



**Kineret® (anakinra) stosowany 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**

**UZUPEŁNIENIE**

Kraków, sierpień 2016

**Odpowiedzi na uwagi do Analizy klinicznej, Analizy ekonomicznej i Analizy wpływu na budżet w zakresie niespełnienia minimalnych wymagań stawianym raportom oceny technologii medycznych w Polsce (sygnatura pisma PLR 4600.1250.2016.2.KB).**

I. W ramach analizy klinicznej

**Uwaga**

1) przedstawione informacje nie są aktualne na dzień złożenia wniosku (§ 2 Rozporządzenia):

a) w analizie problemu decyzyjnego (APD), do której odnosi się analiza kliniczna, wnioskodawca powołuje się na nieaktualne na dzień złożenia wniosku Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 lutego 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, które weszło w życie 1 marca 2016 r.

**Odpowiedź**

W zaktualizowanym dokumencie analiza problemu decyzyjnego (APD), uwzględniono obowiązujące na dzień złożenia wniosku Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 19 sierpnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, które weszło w życie 1 września 2016 r.

**Uwaga**

b) wnioskodawca nie uwzględnił publikacji Kullenberg T. et al. Long-term safety profile of anakinra in patients with severe cryopyrin-associated periodic syndromes. Rheumatology 2016; 55: 1499-1506 opublikowanej w maju 2016 r.

**Odpowiedź**

W zaktualizowanym dokumencie analiza kliniczna (AK), przedstawiono i przedyskutowano wyniki raportowane w publikacji Kullenberg T. et al. Long-term safety profile of anakinra in patients with severe cryopyrin-associated periodic syndromes. Rheumatology 2016; 55: 1499-1506 (rozdział 5.2.3. str.: 72-77). Dodatkowo przeprowadzono aktualizację przeszukiwania medycznych baz danych (data przeszukania 26.08.2016).

**Uwaga**

2) brak właściwego opisu technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania (§ 4 ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia):

a) wg zapisów APD, do której odnosi się analiza kliniczna, „zgodnie z informacjami pochodzącymi od eksperta klinicznego, praktyka kliniczną stosowaną w Polsce w terapii pacjentów z CAPS jest również podawanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych, leków modyfikujących przebieg choroby (DMARD-y) i glikokortykosteroidów. Powyższe opcje terapeutyczne zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej powinny być stosowane jako leczenie dodatkowe wspomagające przy zastosowaniu inhibitorów IL-1. W związku z tym stosowaną w Polsce terapię w zakresie CAPS można określić jako najlepszą dostępną opiekę wspomagającą – ang. Best Supportive Care; BSC i będzie ona stanowiła dodatkowy komparator dla analizowanej technologii wnioskowanej (...)”. Dodatkowo, w opisie

Światowych wytycznych praktyki klinicznej wnioskodawca wskazuje, że wg ich treści „Jeśli jest to konieczne, u chorych z CAPS można stosować leczenie wspomagające obejmujące fizykoterapię, kortyzy lub aparaty słuchowe (...)”. Jakkolwiek, w dalszych częściach analizy, m. in. w rozważaniach finansowych (roz. 8 APD), leki modyfikujące przebieg choroby (DMARD-y) czy leczenie wspomagające opisane przez wyszukane wytyczne (m.in. fizjoterapia) nie są rozpatrywane jako składowa BSC.

### **Odpowiedź**

W terapii CAPS leczenie wspomagające obejmuje różne składowe w zależności od stopnia nasilenia i rodzaju objawów choroby. W związku z powyższym leczenie wspomagające jest indywidualnie dostosowane do pacjenta. Zastosowanie anakinry nie powoduje całkowitego wykluczenia najlepszej dostępnej opieki wspomagającej – u części pacjentów poszczególne składowe BSC mogą być wycofane z terapii lub ich dawka może ulec zmniejszeniu. W związku z tym poszczególne składowe leczenia BSC nie mogą stanowić odrębnego komparatora dla anakinry, ze względu na fakt, iż stosowane mogą być równolegle z anakinrą oraz że ich rodzaj jest indywidualnie dobierany do potrzeb i przebiegu choroby pacjenta. Ekspert kliniczny uczestniczący w badaniu ankietowym (dr n. med. Beata Wolska – Kuśnierz, Klinika Gastroenterologii, Hepatologii, Zaburzeń Odżywiania i Pediatrii - Instytut "Pomnik - Centrum Zdrowia Dziecka" w Warszawie) wskazał, że w Polsce w ramach BSC stosowany jest ibuprofen oraz prednizon, co zostało uwzględnione w rozważaniach finansowych APD, analizie ekonomicznej oraz analizie wpływu na budżet. W części dotyczącej aspektów finansowych uwzględniono wyłącznie substancje stosowane aktualnie w Polsce a nie wszystkie potencjalnie możliwe do zastosowania.

### **Uwaga**

b) wbrew temu, co twierdzi wnioskodawca, ibuprofen będący składową komparatora dla anakinry – BSC - był na dzień złożenia wniosku refundowaną technologią opcjonalną zgodnie z aktualnym wówczas Obwieszczeniem Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

### **Odpowiedź**

W zaktualizowanych analizach uwzględniono refundowane preparaty ibuprofenu, zgodnie z Obwieszczeniem MZ obowiązującym od 1 września 2016 r.

### **Uwaga**

c) wnioskodawca, jako potencjalny komparator dla anakinry, wykluczył rilonacept argumentując to brakiem dopuszczenia do obrotu tej substancji na terenie Unii Europejskiej, jakkolwiek nie jest to powód, dla którego, podobnie jak kanakinumab, nie mógłby on być sprowadzany do Polski w ramach importu zgodnie z art. 4 Ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. 2016 r. poz. 823).

### **Odpowiedź**

Zgodnie z informacją od eksperta klinicznego, w latach 2012-2015 żaden pacjent z CAPS w Polsce nie był leczony rilonaceptem, co oznacza, że terapia tym lekiem nie stanowi polskiej praktyki klinicznej,

jak również riloncept nie był w żaden sposób finansowany ze środków publicznych na terenie Polski w analizowanym wskazaniu. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w raporcie AOTMiT dla produktu Kineret (raport nr: AOTMiT-OT-434-26/2015) od roku 2012 do 2015 nie złożono żadnego wniosku o refundację rilonceptu i tym samym żadne opakowanie leku zawierającego tą substancję nie było refundowane. Dodatkowo lek ten nie jest obecnie dopuszczony do użytku na terenie Unii Europejskiej. W związku z powyższym riloncept został wykluczony jako komparator, z uwagi na fakt, że nie jest i nie był w Polsce praktyką kliniczną, nie jest finansowany ze środków publicznych i nie posiada ważnego pozwolenia na dopuszczenie do użytku na terenie Unii Europejskiej. Dodatkowo, istnieje możliwość porównania technologii wnioskowanej (anakinry) z innym lekiem, finansowanym w Polsce w ramach importu docelowego i stanowiącym praktykę kliniczną, co zgodne jest z założeniami o wyborze komparatora opublikowanymi zarówno w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.**, jak i wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z kwietnia 2009 **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.**

#### **Uwaga**

3) kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego analizy klinicznej nie zawierają właściwego opisu charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach (§ 4 ust. 1 pkt 4 lit. b Rozporządzenia). W odniesieniu do m. in. anakinry i kanakinumabu nie jest wskazana dawka, schemat dawkowania ani droga podania.

#### **Odpowiedź**

Celem analizy klinicznej była ocena efektywności klinicznej produktu leczniczego Kineret® (anakinra) u pacjentów z CAPS, w porównaniu do komparatorów, zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem. W związku z tym poszukiwano badań w których leki stosowano zgodnie z zaleceniami podanymi w ChPL Kineret® i Ilaris®, ewentualne odstępstwa od zalecanego dawkowania zostały szczegółowo opisane w tekście. Aktualny dokument AK uzupełniono w rozdziale 2.4. „Kryteria włączenia badań w ramach przeglądu systematycznego” – str. 29 o szczegółową charakterystykę interwencji wnioskowanej oraz komparatora z uwzględnieniem dawki, schematu dawkowania oraz drogi podania. W odniesieniu do BSC w odnalezionych badaniach nie podawano szczegółowego schematu dawkowania/drogi podania stosowanych leków, definiując je ogólnie jako leczenie wspomagające.

#### **Uwaga**

4) przegląd systematyczny analizy klinicznej nie spełnia kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit b Rozporządzenia, z charakterystyką wnioskowanej technologii (§4 ust. 2 pkt 2 Rozporządzenia). Przegląd ten nie określa dawki, schematu dawkowania ani drogi podania m. in. anakinry i kanakinumabu, tak jak jest to sprecyzowane we wniosku refundacyjnym.

#### **Odpowiedź**

Analiza kliniczna (AK) uwzględnia wszystkie zidentyfikowane badania kliniczne dotyczące interwencji wnioskowanej i komparatora, w których anakinra i kanakinumab stosowane były w dawkach i

schemacie dawkowania/drodze podania zgodnej z ChPL Kineret® i Ilaris®. Ponieważ wniosek refundacyjny również opiera się na informacjach podanych w ChPL Kineret®, więc istnieje pełna zgodność pomiędzy schematem dawkowania leku sprecyzowanym we wniosku refundacyjnym jak i analizie klinicznej.

W procesie przeszukiwania baz danych nie stosowano słów kluczowych dotyczących dawki, schematu dawkowania ani drogi podania analizowanych leków, ponieważ taka strategia może doprowadzić do błędu polegającego na niezidentyfikowaniu części publikacji kwalifikujących się do włączenia do AK. Selekcji badań w oparciu o schemat dawkowania dokonywano po odszukaniu pełnych tekstów.

Dawka leku sprecyzowana we wniosku refundacyjnym to „Dawka leku/środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego/wyrobu medycznego, jeżeli dotyczy: 100mg/0,67ml”. Zgodnie z ChPL Kineret® zalecana dawka początkowa to 1-2 kg masy ciała/dobę (maksymalna dawka to 8 kg masy ciała/dobę) podawana we wstrzyknięciu podskórnym. W analizie klinicznej, w rozdziale 5. przy opisie każdego badania podano informacje dotyczące stosowanego schematu dawkowania np. „Dawka anakinry wynosząca 100 mg odpowiada dawce 1-2 mg/kg masy ciała/dobę u pacjentów ważących w zakresie 50-100 kg. Zastosowana dawka i sposób podania leku anakinra (1-5 mg/kg masy ciała/dobę w postaci wstrzyknięcia podskórnego) jest zgodna z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Kineret®”.

### **Uwaga**

5) konsekwencją niespełnienia wymogu zgodnie z pkt. 1b) niniejszego pisma jest fakt, że przegląd, o którym mowa w ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia, nie zawiera wykazania wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4 Rozporządzenia (§ 4 ust. 3 pkt 2 Rozporządzenia).

### **Odpowiedź**

W wyniku aktualizacji wyszukiwania przeprowadzonego w medycznych bazach danych w dniu 26.08.2016 roku odnaleziono publikację Kullenberg T. et al. Long-term safety profile of anakinra in patients with severe cryopyrin-associated periodic syndromes. *Rheumatology* 2016; 55: 1499-1506, której wyniki przedstawiono i przedyskutowano w analizie klinicznej (rozdział 5.2.3; str.: 72-77). Dodatkowo odszukano 6 opisów przypadków/serii przypadków, dotyczących zastosowania anakinry w populacji pacjentów z CAPS.

1. Naz Villalba E, Gomez de la Fuente E, Caro Gutierrez D i wsp. Muckle-Wells Syndrome: A Case Report with an NLRP3 T348M Mutation. *Pediatr Dermatol.* 2016 Jul 19. doi: 10.1111/pde.12905. [Epub ahead of print].
2. Mensa-Vilaro A, Teresa Bosque M, Magri G i wsp. Late onset cryopyrin-associated periodic syndrome due to myeloid-restricted somatic NLRP3 mosaicism. *Arthritis Rheumatol.* 2016 Jun 6. doi: 10.1002/art.39770. [Epub ahead of print].
3. Herbert VG, Ahmadi-Simab K, Reich K i wsp. Neutrophilic urticarial dermatosis (NUD) indicating Cryopyrin-associated periodic syndrome associated with a novel mutation of the NLRP3 gene. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016 May; 30(5): 852-853.

4. Cutts L, Pain C, Heath R i wsp. Neonatal urticaria: Could this be cryopyrin-associated periodic syndrome? *British Journal of Dermatology*. 2016; 174(4): e24.
5. Naselli A, Penco F, Cantarini L i wsp. Clinical characteristics of patients carrying the Q703K variant of the NLRP3 Gene: A 10-year multicentric national study. *Journal of Rheumatology*. 2016; 43(6): 1093-1100.
6. Sobolewska B, Angermair E, Deuter C i wsp. NLRP3 A439V mutation in a large family with cryopyrin-associated periodic syndrome: Description of ophthalmologic symptoms in correlation with other organ symptoms. *Journal of Rheumatology*. 2016; 43(6): 1101-1106.

Powyższe badania uwzględniono w Analizie klinicznej.

### **Uwaga**

6) przegląd, o którym mowa w ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia, nie zawiera właściwego opisu kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych (§ 4 ust. 3 pkt 3 Rozporządzenia). Z załączonego opisu strategii wynika, że taka sama strategia była stosowana we wszystkich bazach, co wydaje się mało prawdopodobne ze względu na ich specyfikę.

### **Odpowiedź**

We wszystkich bazach zastosowano słowa kluczowe dotyczące problemu zdrowotnego i interwencji wnioskowanej lub problemu zdrowotnego i komparatora. Ponieważ w wyborze słów kluczowych zastosowano synonimy zawarte w MeSH (ang. Medical Subject Reading) oraz Emtree (ang. Elsevier's Life Science Thesaurus), możliwe było zastosowanie tej samej strategii we wszystkich bazach, obejmującej wszystkie możliwe słowa kluczowe dla problemu zdrowotnego i interwencji wnioskowanej oraz komparatora. Ze względu na relatywnie niewielką liczbę wyników przeprowadzonego wyszukiwania, nie zastosowano ograniczeń w poszczególnych bazach danych dotyczących rodzaju badań (badania randomizowane, przeglądy systematyczne, badania kliniczne itd.), które zwykle są stosowane i są zróżnicowane w zależności od bazy. Potwierdzeniem zastosowania prawidłowej strategii wyszukiwania jest odnalezienie wszystkich referencji dotyczących oceny efektywności klinicznej anakinry i kanakinumabu w analizowanym wskazaniu (publikacja Kullenberg T. et al. Long-term safety profile of anakinra in patients with severe cryopyrin-associated periodic syndromes. *Rheumatology* 2016; 55: 1499-1506 opublikowana została w maju, a więc po zakończeniu pierwotnego przeszukiwania baz danych, które miało miejsce w dniach 15.03.-23.03.2016 roku).

### **Uwaga**

7) przegląd, o którym mowa w ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia, nie zawiera charakterystyki każdego z badań włączonych do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem metodyki badań (§ 4 ust. 3 pkt 5 lit. a Rozporządzenia). Wg dostępnego opisu w odniesieniu do części badań nie jest jasne, czy były one badaniami klinicznymi, obserwacyjnymi, seriami przypadków czy na podstawie dostępnych danych nie było możliwości wskazania ich metodologii.

### **Odpowiedź**

Charakterystyka każdego z badań włączonych do przeglądu systematycznego i analizy klinicznej została przedstawiona w formie tabelarycznej w odpowiednich częściach analizy. Dla badań o wyższej wiarygodności takie informacje przedstawiono w rozdziale 14.4. „Charakterystyki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (ang. *critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w tych badaniach”, dla badań o niższej wiarygodności w rozdziale 14.6. „Analiza wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności”. Wszystkie włączone do AK badania zostały opisane zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych przedstawioną w wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) i sklasyfikowane pod względem typu badania ocenianego na podstawie metodyki, a opis badań ujęty jest w postaci tabelarycznej (tabele 77-143; rozdz. 14.4. oraz 145-149; rozdz. 14.6).

### **Uwaga**

Dodatkowo, w dostarczonej analizie klinicznej zwraca uwagę fakt bardzo dużej liczby uwzględnionych danych bez właściwej ich syntezy/podsumowania, czego efektem jest mała przejrzystość dokumentu i trudność w wyciąganiu wniosków. Ponadto, wnioskodawca uwzględnia wiele serii przypadków o bardzo niedużej liczbie pacjentów (2-3 osoby) lub wręcz opisy pojedynczych przypadków, co nie wydaje się celowe wobec dostępności badań o większej liczbie uczestników. Dodatkowo pogarsza to odbiór analizy, podczas gdy przedstawione powinny zostać tylko dane o najwyższym stopniu wiarygodności.

### **Odpowiedź**

Z uwagi na brak badań o najwyższym stopniu wiarygodności, jak również badań przeprowadzonych na dużych liczebnościach pacjentów (ze względu na fakt, że analizowane schorzenie należy do chorób ultra rzadkich), dotyczących zastosowania anakinry w analizowanym wskazaniu, w literaturze istnieją bardzo liczne doniesienia pochodzące z opisów serii przypadków i pojedynczych przypadków, dotyczące efektywności anakinry w terapii CAPS. Z uwagi na dążenie do niepominięcia żadnych danych dotyczących zastosowania anakinry i komparatora w analizowanym wskazaniu, jak również ze względu na fakt, że tak duży materiał pochodzący z praktyki klinicznej jaką stanowią opisy serii przypadków/pojedynczych przypadków stanowi cenne źródło informacji o efektywności praktycznej interwencji wnioskowanej, zdecydowano o uwzględnieniu wszystkich zidentyfikowanych opisów przypadków/serii przypadków dotyczących interwencji wnioskowanej w analizowanym wskazaniu. Oprócz szczegółowego opisu metodyki i wyników każdego z powyższych badań, przedstawiono zwięzłe, dwustronicowe podsumowanie wyników raportowanych w badaniach o niższej wiarygodności (m. in. opisy przypadków/serii przypadków), przedstawione w rozdziale 6.2 - str. 161-163, wnioski z powyższych badań zostały również w skróconej formie uwzględnione m. in. w streszczeniu (str. 23-24), kluczowych informacjach z analizy klinicznej (str. 14), dyskusji (str. 183) i wnioskach końcowych (str. 193) z AK.

## II. W ramach analizy ekonomicznej

### **Uwaga**

1) W ramach analizy kosztów-konsekwencji, brak jest zestawienia wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywalnej technologii opcjonalnej, tj. kanakinumabu w populacji wskazanej we wniosku (§ 5 ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia). Zestawienie powinno zawierać wyniki zdrowotne również w przypadku porównywalności wyników zdrowotnych (tj. jeżeli przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów)

#### **Odpowiedź**

Dodano zestawienie wyników zdrowotnych w postaci odpowiedzi na leczenie oraz QALY dla kanakinumabu (zakładka Wyniki CEA modelu decyzyjnego oraz opis analizy ekonomicznej). W związku z brakiem możliwości wiarygodnej oceny różnic w skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa anakinry i kanakinumabu, przyjęto takie same efekty kliniczne dla kanakinumabu jak dla anakinry. Zestawienie innych niż odpowiedź na leczenie i QALY wyników klinicznych dla kanakinumabu przedstawiono w raporcie z analizy klinicznej.

#### **Uwaga**

2) Analiza kliniczna nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących w bezpośrednim porównaniu wyższości interwencji wnioskowanej nad refundowanymi komparatorami, a więc zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, a analiza ekonomiczna nie zawiera oszacowania współczynników CER/CUR uzyskanych u pacjentów dla technologii opcjonalnej, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych (§ 5 ust. 6 pkt 2 Rozporządzenia). Nie wykonano rankingu CURów z uwzględnieniem wszystkich technologii opcjonalnych refundowanych w danym wskazaniu (kanakinumab, potencjalnie rilonacept, obok BSC), który pozwoliłby na wyłonienie technologii o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

#### **Odpowiedź**

Dodano oszacowanie współczynników CER/CUR dla kanakinumabu (zakładka Wyniki CEA modelu decyzyjnego oraz opis analizy ekonomicznej). Wykonano ranking CURów i wyłoniono technologię o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania (opis analizy ekonomicznej).

#### **Uwaga**

3) pomimo zachodzenia okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, analiza ekonomiczna nie zawiera kalkulacji ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt stosowania technologii wnioskowanej do objęcia refundacją jest równy kosztowi technologii opcjonalnej już finansowanej ze środków publicznych o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania (§ 5 ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia). W analizie przedstawiono ilorazy kosztu i efektu technologii wnioskowanej i BSC, ale nie przeprowadzono rankingu CURów z uwzględnieniem wszystkich komparatorów i nie wskazano jednej ceny maksymalnej.



### **Odpowiedź**

Przeprowadzono kalkulację progowej ceny zbytu netto dla porównania z kanakinumabem w oparciu o zrównanie CURów. Wskazano minimalną progową cenę zbytu netto (zakładka Wyniki CEA modelu decyzyjnego, opis analizy ekonomicznej).

### **Uwaga**

4) Analiza wrażliwości nie zawiera określenia zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w § 5 ust. 2 pkt 5 Rozporządzenia (§ 5 ust. 9 pkt 1 Rozporządzenia). W analizach pominięto istotne parametry mogące mieć wpływ na wyniki analizy – np. nie testowano w wystarczającym zakresie częstości występowania działań niepożądanych. Jako źródło informacji wykorzystane zostały dostępne badania, natomiast o rodzaju i częstości występowania działań niepożądanych wypowiadał się również ekspert, a dane uzyskane od eksperta dość znacznie odbiegają od przyjętych i testowanych w analizie.

### **Odpowiedź**

Zakres zmienności parametrów uwzględnionych w ramach analizy wrażliwości przedstawiono w rozdziałach 3.9. oraz 3.10. analizy ekonomicznej. W ramach wielokierunkowej analizy wrażliwości testowano różne wartości częstości występowania poszczególnych działań niepożądanych: na podstawie: badania 03-AR-0298, Lepore, Kuemmerle-Deschner, Ross (opis scenariusza AW w rozdziale 3.9. analizy ekonomicznej). W ramach aktualizacji dodano również scenariusz uwzględniający częstość występowania poszczególnych działań niepożądanych wskazaną przez eksperta klinicznego uczestniczącego w badaniu kwestionariuszowym (por. rozdział 3.9., 4.3. opisu analizy ekonomicznej oraz zakładka AW AE modelu decyzyjnego).

III. w ramach analizy wpływu na budżet

### **Uwaga**

1) Przedstawione przez wnioskodawcę oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje (§ 6 ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia) nie jest prawidłowe. W opracowaniu AOTMiT (AOTMiT-OT-434-26/2015), na które kilkakrotnie powołuje się wnioskodawca, jest wymieniona liczba zgód i kwota refundacji produktu Kineret sprowadzanego w ramach importu docelowego.

### **Odpowiedź**

Dodano obliczenia aktualnych rocznych wydatków na podstawie opracowania AOTMiT (zakładka BIA modelu decyzyjnego oraz opis BIA, rozdział 3.).

### **Uwaga**

8) Analizy, o których mowa w art. 25 pkt 14 lit. c i art. 26 pkt 2 lit. h-j ustawy o refundacji nie zawierają wskazania innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności danych

osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii (§ 8 ust. 2 Rozporządzenia). Analizy wnioskodawcy powołują się na opinię eksperta, nie podając jednak danych umożliwiających jej identyfikację.

### **Odpowiedź**

Dane eksperta podane są w rozdziale 12.1 analizy ekonomicznej. Dodatkowe dane eksperta zamieszczono w zakładce Ekspert modelu decyzyjnego. W rozdziale 2.2. analizy ekonomicznej oraz w rozdziale 2.1. BIA (pierwsze wystąpienie informacji o badaniu kwestionariuszowym) dodano odniesienie do rozdziału 12.1 gdzie znajdują się metody przeprowadzania badania kwestionariuszowego oraz w BIA podano nazwisko eksperta. Również w APD dodano imię i nazwisko eksperta (referencja [51]).

Zaimplementowano aktualizacje do uwag do dedykowanych modeli farmakoekonomicznych oraz opisów analiz.

### **Dodatkowo**

- 1) Zaktualizowane ceny preparatów refundowanych zgodnie z Obwieszczeniem obowiązującym od 1 września 2016 roku.
- 2) Zaktualizowano przeglądy w ramach analizy ekonomicznej.
- 3) Zaktualizowano wyniki analizy ekonomicznej, analizy wpływu na budżet, analizy racjonalizacyjnej.