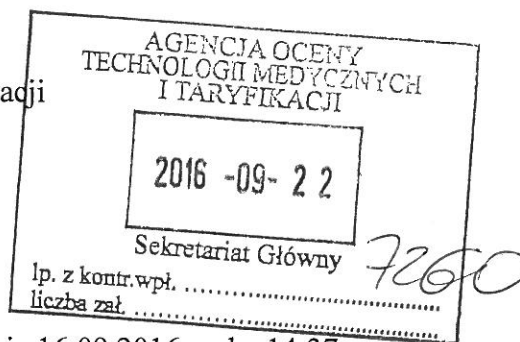


MB & S
Medical
Business
& Science

PL 00-725 Warszawa
ul. Chełmska 30/34
tel: (48) 22 - 851 52 08
(48) 22 - 851 52 09
(48) 22 - 851 52 10
e-mail: medbs@medbs.pl

Warszawa, 22. 09. 2016

Wojciech Matuszewicz
Prezes
Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ul. I. Krasickiego 26
02-611 Warszawa



Znak sprawy: w nawiązaniu do Państwa maila z dnia 16.09.2016 godz. 14:37
Przekazanie AWA wnioskodawcy do leku KINERET (anakinra), 100 mg/0,67 ml, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce; 28 ampułkostrzykawek; EAN: 7350031440300

Szanowny Panie Prezesie,

W związku z Państwa mailem z dn. 16.09.2016 r. w sprawie uwag do Analizy Weryfikacyjnej AOTMiT do leku Kineret (anakinra), 100 mg/0,67 ml, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 28 ampułkostrzykawek; kod EAN: 7350031440300 przekazuję w załączeniu podpisany formularz z naszymi uwagami do Analizy Weryfikacyjnej oraz deklaracją o braku konfliktu interesów w rozumieniu aktualnego brzmienia art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych.

Z poważaniem,
Krzysztof Stepka

**Formularz zgłaszania uwag do
analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
i analiz wnioskodawcy¹**

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:	
Numer:	OT.4350.16.2015
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją produktu leczniczego Kineret (anakinra) we wskazaniu: 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), w tym: -noworodkowej zapalnej choroby wieloukładowej (NOMID/CINCA) -zespołu Muckle-Wellsa (MWS) -zespołu rodzinnej zimnej pokrzywki (FCAS).

Uwagi (pkt. 2) wraz z wypełnioną i własnoręcznie podpisaną Deklaracją Konflikту Interesów (pkt. 1) należy złożyć w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, ul. I. Krasickiego 26, 02-611 Warszawa, bądź przesłać przesyłką kurierską lub pocztową na adres siedziby Agencji.

Uwagi można zgłaszać w terminie 7 dni od dnia opublikowania analiz w Biuletynie Informacji Publicznej (BIP). Uwagi dostarczone do siedziby AOTMiT po upływie tego terminu nie będą rozpatrywane.

UWAGA! Zgłoszone uwagi i deklaracja konfliktu interesów będą publikowane w BIP AOTMiT².

1. **Deklaracja o konflikcie interesów (DKI)³** – do wypełnienia w przypadku uwag do analizy weryfikacyjnej

Imię i nazwisko osoby składającej DKI dotyczącej złożenia uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej: Krzysztof Stepka

Dotyczy wniosku/ów będącego/ych przedmiotem obrad Rady Przejrzystości:

.....

Czego dotyczy DKI⁴:

- Przygotowanie ekspertyzy/opracowania w formie pisemnej lub ustnej dla Rady Przejrzystości dotyczącego:
- Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej

¹ zgodnie z art. 35 ust. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696z późn. zm.)

² zgodnie z art. 31s ust. 23 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008, Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.)

³ o której mowa w art. 31s ust. 12 i 23 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008, Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.)

⁴ zaznaczyć tylko 1 pole

Złożenie uwag w związku z upublicznionym porządkiem obrad Rady Przejrzystości w dniu

Oświadczam, że w stosunku do mnie mojego małżonka/mojej małżonki, mojego zstępnego lub wstępnego w linii prostej, osoby, z którą/osób, z którymi pozostaję we wspólnym pożyciu⁵:

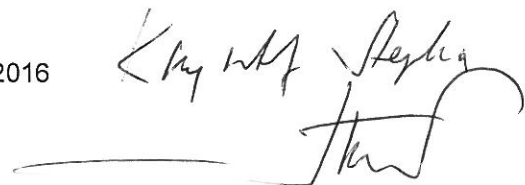
- nie zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.),
- zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.), tj.:
- pełnienie funkcji członka organów spółki handlowej lub przedstawiciela przedsiębiorcy prowadzącego działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym;
 - pełnienie funkcji członka organu spółki handlowej lub przedstawiciela przedsiębiorcy prowadzącego działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;
 - pełnienie funkcji członka organów spółdzielni, stowarzyszeń lub fundacji prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;
 - posiadanie akcji lub udziałów w spółkach handlowych prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, oraz udziałów w spółdzielniach prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych.
 - prowadzenie działalności gospodarczej w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalności gospodarczej w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych.

Proszę podać szczegóły, które Pani/Pan uzna za niezbędne, oraz nazwy podmiotów, z którymi wiąże Panią/Pana (małżonka/małżonkę, zstępnych lub wstępnych w linii prostej lub osoby z którymi pozostaje Pan/Pani we wspólnym pożyciu) relacje powodujące konflikt interesów. Opis powinien być możliwie zwięzły.

.....
.....
.....

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

Data składania i podpis osoby składającej DK1 22.09.2016



⁵niepotrzebne skreślić

2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
<p>Str. 65</p> <p>Kontrowersyjnie przyjęto, że takie same różnice w efektach zdrowotnych pomiędzy anakinrą i BSC będą się powtarzać w kolejnych cyklach leczenia, pomimo braku dowodów na ten temat</p>	<p>Z uwagi na fakt, że analizowany problem zdrowotny to choroba ultra-rzadka, brak jest wiarygodnych badań klinicznych przeprowadzonych w długim okresie. W związku z powyższym konieczne było przyjęcie założenia o powtarzalności obserwowanych różnic w efektach.</p>
<p>Str. 75</p> <p>Komparatorem jest m. in. najlepsza terapia wspomagająca (BSC), której strukturę określono na podstawie opinii eksperta, uznając, że polską praktykę kliniczną w terapii CAPS stanowi ibuprofen i prednizon. Podczas gdy prawidłowo komparatorem musi być w pierwszej kolejności dostępna praktyka kliniczna, brak jest danych klinicznych odnośnie efektywności BSC o tak określonym składzie. Odpowiedź na leczenie w przypadku stosowania BSC przyjęto bez analizy jakie konkretnie leczenie składało się na terapię wspomagającą (wiadomo jedynie ogólnie np. że pacjenci w ramach BSC otrzymywali leki z grupy NLPZ).</p>	<p>Analizowany problem zdrowotny to choroba ultra-rzadka i tym samym dostępne są jedynie ograniczone badania kliniczne dla terapii w tej chorobie.</p> <p>W badaniu Goldbach-Mansky 2006 pacjentom podawano DMARD tj. metotreksat (50%), etanercept (17%), tialidomid (6%), kolchicynę (11%) oraz doustne kortykosteroidy (61%), NLPZ (67%). Z powyższego zestawienia wynika, że doustne sterydy i niesteroidowe leki przeciwzapalne podawane były u większości (ponad 60%) pacjentów. Brak jest informacji jakie dokładnie substancje z powyższych grup leków były przyjmowane.</p>
<p>Str. 76</p> <p>Modelowanie odnosi się do etapu terapii podtrzymującej i pomija etap ustalania dawki. Nie uwzględniono też czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie, uznając że reakcja na leczenie anakinrą jest właściwie natychmiastowa</p>	<p>W ramach analizy ekonomicznej przyjęto podejście konserwatywne, zawiązujące koszty leku, dla dawkowania anakinry. Nie uwzględniono etapu miareczkowania, który polega na podawaniu różnych dawek leku zaczynając od dawki najmniejszej aż do dawki zapewniającej zamierzony efekt terapeutyczny (dawka podtrzymująca). W analizie uwzględniono od razu dawkę podtrzymującą (maksymalną z etapu miareczkowania). Zgodnie z informacjami przedstawionymi w referencyjnych badaniach klinicznych efekt terapeutyczny anakinry jest natychmiastowy - już w ciągu 24 godzin od podania pierwszej dawki wszyscy pacjenci uczestniczący w badaniu [Ross 2008] zaobserwowali ustąpienie wszystkich objawów choroby.</p>
<p>Str. 76</p> <p>Dane dotyczące jakości życia były bardzo słabej jakości. Przeprowadzono mapowanie wartości użyteczności stanów zdrowia.</p>	<p>Dostępne są ograniczone dane na temat jakości życia pacjentów z analizowanej populacji. W związku z powyższym parametry związane z jakością życia poddano szerokiej analizie wrażliwości.</p>
<p>Str. 76</p> <p>Główna niepewność wyników modelowania związana jest z małą dostępnością koniecznych danych klinicznych oraz bardzo niską jakością danych dostępnych.</p>	<p>Analizowany problem zdrowotny to choroba ultra-rzadka. W związku z powyższym brak jest wiarygodnych badań klinicznych dla ocenianej interwencji. Jednak pomimo braku danych, anakinra została zarejestrowana do stosowania w analizowanym wskazaniu (CAPS) przez Europejską Agencję ds. Leków (EMA). Brak jest również źródeł danych o zasobach zużywanych przez pacjentów z analizowanej populacji. Z tego powodu w ramach analizy uwzględniono wyniki badania kwestionariuszowego przeprowadzonego z udziałem jednego eksperta klinicznego. Uwzględnienie tylko jednego eksperta spowodowane jest faktem, że w Polsce największa liczba pacjentów z chorobami zapalnymi takimi jak CAPS jest obecnie pod opieką Instytutu "Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka" w Warszawie (miejsce pracy eksperta klinicznego uczestniczącego w badaniu).</p>

<p>Str. 77</p> <p>Innymi kluczowymi parametrami modelu jest liczba zużytych ampulek na podanie.</p>	<p>Zużycie 1 ampułki na dobę jest zgodne z praktyką kliniczną (opinia eksperta) oraz zostało również uwzględnione w analizie przedłożonej do PBAC. Z uwagi na niepewność parametru został on uwzględniony w analizie wrażliwości w zakresie do 3 ampulek (wartość nieobserwowana w praktyce klinicznej, jednak uwzględniona jako wariant maksymalny).</p> <p>Analitycy Agencji wykonali własne obliczenia zakładając średnie zużycie na poziomie 2 ampulek. Należy jednak zaznaczyć, że powyższe założenie uwzględnia podawanie 2 ampulek u wszystkich pacjentów leczonych, co nie jest zgodne z praktyką kliniczną i nie jest potwierdzone przez wyniki badań klinicznych. W badaniu 03-AR-0298 średnia dawka wyniosła 3,1 mg/kg przy średniej masie ciała 27,1 kg, co daje średnie zużycie na podanie równe 84,0 mg, czyli 1 ampułkę. W badaniu [Lepore 2010] średnia dawka na pacjenta wyniosła 1,79 mg/kg. Uwzględniając powyższą dawkę oraz masę ciała dla każdego pacjenta (wyznaczoną w oparciu o inne źródła opisane w AE) obliczono średnie ważone zużycie, które wyniosło 1,31 ampulko-strzykawkę na podanie (76,9% pacjentów przyjmowało 1 ampulko-strzykawkę na podanie, 15,4% - 2 oraz 7,7% - 3).</p>
<p>Str. 78</p> <p>W analizie pominięto efekty zdrowotne, ale warto zwrócić uwagę, że anakinra wymaga codziennego podawania we wstrzyknięciu podskórnym, podczas gdy kanakinumab podawany jest raz na 8 tygodni, co w przypadku wstrzyknięć podskórnych może mieć znaczenie dla jakości życia pacjenta, a także compliance.</p>	<p>Nie odnaleziono dowodów potwierdzających wskazany wpływ i tym samym nie było możliwe jego uwzględnienie w analizie. Co więcej, zgodnie z opinią eksperta klinicznego, codzienne podawanie leku umożliwi lepszą kontrolę nad leczeniem. W przypadku wystąpienia działań niepożądanych lub zaobserwowania niezadawalającej skuteczności leku możliwa jest natychmiastowa modyfikacja dawki poprzez jej obniżenie lub podwyższenie.</p>
<p>Str. 86</p> <p>W sytuacji, w której kanakinumab byłby sprowadzony na indywidualny wniosek pacjenta, to w zależności od tego czy zostałaby wydana zgoda na refundację lub nie, pacjent zapłaciłby albo ryczałt (3,20 PLN) albo pełną cenę leku.</p>	<p>Z uwagi na brak danych odnośnie aktualnej ceny kanakinumabu przyjęto założenia na podstawie opracowania AOTMiT dla Kineret (Raport nr: AOTMiT-OT-434-26/2015) – założono cenę leku na poziomie 62 000 zł netto oraz przyjęto, że koszt kanakinumabu będzie w całości ponoszony przez płatnika publicznego na poziomie ceny zbytu netto powiększonej tylko o podatek VAT. Powyższy sposób finansowania kanakinumabu jest wariantem teoretycznym, przyjętym w celu przeprowadzenia niezbędnych obliczeń w ramach AE. W chwili obecnej lek nie jest bowiem stosowany w Polsce. Należy również zaznaczyć, że niezależnie od sposobu finansowania (współpłacenie pacjenta za ww. lek na poziomie ryczałtu lub pełna odpłatność za lek) wyniki analizy z perspektywy wspólnej (płatnika publicznego i pacjenta/jego opiekuna) będą takie same.</p>
<p>Str. 88</p> <p>Ograniczenie analizy stanowi fakt uwzględnienia składu BSC na podstawie opinii tylko jednego eksperta. Uwzględnienie w ramach BSC podawania tylko 2 leków (prednizonu i ibuprofenu), biorąc pod uwagę, że w głównym badaniu anakinry (Goldbach-Mansky 2006) pacjenci przyjmowali oprócz doustnych GKS i NLPZ także DMARD (metotreksat, etanercept, talidomid, chlorochina) wydaje się błędne. Ekspert</p>	<p>Pod opieką eksperta klinicznego, który brał udział w badaniu kwestionariuszowym, pozostaje większość pacjentów z analizowanym wskazaniem leczonych w Polsce (największa liczba pacjentów z chorobami autozapalnymi, w tym CAPS jest obecnie pod opieką Instytutu "Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka" w Warszawie - miejsce pracy eksperta klinicznego uczestniczącego w badaniu). W związku z powyższym uznano, że wskazane przez eksperta leki stanowią standard terapeutyczny w Polsce. Ekspert wskazał, że metotreksat, ani</p>

<p>kliniczny stwierdza jednak, że prednizon i ibuprofen stanowią w Polsce standard leczenia w ocenianych wskazaniach. Założenie to testowano jednak w ramach analizy wrażliwości.</p>	<p>żadne inne leki z grupy DMARD, nie są stosowane u pacjentów z CAPS w Polsce.</p> <p>W ramach analizy wrażliwości (AE) uwzględniono teoretyczne zużycie leków w ramach BSC określone na podstawie analizy złożonej do PBAC, uwzględniające podanie metotreksatu w miejsce ibuprofenu. Powyższe zużycie leków nie zostało jednak uwzględnione w ramach BIA, ponieważ celem tej analizy jest pokazanie rzeczywistych przepływów pieniężnych w Polsce, gdzie metotreksat nie jest stosowany u pacjentów z analizowanej populacji.</p>
---	--

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnoszą się wniesione uwagi; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

3. Uwagi do analiz wnioskodawcy⁶

a. Uwagi do analizy klinicznej

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
-	-
-	-

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

b. Uwagi do analizy ekonomicznej

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
-	-
-	-

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

c. Uwagi do analizy wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

⁶ analizy, o których mowa w art. 25 pkt 14) lit. c oraz art. 26 pkt 2) lit. h oraz i ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.)

-	-
-	-

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

d. Uwagi do analizy racjonalizacyjnej

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
-	-
-	-

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

10)