA W PORÓWNANIU DO KANAKINUMABU

W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych [5] zidentyfikowano 4 badania pozwalające na bezpośrednie porównanie efektów stosowania anakinry i kanakinumabu w analizowanej populacji: 2 badania Kuemmerle-Deschner i wsp. 2013, Kuemmerle-Deschner i wsp. 2011, oraz Caorsi i wsp. 2013. Wiarygodność odnalezionych badań była niska (1 badanie) lub średnia (3 badania).

Istotną statystycznie odpowiedź kliniczną (zmniejszenie oceny nasilenia objawów choroby) oraz laboratoryjną (spadek poziomu reaktantów ostrej fazy) obserwowano zarówno w trakcie leczenia anakinrą jak i kanakinumabem. Różnice w charakterystyce początkowej pacjentów leczonych anakinrą i kanakinumabem (m.in. w ocenie nasilenia aktywności choroby na początku badania) uniemożliwiły przeprowadzenie porównania skuteczności klinicznej pomiędzy grupami [5]. Zastosowanie zarówno anakinry jak i kanakinumabu prowadziło do stabilizacji utraty słuchu u większości leczonych pacjentów, poprawę słuchu obserwowano u porównywalnej liczby chorych poddanych terapii anakinrą i kanakinumabem [5]. Porównanie pomiędzy zastosowaniem anakinry i kanakinumabu w zakresie jakości życia nie wykazało istotnej statystycznie różnicy pomiędzy wpływem obydwu analizowanych leków na funkcjonowanie fizyczne pacjentów [5]. Z uwagi na odmienny sposób raportowania wyników nie istniała możliwość przeprowadzenia meta-analizy wyników zidentyfikowanych badań.

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Kineret® (anakinra) w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. *Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes*, CAPS) u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg, w warunkach polskich.



Profil bezpieczeństwa analizowanych terapii był akceptowalny, przedstawione dane nie pozwoliły jednak na przeprowadzenie porównania pomiędzy stosowaniem anakinry i kanakinumabu u pacjentów z CAPS w zakresie tolerancji leczenia [5].

Na podstawie zidentyfikowanych dowodów o niższej wiarygodności [5], nie wykazano różnic w skuteczności klinicznej i/lub profilu bezpieczeństwa anakinry oraz kanakinumabu stosowanych u pacjentów z analizowanej populacji.

W związku z powyższym, w ramach niniejszej analizy nie uwzględniono efektów zdrowotnych zastosowania porównywanych interwencji (zestawiono wyłącznie koszty stosowania porównywanych interwencji).

3. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY EKONOMICZNEJ

3.1. STRATEGIA ANALITYCZNA

Strategia analityczna niniejszego opracowania uwzględnia wykonanie analizy ekonomicznej w oparciu o przeprowadzony *de novo* przegląd systematyczny medycznych baz danych w celu określenia efektywności analizowanej interwencji.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego medycznych baz danych przygotowanego przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. komandytowa [5].

W ramach analizy efektywności klinicznej, po przeprowadzeniu przeglądu systematycznego medycznych baz danych, zakwalifikowano do analizy wybrane doniesienia naukowe, biorąc pod uwagę ich tematykę i wiarygodność, po czym zestawiono wyniki skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa dla poszczególnych procedur medycznych.

Ocena wiarygodności danych klinicznych została przeprowadzona zgodnie z zasadami Medycyny Opartej na Dowodach Naukowych (ang. *Evidence-Based Medicine*; EBM) [7].

W opracowaniu wykorzystano model dostarczony przez Zamawiającego uprzednio przedłożony do australijskiej agencji oceny technologii medycznych - PBAC (ang. *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*) [13].

W ramach modelu oryginalnego przeprowadzono 3 analizy: (1) analiza efektywności kosztów dla poszczególnych fenotypów CAPS, (2) krótkoterminowa analiza kosztów-użyteczności dla

poszczególnych fenotypów CAPS, (3) długoterminowa (horyzont 30-letni) analiza kosztów-żyteczności dla populacji pacjentów z CINCA/NOMID, poniżej 1 roku życia. Analizy (1) oraz (2) zostały uwzględnione w niniejszym opracowaniu, natomiast nieuwzględniono analizy (3), gdyż jej wyniki uznano za mało wiarygodne i tym samym mało użyteczne podczas podejmowania rozważanej w opracowaniu decyzji. Szczegółowy opis analiz uwzględnionych w modelu oryginalnym wraz z ograniczeniami modelu (3) przedstawiono w rozdziale 6.2.

Model oryginalny zaadoptowano do warunków polskich poprzez:

- uwzględnienie polskiego zużycia zasobów,
- uwzględnienie polskich danych kosztowych,
- uwzględnienie dodatkowych źródeł danych dotyczących bezpieczeństwa uwzględnionych interwencji,
- dodanie porównania anakinry z kanakinumabem.

W niniejszej analizie wykorzystano ogólnie akceptowalne metody biostatystyczne i epidemiologiczne.

Przy wyborze metod biostatystycznych i epidemiologicznych wykorzystanych w niniejszym opracowaniu uwzględniono referencyjne publikacje naukowe oraz opracowania książkowe: [1], [7], [8], [18], [19], [20].

Przeprowadzona analiza ekonomiczna zgodna jest z Wytocznymi AOTMiT dla przeprowadzenia ocen technologii lekowych [1] oraz spełnia minimalne wymagania Ministra Zdrowia przedstawione w rozporządzeniu [8].

3.2. PERSPEKTYWA EKONOMICZNA

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [13] niniejszą analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy:

- płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych) oraz
- płatnika za świadczenia medyczne (perspektywy rozszerzonej/wspólnej; perspektywy płatnika publicznego oraz świadczeniobiorcy).

W opracowaniu nie uwzględniono perspektywy społecznej, gdyż ewentualne kategorie kosztów pośrednich (absencja pracownicza pacjentów, przejście na rentę) nie są mierzalne w warunkach polskich z uwagi na bardzo nieliczną grupę pacjentów. Co więcej, z dużym prawdopodobieństwem

powyższe kategorie kosztów nie dotyczą pacjentów z analizowanej populacji, ponieważ zespół CAPS diagnozowany jest głównie u bardzo małych dzieci. Zgodnie z opinią eksperta, w chwili obecnej, wszyscy pacjenci leczeni w Polsce to dzieci (por. zakładka "Ekspert" modelu dołączonego do opracowania). Brakuje również dostępnych informacji wskazujących w jakim stopniu stosowanie wnioskowanej technologii może przekładać się na koszty pośrednie związane z płatną pracą samych pacjentów lub ich opiekunów.

3.3. HORYZONT CZASOWY

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego badań klinicznych nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych porównujących skuteczność wnioskowanej technologii (stosowanej z BSC) z samą najlepszą opieką wspomagającą [5]. Większość odnalezionych badań dla anakinry dotyczyła porównania stanu klinicznego pacjentów przed zastosowaniem terapii anakinrą oraz po leczeniu z jej wykorzystaniem.

Nie odnaleziono również dowodów na wpływ skutecznego leczenia zespołów CAPS na przeżycie pacjentów z analizowanej populacji. W związku z powyższym założono, że różnice w efektach klinicznych pomiędzy anakinrą i BSC obserwowane w ramach zidentyfikowanych badań klinicznych się powtarzają w kolejnych cyklach leczenia.

Uwzględniając powyższe aspekty, w ramach analizy podstawowej, przyjęto 28-dniowy horyzont analizy ekonomicznej (okres na który wystarcza jedno opakowanie leku Kineret® przy dobowym zużyciu równym jednej ampułko-strzykawce na dzień i 100% *compliance*). W ramach analizy wrażliwości testowano horyzont roczny.

Projekt modelu zakłada powtarzalność przyjętego horyzontu czasowego w okresie całego życia pacjenta, przy zachowaniu stabilnego stosunku kosztu do uzyskiwanych efektów zdrowotnych, przy uwzględnieniu kategorii kosztu i efektów zdrowotnych różniących porównywane schematy leczenia.

Horyzont analizy został ustalony na takim samym poziomie zarówno dla kosztów, jak i dla efektów zdrowotnych.

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego badań klinicznych nie odnaleziono dowodów naukowych wskazujących na różnice w skuteczności wnioskowanej technologii oraz komparatora - kanakinumabu [5]. W związku z powyższym, w ramach analizy minimalizacji kosztów przyjęto horyzont 8-tygodniowy z uwagi na różną częstotliwość dawkowania (co 8 tygodni w przypadku kanakinumabu oraz codziennie w przypadku anakinry). Powyższy horyzont jest wystarczający do wykazania różnicy w kosztach porównywanych technologii, ponieważ dawkowanie

uwzględnionych interwencji nie zmienia się istotnie w czasie od ustalenia skutecznej dawki u pacjenta. Ze względu na charakter ocenianego schorzenia (choroba ultrazadka) brakuje również informacji pozwalających uchwycić ewentualne krótkookresowe wahania dawkowania w długim horyzoncie czasowym.

Z uwagi na brak różnic w skuteczności, obliczone różnice w kosztach będą się powtarzać w kolejnych okresach czasu. W ramach analizy wrażliwości testowano horyzont roczny (52,18 tygodni).

3.4. TECHNIKA ANALITYCZNA I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY EKONOMICZNEJ

W opracowaniu uwzględniono:

- różnice w skuteczności klinicznej anakinry z BSC w porównaniu do samej BSC, dlatego zaistniały warunki do przeprowadzenia analizy kosztów-efektywności oraz analizy kosztów-użyteczności, dla stosowania powyższych interwencji w analizowanym wskazaniu,
- brak istotnych różnic w skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa anakinry w porównaniu do kanakinumabu, dlatego zaistniały warunki do przeprowadzenia analizy minimalizacji kosztów (zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia §5. ust. 3. [8]), dla stosowania powyższych substancji w analizowanym wskazaniu (por. rozdział 2.5.).

W ramach analizy kosztów-efektywności i kosztów-użyteczności zestawiono koszty i konsekwencje porównywanych interwencji.

W ramach analizy minimalizacji kosztów zestawiono wyłącznie koszty farmakoterapii (analogicznie jak w Raporcie AOTMiT dla produktu Kineret® [12]).

Wyniki analizy kosztów-efektywności o kosztów-użyteczności przedstawiono pod postacią:

- zestawienia kosztów-konsekwencji (zgodnie z § 5 ust. 2 pkt 1 rozporządzenia [8]),
- różnicy w koszcie całkowitym i efektach zdrowotnych pomiędzy porównywanymi interwencjami,
- bezwzględnych współczynników kosztów-efektywności i bezwzględnych współczynników kosztów-użyteczności (z uwagi na brak randomizowanych badań klinicznych wskazujących na różnice w efektywności klinicznej porównywanych interwencji [5]),
- kosztu uzyskania dodatkowego efektu (odpowiedzi na leczenie) oraz dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnej, wnioskowaną technologią (zgodnie z § 5 ust. 2 pkt 2 rozporządzenia [8]),
- ceny zbytu netto dla zrównania bezwzględnych współczynników kosztów-użyteczności dla ocenianej interwencji oraz komparatora (zgodnie z § 5 ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia [8]),
- ceny zbytu netto, przy której inkrementalny koszt uzyskania dodatkowego efektu zdrowotnego (dodatkowego QALY) w odniesieniu do komparatora jest równy 125 955 PLN (zgodnie z § 5 ust. 2 pkt 4 Rozporządzenia [8]).

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Kineret® (anakinra) w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. *Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes*, CAPS) u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg, w warunkach polskich.



W ramach analizy wrażliwości przedstawiono wszystkie ww. punkty końcowe analizy.

Próg opłacalności (koszt uzyskania jednostki dodatkowego efektu zdrowotnego określający skłonność do zapłaty za uzyskane efekty kliniczne) został w ramach niniejszej analizy ustalony na poziomie 125 955 zł [15], [21], [22].

Przy obliczeniach, o których mowa w § 5 ust. 2 pkt 4 Rozporządzenia [8], uwzględniono współczynnik inkrementalnej korzyści monetarnej netto (ang. *incremental net monetary benefit*; INMB), którego wartość obliczana jest ze wzoru:

$$INMB = \Delta E \cdot \lambda - \Delta C$$

gdzie:

INMB – inkrementalny współczynnik monetarnej korzyści netto,

ΔE – różnica w efektach zdrowotnych porównywanych technologii medycznych (QALY),

ΔC – różnica w kosztach porównywanych technologii medycznych,

λ - próg opłacalności.

Wartość INMB wyższa od 0 sugeruje opłacalność ocenianej interwencji w porównaniu do komparatora ze wskazanej perspektywy ekonomicznej, co jest tożsame z wartością ICUR niższą od progu [20].

Wyniki analizy minimalizacji kosztów przedstawiono pod postacią:

- różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (zgodnie z § 5 ust 3 rozporządzenia [8]),
- ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero (zgodnie z § 5 ust 4 rozporządzenia [8]).

W ramach analizy wrażliwości przedstawiono wszystkie ww. punkty końcowe analizy.

3.5. MODELOWANIE

W ramach analizy minimalizacji kosztów nie przeprowadzono modelowania przekraczającego swym zakresem ocenę zużycia leków w analizowanym horyzoncie czasowym oraz przypisania tym zasobom kosztu jednostkowego.

W ramach analizy efektywności kosztów przeprowadzono modelowanie pozwalające określić efekty zdrowotne i koszty porównywanych interwencji z wybranej perspektywy ekonomicznej w warunkach praktyki klinicznej, w ustalonym horyzoncie czasowym (por. rozdział 1.1.).

Powody przeprowadzenia modelowania [1]:

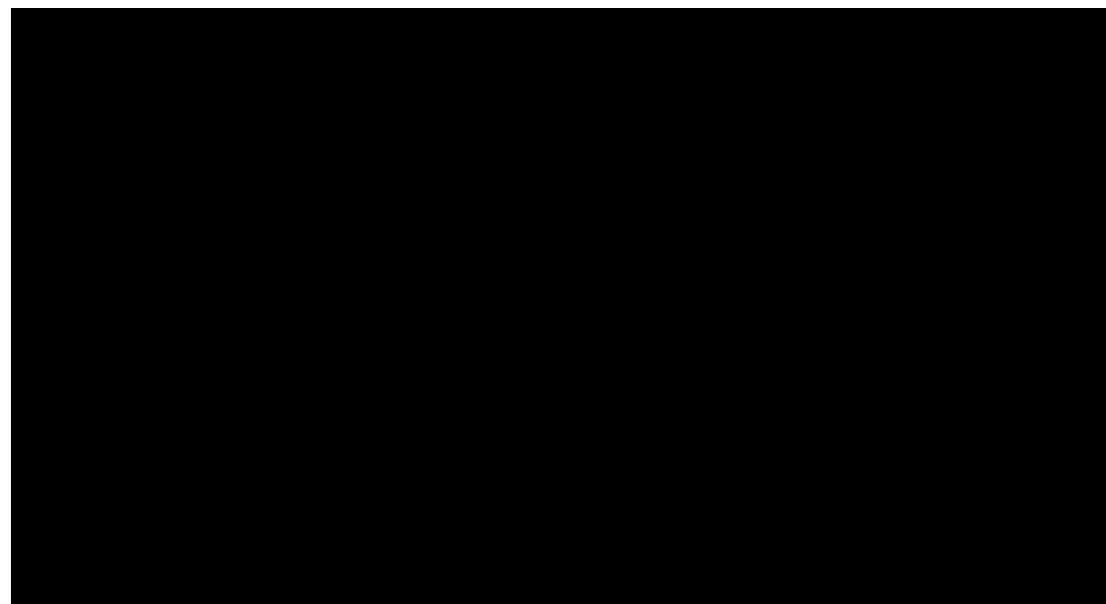
- konieczność określenia lat życia skorygowanych o jakość [8] na podstawie wyników badań klinicznych – potrzeba konwersji wyników badań klinicznych na wyniki użyteczności (por. rozdziały: 2.5. i 3.4.); dotyczy analizy kosztów-użyteczności,
- precyzyjna ocena zużycia zasobów medycznych wśród pacjentów z analizowanej populacji,
- przypisanie rozpatrywanym stanom klinicznym zasobów medycznych rozliczanych w warunkach polskich,
- odzwierciedlenie przebiegu leczenia pacjentów z analizowanej populacji w Polsce przy braku dostępnych danych klinicznych dotyczących warunków polskich.

Przeprowadzone modelowanie pozwoliło określić wysokość zużycia zasobów medycznych po zastosowaniu porównywanych interwencji, odsetek odpowiedzi na leczenie oraz długość życia pacjenta z analizowanej populacji wyrażonego jako liczba lat życia skorygowanych o jakość (QALY).

Zaadaptowano do warunków polskich model decyzyjny w postaci prostego drzewka decyzyjnego (por. Rysunek 1), dostarczony przez Zamawiającego, uprzednio przedłożony PBAC [13].

W modelowaniu uwzględniono tylko odpowiedź na leczenie jako następstwo leczenia rozpatrywanymi technologiami. Pominięto tym samym inne zdarzenia kliniczne raportowane w badaniach klinicznych (np. zmiana parametrów biochemicznych, wpływ leczenia na słuch, wzrok, i inne) wobec których założenia dotyczące częstości występowania oraz założenia dotyczące wpływu na wyniki zdrowotne obniżyłyby wiarygodność przeprowadzonego modelowania.

Uproszczony schemat modelu przedstawiono na rysunku poniżej.



[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

W modelu rozpatrywano losy hipotetycznych pacjentów z dwóch kohort różniących się schematem terapeutycznym. Obserwowano pacjentów w momencie terapii - uwzględniono wycinek z okresu leczenia w fazie podtrzymującej (po ustaleniu skutecznej dawki).

W celu określenia punktów końcowych analizy ekonomicznej, tj. prawdopodobieństwa odpowiedzi na leczenie, liczby lat życia skorygowanych o jakość, każdą z grup różniących się schematem postępowania osobno poddawano obserwacji przez zdefiniowany okres (por. rozdział 3.3).

Liczebność wszystkich grup ustalono na takim samym poziomie (1 pacjent). Charakterystyka pacjentów była taka sama.

Modelowanie przeprowadzono osobno dla każdego uwzględnionego w analizie wskazania tj. FCAS, MWS, CINCA/NOMID ze względu na różną skuteczność kliniczną (odpowieź na leczenie) obserwowaną w badaniach klinicznych dla anakinry w zależności od fenotypu.

Pacjent wchodzi do modelu z rozpoznaniem FCAS, MWS lub CINCA/NOMID. Zgodnie z kliniczną charakterystyką choroby, nie ma możliwości progresji pomiędzy różnymi fenotypami. Pacjenci poddawani są leczeniu anakinrą z BSC lub samą BSC, na które uzyskują odpowiedź lub nie, zgodnie z wynikami uwzględnionych badań klinicznych. Z uwagi na ciężkość choroby oraz brak alternatywnych

metod leczenia założono, że pacjent kontynuuje leczenie bez względu na fakt uzyskania odpowiedzi. Założono, że koszty inne niż farmakoterapii oraz użyteczność różnią się pomiędzy grupami uwzględniającymi pacjentów odpowiadających oraz nieodpowiadających na leczenie.

Wartości kluczowych parametrów modelowania dotyczących m.in. efektywności ocenianych technologii medycznych, opieki nad pacjentami z analizowanej populacji, określono w oparciu o opublikowane dane oraz informacje uzyskane w ramach przeprowadzonego przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. komandytowa badania kwestionariuszowego (przy braku opublikowanych informacji na temat danego zagadnienia uwzględniono informacje uzyskane od eksperta klinicznego).

Przyjęte w ramach analizy wartości wszystkich parametrów zostały zestawione z dostępnymi danymi odnalezionymi w wyniku przeglądu medycznych baz danych. Wykorzystano i przedstawiono tylko te informacje, które w zadowalający sposób odzwierciedlały warunki postępowania w Polsce, odpowiadały charakterystyce pacjentów włączonych do niniejszego badania oraz mieściły się w normach europejskich.

3.6. OCENA WYNIKÓW ZDROWOTNYCH

Na podstawie przeglądu systematycznego medycznych baz danych [5] zidentyfikowano badania kliniczne dla porównywanych technologii.

W ramach niniejszego opracowania uwzględniono efekty zdrowotne zastosowania anakinry z BSC oraz samej BSC w leczeniu pacjentów z analizowanej populacji oraz nie uwzględniono efektów zdrowotnych zastosowania anakinry i kanakinumabu (por. informacje przedstawione w rozdziale 2.5 oraz 3.4).

Szczegóły dotyczące efektywności ocenianej interwencji w odniesieniu do komparatorów (w tym szczegółowe zestawienie konsekwencji zdrowotnych) przedstawiono w ramach przeglądu systematycznego medycznych baz danych przygotowanego przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. komandytowa [5]. Poniżej przedstawiono parametry kliniczne wykorzystane w niniejszej analizie związane z odpowiedzią na leczenie oraz jakością życia pacjentów z analizowanej populacji.

3.6.1. ODPOWIEDŹ NA LECZENIE

Do oceny odsetka pacjentów odpowiadających na leczenie wykorzystano wyniki następujących badań klinicznych, zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego [5]:

- Ross 2008 [9] dla wskazania FCAS,

- Kuemmerle-Deschner 2011 [10] dla wskazania MWS,
- Lepore 2010 [11], Goldbach-Mansky 2006 [23] dla wskazania CINCA/NOMID.

Zakres niepewności ww. parametru (95% przedział ufności; ang. *confidence interval*, CI) obliczono na podstawie rozkładu dwumianowego, przy uwzględnieniu przybliżenia zaproponowanego przez Wilsona (*Wilson score interval*) [18]. Jedynie w przypadku odpowiedzi na samo BSC wśród pacjentów z MWS, z uwagi na brak danych w postaci n/N i tym samym brak możliwości obliczenia 95% CI, przyjęto wartości arbitralne, na podstawie przedziału zmienności określonego dla BSC w innych wskazaniach.

W badaniu [10] dla populacji z zespołem MWS, wszyscy pacjenci odpowiedzieli początkowo na leczenie anakinrą. Jeden pacjent nie utrzymał odpowiedzi w dłuższym okresie, w związku z powyższym, konserwatywnie, został zaliczony do grupy nieodpowiadających na leczenie.

W badaniu [10] nie uwzględniono nieleczzonej grupy kontrolnej. W związku z powyższym trudno było ocenić odpowiedź na samo leczenie BSC wśród pacjentów z MWS. Jeden pacjent (20%) z MWS w badaniu Lepore [11] z łagodnym przebiegiem choroby, raportowany był jako wolny od objawów podczas ostatniej oceny, co może wskazywać na możliwą "spontaniczną" odpowiedź w obrębie tego fenotypu. Na potrzeby analizy przyjęto odsetek odpowiedzi równy 5% wśród pacjentów z MWS leczonych samą BSC. W ramach analizy wrażliwości przyjęto wartość ww. parametru równą 0% oraz 50%.

Odsetki odpowiedzi uwzględnione w analizie wraz z zakresem niepewności przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2. Odsetki odpowiedzi po zastosowanym leczeniu.

Schemat	Fenotyp	Wartość podstawowa		Wartość dolna (95% LCI)	Wartość górna (95% UCI)	Źródło
		%	n/N			
Anakinra + BSC	FCAS	100,0%	8/8	67,6%	100,0%	[9]
	MWS	91,7%	11/12	64,6%	98,5%	[10]
	CINCA/NOMID	100,0%	10/10	72,2%	100,0%	[11], [23]
Samo BSC	FCAS	12,5%	1/8	2,2%	47,1%	[9]
	MWS	5,0%	-	0,0%	50,0%	[10]
	CINCA/NOMID	0,0%	0/4	0,0%	49,0%	[11]

Z uwagi na niską liczbę uczestników badań, zakresy zmienności określone standardowymi metodami są bardzo szerokie. Niemniej jednak konserwatywnie zostały one uwzględnione w ramach analizy wrażliwości, niwelując tym samym część ograniczeń wskazanych przez ekspertów z PBAC [13].

Na uwagę zasługuje również, że uwzględniono metodę wiążącą się z kalkulacją szerokiego przedziału ufności. Alternatywą może być wykorzystanie tzw. przedziału Jeffrey'a [12], którego wyniki wskazują na węższy zakres zmienności ocenianych parametrów (por. informacje przedstawione w arkuszu „Odpowiedź” modelu decyzyjnego.)

3.6.2. KONWERSJA DO WAG UŻYTECZNOŚCI

W ramach badań klinicznych dla anakinry uwzględniono szereg specyficznych dla danej jednostki chorobowej miar jakości życia, tj. CHAQ, PedsQL (badanie 03-AR-0298 [23]), CHO-PF50 (badanie Lepore [11]) oraz DLQI (badanie Ross [9]). Nie zidentyfikowano żadnej zwalidowanej metody konwersji wartości jakości użycia uzyskanej na podstawie którejkolwiek z powyższych miar do wag użyteczności. Autorzy oryginalnego modelu [16] przeprowadzili przegląd, który miał na celu identyfikację algorytmów, które mogłyby być wykorzystane do obliczenia przewidywanych wag użyteczności oraz wzrostu wagi użyteczności w wyniku zastosowanego leczenia, na podstawie zidentyfikowanych miar jakości życia z badań klinicznych dla anakinry. Przegląd szczegółowo opisano w dokumencie [13], [16], natomiast poniżej przedstawiono jedynie podsumowanie. Ostatecznie uwzględniono cztery badania oceniające korelację pomiędzy DLQI oraz EQ-5D:

- Currie 2007 [24] - zależność opisana równaniem: $EQ-5D = 0,956 - (0,02548 * DLQI)$,
- Norlin 2012 [25] - zależność opisana równaniem: $EQ-5D = 0,8781 - (0,0197 * DLQI)$
- Blome 2013 [26] - zależność opisana równaniem: $EQ-5D = (77,367 + DLQI * (-1,493)) / 100$
- Heredi 2014 [27] - zależność opisana równaniem: $EQ-5D = 0,8 - (0,02 * DLQI)$

Na potrzeby analizy kosztów-użyteczności powyższe algorytmy zastosowano do średnich wartości DLQI raportowanych dla populacji FCAS [9] na początku badania, podczas leczenia oraz na koniec okresu wycofania z leczenia. Uwzględniono wartości DLQI raportowane i odczytane z wykresu przedstawionego w publikacji [9]. Wzrost użyteczności wynikający z odpowiedzi na zastosowane leczenie został obliczony jako różnica wartości indeksu EQ-5D (otrzymana na drodze konwersji) podczas leczenia oraz tej wartość na początku badania.

Tabela 3. Wagi użyteczności uwzględnione w analizie.

Opis	Wartość DLQI [9]	Norlin [25]	Heredi [27]	Currie [24]	Blome [26]	Średnia
Wartość bazowa	19,00	0,50	0,42	0,47	0,49	0,47
Podczas leczenie	2,25	0,83	0,76	0,90	0,74	0,81

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Kineret® (anakinra) w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. *Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes*, CAPS) u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg, w warunkach polskich.



Na koniec wycofania	23,13	0,42	0,34	0,37	0,43	0,39
Wartość inkrementalna	-	0,33	0,34	0,43	0,25	0,34

Obliczono również średnią wartość z wartości otrzymanych na podstawie 4 uwzględnionych algorytmów (por. tabela powyżej).

Oceny uzyskane na podstawie czterech różnych algorytmów są stosunkowo do siebie zbliżone i wartość średnia obliczona na ich podstawie sugeruje, że waga użyteczności wśród pacjentów niepoddanych leczeniu anakinrą wynosi 0,47, natomiast skuteczne leczenie (odpowiedź u wszystkich pacjentów) powoduje wzrost wagi użyteczności do wartości 0,81 (wartość inkrementalna równa 0,34).

Ograniczenia powyżej przedstawionej metody konwersji są następujące:

- uwzględnione algorytmy opracowano głównie na populacji osób dorosłych z łuszczycą,
- żaden z modeli regresji nie bazował na szczególnie silnej korelacji,
- w badaniu Ross [9] dostępne są wyłącznie ograniczone informacje dotyczące DLQI,
- badanie Ross [9] uwzględniało małą liczbę pacjentów - 8,
- DLQI nie zostało zwalidowane w populacji FCAS ani ogólnie w CAPS,
- DLQI nie zostało wykorzystane w żadnym innym badaniu dla anakinry (poza badaniem Ross [9]),
- konwersja została przeprowadzona do indeksów EQ-5D określonych z wykorzystaniem innych norm niż dla populacji polskiej.

Pomimo wskazanych powyżej ograniczeń, niewątpliwa skuteczność anakinry wykazana w badaniach klinicznych, może być przedstawiona w postaci wartości użyteczności i wykorzystana w ocenie ekonomicznej.

Przeprowadzono również przegląd medycznych baz danych (opisany w kolejnym rozdziale) w celu identyfikacji alternatywnych wag użyteczności w analizowanej populacji pacjentów, które mogłyby posłużyć do walidacji wartości uzyskanych na drodze konwersji.

3.6.3. DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Głównymi działaniami niepożądanymi związanymi z leczeniem anakinrą, raportowanymi w zidentyfikowanych badaniach klinicznych, były: reakcja w miejscu wstrzyknięcia, infekcje, wzrost masy ciała. Wpływ występowania powyższych działań niepożądanych na koszty i/lub jakość życia nie powinien być duży, jednak został uwzględniony w niniejszej analizie.

Częstość występowania reakcji w miejscu wstrzyknięcia oraz infekcji określono na podstawie badań klinicznych [9]-[11], [13]. Wpływ wzrostu masy ciała nie został uwzględniony ponieważ w wielu przypadkach będzie on traktowany jak korzyść z leczenia i nie będzie się wiązał z dodatkowymi kosztami ani spadkiem jakości życia.

W poniższej tabeli przedstawiono częstość występowania poszczególnych działań niepożądanych raportowana w badaniach klinicznych. Raportowane odsetki przekonwertowano na prawdopodobieństwa w horyzoncie analizy (28 dni w ramach analizy podstawowej).

Tabela 4. Częstość występowania poszczególnych działań niepożądanych.

Zdarzenie	Badanie 03-AR-0298 [13]	Lepore [11]	Kuemmerle-Deschner [10]	Ross [9]	Agregacja [9]-[11], [13]
Liczba zdarzeń - infekcja*	█	0	5	0	█
Liczba zdarzeń - reakcja na wstrzyknięcie*	█	4	5	4	█
N	█	20	12	8	█
N, pacjento-lata	█	62,5	51	0,61	█
Okres ekspozycji [lata]	█	3,13	4,25	0,08	█
Horyzont analizy [lata]	█	0,08	0,08	0,08	█
Prawdopodobieństwo zdarzeń w horyzoncie					
Reakcja na wstrzyknięcie	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█

* jedynie w przypadku badania 03-AR-0298 [13] raportowana liczbę zdarzeń oraz liczbę pacjentów, w pozostałych badaniach [9]-[11] nie raportowano liczby zdarzeń; w związku z powyższym przyjęto, że w tych badaniach liczba pacjentów = liczba zdarzeń.

W ramach analizy podstawowej uwzględniono wartość zagregowaną, █. W ramach analizy wrażliwości uwzględniono wartości z poszczególnych badań klinicznych.

W modelu oryginalnym przedłożonym do PBAC uwzględniono inne wartości dla powyższych parametrów. Przyjęto, że częstość występowania poszczególnych działań niepożądanych w miesiącu wynosi 20% w przypadku reakcji w miejscu wstrzyknięcia oraz 10% w przypadku infekcji. W ramach analizy wrażliwości uwzględniono wartości dla 28-dniowego równe odpowiednio: 20% oraz 10% (scenariusz „zużycie zasobów – dane PBAC”).

W ramach analizy założono dodatkowo konserwatywną wartość dla spadku użyteczności w trakcie wystąpienia i leczenia poszczególnych działań niepożądanych równą █.

Czas trwania danego działania niepożądanego określono na podstawie opinii eksperta klinicznego (por. zakładka "Ekspert" modelu dołączonego do opracowania), który wskazał, █.

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Kineret® (anakinra) w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. *Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes*, CAPS) u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg, w warunkach polskich.



3.6.4. JAKOŚĆ ŻYCIA

Przeszukano medyczne bazy danych w celu odnalezienia źródeł informacji dotyczących użyteczności uwzględnionych stanów zdrowia.

Uwzględniono następujące bazy danych i serwisy internetowe: *Cochrane Library*, EMBASE, MEDLINE (przez PubMed), *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD; www.crd.york.ac.uk/crdweb/); uwzględniono bazy danych NHS EED, DARE i HTA, przy czym bazy NHS EED i DARE nie są już aktualizowane od 1 stycznia 2015 roku), *NIHR Health Technology Assessment programme* (<http://www.nets.nihr.ac.uk/programmes/hta>), *The Cost-Effectiveness Analysis Registry*, CEAR [28], *Web of Knowledge*, zasoby Głównej Biblioteki Lekarskiej (GBL; *Polska Bibliografia Lekarska*), bazę raportów HTA przy DIMDI (www.dimdi.de) oraz portale internetowe zagranicznych agencji Oceny Technologii Medycznych, w tym: *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC), Australia, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), Kanada, *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE), Anglia, *Haute Autorité de Santé* (HAS), Francja, *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* (IQWiG), Niemcy, *Scottish Medicines Consortium* (SMC), Szkocja, *All Wales Medicines Strategy Group* (AWMSG), Walia, *Swedish Council on Technology Assessment in Health Care* (SBU), Szwecja, KCE (kce.fgov.be), Belgia oraz inne, zgodnie z informacjami na stronie www.ispor.org/htaroadmaps/.

Zaprojektowano przegląd z możliwością identyfikacji źródeł informacji na temat jakości życia dla CAPS ogółem lub dla jednego z fenotypów: FCAS, MWS, CINCA/NOMID.

Kryteria włączenia:

- pierwotne źródło informacji na temat wag użyteczności pacjentów z analizowanej populacji,
- wtórne opracowania (w tym analizy ekonomiczne) zawierające: zestawienie ograniczeń zidentyfikowanych badań pierwotnych, dodatkowe źródła informacji na temat wag użyteczności (z opracowań pierwotnych niezidentyfikowanych bezpośrednio), wyniki konwersji metod pośrednich (jeżeli nie są dostępne w pierwotnych źródłach), syntezę ilościową zidentyfikowanych źródeł pierwotnych i/albo założenia dotyczące jakości życia pacjentów z analizowanej populacji.

Kryteria wykluczenia:

- wtórne opracowania jeżeli nie zawierają dodatkowych źródeł informacji lub syntezy ilościowej,
- analizy ekonomiczne bez konwersji wyników metod pośrednich (w przypadku identyfikacji źródeł pierwotnych),
- niestandardowe oceny jakości życia uniemożliwiające określenie użyteczności na potrzeby analizy ekonomicznej,
- wyniki walidacji opracowanych wcześniej metod pomiaru oceny jakości życia.

W celu odnalezienia wszystkich doniesień naukowych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Strategię wyszukiwania zaprojektowana metodą ciągu prób i korekt. Kryteria wyszukiwania obejmowały wyłącznie stan zdrowia (lub interwencję), punkty końcowe i metodę oceny jakości życia.

Poza projektem kwerendy nie stosowano ograniczeń do języka zidentyfikowanych tekstów doniesień (przeszukanie z wykorzystaniem zapytań w języku angielskim oraz polskim w przypadku bazy *Polska Bibliografia Lekarska*).

W przypadku Polskiej Bibliografii Lekarskiej nie stosowano ograniczeń związanych z metodą pomiaru mając na uwadze uzyskanie danych dotyczących populacji polskiej nie zależnie od stopnia wiarygodności metody pomiaru.

Wyniki przeglądu wraz ze skróconym przedstawieniem stosowanych zapytań przedstawiono w tabeli poniżej i na rysunku poniżej.

Tabela 5. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądów baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu do oceny jakości życia (data przeglądu: 26.08.2016).

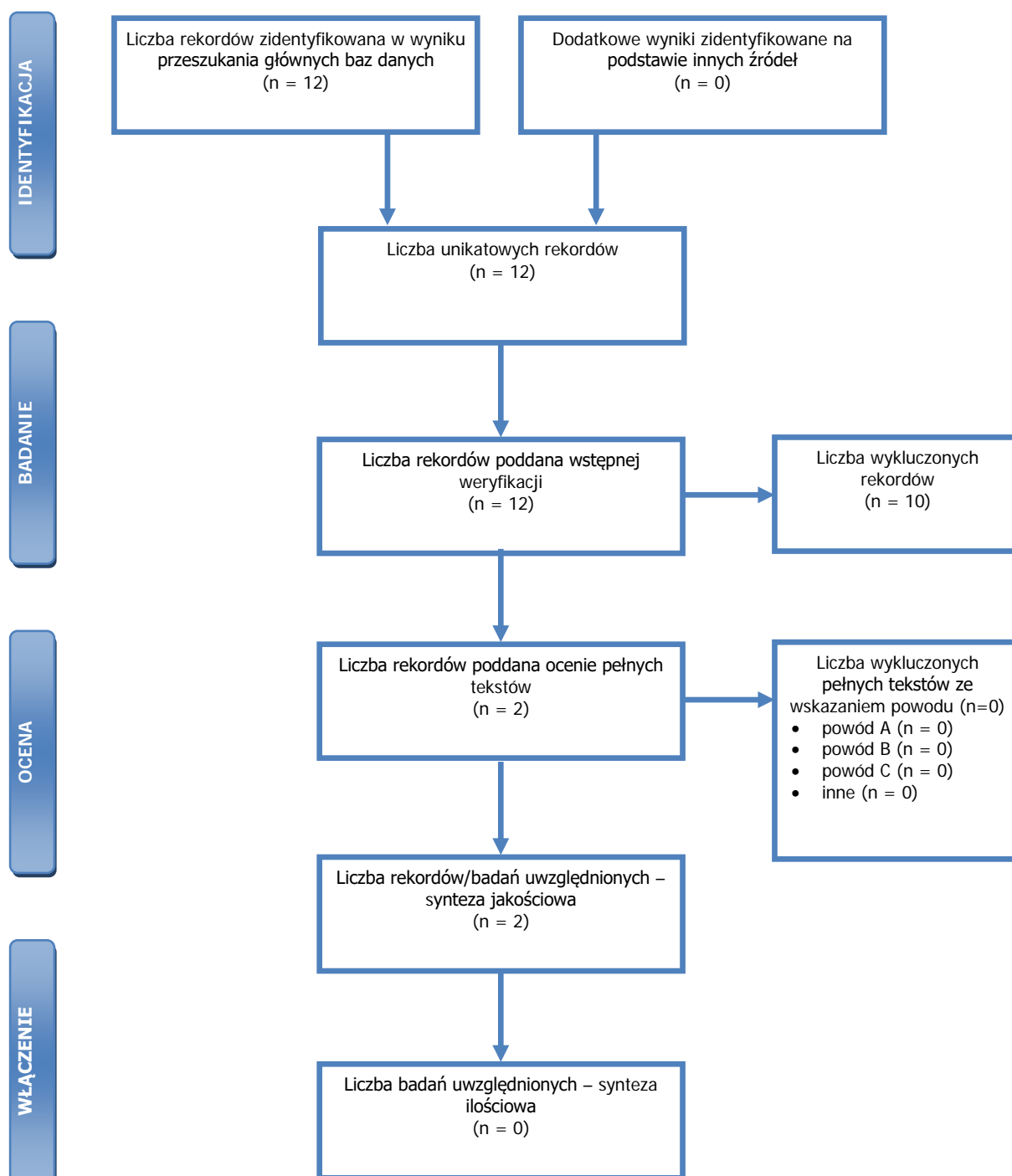
	Kwerendy	Wynik	
		MEDLINE (PubMed)	Embase (bez MEDLINE)
#1	<p><u>Rozpoznanie główne</u> <i>(Cryopyrin Associated Periodic Syndromes) OR (Cryopyrin-Associated Periodic Syndrome) OR (Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes) OR CAPS OR Cryopyrinopathy OR Cryopyrinopathies OR (Familial Cold Autoinflammatory Syndrome) OR (Familial Cold-Induced Autoinflammatory Syndrome) OR (Familial Cold Induced Autoinflammatory Syndrome) OR FCAS1 OR (Familial Cold Autoinflammatory Syndrome 1) OR FCAS OR (Familial Cold Urticaria) OR (Familial Cold Urticarias) OR (Muckle-Wells Syndrome) OR (Muckle Wells Syndrome) OR MWS OR (Urticaria-Deafness-Amyloidosis Syndrome) OR (Urticaria Deafness Amyloidosis Syndrome) OR (Urticaria-Deafness-Amyloidosis Syndromes) OR (UDA Syndrome) OR (UDA Syndromes) OR (Chronic, Infantile, Neurological, Cutaneous, Articular Syndrome) OR CINCA OR (CINCA Syndrome) OR (Prieur-Griscelli Syndrome) OR (Prieur Griscelli Syndrome) OR (Prieur-Griscelli Syndromes) OR</i></p>	11 505	10 014

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Kineret® (anakinra) w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. *Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes*, CAPS) u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg, w warunkach polskich.



	<i>(Infantile Onset Multisystem Inflammatory Disease) OR (Neonatal Onset Multisystem Inflammatory Disease) OR (Multisystem Inflammatory Disease, Neonatal-Onset) OR NOMID OR (Chronic Infantile Neurologic, Cutaneous, and Articular Syndrome) OR (Chronic Neurologic, Cutaneous, and Articular Syndrome) OR (Chronic Neurologic Cutaneous and Articular Syndrome) OR (IOMID Syndrome) OR (IOMID Syndromes) OR IOMID</i>		
#2	Punkty końcowe <i>qaly OR qaly OR (quality adjusted life) OR (quality AND (life OR wellbeing)) OR (health gain) OR disutility OR hrqol OR ((state OR health OR health state) AND (utility OR utilities))</i>	353 434	446 662
#3	Metoda pomiaru <i>hui OR (standard gamble) OR (linear AND (analog* OR visual) AND scale) OR vas OR (euro qol) OR (euro qual) OR eq-5d OR eq5d or eq 5d OR euroqol OR euroqual OR sf36 OR (sf 36) OR (short form 36) OR (shortform 36) OR u-titer OR sf 6d OR (short from 6d) OR tto OR (time AND (trade off OR tradeoff)) OR (person AND (trade off OR tradeoff))</i>	88 745	5 215
#4	#1 AND #2 AND #3	12	0
Suma rekordów		12 + 0 = 12	
Liczba unikatowych rekordów:		12 + 0 = 12	
Dodatkowe źródła informacji zidentyfikowane w trakcie przeglądu <i>Center for the Evaluation of Value and Risk in Health. The Cost-Effectiveness Analysis Registry [28] dla składowych wyrażen z zapytania #1 oraz Cochrane Library (tylko: Technology Assessments i Economic Evaluations) oraz w trakcie przeszukania portali publikujących raporty HTA i/albo wyniki analiz ekonomicznych, bibliografii analiz ekonomicznych zidentyfikowanych w ramach przeglądu*:</i>		0	
Wyniki przeszukania Głównej Biblioteki Lekarskiej (GBL, Polska Bibliografia Lekarska 1991-2012) dla polskich odpowiedników składowych wyrażen z zapytania #1 i #2 połączonych z hasłem pomocniczym „jakość życia - - wszystkie modyfikatory”		0	
Sumaryczna liczba unikatowych wyników z uwzględnieniem wyników przeszukania dodatkowych baz danych i portali:		12 + 0 + 0 + 0 = 12	
Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o streszczenia:		12 + 0 + 0 + 0 = 12	
Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o pełne teksty (po eliminacji w oparciu o streszczenia):		2 + 0 + 0 + 0 = 2	
Liczba wyników odrzuconych na etapie pełnych tekstów:	sumarycznie:	0	
	• wtórne opracowanie nie wnoszące dodatkowych informacji do przeglądu, (powód A):	0	
	• z powodu odrębnego typu badania, braku ocenianych punktów końcowych i/albo braku możliwości ich ekstrakcji (powód B):	0	
	• z powodu nieprawidłowej populacji lub stanu klinicznego (powód C):	0	
	• inne:	0	
Liczba rekordów uwzględnionych w niniejszym opracowaniu:		2	

* przedstawiono wyniki po eliminacji na etapie streszczeń i pełnych tekstów.



Rysunek 2. Diagram selekcji identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: jakość życia pacjentów z analizowanej populacji (PRISMA).

W wyniku przeszukania medycznych baz danych odnaleziono 12 unikatowych rekordów, wszystkie w wyniku przeszukania baz Embase i Pubmed. Do oceny pełnych tekstów zakwalifikowano 2 doniesienia, z czego wszystkie uwzględniono w ramach przeglądu.

W poniższej tabeli przedstawiono opis badań włączonych do przeglądu, dotyczących jakości życia pacjentów z analizowanej populacji.

Tabela 6. Badania dotyczące jakości życia pacjentów z analizowanej populacji.

Badanie	Opis metod	Wynik
Goldbach-Mansky 2008 [35]	Pacjenci z FCAS leczeni rilonaceptem, n = 5; SF-36	Wartość bazowa = 0,54* Po 3 miesiącach leczenia = 0,79* (różnica = 0,25) Po roku leczenia = 0,83* (różnica = 0,29) Po dwóch latach leczenia = 0,81* (różnica = 0,27)
Kone-Paut I 2011 [39]	Pacjenci z CAPS leczeni kanakinumabem, n = 35; SF-36	Wartość bazowa = 0,64* Po 1 dawce (8 tygodni) = 0,83* (różnica = 0,19) Po 6 dawkach (48 tygodni) = 0,81* (różnica = 0,17)

* przekształcono do wag użyteczności zgodnie z algorytmem przedstawionym w [38].

Odnalezione w ramach przeglądu wartości wag użyteczności potwierdzają wartości przyjęte w ramach analizy podstawowej. Wartość bazowa dla wagi użyteczności wśród pacjentów z CAPS wyniosła od 0,54 do 0,64 natomiast wzrost tej wartości w wyniku zastosowanego leczenia wyniósł od 0,17 (po 6 dawkach kanakinumabu) do 0,29 (po roku leczenia rilonaceptem). Wartość docelowa wagi użyteczności po zastosowanym leczeniu wyniosła od 0,79 (po 3 miesiącach leczenia rilonaceptem) do 0,83 (po roku leczenia rilonaceptem lub po 1 dawce kanakinumabu). Przyjęte w ramach niniejszej analizy wartości wyniosły 0,47 dla wartości bazowej (zakres: 0,42 – 0,50), 0,34 dla wartości inkrementalnej (zakres: 0,25 – 0,43) oraz 0,81 (zakres: 0,74 – 0,90).

W ramach analizy wrażliwości przyjęto skrajne wartości dla wag użyteczności zidentyfikowane powyżej, tj.:

- wartość bazowa: 0,54 oraz 0,64,
- wartość inkrementalna: 0,17 oraz 0,29.

Należy zaznaczyć, że wagi użyteczności zidentyfikowane w ramach przeglądu otrzymano na podstawie przekształcenia wartości podanych w publikacjach, co stanowi pewne ograniczenie. Co więcej, obie publikacje oceniały jakość życia pacjentów poddanych terapii inną substancją niż anakinrą – kanakinumabem lub rilonaceptem. W związku z powyższym w ramach analizy uwzględniono wartości dla wag użyteczności opisane w rozdziale 3.6.2.

3.7. OCENA KOSZTÓW

Celem analizy jest porównanie kosztów stosowania rozpatrywanych schematów w leczeniu CAPS w warunkach polskich.

Przedmiotem opracowania jest porównanie kosztów stosowania produktu Kineret® (anakinra) w połączeniu z najlepszą opieką wspomagającą w odniesieniu do stosowania uwzględnionych w opracowaniu komparatorów (sama najlepsza opieka wspomagająca oraz kanakinumab z BSC).

Analiza kosztów została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń medycznych ze środków publicznych, Narodowego Funduszu Zdrowia) i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne (perspektywy rozszerzonej/wspólnej: płatnika publicznego i świadczeniobiorcy).

W ramach analizy kosztów brano pod uwagę przede wszystkim te dane kosztowe, które były istotne ze wskazanej perspektywy oraz które można zaliczyć do tzw. mierzalnych kosztów różniących, tj. kategorie kosztowe, w przypadku których wysokość ponoszonych nakładów finansowych zależała od wyboru określonej opcji terapeutycznej (w pierwszej kolejności brano pod uwagę mierzalne koszty, których źródło bezpośrednio wpływało na wysokość kosztu inkrementalnego).

Zidentyfikowano koszty różniące, należące do kosztów bezpośrednich medycznych, istotnych z perspektyw: płatnika publicznego i/albo świadczeniobiorcy. Uwzględniono wszystkie kategorie kosztu leczenia związane z CAPS, zidentyfikowane na podstawie wyników badania kwestionariuszowego.

Dane kosztowe zebrano w maju 2016 roku (data odcięcia 31 maja 2016 roku) oraz dokonano ich aktualizacji 26 sierpnia 2016 r.

W celu identyfikacji zasobów zużywanych w trakcie opieki nad pacjentami z analizowanej populacji wykorzystano informacje uzyskane w ramach badania kwestionariuszowego przeprowadzonego wśród jednego eksperta klinicznego.

Szczegółowe informacje na temat respondenta badania kwestionariuszowego i jego metodologii zamieszczono w rozdziale 12.1. Wyniki badania kwestionariuszowego przedstawiono w arkuszu "Ekspert" skoroszytu dołączonego do opracowania.

Przy ocenie kosztów z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia posłużono się informacjami przedstawionymi w aktualnych Zarządzeniach Prezesa NFZ [30]-[32] (sierpień 2016 r.).

W opracowaniu uwzględniono koszt farmakoterapii, oszacowany zgodnie z zasadami refundacji leków określonymi w ramach Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696. z

późn. zm.) [15] oraz koszt leków zgodny z obwieszczeniem Ministra Zdrowia dotyczącym Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, wchodzącym w życie z dniem 1 września 2016 roku [14].

W ramach niniejszej analizy przy ocenie całkowitych kosztów opieki nad pacjentami w rozważanym stanie klinicznym posłużono się następującym schematem postępowania:

- identyfikacja rodzaju zasobów zużywanych w trakcie opieki nad pacjentem przeprowadzona w ramach badania kwestionariuszowego wśród jednego eksperta,
- identyfikacja częstotliwości rozliczania poszczególnych świadczeń medycznych na podstawie przeprowadzonego badania kwestionariuszowego wśród jednego eksperta,
- przypisanie zużywanym zasobom kosztu ze wskazanej perspektywy na podstawie źródeł przedstawionych powyżej (przypisanie wskazanym przez eksperta świadczeniom medycznym kosztu z danej perspektywy ekonomicznej polegające przede wszystkim na identyfikacji wyceny punktowej świadczenia oraz określeniu kosztu punktu rozliczeniowego danego zakresu świadczeń),
- określenie średnich, całkowitych kosztów opieki z wykorzystaniem modelu decyzyjnego opisanego w rozdziale 3.5.

Szczegóły dotyczące kalkulacji wszystkich kategorii kosztowych uwzględnionych w opracowaniu jak i szczegóły dotyczące zużycia zasobów medycznych, których koszt został uwzględniony w kosztach przedstawionych w niniejszym rozdziale przedstawiono w dołączonym modelu decyzyjnym.

3.7.1. ZASOBY UWZGLĘDNIONE W OPRACOWANIU

W ramach niniejszego opracowania uwzględniono zasoby zużywane w trakcie codziennej praktyki lekarza prowadzącego terapię pacjenta z CAPS.

Zasoby uwzględnione w analizie związane są z kosztami z perspektywy świadczeniobiorcy i/albo płatnika publicznego.

Zidentyfikowano następujące kategorie kosztowe istotne z perspektywy płatnika publicznego:

- współfinansowanie leków stosowanych w analizowanym wskazaniu oraz
- finansowanie specjalistycznych porad ambulatoryjnych, świadczeń szpitalnych (hospitalizacji), świadczeń za zgodą płatnika.

Z perspektywy pacjenta zidentyfikowano koszt współpłacenia za leki stosowane w analizowanym wskazaniu.

W ramach analizy minimalizacji kosztów uwzględniono jedynie koszt farmakoterapii anakinrą i komparatorem. Nie uwzględniono leków składających się na najlepszą opiekę wspomagającą oraz dodatkowej opieki medycznej, gdyż uznano że nie są to koszty różniące porównywane interwencje.

Cenę punktu rozliczeniowego za uwzględnione w opracowaniu świadczenia medyczne ustalono na podstawie Informatora o umowach zawartych na rok 2016 przez Oddziały Wojewódzkie Narodowego Funduszu Zdrowia ze świadczeniodawcami [33] (AOS, świadczenia w zakresie immunologii). W obliczeniach uwzględniono dane maksymalnie 3 świadczeniodawców z każdego oddziału wojewódzkiego o najwyższej wartości „Sumarycznej kwoty zobowiązań” w ramach umów związanych z analizowanym produktem w 2016 roku. Dysponując ww. danymi określono średnią cenę punktu rozliczeniowego ważoną liczbą kontraktu dla danego produktu. Ze względu na uwzględnienie z danego województwa po trzech świadczeniodawców (lub mniej w przypadku braku odpowiedniej liczby świadczeniodawców) z najwyższą kwotą zobowiązań wobec NFZ określony koszt punktu z dużym prawdopodobieństwem odzwierciedla średnie wartości obserwowane dla Polski.

Uwzględniony w niniejszej analizie koszt jednostek rozliczeniowych za świadczenia medyczne zawarto w tabeli poniżej.

Tabela 7. Koszt punktu za świadczenia medyczne.

Jednostka rozliczeniowa	Koszt punktu/świadczenia z perspektywy płatnika publicznego
Punkt w lecznictwie szpitalnym	52,00 zł*
Punkt w lecznictwie ambulatoryjnym (zakres: alergologia)	13,18 zł**

* uwzględniono najbardziej aktualną wartość wyceny świadczeń szpitalnych w całym kraju; ** uwzględniono średni ważony liczbą kontraktów koszt punktu w AOS z zakresu immunologii.

Wycenę punktową świadczeń wykazywanych przez podmioty świadczące usługi medyczne w przypadku rozpatrywanych stanów klinicznych zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Wycena punktowa świadczeń uwzględnionych w opracowaniu.

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Liczba pkt rozliczeniowych	Koszt jednostkowy z perspektywy płatnika publicznego	Źródło
W12 5.30.00.0000012	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	7	92,28 zł	[30]
W13 5.30.00.0000013	W13 Świadczenie specjalistyczne 3-go typu	13	171,38 zł	[30]

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Kineret® (anakinra) w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. *Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes*, CAPS) u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg, w warunkach polskich.



Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Liczba pkt rozliczeniowych	Koszt jednostkowy z perspektywy płatnika publicznego	Źródło
S52 5.51.01.0016052	Niedobory odporności inne niż HIV/ AIDS	49	2 548,00 zł	[31]
5.52.01.0001363	Rozliczenie za zgodą płatnika	1	-	[32]

Koszt świadczeń za zgodą płatnika określono na podstawie informacji od eksperta klinicznego (por. zakładka "Ekspert" modelu dołączonego do opracowania) i wyniósł:

[REDACTED]

W analizie kosztów zastosowano ogólnie akceptowalne metody statystyczne i epidemiologiczne.

3.7.2. KOSZT UWZGLĘDNIONYCH SUBSTANCJI CZYNNYCH

3.7.2.1. KOSZT ANAKINRY WSPÓLFINANSOWANEJ ZE ŚRODKÓW PUBLICZNYCH

Zgodnie z wnioskowanym sposobem refundacji w ramach niniejszej analizy uwzględniono współfinansowanie produktu Kineret® w ramach nowej grupy limitowej (por. rozdział 2.1) w ramach listy A Wykazu leków refundowanych [14].

Na podstawie sugerowanej przez Podmiot odpowiedzialny ceny zbytu netto, przy uwzględnieniu aspektów wyceny leków refundowanych opisanych w Ustawie o refundacji [15], określono urzędową cenę leku, limit refundacji, kwotę refundacji NFZ oraz odpłatność pacjenta dla ocenianego produktu (por. tabela 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]	[REDACTED]	[REDACTED]

3.7.2.2. KOSZT NAJLEPSZEJ OPIEKI WSPOMAGAJĄCEJ

Zgodnie z opinią eksperta klinicznego w ramach najlepszej opieki wspomagającej wśród pacjentów z analizowanej populacji stosowany jest [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

3.7.2.3. KOSZT KANAKINUMABU

Kanakinumab nie jest w chwili obecnej finansowany ze środków publicznych w Polsce. Nie odnaleziono również informacji na temat jego aktualnej ceny. Koszt kanakinumabu uwzględniony w analizie

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Kineret® (anakinra) w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. *Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, CAPS*) u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg, w warunkach polskich.



określono na podstawie informacji przedstawionych w opracowaniu AOTMiT dla produktu Kineret® [12]. Źródłem danych kosztowych w ww. dokumencie był załącznik nr 1 do pisma MZ znak: PLD.46434.5544.2015.1.AŁ, w którym przedstawiono ceny leków, w tym kanakinumabu.

Średnia cena jednego opakowania kanakinumabu (produkt Ilaris, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 150 mg) wyniosła 62 000 zł netto i została określona na podstawie danych z I kwartału 2012 r., przesłanych przez hurtownie farmaceutyczne. Nie odnaleziono innych, bardziej aktualnych danych kosztowych. Obliczona na podstawie powyższej ceny netto, cena brutto wyniosła 66 960 zł za opakowanie (cena brutto 1 mg kanakinumabu równa 446,40 zł). Założono, że koszt kanakinumabu będzie w całości ponoszony przez płatnika publicznego na poziomie ceny zbytu netto powiększonej tylko o podatek VAT (założenie analogiczne jak w opracowaniu AOTMiT [12]).

Teoretycznie możliwe są inne sposoby refundacji kanakinumabu:

- za zgodą płatnika na indywidualny wniosek pacjenta - zgodnie z załącznikiem 1 b do Zarządzenia Prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne,
- import na indywidualny wniosek pacjenta bez refundacji - 100% odpłatność pacjenta za lek,
- import docelowy na indywidualny wniosek pacjenta z refundacją - wariant zastosowany w Polsce w 2012 r. u 1 pacjenta (zgodna na 2 opakowania leku; por. [12]).

Realizując konserwatywne podejście do rozważanego problemu decyzyjnego, pominięto marżę hurtową i detaliczną w przypadku finansowania kanakinumabu ze środków publicznych.

3.7.3. KOSZT OPIEKI MEDYCZNEJ

Koszt opieki medycznej nad pacjentem z analizowanej populacji określono na podstawie opinii eksperta klinicznego (por. zakładka "Ekspert" modelu dołączonego do [REDACTED])

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

3.7.4. KOSZT TERAPII DZIAŁAŃ NIEPOŻĄDANYCH

Koszt terapii uwzględnionych działań niepożądanych określono na podstawie informacji od eksperta klinicznego (por. zakładka "Ekspert" modelu dołączonego do opracowania). Świadczenia rozliczane oraz farmakoterapię zastosowaną w ramach leczenia poszczególnych działań niepożądanych przedstawiono w poniższej tabeli.

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Kineret® (anakinra) w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. *Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, CAPS*) u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg, w warunkach polskich.



Koszt substancji wykorzystywanych w terapii wskazanych działań niepożądanych określono na podstawie [6], [14] (substancje refundowane ze środków publicznych) [34] (substancje nier refundowane ze środków publicznych) i przedstawiono w poniższej tabeli. Wycenę świadczeń rozliczanych w ramach terapii działań niepożądanych przedstawiono w rozdziale 3.7.1.

Tabela 13. Koszt substancji stosowanych w ramach terapii działań niepożądanych [6], [14], [34]

Kategoria	Płatnik publiczny	Pacjent
Mometazon maść 1 opakowanie	0,0000 zł	13,7586 zł
Hydrokortyzon maść 1 opakowanie	0,0000 zł	18,7600 zł
Ibuprofen postać stała 1 opakowanie	0,0000 zł	8,2444 zł
Ibuprofen postać płynna 1 opakowanie	0,0000 zł	20,0045 zł
Ibuprofen 1 opakowanie	0,0000 zł	10,5965 zł
Cetirizinum postać stała 1 opakowanie	9,5751 zł	6,6467 zł
Cetirizinum postać płynna 1 opakowanie	11,3768 zł	5,4311 zł
Cetirizinum 1 opakowanie	9,9355 zł	6,4036 zł
Desloratadinum postać stała 1 opakowanie	9,7200 zł	8,3236 zł
Desloratadinum postać płynna 1 opakowanie	9,3900 zł	8,7938 zł
Desloratadinum 1 opakowanie	9,6540 zł	8,4176 zł
Amoxicillinum postać stała 1 opakowanie	12,3267 zł	3,7256 zł
Amoxicillinum postać płynna 1 opakowanie	13,2862 zł	3,9667 zł
Amoxicillinum 1 opakowanie	12,5186 zł	3,7739 zł
Ambroksol 1 opakowanie	0,0000 zł	14,3980 zł
Paracetamol postać stała 1 opakowanie	0,0000 zł	6,5365 zł
Paracetamol postać płynna 1 opakowanie	0,0000 zł	11,8780 zł
Paracetamol 1 opakowanie	0,0000 zł	7,6048 zł

[REDACTED]

[REDACTED]

3.8. DYSKONTOWANIE

Ze względu na horyzont czasowy nieprzekraczający 1 roku (por. rozdział 3.3) w ramach analizy nie uwzględniono dyskontowania efektów klinicznych oraz kosztów [1], [8].

3.9. METODY ANALIZY WRAŻLIWOŚCI

Ze względu na fakt, iż w analizie podstawowej zidentyfikowano parametry należące do grona parametrów niepewnych, zbadano ich wpływ na wnioskowanie z analizy. Przeprowadzono jedno- oraz wielokierunkową analizę wrażliwości, w ramach której zakres zmienności parametrów niepewnych ustalono na poziomie 95% przedziału ufności (CI) lub zakresu: minimum - maksimum w sytuacji braku 95% CI lub braku danych umożliwiających określenie 95% CI.

Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości dla kluczowych parametrów niepewnych przeprowadzono analizę progową pozwalającą ocenić zakres zmienności kluczowych parametrów przy braku zmiany wnioskowania w odniesieniu do analizy podstawowej (analizę progową przeprowadzono wyłącznie dla parametrów, dla których zaobserwowano zmianę wnioskowania w ramach analizy wrażliwości w testowanym zakresie zmienności).

Testowany w ramach analizy wrażliwości zakres zmienności parametrów niepewnych przedstawiono w rozdziale 3.10. Nie przeprowadzono probabilistycznej analizy wrażliwości z uwagi na trudności w przypisaniu rozkładów prawdopodobieństwa poszczególnym parametrom niepewnym.

Scenariusze wielokierunkowej analizy wrażliwości zdefiniowano w tabeli poniżej.

Tabela 14. Scenariusze wielokierunkowej analizy wrażliwości.

Scenariusz analizy wrażliwości	Opis
Użyteczność	W ramach analizy wrażliwości uwzględniono wartość określoną na podstawie algorytmu przedstawionego w publikacji: Norlin [25], Heredi [27], Currie [24], Blome [26]. Uwzględniono również dolne i górne granice dla wartości bazowej oraz inkrementalnej, zidentyfikowane w ramach przeglądu.
Bezpieczeństwo	W ramach analizy wrażliwości uwzględniono częstość wystąpienia poszczególnych działań niepożądanych określoną na podstawie publikacji: badania 03-AR-0298 [13], Lepore [11], Kuemmerle-Deschner [10], Ross [9] oraz na podstawie opinii eksperta
Zużycie dobowe anakinra [liczba ampulek]	Na podstawie badania Lepore [11]
Zużycie zasobów	Zużycie uwzględnione w modelu oryginalnym przedłożonym do PBAC

3.10. WYKAZ PARAMETRÓW ANALIZY EKONOMICZNEJ

W tabeli poniżej przedstawiono wszystkie parametry uwzględnione w modelowaniu oraz zakresy zmienności tych parametrów (95% CI lub zakres minimum - maksimum) uwzględnione w ramach analizy wrażliwości.

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Kineret® (anakinra) w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. *Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, CAPS*) u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg, w warunkach polskich.



[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
I	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
I	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
I	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
I	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
I	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
I	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
I	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
I	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

1	[REDACTED]			
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
2	[REDACTED]			
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
3	[REDACTED]			
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
4	[REDACTED]			
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
5	[REDACTED]			
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
6	[REDACTED]			
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
7	[REDACTED]			
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
8	[REDACTED]			
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

W tabeli powyżej przedstawiono parametry stanowiące bezpośrednie dane wejściowe modelu obliczeniowego. Szczegóły dotyczące kalkulacji każdego z wtórnych parametrów oraz źródła wartości parametrów pierwotnych przedstawiono w rozdziałach: 3.6., 3.7, 12.1. oraz dołączonym do niniejszego opracowania skoroszytcie zawierającym model obliczeniowy.

4. WYNIKI ANALIZY EKONOMICZNEJ

4.1. WYNIKI ANALIZY KOSZTÓW-EFEKTYWNOŚCI ORAZ KOSZTÓW UŻYTECZNOŚCI

Zestawienie kosztów-konsekwencji zastosowania produktu leczniczego Kineret® wraz z najlepszą opieką wspomagającą oraz samej BSC w leczeniu zespołu CAPS, w horyzoncie równym 28 dni oraz z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne przedstawiono w tabelach poniżej.

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Kineret® (anakinra) w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. *Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, CAPS*) u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg, w warunkach polskich.



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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			[REDACTED]			[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[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 block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[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 block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted header information]

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

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Kineret® (anakinra) w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. *Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, CAPS*) u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg, w warunkach polskich.



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

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[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 block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[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 block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted Title]

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

[Redacted Title]

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

5. OGRANICZENIA NINIEJSZEJ ANALIZY

Do ograniczeń niniejszego opracowania zaliczono:

- średnie zużycie anakinry w ramach analizy podstawowej przyjęto na poziomie równym 1 ampułkostrzykawka na dobę pomimo, że w praktyce możliwe jest zastosowanie więcej niż 100 mg na dobę, szczególnie u dorosłych pacjentów o większej masie ciała; [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]; parametr poddano analizie wrażliwości testując skrajne wartości,
- z uwagi na brak odpowiednich danych wartość *compliance* przyjęto na podstawie modelu oryginalnego (wartości określone na podstawie informacji opisowych przedstawionych w referencyjnych badaniach klinicznych); nie odnaleziono bardziej wiarygodnych informacji w tym temacie; parametr poddano analizie wrażliwości,
- zużycie zasobów określono na podstawie odpowiedzi jednego eksperta klinicznego; biorąc jednak pod uwagę liczbę pacjentów z CAPS w Polsce, powyższe podejście wydaje się uzasadnione,
- efektywność kliniczną (odpowiedź na leczenie oraz bezpieczeństwo) anakinry oraz komparatora określono na podstawie badań klinicznych o średniej lub niskiej wiarygodności, z małą liczbą pacjentów i bez grupy kontrolnej – z uwagi na status rozpatrywanego problemu zdrowotnego (choroba ultra-rzadka) nie odnaleziono innych, bardziej wiarygodnych źródeł danych,
- wagi użyteczności określono na podstawie transformacji z wartości DLQI publikowanej dla wskazania FCAS; wykorzystano kilka modeli do transformacji uzyskując różne wartości wag; wszystkie otrzymane wartości uwzględniono w ramach analizy wrażliwości; wartości DLQI raportowane były dla pacjentów przed i po leczeniu anakinrą w związku z czym uznano je za najbardziej wiarygodne w przypadku rozpatrywanego problemu decyzyjnego,
- przeprowadzone modelowanie ma charakter uproszczony - nie uwzględniono wszystkich efektów, przede wszystkim czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie oraz etapu indukcji leczenia; należy jednak zaznaczyć, że zgodnie z informacjami przedstawionymi w referencyjnych badaniach klinicznych, m.in. [9], [11], efekt terapeutyczny anakinry jest natychmiastowy - już w ciągu 24

godzin od podania pierwszej dawki wszyscy pacjenci uczestniczący w badaniu [9] zaobserwowali ustąpienie wszystkich objawów choroby,

- uwzględniono kontynuację leczenia anakinrą niezależnie od odpowiedzi, co może nie odzwierciedlać praktyki klinicznej; należy jednak podkreślić, że w ramach analizy podstawowej w przypadku fenotypu FCAS i CINCA/NOMID przyjęto 100% odpowiedzi na leczenie; jedynie w przypadku zespołu MWS, u 8% pacjentów nie uzyskano odpowiedzi.

6. WALIDACJA WYNIKÓW NINIEJSZEGO OPRACOWANIA

6.1. WALIDACJA WEWNĘTRZNA

Skonstruowany na potrzeby analizy model decyzyjny został poddany walidacji wewnętrznej w celu uniknięcia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą modelu; systematycznie testowano model, wprowadzając dozwolone skrajne wartości wejściowe i uzyskując oczekiwane wyniki symulacji; testowano również powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości wejściowych. Kod programu analizowany był w poszukiwaniu błędów niezależnie przez 3 osoby.

6.2. OCENA KONWERGENCJI WYNIKÓW NINIEJSZEJ ANALIZY Z WYNIKAMI ANALOGICZNYCH PORÓWNAŃ EKONOMICZNYCH

Mając na uwadze ograniczenia modelu, przeszukano medyczne bazy danych w celu odnalezienia analogicznego porównania ekonomicznego.

Uwzględniono następujące bazy danych i serwisy internetowe: *Cochrane Library*, EMBASE (dostęp przez embase.com), MEDLINE (dostęp przez PubMed), *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD; www.crd.york.ac.uk/crdweb); uwzględniono bazy danych NHS EED, DARE i HTA, przy czym bazy NHS EED i DARE nie są już aktualizowane od 1 stycznia 2015 roku), *NIHR Health Technology Assessment programme* (<http://www.nets.nihr.ac.uk/programmes/hta>), *The Cost-Effectiveness Analysis Registry*, CEAR [28], Web of Knowledge, zasoby Głównej Biblioteki Lekarskiej (GBL; *Polska Bibliografia Lekarska*), bazę raportów HTA przy DIMDI (www.dimdi.de) oraz portale internetowe zagranicznych agencji Oceny Technologii Medycznych, w tym m.in.:

- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC), Australia,
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), Kanada,
- *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE), Wielka Brytania,
- *Haute Autorité de Santé* (HAS), Francja,
- *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* (IQWiG), Niemcy,

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Kineret® (anakinra) w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. *Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes*, CAPS) u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg, w warunkach polskich.



- *Scottish Medicines Consortium (SMC)*, Szkocja, *All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)*, Walia,
- *Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU)*, Szwecja,
- *Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE)*, Belgia,
- *National Center for Pharmacoeconomics (NCPE)*, Irlandia,
- *State Institute for Drug Control (SUKL)*, Czechy.

Kryteria włączenia:

- pierwotne źródło informacji na temat wyników analizy ekonomicznej (CUA, CEA, CMA, CBA itd., zgodnie z definicją oceny ekonomicznej technologii medycznej przedstawianej przez Drummond i wsp. [40]) dla zastosowania anakinry u pacjentów z zespołem CAPS; uwzględniono zarówno abstrakty konferencyjne, publikacje pełnotekstowe jak i oceny technologii medycznych (pełne raporty lub streszczenia z raportów),
- wtórne opracowania zawierające: zestawienie ograniczeń zidentyfikowanych źródeł pierwotnych i/albo dodatkowe źródła informacji na temat samych kosztów lub zarówno kosztów jak i efektów klinicznych zastosowania porównywanych technologii medycznych.

Kryteria wykluczenia:

- wtórne opracowania, jeżeli nie zawierają dodatkowych źródeł informacji lub opisu ograniczeń włączonych badań,
- analizy ekonomiczne uwzględniające pacjentów z istotnie innej populacji od wnioskowanej,
- analizy ekonomiczne nie zawierające wnioskowanej interwencji,
- inne badania nie spełniające kryteriów analizy ekonomicznej.

W celu odnalezienia wszystkich doniesień naukowych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Strategię wyszukiwania zaprojektowana metodą ciągu prób. Kryteria wyszukiwania obejmowały wyłącznie interwencję oraz punkty końcowe (koszt, wynik zdrowotny zgodny z problemem zdrowotnym) i typ badania (zgodna z definicją Drummond i wsp. [40] analiza ekonomiczna, również jako części raportu oceny technologii lekowej). Poza projektem kwerendy nie stosowano ograniczeń do języka zidentyfikowanych tekstów doniesień (przeszukanie z wykorzystaniem zapytań w języku angielskim).

Wyniki przeglądu wraz ze skróconym przedstawieniem stosowanych zapytań przedstawiono w tabeli poniżej i na rysunku poniżej.

Tabela 35. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (data przeszukania 26.08.2016).

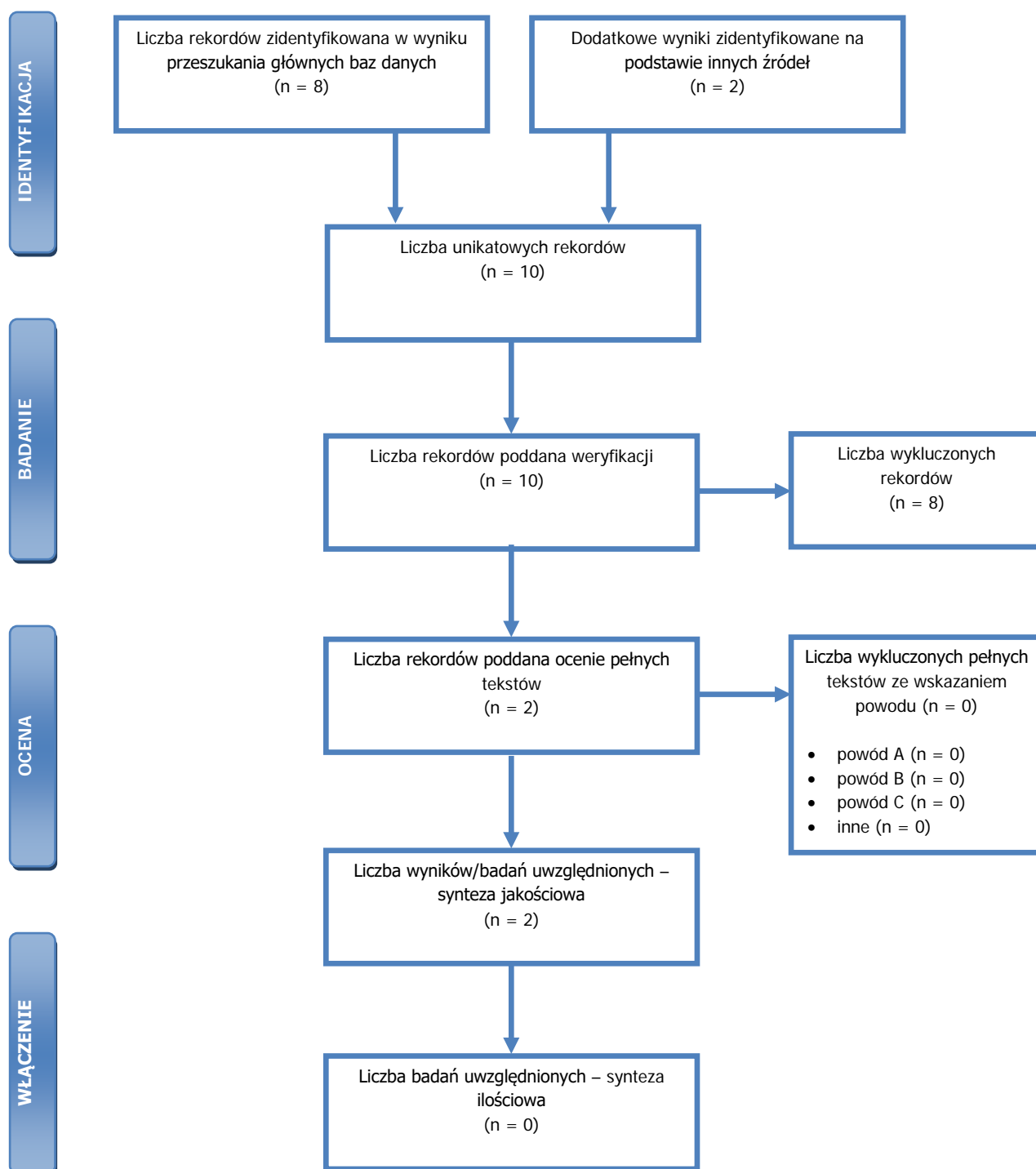
Nr	Typ zapytania Zapytanie (data przeszukania)	Wynik zapytania – liczba rekordów		
		CRD	MEDLINE (PubMed)	Embase (bez MEDLINE)
#1	Interwencja (<i>anakinra</i>) OR (<i>Kineret</i>)	29	4 885	3 071
#2	(<i>Cryopyrin Associated Periodic Syndromes</i>) OR (<i>Cryopyrin-Associated Periodic Syndrome</i>) OR (<i>Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes</i>) OR <i>CAPS</i> OR <i>Cryopyrinopathy</i> OR <i>Cryopyrinopathies</i> OR (<i>Familial Cold Autoinflammatory Syndrome</i>) OR (<i>Familial Cold-Induced Autoinflammatory Syndrome</i>) OR (<i>Familial Cold Induced Autoinflammatory Syndrome</i>) OR <i>FCAS1</i> OR (<i>Familial Cold Autoinflammatory Syndrome 1</i>) OR <i>FCAS</i> OR (<i>Familial Cold Urticaria</i>) OR (<i>Familial Cold Urticarias</i>) OR (<i>Muckle-Wells Syndrome</i>) OR (<i>Muckle Wells Syndrome</i>) OR <i>MWS</i> OR (<i>Urticaria-Deafness-Amyloidosis Syndrome</i>) OR (<i>Urticaria Deafness Amyloidosis Syndrome</i>) OR (<i>Urticaria-Deafness-Amyloidosis Syndromes</i>) OR (<i>UDA Syndrome</i>) OR (<i>UDA Syndromes</i>) OR (<i>Chronic, Infantile, Neurological, Cutaneous, Articular Syndrome</i>) OR <i>CINCA</i> OR (<i>CINCA Syndrome</i>) OR (<i>Prieur-Griscelli Syndrome</i>) OR (<i>Prieur Griscelli Syndrome</i>) OR (<i>Prieur-Griscelli Syndromes</i>) OR (<i>Infantile Onset Multisystem Inflammatory Disease</i>) OR (<i>Neonatal Onset Multisystem Inflammatory Disease</i>) OR (<i>Multisystem Inflammatory Disease, Neonatal-Onset</i>) OR <i>NOMID</i> OR (<i>Chronic Infantile Neurologic, Cutaneous, and Articular Syndrome</i>) OR (<i>Chronic Neurologic, Cutaneous, and Articular Syndrome</i>) OR (<i>Chronic Neurologic Cutaneous and Articular Syndrome</i>) OR (<i>IOMID Syndrome</i>) OR (<i>IOMID Syndromes</i>) OR <i>IOMID</i>	32	11 505	10 014
#3	Punkty końcowe / typ badania (<i>cost AND (effectiveness OR benefit OR efficacy OR utility OR comparison OR consequence OR of-illness OR minimization)</i>) OR (<i>economic AND (evaluation OR assessment OR analysis)</i>) OR <i>hta</i> OR (<i>health technology assessment</i>)	36 482	386 632	375 155
#4	#1 AND #2 AND #3	0	1	7
Suma rekordów		0 + 1 + 7 = 8		
Liczba unikatowych rekordów:		0 + 1 + 7 = 8		
Dodatkowe źródła informacji*:		2		
Sumaryczna liczba unikatowych wyników z uwzględnieniem wyników przeszukania dodatkowych baz danych i portali:		0 + 1 + 7 + 2 = 10		
Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o streszczenia:		0 + 1 + 7 + 2 = 10		
Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o pełne teksty (po eliminacji w oparciu o streszczenia):		0 + 0 + 0 + 2 = 2		
Liczba wyników odrzuconych na etapie pełnych	Sumarycznie**:	0		
	• z powodu nieprawidłowej interwencji (powód A):	0		
	• z powodu odrębnego typu badania, braku ocenianych punktów końcowych i/albo opracowania	0		

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Kineret® (anakinra) w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. *Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, CAPS*) u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg, w warunkach polskich.



Nr	Typ zapytania Zapytanie (data przeszukania)	Wynik zapytania – liczba rekordów		
		CRD	MEDLINE (PubMed)	Embase (bez MEDLINE)
tekstów:	wtórnego nie wnoszącego dodatkowych informacji (powód B):			
	• z powodu odrębnej populacji/odrębnego wskazania (powód C):		0	
	• inne (powód D):		0	
Liczba wyników (badań) uwzględnionych w niniejszym opracowaniu:			<u>2</u>	

* na podstawie bibliografii doniesień włączonych do analizy pełnych tekstów, przeszukania ogólnodostępnych przeglądarek internetowych (tylko dla wyrażania dotyczącego interwencji – przedstawiono wyniki po weryfikacji w oparciu o streszczenia lub pełne teksty), wyniki przeszukania portali publikujących raporty HTA i/albo wyniki analiz ekonomicznych, *Cochrane Library*, www.hta.ac.uk; ** tekst mógł zostać odrzucony z kilku powodów.



Rysunek 3. Diagram selekcji identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (PRISMA). Powód A – odrębna interwencja; powód B – odrębny typ badania/ punkt końcowy; powód C – odrębna populacja/wskazanie.

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano 10 unikatowych rekordów, z czego 8 zostało zidentyfikowanych w ramach przeszukania zasobów bazy MEDLINE, EMBASE i CRD.

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Kineret® (anakinra) w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. *Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes*, CAPS) u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg, w warunkach polskich.



Do oceny pełnych tekstów zakwalifikowano 2 rekordy i zostały one uwzględnione w walidacji konwergencji niniejszej analizy.

Pierwsza analiza [13] bazuje na tym samym modelu decyzyjnym co niniejsze opracowanie. Do PBAC przedłożono analizę w której uwzględniono łącznie 3 modele decyzyjne:

- 1) analiza efektywności kosztów dla poszczególnych fenotypów CAPS - uwzględniony w niniejszym opracowaniu,
- 2) krótkoterminowa analiza kosztów-użyteczności dla poszczególnych fenotypów CAPS - uwzględniony w niniejszym opracowaniu,
- 3) długoterminowa (horyzont 30-letni) analiza kosztów-użyteczności dla populacji pacjentów z CINCA/NOMID, poniżej 1 roku życia - nieuwzględniony w niniejszym opracowaniu

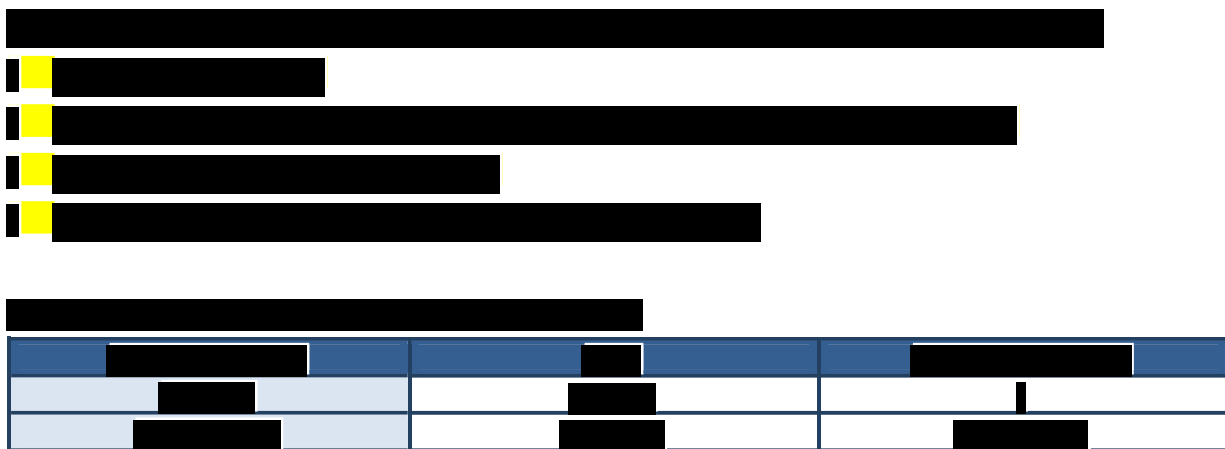
W ramach modelu 3. uwzględniono 30-letni horyzont czasowy oraz w ramach modelowania wykorzystano symulację Monte Carlo. W ramach analizy uwzględniono komplikacje CINCA/NOMID jako efekt braku skutecznego leczenia.

Agencja PBAC zgłosiła jednak szereg uwag do modelu 3., m.in.: niewiarygodne mapowanie do wag użyteczności, niewiarygodne wartości użyteczności dla komplikacji wynikających z CINCA/NOMID, przyjęcie stałej dawki leku w całym, 30-letnim horyzoncie czasowym analizy - odnaleziono dowody wskazujące na wzrost dawka na kilogram masy ciała wraz ze wzrostem czasu stosowania leku, niewiarygodny odsetek występowania komplikacji oraz koszty leczenia tych komplikacji. Uwzględniając powyższe zastrzeżenia uznano, że model cechuje szereg ograniczeń, co wiąże się z małą wiarygodnością uzyskanych na jego podstawie wyników. W związku z powyższym nie został on uwzględniony w niniejszym opracowaniu.

Źródła danych klinicznych były takie same w obu analizach, różnice polegały wyłącznie na uwzględnionych danych kosztowych – w analizie [13] uwzględniono australijskie dane kosztowe i zużycie zasobów, natomiast w niniejszej analizie – dane i zużycie zasobów charakterystyczne dla warunków polskich. Z uwagi na takie same źródła danych klinicznych uzyskano identyczne wyniki w postaci efektów klinicznych. Wnioski z analizy [13] oraz niniejszej analizy również są zbieżne – anakinra z BSC okazała się kosztowo-efektywna oraz kosztowo-użyteczna w odniesieniu do samej BSC.

W drugiej zidentyfikowanej analizie opisanej w raporcie AOTMI^T dotyczącym Kineret® [12] przedstawiono porównanie kosztów leczenia anakinrą i kanakinumabem. W obu analizach porównano same koszty farmakoterapii uwzględnionymi substancjami oraz uwzględniono taką samą cenę produktu Ilaris® (kanakinumab). W analizie [12] uwzględniono inny horyzont czasowy – 1 rok oraz

wyniki przedstawiono przy założeniu masy ciała pacjenta równej 1 kg. Założono dawkowanie na poziomie 1 mg/kg na dobę w przypadku anakinry oraz 2 mg/kg co 8 tygodni w przypadku kanakinumabu. Koszt 1 mg anakinry określono na podstawie załącznika nr 1 do pisma MZ znak: PLD.46434.5544.2015.AŁ i wyniósł on 1,30 zł. W ramach analizy [12] nie uwzględniono wartości *compliance* oraz w przypadku scenariuszy szacujących koszty przy uwzględnieniu różnej średniej masy ciała pacjenta, nie uwzględniono kosztu niewykorzystanej części ampułki. W związku z powyższym nie porównano wyników obu analiz, przy czym wnioski z obu analiz były takie same (por. tabela poniżej) – anakinra okazała się opcją tańszą w porównaniu z kanakinumabem.



6.3. WALIDACJA ZEWNĘTRZNA

Mając na uwadze walidację zewnętrzną wyników niniejszej analizy przeszukano medyczne bazy danych w celu odnalezienia informacji epidemiologicznych/klinicznych mogących posłużyć do oceny wyników przeprowadzonego modelowania (przeszukano zasoby Głównej Biblioteki Lekarskiej, MEDLINE i EMBASE z uwzględnieniem wyrażań związanych z wynikami zdrowotnymi pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku w Polsce).

Nie odnaleziono żadnych informacji mogących posłużyć do walidacji zewnętrznej wyników niniejszej analizy.

7. DYSKUSJA

Przedmiotem opracowania jest stosowanie produktu Kineret® (anakinra) w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (CAPS) u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg.

W ramach niniejszej analizy oceniono zasadność ekonomiczną z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i z perspektywy płatnika publicznego współfinansowania ocenianego produktu w ramach Wykazu refundowanych produktów leczniczych w nowej grupie limitowej, w odniesieniu do zidentyfikowanych opcjonalnych technologii refundowanych (najlepsza opieka wspomagająca, kanakinumab). Oceniono adekwatność sugerowanej ceny zbytu netto produktu leczniczego Kineret® do uzyskiwanych efektów.

Uwzględnione w opracowaniu źródła informacji dotyczące zużycia zasobów oraz kosztów najlepiej odzwierciedlają warunki polskie (szczegóły, wraz z omówieniem ograniczeń danych wejściowych przedstawiono w rozdziałach: 3.4., 3.7. i 12.).

Przeprowadzono analizę kosztów-efektywności oraz analizę kosztów-użyteczności dla porównania anakinry z BSC oraz samej BSC bazując na wynikach badań klinicznych o średniej i niskiej wiarygodności. Z uwagi na status ocenianego problemu zdrowotnego – choroba ultra-rzadka – nie odnaleziono bardziej wiarygodnych dowodów naukowych na skuteczność ocenianej interwencji.

Nie odnaleziono również dowodów naukowych świadczących o przewadze klinicznej anakinry nad kanakinumabem, w związku z czym porównano jedynie koszty terapii ww. substancjami w analizowanym wskazaniu. Uwzględniono jedynie koszty farmakoterapii jako jedyne koszty różniące porównywane interwencje.

Z uwagi na założony sposób refundacji – wykaz apteczny – założono brak ponownego wykorzystania niezużytej części ampułko-strzykawki anakinry, co skutkuje koniecznością zaokrąglenia dawki do pełnych ampułek. Taka sama sytuacja miałaby miejsce w przypadku finansowania ocenianej interwencji w ramach programu lekowego – płatnik publiczny również ponosiłby koszt niewykorzystanej części ampułko-strzykawki.

██
██

[Redacted text block]

8. WNIOSKI KOŃCOWE

[Redacted text block]

[Redacted text block]

9. BIBLIOGRAFIA

- [1] Wytyczne oceny technologii medycznych. Załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 roku. www.aotm.gov.pl (dostęp: sierpień 2016).
- [2] Charakterystyka Produktu Leczniczego Kineret®.
- [3] Analiza problemu decyzyjnego dla produktu Kineret®. Centrum HTA Sp. z o. o. OTM Sp. komandytowa. Kraków, sierpień 2016.
- [4] Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla produktu Kineret®. Centrum HTA Sp. z o. o. OTM Sp. komandytowa. Kraków, sierpień 2016.
- [5] Analiza kliniczna dla produktu Kineret®. Centrum HTA Sp. z o. o. OTM Sp. komandytowa. Kraków, sierpień 2016.
- [6] Komunikaty Narodowego Funduszu Zdrowia, <http://www.nfz.gov.pl/> (data aktualizacji: sierpień 2016).
- [7] Gajewski P, Jaeschke R, Brożek J: Podstawy EBM, czyli medycyny opartej na danych naukowych dla lekarzy i studentów medycyny. Medycyna Praktyczna Kraków 2008.
- [8] Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego oraz wniosku o podwyżce urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego objętego refundacją. (Dz.U. z 2012 r. poz. 388).
- [9] Ross, J, L Finlayson, P Klotz, R Langley, R Gaudet, K Thompson, S Churchman, M McDermott, and P Hawkins. Use of anakinra (Kineret) in the treatment of familial cold autoinflammatory syndrome with a 16-month follow-up. *J Cutan Med Surg* 12(1):8-16, 2008.
- [10] Kuemmerle-Deschner, J, P Tyrrell, I Koetter, H Wittkowski, A Bialkowski, N Tzaribachev, P Lohse, et al. Efficacy and safety of anakinra therapy in pediatric and adult patients with the autoinflammatory Muckle-Wells syndrome. *Arthritis Rheum* 63(3):840-9, 2011.
- [11] Lepore, L, G Paloni, R Caorsi, M Alessio, D Rigante, N Ruperto, M Cattalini, et al. Follow-up and quality of life of patients with cryopyrin-associated periodic syndromes treated with Anakinra. *J Pediatr* 157(2):310-315, 2010.
- [12] Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Kineret (anakinra). Opracowanie oceny technologii medycznych dotyczące zasadności finansowania terapii danym produktem leczniczym. Raport nr: AOTMiT-OT-434-26/2015.
- [13] Kineret (anakinra) PBS Submission. Materiał dostarczony przez Zleceniodawcę. *Data on file*.
- [14] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 19 sierpnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dz. Urz. Min. Zdrow. 2016.79.
- [15] Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696, z późn. zm.
- [16] Core Value Dossier for Kineret (anakinra) in Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, June 2013. Materiał dostarczony przez Zleceniodawcę. *Data on file*.
- [17] Charakterystyka Produktu Leczniczego Ilaris®.
- [18] Wilson EB. Probable inference, the law of succession, and statistical inference. *Journal of the American Statistical Association*; 22: 209–212, 1927.
- [19] Brown LD, Cai T Tony, Gupta DA. Interval Estimation for a Binomial Proportion. *Statistical Science*; 16 (2): 101–133, 2001.
- [20] Zethraeus N, Johannesson M, Jönsson B, Löthgren M, Tambour M. Advantages of using the net-benefit approach for analysing uncertainty in economic evaluation studies. *Pharmacoeconomics*. 2003;21(1):39-48.
- [21] Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto. Dz. U. Nr 114, poz. 1188 oraz z 2009 r. Nr 98, poz. 817 (tekst ujednolicony).

- [22] Załącznik nr 1 obwieszczenia Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 30 października 2015 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2011–2013. M.P. 2015.1070. <http://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/obwieszczenie-w-sprawie-szacunkow-wartosci-produktu-krajowego-brutto-na-jednego-mieszkanca-w-latach-2011-2013-na-poziomie-województw-nts2-i-podregionow-nts3,281,2.html>.
- [23] Goldbach-Mansky R, Dailey NJ, Canna SW i wsp. Neonatal-onset multisystem inflammatory disease responsive to interleukin-1beta inhibition. *N Engl J Med*. 2006; 355(6): 581-592.
- [24] Currie, D, and P Conway. Evaluation of the association between EQ-5D utility and dermatology life quality index (DLQI) score in patients with psoriasis. *Value in Health* 10(6):A470-471, 2007.
- [25] Norlin, J, K Steen Carlsson, U Persson, and M Schmitt-Egenolf. Analysis of three outcome measures in moderate to severe psoriasis: a registry-based study of 2450 patients. *Br J Dermatol* 166(4):797-802, 2012.
- [26] Blome, C, F Beikert, S Rustenbach, and M Augustin. Mapping DLQI on EQ-5D in psoriasis: transformation of skin-specific health-related quality of life into utilities. *Arch Dermatol Res* 305(3):197-204, 2013.
- [27] Herédi, E, F Rencz, O Balogh, L Gulácsi, K Herszényi, P Holló, H Jókai, et al. Exploring the relationship between EQ-5D, DLQI and PASI, and mapping EQ-5D utilities: a cross-sectional study in psoriasis from Hungary. *Eur J Health Econ* 15 Suppl 1:111-9, 2014.
- [28] Cost-Effectiveness Analysis Registry. <https://research.tufts-nemc.org/cear4/default.aspx> (dostęp: sierpień 2016).
- [29] http://www.estymator.com.pl/WYNIKI/WAGA_I_NADWAGA_POLAKOW__raport.pdf.
- [30] Załącznik nr 5a do zarządzenia Nr 79/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna.
- [31] Katalog grup. Załącznik nr 1 do zarządzenia Nr 88/2015/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 8 grudnia 2015 r.
- [32] Załącznik nr 1b do zarządzenia Nr 88/2015/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 8 grudnia 2015 r.
- [33] Informator o umowach zwartych przez poszczególne Oddziały Narodowego Funduszu Zdrowia w 2016 r., <https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/> (stan na: sierpień 2016).
- [34] Portal internetowy – baza leków Medycyna Praktyczna, www.mp.pl (dostęp: sierpień 2016 r.).
- [35] Goldbach-Mansky R, Shroff S, Wilson M, et al. A Pilot Study to Evaluate the Safety and Efficacy of the Long-acting IL-1 Inhibitor, Riloncept (IL-1 Trap) in Patients with Familial Cold Autoinflammatory Syndrome (FCAS). *Arthritis Rheum*. 2008 August; 58(8):2432-2442.
- [36] Ustawa z dnia 26 listopada 2010 r. o zmianie niektórych ustaw związanych z realizacją ustawy budżetowej.
- [37] Paragraf 2 artykułu 41, rozdziału 1, działu VIII Ustawy z dnia 11 marca 2004 r. o podatku od towarów i usług (Dz. U. z 2004 r., Nr 54, poz. 535, z późn. zm.), oraz załącznik 3 ww. ustawy, z pozycjami 72, 79, 83, 84, 86, 96, 97, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106 i 107.
- [38] Chuang LH, Whitehead SJ. Mapping for economic evaluation. *British Medical Bulletin*. 2011;1-15.
- [39] Kone-Paut I, Lachmann HJ, Kuemmerle-Deschner JB, et al. Sustained remission of symptoms and improved health-related quality of life in patients with cryopyrin-associated periodic syndrome treated with canacinumab: results of a double-blind placebo-controlled randomized withdrawal study. *Arthritis Research & Therapy*. 2011, 13:R202.
- [40] Drummond MF, O'Brien B, Stoddart GL, Torrance GW: *Metody badań ekonomicznych programów ochrony zdrowia*. Via Media, Gdańsk. 2003.
- [41] Krawczyński M. Siatki centylowe. Waga i wzrost małego dziecka. <http://pediatria.mp.pl/prawidlowyrozwoj/rozwojfizyczny/52272,siatki-centylowe-waga-i-wzrost-malego-dziecka> (dostęp: sierpień 2016).
- [42] ter Haar NM, Oswald M, Jeyaratnam J i wsp. Recommendations for the management of autoinflammatory diseases. *Ann Rheum Dis*. 2015; 74(9):1636-1644.

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Kineret® (anakinra) w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. *Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes*, CAPS) u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg, w warunkach polskich.



- [43] Hoffman HM, Rosengren S, Boyle DL i wsp. Prevention of cold-associated acute inflammation in familial cold autoinflammatory syndrome by interleukin-1 receptor antagonist. *Lancet*. 2004; 364(9447): 1779-1785.

10. SPIS TABEL

Tabela 1. Ocena zasadności kwalifikacji wnioskowanej technologii do nowej, osobnej grupy limitowej.....	14
Tabela 2. Odsetki odpowiedzi po zastosowanym leczeniu.....	34
Tabela 3. Wagi użyteczności uwzględnione w analizie.....	35
Tabela 4. Częstość występowania poszczególnych działań niepożądanych.....	37
Tabela 5. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądów baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu do oceny jakości życia (data przeglądu: 26.08.2016).....	39
Tabela 6. Badania dotyczące jakości życia pacjentów z analizowanej populacji.....	42
Tabela 7. Koszt punktu za świadczenia medyczne.....	45
Tabela 8. Wycena punktowa świadczeń uwzględnionych w opracowaniu.....	45
Tabela 9. Uwzględnione w opracowaniu ceny Kineret®.....	46
Tabela 10. Koszt substancji stosowanych w ramach BSC [6], [14], [34].....	47
Tabela 11. Świadczenia rozliczane w ramach opieki nad pacjentem z analizowanej populacji.....	49
Tabela 12. Świadczenia rozliczane oraz farmakoterapia w leczeniu działań niepożądanych.....	49
Tabela 13. Koszt substancji stosowanych w ramach terapii działań niepożądanych [6], [14], [34].....	50
Tabela 14. Scenariusze wielokierunkowej analizy wrażliwości.....	51
Tabela 15. Parametry modelowania.....	52
Tabela 16. Wyniki analizy ekonomicznej: zestawienie konsekwencji dla produktu Kineret® z BSC, samej BSC oraz kanakinumabu z BSC w horyzoncie 28 dni.....	55
Tabela 17. Wyniki analizy ekonomicznej: zestawienie kosztów dla produktu Kineret® z BSC oraz samej BSC w horyzoncie 28 dni.....	55
Tabela 18. Wyniki analizy ekonomicznej: zestawienie kosztów dla produktu Kineret® z BSC oraz kanakinumabu z BSC w horyzoncie 28 dni.....	56
Tabela 19. Wyniki analizy ekonomicznej dla produktu Kineret® z BSC oraz samej BSC w horyzoncie 28 dni – część I.....	57
Tabela 20. Wyniki analizy ekonomicznej dla produktu Kineret® z BSC oraz samej BSC w horyzoncie 28 dni – część II.....	57
Tabela 21. Wyniki analizy minimalizacji kosztów dla porównania anakinry z kanakinumabem w horyzoncie 8 tygodni.....	60
Tabela 22. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania anakinra+BSC vs. BSC we wskazaniu FCAS – część I.....	62
Tabela 23. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania anakinra+BSC vs. BSC we wskazaniu FCAS – część II.....	64
Tabela 24. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania anakinra+BSC vs. BSC we wskazaniu FCAS – część III.....	67
Tabela 25. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania anakinra+BSC vs. BSC we wskazaniu MWS – część I.....	69
Tabela 26. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania anakinra+BSC vs. BSC we wskazaniu MWS – część II.....	71
Tabela 27. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania anakinra+BSC vs. BSC we wskazaniu MWS – część III.....	73
Tabela 28. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania anakinra+BSC vs. BSC we wskazaniu CINCA/NOMID – część I.....	75
Tabela 29. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania anakinra+BSC vs. BSC we wskazaniu CINCA/NOMID – część II.....	77
Tabela 30. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania anakinra+BSC vs. BSC we wskazaniu CINCA/NOMID – część III.....	79
Tabela 31. Progowe wartości parametrów niepewnych.....	83
Tabela 32. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania anakinry z kanakinumabem dla wskazania FCAS.....	84
Tabela 33. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania anakinry z kanakinumabem dla wskazania MWS.....	84
Tabela 34. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania anakinry z kanakinumabem dla wskazania CINCA/NOMID.....	85
Tabela 35. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (data przeszukania 26.08.2016).....	89
Tabela 36. Wyniki analizy [12] - anakinra vs. kanakinumab.....	93
Tabela 37. Kwestionariusz wykorzystany w badaniu.....	102

11. SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Schemat modelu decyzyjnego.....	32
Rysunek 2. Diagram selekcji identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: jakość życia pacjentów z analizowanej populacji (PRISMA).....	41
Rysunek 3. Diagram selekcji identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (PRISMA). Powód A – odrębna interwencja; powód B – odrębny typ badania/ punkt końcowy; powód C – odrębna populacja/wskazanie.....	91

12. ANEKS

12.1. METODY PRZEPROWADZENIA BADANIA KWESTIONARIUSZOWEGO

W przeprowadzonym przez Centrum HTA Sp. z o. o. OTM Sp. komandytowa badaniu kwestionariuszowym udział wzięli 1 ekspert kliniczny w zakresie identyfikacji zasobów zużywanych oraz kosztów ponoszonych z perspektywy płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia) i pacjenta w trakcie leczenia zespołów CAPS. [REDACTED]

Identyfikacji potencjalnych respondentów badania ankietowego dokonano z uwzględnieniem informacji uzyskanych od Podmiotu odpowiedzialnego (informacje na temat doświadczenia i wiedzy z zakresu leczenia CAPS) oraz własnych kontaktów z ekspertami klinicznymi.

Kwestionariusz wykorzystany w badaniu został przedstawiony w tabeli poniżej. Wyniki badania kwestionariuszowego przedstawiono w arkuszu "Ekspert" skoroszytu dołączonego do opracowania.

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[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 block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[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 block]

Informacja o Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. komandytowa

www.centrumhta.com

Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Spółka komandytowa jest profesjonalnym ośrodkiem analitycznym, zajmującym się oceną efektywności klinicznej oraz ocenami ekonomicznymi procedur medycznych. Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Spółka komandytowa skupia się na ocenie wartości klinicznej i ekonomicznej leków, z wykorzystaniem nowoczesnych narzędzi analitycznych: **Medycyny Opartej na Dowodach Naukowych (EBM)** oraz **Oceny Technologii Medycznych (HTA)**.

Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Spółka komandytowa współpracuje z grupą kilkunastu konsultantów zajmujących się Oceną Technologii Medycznych (HTA); głównym konsultantem jest dr n. med. Paweł Kawalec, który usługami doradczymi w powyższym zakresie zajmuje się od ponad 9 lat, współpracując w międzyczasie z kilkunastoma firmami farmaceutycznymi i realizując dla nich ponad 350 projektów.

Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Spółka komandytowa zapewnia szybką realizację zleceń, wysoką jakość usług oraz konkurencyjne ceny. Gwarantujemy wykonanie zleceń zgodnie z wymogami wiarygodności: w przypadku analiz efektywności klinicznej, analiz farmakoekonomicznych oraz analiz wpływu na system ochrony zdrowia zgodnie z aktualnymi **Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT; www.aotm.gov.pl)**.

Produkty oferowane przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Spółka komandytowa:

- **Charakterystyka segmentu rynku farmaceutycznego w Polsce,**
- **Pełny raport HTA** obejmujący:
 - analizę problemu decyzyjnego,
 - analizę efektywności klinicznej określonego preparatu w porównaniu z wybranymi komparatorami,
 - analizę użyteczności kosztów (opłacalności) określonego preparatu w porównaniu z wybranymi komparatorami,
 - analizę finansowego wpływu decyzji o refundacji określonego leku na budżet płatnika publicznego w Polsce (analiza wpływu na system ochrony zdrowia).
- **Przegląd systematyczny** dotyczący efektywności klinicznej wybranych substancji aktywnych w porównaniu z innymi alternatywnie stosowanymi lekami,
- **Analizę finansowego wpływu decyzji o refundacji** określonego leku na budżet płatnika publicznego w Polsce, niezależnie od raportu HTA.