



**ANAKINRA (KINERET®) STOSOWANA W LECZENIU
CHOROBY STILLA U DOROSŁYCH, MŁODZIEŻY, DZIECI
I NIEMOWLĄT W WIEKU 8 MIESIĘCY I STARSZYCH
O MASIE CIAŁA CO NAJMNIEJ 10 KG**

UZUPEŁNIENIE

Kraków, sierpień-wrzesień 2021

Odpowiedzi na uwagi do Analizy Klinicznej, Analizy Ekonomicznej oraz Analizy Wpływu na Budżet Płatnika w zakresie niespełnienia minimalnych wymagań stawianym raportom oceny technologii medycznych w Polsce (sygnatura pisma OT.4231.35.2021.JM.2) dla wniosku o objęcie refundacją dla produktu leczniczego Kineret (anakinra), roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/0,67 ml, 7 amp.-strzyk. 0,67 ml z podziałką, EAN: 07350031442090, w ramach programu lekowego „Leczenie aktywnej postaci reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (ICD-10 M 05, M06, M08)”.

Uwagi AOTMiT:

1) Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych. Na dzień składania wniosku dostępne były dane kosztowe z komunikatu DGL za okres I-XII.2020 r. z dnia 02.03.2021 r.

Odpowiedź:

W momencie przygotowania analiz ww. komunikat nie był dostępny. Dane kosztowe w przedkładanych z niniejszym pismem analiz zostały zaktualizowane z datą odcięcia na 9 września 2021 roku. Na etapie Analizy ekonomicznej i Analizy wpływu na system ochrony zdrowia uwzględniono:

- obwieszczenie Ministra Zdrowia obowiązujące od 1 września 2021 roku;
- dane z uchwały Rady NFZ i dane z komunikatów DGL NFZ za 2020 rok w celu oszacowania średniego kosztu tocilizumabu, odsetka wykorzystania postaci podskórnych tocilizumabu oraz kształtu rynku leków refundowanych.

2) Analiza kliniczna nie zawiera opisu technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania (§ 4 ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia). W analizie klinicznej nie uwzględniono wszystkich komparatorów, które mogą być stosowane we wnioskowanych podgrupach pacjentów.

Odpowiedź:

W zaktualizowanej wersji Analizy Klinicznej uzupełniono informacje dotyczące sposobu refundacji technologii opcjonalnej (rozdział 3).

Treść powyższej uwagi w zakresie doboru komparatorów w rozpatrywanym wskazaniu pokrywa się z treścią uwagi nr 5., stąd szczegółową odpowiedź na zamieszczono przy uwadze nr 5.

3) Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera wskazania opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria, o których mowa w § 4. ust. 1 pkt 4 lit. a i b Rozporządzenia (§ 4 ust. 1 pkt 5 Rozporządzenia). W analizie klinicznej wnioskodawcy nie uwzględniono publikacji

pełnotekstowej (opublikowanej przed datą złożenia wniosku): *Giacomelli, R. 2021. The treatment of adult-onset Still's disease with anakinra, a recombinant human IL-1 receptor antagonist: A systematic review of the literature. Clinical and Experimental Rheumatology, 39(1): 187-195. [https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32452353/].*

Odpowiedź:

Wskazany przez Agencję przegląd systematyczny Giacomelli i wsp. 2021 nie został uwzględniony w pierwotnej wersji Analizy Klinicznej (AK), ponieważ został opublikowany pomiędzy datą ostatniego przeszukania medycznych baz danych w ramach AK a datą złożenia wniosku.

W zaktualizowanej wersji AK uwzględniono i opisano ww. przegląd systematyczny (pod nr. ref. 95) w rozdz. 8 (podsumowanie) i rozdz. 14.7 (szczegółowa analiza wyników i wniosków).

4) *Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie spełnia zgodności kryterium selekcji w zakresie charakterystyki populacji, w której prowadzone były badania z populacją docelową wskazaną we wniosku (§ 4 ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia). W analizie klinicznej pominięto podgrupę pacjentów z uogólnionym RZS (choroba Still'a u dorosłych) z czynnikami złej prognozy zgodnie z obowiązującymi rekomendacjami EULAR, po niepowodzeniu terapii metotreksatem (p.o. lub s.c. przez ≥ 3 miesiące) oraz także po niepowodzeniu terapii glikokortykosteroidami. Tym samym pacjentów tych nie uwzględniono w analizie ekonomicznej i analizie wpływu na budżet, przez co nie są spełnione w całości wymagania § 5 i § 6 Rozporządzenia.*

Odpowiedź:

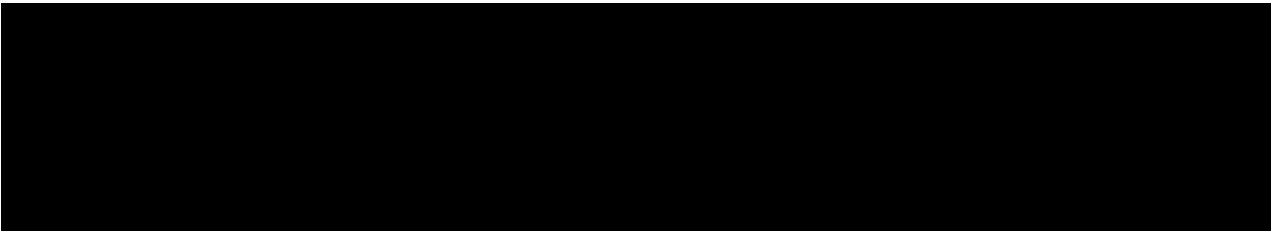
Uwaga Agencji odnosi się do wytłuszczonego poniżej fragmentu uzgodnionego programu lekowego, którego dokładne brzmienie jest następujące:

„Do terapii inhibitorem TNF alfa albo tocilizumabem albo tofacytynibem albo baricytynibem kwalifikuje się pacjentów z rozpoznaniem RZS oraz do terapii anakinrą kwalifikuje się wyłącznie pacjentów z rozpoznaniem postaci uogólnionej RZS (choroba Still'a u dorosłych; AOSD), u których nastąpiło niepowodzenie terapii co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi, takimi jak metotreksat, leflunomid, sulfasalazyna oraz leki antymalaryczne, zgodnie z obowiązującymi zaleceniami EULAR, z których każdy zastosowany był przez co najmniej 3 miesiące w monoterapii lub terapii łączonej (w tym po niepowodzeniu terapii metotreksatem w postaci doustnej lub podskórnej) **lub po niepowodzeniu terapii metotreksatem w postaci doustnej lub podskórnej, która była zastosowana przez co najmniej 3 miesiące u pacjentów z występowaniem czynników złej prognozy zgodnie z obowiązującymi rekomendacjami EULAR** oraz u pacjentów z chorobą Still'a u dorosłych (AOSD) także po niepowodzeniu terapii glikokortykosteroidami (GKS)”.

Wskazanej przez Agencję subpopulacji pacjentów nie uwzględniono w analizach, ponieważ przytoczony w uwadze zapis odnosi się/znajduje zastosowanie jedynie w przypadku

pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS). Przytoczone w treści programu lekowego wytyczne EULAR [1], [2] odnoszą się do pacjentów z RZS, u których wystąpiły czynniki złej prognozy; w przypadku pacjentów z AOSD, czynniki takie nie zostały zdefiniowane w ww. rekomendacjach, zatem nie są stosowane w praktyce.

Podobnie w wytycznych ACR [3] odnoszących się, między innymi do leczenia uMIZS (czyli choroby Still'a o początku w wieku dziecięcym) zaznaczono, że czynniki złego rokowania odnoszące się do pacjentów z MIZS, mają niejasne znaczenie w przypadku pacjentów z uMIZS.

- 
- [1] Smolen JS, Landewé R, Bijlsma WJ i wsp. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis* 2020;79:685–699. <https://ard.bmj.com/content/annrheumdis/79/6/685.full.pdf>
- [2] Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J i wsp. *EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update.* *Ann Rheum Dis* 2017;76:960–977. <https://ard.bmj.com/content/annrheumdis/76/6/960.full.pdf>
- [3] Ringold S, Weiss PF, Beukelman T i wsp. 2013 update of the 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: recommendations for the medical therapy of children with systemic juvenile idiopathic arthritis and tuberculosis screening among children receiving biologic medications. *Arthritis Rheum.* 2013 Oct;65(10):2499-2512. <https://www.rheumatology.org/Portals/0/Files/2013%20Update%20of%20the%202011%20ACR%20Recommendations%20for%20the%20Treatment%20of%20Juvenile%20Idiopathic%20Arthritis.pdf>

5) *Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera porównania z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych – z innymi technologiami opcjonalnymi (§ 4 ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia).*

Dla prawidłowości przeprowadzanego procesu HTA, kluczowe jest uwzględnienie możliwie najszerszego spektrum technologii opcjonalnych, możliwych do zastosowania w danym stanie klinicznym, niezależnie od tego czy są finansowane ze środków publicznych, czy też są dostępne i stanowią praktykę kliniczną, ale świadczenia refundowane ich nie obejmują. Ustawa refundacyjna wskazuje, że ocenianą technologię należy porównać z innymi możliwymi do zastosowania w danym stanie klinicznym procedurami medycznymi we wnioskowanym wskazaniu, w tym, o ile występują, finansowanymi ze środków publicznych. Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych precyzuje, że technologią opcjonalną jest procedura medyczna możliwa do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępna na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku. Tym samym nie są spełnione wymagania dla całości § 5, w tym ust. 6 pkt 2-3 i § 6 Rozporządzenia.

Odpowiedź:

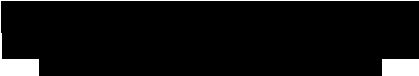
W ramach wnioskowanego wskazania rozpatrywanych jest kilka subpopulacji pacjentów z chorobą Stilla, tj. z AOSD lub uMIZS, w tym z rozgraniczeniem w zależności od stosowanych wcześniej terapii. Agencja w swojej uwadze nie sprecyzowała czy zastrzeżenia co do wyboru komparatorów odnoszą się do części czy wszystkich subpopulacji pacjentów z chorobą Stilla, jak również nie przedstawiła własnych sugestii dotyczących komparatorów, które powinny zostać uwzględnione w analizach, co znacznie utrudnia precyzyjne odniesienie się do treści uwagi. W związku z brakiem sprecyzowania zastrzeżeń dotyczących doboru komparatorów, w poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe uzasadnienie doboru komparatorów we wszystkich rozpatrywanych subpopulacjach pacjentów z chorobą Stilla.

Tabela 1. Uzasadnienie wyboru komparatorów w poszczególnych subpopulacjach pacjentów z chorobą Stilla, rozpatrywanych w ramach wniosku.

Subpopulacja	Wszystkie możliwe opcja terapeutyczne wymieniane w wytycznych niezależnie od statusu refundacji w Polsce [1], [2]	Leki wykluczone z grona komparatorów dla wszystkich subpopulacji	Uzasadnienie wyboru komparatora
<p><u>Subpopulacja pacjentów z AOSD, którzy rozpoczynają leczenie w ramach programu lekowego B.33 tj.</u></p> <p>Pacjenci z rozpoznaniem postaci uogólnionej RZS (choroba Stilla u dorosłych; AOSD), u których nastąpiło niepowodzenie terapii co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi, takimi jak metotreksat, leflunomid, sulfasalazyna oraz leki antymalaryczne, zgodnie z obowiązującymi zaleceniami EULAR, z których każdy zastosowany był przez co najmniej 3 miesiące w monoterapii lub terapii łączonej (w tym po niepowodzeniu terapii metotreksatem w postaci doustnej lub podskórnej). W przypadku pacjentów z chorobą Stilla u dorosłych (AOSD) wymagane jest także niepowodzenie terapii glikokortykosteroidami (GKS).</p>	<p>Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)</p> <p>Glikokortykosteroidy (GKS)</p> <p>Leki modyfikujące przebieg choroby reumatycznej (DMARDs/ leki immunosupresyjne</p> <p>Leki biologiczne: anakinra, tocilizumab, kanakinumab, etanercept, adalimumab, abatacept, infliksymab, certolizumab, rytuksymab</p> <p>Inne leki: barycetynib, tofacytynib, sole złota, immunoglobuliny</p> <p>Interwencje nielekowe: przeszczep komórek macierzystych</p>	<p>Z grona komparatorów dla anakinry wykluczono:</p> <p>- <u>NLPZ</u> – leki te stosowane są na początkowych etapach leczenia choroby Stilla, mogą być stosowane równolegle z analizowaną interwencją jako leki przeciwbólowe i przeciwzapalne (leki te nie zastępują wnioskowanej interwencji)</p> <p>- <u>glikokortykosteroidy doustne/podskórne</u>: we wszystkich wnioskowanych populacjach pacjentów z chorobą Stilla wymagane jest niepowodzenie wcześniejszej terapii GKS, ponadto GKS mogą być stosowane równolegle z analizowaną interwencją (leki te nie zastępują wnioskowanej interwencji).</p> <p>- <u>glikokortykosteroidy dostawowe</u> – jest to terapia stosowana doraźnie, lokalnie, teoretycznie możliwa do zastosowania wraz z wnioskowaną interwencją (leki te nie zastępują wnioskowanej interwencji) [12], [14], [15]; ponadto, jest to metoda terapeutyczna stosowana głównie w postaci skąpostawowej (ang. <i>oligoarthritis</i>), przede wszystkim w przypadku zajęcia pojedynczego stawu, nie zaś systemowej MIZS; w leczeniu choroby wielostawowej, dostawowe GKS podawane są jako terapia pomostowa, stosowana podczas oczekiwania na odpowiedź na leczenie DMARDs, jak również w ramach redukcji deformacji stawów i łagodzenia bólu [13], [15].</p> <p>- <u>DMARDs/leki immunosupresyjne</u> - w większości wnioskowanych populacji pacjentów z chorobą Stilla (za wyjątkiem subpopulacji pacjentów z uMIZS po niepowodzeniu jedynie GKS) wymagane jest niepowodzenie wcześniejszej terapii DMARDs/lekami immunosupresyjnymi, ponadto DMARDs (głównie metotreksat) mogą być stosowane równolegle z analizowaną interwencją (leki te nie zastępują wnioskowanej interwencji) [16], [17].</p>	<p>Aktualnie, w programie lekowym B.33 z uwagi na ogólne zapisy odnoszące się zarówno do różnych postaci RZS, w tym do AOSD, możliwe jest zastosowanie inhibitorów TNF-alfa (etanerceptu, certolizumabu, adalimumabu) lub barycetynibu, tofacytynibu, tocilizumabu, rytuksymabu.</p> <p>Fakt, że powyższe leki refundowane są w ramach programu lekowego B.33 nie jest jednakże jednoznaczny z faktem, że w przypadku pacjentów z AOSD będą one stosowane w tej samej linii leczenia co anakinra.</p> <p>Spośród powyższych substancji czynnych za najodpowiedniejszy komparator dla anakinry wybrano tocilizumab z uwagi na:</p> <p>- <u>mechanizm działania</u> - związany z wpływem na interleukiny: w patogenezie choroby Stilla, w tym uMIZS, dochodzi do nadmiernej aktywacji genów wrodzonej odporności związanych z IL-6 oraz receptorami Toll-podobnymi IL-1R. Aktywacja i zwiększona sekrecja cytokin prozapalnych (np. IL-18 i IL-1β) obecna jest także w AOSD, gdzie zwiększające się poziomy IL-1β, TNFα, IL-8 i IL-6 dodatkowo autokrynowo potęgują własną sekrecję, poprzez działanie na receptor IL-1. Tocilizumab jako jedyny lek biologiczny refundowany w programie B.33 należy do inhibitorów interleukiny (IL-6), podobnie jak anakinra (inhibitor IL-1), co ma szczególne znaczenie w patogenezie choroby Stilla [1].</p> <p>- <u>wytyczne praktyki klinicznej</u>: wytyczne zalecają również stosowanie inhibitorów TNF-alfa w chorobie Stilla, jednakże preferowaną opcją na wczesnych liniach leczenia są inhibitory interleukin. Dodatkowo, inhibitory interleukin (tj.</p>

Subpopulacja	Wszystkie możliwe opcje terapeutyczne wymieniane w wytycznych niezależnie od statusu refundacji w Polsce [1], [2]	Leki wykluczone z grona komparatorów dla wszystkich subpopulacji	Uzasadnienie wyboru komparatora
		<p>- <u>kanakinumab oraz abatacept</u> – oba leki nie są aktualnie refundowane w Polsce w leczeniu choroby Stilla, z uwagi na wysoki koszt najprawdopodobniej wykorzystanie jest marginalne; ponadto abatacept nie jest aktualnie zarejestrowany UE w leczeniu choroby Stilla (uMIZS lub AOSD), a jedynie wielostawowego MIZS [2], [3].</p> <p>- <u>sole złota</u> – niefinansowane ze środków publicznych w Polsce, a ponadto wycofane z obrotu</p> <p>- <u>immunoglobuliny</u> – niefinansowane w Polsce we wnioskowanym wskazaniu, wymieniane przez nieliczne wytyczne</p> <p>- <u>przeszczep komórek macierzystych</u> – jest procedura wysoce kosztowna i czasochłonna oraz wymagająca ścisłych, skomplikowanych regulacji prawnych i nadzoru; wnioskować zatem można, iż nie jest to procedura często stosowana w praktyce klinicznej w Polsce; niską częstość zastosowania przeszczepów wśród chorych z uMIZS i AOSD uzasadniać, a tym samym potwierdzać, może także fakt, iż schorzenia autoimmunizacyjne wiążą się z istotnie wyższym ryzykiem powikłań po przeprowadzeniu tej procedury, w porównaniu do np. białaczek lub chłoniaków, co wynika, przede wszystkim, większej złożoności chorób autoimmunologicznych, a także ich oddziaływania na wiele narządów i układów jednocześnie; jest to więc bardzo istotny aspekt, mający szczególne znaczenie w przypadku uMIZS i AOSD, ze względu na ich układowy przebieg; należy także podkreślić, iż ilość komórek macierzystych w tkankach, które mogą stanowić ich źródło maleje wraz z wiekiem, dlatego też, biorąc pod uwagę przewlekły charakter uMIZS i AOSD, może to nie być opcja terapeutyczna właściwa dla całości analizowanej subpopulacji; ponadto MSCs podawane są bezpośrednio do zajętego procesem zapalnym stawu, ich działanie jest więc miejscowe, nie zaś, jak w przypadku anakinry – ogólnoustrojowe; co więcej w</p>	<p>anakinra i tocilizumab) rekomendowane są przez wytyczne kliniczne wobec pacjentów z wysoką aktywnością choroby, występującą pomimo wcześniejszego stosowania leczenia standardowego. Są to rekomendacje leczenia uMIZS, jednak ze względu na fakt, iż choroba ta uznawana jest za postać młodzieńczą choroby Stilla zostały one wzięte pod uwagę w procesie wyboru komparatora w populacji chorych z AOSD. Anakinra i tocilizumab wymieniane są także jako opcje preferowane do zastosowania w leczeniu chorych z AOSD zgodnie z informacjami podanymi w przeglądzie literatury opartym o zasady EBM [1]. Terapia inhibitorami czynnika martwicy nowotworu (TNF-α) w AOSD wykazała niespójne i często niesatysfakcjonujące wyniki [4]. Ponadto inhibitory TNF-alfa nie stanowią leczenia pierwszego wyboru w układowym AOSD; ich stosowanie jest ograniczone do przypadków przewlekłej choroby z dominującymi objawami stawowymi [5]; większość pacjentów uzyskuje jedynie częściową odpowiedź zamiast remisji dzięki blokerom czynnika martwicy nowotworu-a [6].</p> <p>- zarejestrowane wskazania: należy podkreślić, że inhibitory TNF jak również tofacitinib, barycytinib, rytuksymab refundowane w ramach programu lekowego B.33 nie są zarejestrowane w leczeniu dorosłych pacjentów z chorobą Stilla, jak również wobec chorych z układową postacią MIZS. Jedynie tocilizumab wskazany jest w leczeniu czynnej postaci układowej młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (uMIZS) u pacjentów w wieku co najmniej 2 lat, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na NLPZ i GKS [1]</p>

Subpopulacja	Wszystkie możliwe opcja terapeutyczne wymieniane w wytycznych niezależnie od statusu refundacji w Polsce [1], [2]	Leki wykluczone z grona komparatorów dla wszystkich subpopulacji	Uzasadnienie wyboru komparatora
		<p>polskich wytycznych z 2016 roku [7], [8] opcja przeszczepu komórek macierzystych jest wskazana w sytuacji braku skuteczności skojarzonego leczenia oraz zagrożenia życia – a więc w niezwykle wąskiej populacji pacjentów, ponadto pacjenci w stanie zagrożenia życia nie stanowią rozpatrywanej populacji; dodatkowo przeszczepu komórek macierzystych nie uznano za odpowiedni komparator w dokumencie dotyczącym refundacji anakinry w ramach Ratunkowego dostępu do technologii lekowych [1]</p>	<p>[REDACTED]</p> <p>- komparatory wybrane w raportach innych światowych agencji HTA: NICE zaakceptowało tocilizumabu jako komparator dla anakinry w subpopulacji chorych po niepowodzeniu DMARDs [9]</p> <p>- opinie Eksperta ankietowanego przez AOTMiT na potrzeby zasadności finansowania anakinry w ramach RDTL w uMIZS [10]- w dotychczasowej praktyce klinicznej w Polsce relatywnie najwyższą skutecznością w leczeniu uMIZS cechuje się tocilizumab; ponadto, ekspert podkreślił, iż w odróżnieniu od innych postaci MIZS, w patogenezie uMIZS dominuje komponent autozapalny (dominującą rolę w patogenezie choroby odgrywają cytokiny prozapalne, głównie interleukina 1 (IL-1) i IL-6), co tłumaczy wysoką skuteczność leków neutralizujących IL-1 i IL-6 w uMIZS</p>
<p><u>Subpopulacja pacjentów z AOSD, u których wystąpiło niepowodzenie leczenia niemal wszystkimi lekami refundowanymi w ramach programu B.33 tj.</u></p> <p>Pacjenci z chorobą Still'a u dorosłych (AOSD) z czynnymi objawami układowymi, poddani leczeniu co najmniej:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) dwoma inhibitorami TNF alfa oraz rytuksymabem oraz tofacytynibem oraz baricytynibem zastosowanymi zgodnie z kryteriami programu, u których: <ul style="list-style-type: none"> - wystąpiła ciężka reakcja uczuleniowa na substancję czynną lub pomocniczą lub - wystąpiły ciężkie działania niepożądane uniemożliwiające kontynuowanie terapii, 			<p>Aktualnie, w tej subpopulacji pacjentów w programie lekowym B.33 jedyną możliwą opcją pozostaje tocilizumab.</p> <p>Jednakże biorąc pod uwagę, że lek ten w przypadku AOSD jest stosowany na wcześniejszych etapach leczenia, w rozpatrywanej subpopulacji pacjentów nie pozostaje żadna inna opcja terapeutyczna.</p> <p>Według schematu NICE po dwóch liniach leczenia biologicznego (po NLPZ, GKS i DMARDs) choroba uznawana jest za „<i>unresolved</i>” [9].</p> <p>W związku z tym, że inne leki biologiczne tj., kanakinumab czy abatacept nie są w Polsce</p>

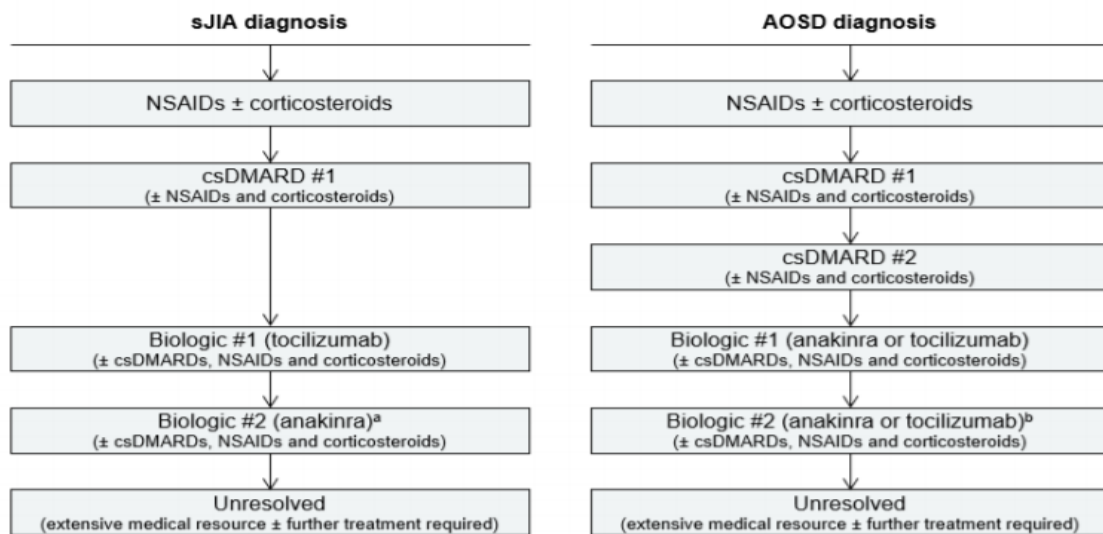
Subpopulacja	Wszystkie możliwe opcja terapeutyczne wymieniane w wytycznych niezależnie od statusu refundacji w Polsce [1], [2]	Leki wykluczone z grona komparatorów dla wszystkich subpopulacji	Uzasadnienie wyboru komparatora
<p>które nie ustępują mimo dostosowywania dawki leku zgodnie z ChPL lub - stwierdzono brak albo utratę odpowiedzi na zastosowane leczenie, lub u których zastosowanie w/w leków w programie jest przeciwwskazane.</p>			<p>refundowane, ich stosowane jest ograniczone najprawdopodobniej do uczestnictwa w badaniach klinicznych i nie stanowi standardowego postępowania.</p> 
<p><u>Subpopulacja pacjentów z uMIZS, od 8 miesiąca życia do 2 roku życia tj.</u></p> <p>Pacjenci z MIZS o początku uogólnionym (rozpoznanie na podstawie kryteriów ILAR z 1997 r.) z dominującymi objawami układowymi, u których mimo stosowania przez co najmniej 2 tygodnie pełnych dawek glikokortykosteroidów (GKS) (doustnie 1-2 mg/kg m.c./dobę, maksymalnie 60 mg/dobę lub metyloprednizolonu 10-30 mg/kg m.c./wlew przez 3 dni i ewentualnie powtarzane przez kolejne tygodnie) utrzymuje się lub wystąpiła ponownie gorączka i utrzymują się układowe objawy wysokiej aktywności choroby, rozumianej jako wartość 5 lub więcej w 10-punktowej skali, wg oceny lekarza</p> <p>albo</p> <p>z MIZS o początku uogólnionym (rozpoznanie na podstawie kryteriów ILAR z 1997 r.) z zajęciem co najmniej 5 stawów lub z zajęciem co najmniej 2 stawów i towarzyszącą gorączką powyżej 38°C, u których aktywna choroba utrzymuje się przez co najmniej 3 miesiące i niewystarczająco odpowiada na leczenie GKS w dawce nie niższej niż 0,5 mg/kg m.c./dobę oraz metotreksatem w obowiązującej dawce</p>			<p>W tej subpopulacji pacjentów nie jest refundowany żaden lek w ramach programu lekowego B.33.</p> <p>Tocilizumab refundowany jest w populacji chorych w wieku co najmniej 2 lat; podczas gdy anakinrę można stosować już od 8 miesiąca życia (w przypadku niemowląt o masie ciała wynoszącej co najmniej 10 kg). Biorąc pod uwagę wytyczne praktyki klinicznej oraz charakterystyki produktów leczniczych dla poszczególnych DMARDs (metotreksatu, sulfasalazyny, leflunomidu itp.), są one przeciwwskazane do stosowania u dzieci poniżej 2 lub 3 roku życia stąd nie mogą stanowić komparatora w analizowanym wskazaniu [1]. Należy także zwrócić uwagę, iż brak opcji terapeutycznych stosowanych w Polsce w analizowanym wskazaniu, w subpopulacji pacjentów od 8 miesiąca do 2 roku życia podkreślony został także w dokumencie wydanym w roku 2019 przez AOTMiT [10].</p> <p>Pacjenci tacy dopiero po osiągnięciu odpowiedniego wieku kwalifikują się do terapii tocilizumabem w ramach programu lekowego B.33.</p> <p>Również z informacji przedstawionych w dokumentach NHS/NICE wynika, że anakinra jest jedyną terapią biologiczną dostępną do leczenia choroby Still'a u dzieci w wieku od 8 miesięcy do 2 lat [9], [11].</p>

Subpopulacja	Wszystkie możliwe opcje terapeutyczne wymieniane w wytycznych niezależnie od statusu refundacji w Polsce [1], [2]	Leki wykluczone z grona komparatorów dla wszystkich subpopulacji	Uzasadnienie wyboru komparatora
<p><u>Subpopulacja pacjentów z uMIZS, od 2 roku życia, rozpoczynająca leczenie w ramach programu lekowego B.33 tj.</u></p> <p>Pacjenci z MIZS o początku uogólnionym (rozpoznanie na podstawie kryteriów ILAR z 1997 r.) z dominującymi objawami układowymi, u których mimo stosowania przez co najmniej 2 tygodnie pełnych dawek glikokortykosteroidów (GKS) (doustnie 1-2 mg/kg m.c./dobę, maksymalnie 60 mg/dobę lub metyloprednizolonu 10-30 mg/kg m.c./wlew przez 3 dni i ewentualnie powtarzane przez kolejne tygodnie) utrzymuje się lub wystąpiła ponownie gorączka i utrzymują się układowe objawy wysokiej aktywności choroby, rozumianej jako wartość 5 lub więcej w 10-punktowej skali, wg oceny lekarza</p> <p>albo</p> <p>z MIZS o początku uogólnionym (rozpoznanie na podstawie kryteriów ILAR z 1997 r.) z zajęciem co najmniej 5 stawów lub z zajęciem co najmniej 2 stawów i towarzyszącą gorączką powyżej 38°C, u których aktywna choroba utrzymuje się przez co najmniej 3 miesiące i niewystarczająco odpowiada na leczenie GKS w dawce nie niższej niż 0,5 mg/kg m.c./dobę oraz metotreksatem w obowiązującej dawce</p>			<p>W związku z brakiem alternatywnej opcji terapeutycznej dla anakinry w populacji pacjentów w wieku od 8 miesięcy do 2 lat, najodpowiedniejszy komparator dla anakinry w tym wskazaniu w opinii ankietowanego eksperta [18] stanowiłoby placebo.</p> <p>W części dotyczącej MIZS, do leczenia tocilizumabem w ramach programu lekowego B.33 kwalifikują się pacjenci od 2. roku życia z:</p> <ul style="list-style-type: none"> - MIZS o początku uogólnionym z dominującymi objawami układowymi, u których mimo stosowania przez co najmniej 2 tygodnie pełnych dawek glikokortykosteroidów (GKS) (doustnie 1-2 mg/kg m.c./dobę, maksymalnie 60 mg/dobę lub metyloprednizolonu 10-30 mg/kg m.c./wlew przez 3 dni i ewentualnie powtarzane przez kolejne tygodnie) utrzymuje się lub wystąpiła ponownie gorączka i utrzymują się układowe objawy wysokiej aktywności choroby, rozumianej jako wartość 5 lub więcej w 10-punktowej skali, wg oceny lekarza albo - MIZS o początku uogólnionym z zajęciem co najmniej 5 stawów lub z zajęciem co najmniej 2 stawów i towarzyszącą gorączką powyżej 38°C, u których aktywna choroba utrzymuje się przez co najmniej 3 miesiące i niewystarczająco odpowiada na leczenie GKS w dawce nie niższej niż 0,5 mg/kg m.c./dobę oraz metotreksatem w obowiązującej dawce (ewentualnie w postaci podskórnej), podawanym przez co najmniej 3 miesiące albo, w przypadku nietolerancji metotreksatu, innym lekiem modyfikującym przebieg choroby/ lekiem immunosupresyjnym, podawanym w obowiązującej dawce przez co najmniej 3 miesiące. <p>Refundowane wskazanie dla tocilizumabu pokrywa się w wysokim stopniu ze wskazaniem wnioskowanym dla anakinry;</p>

Subpopulacja	Wszystkie możliwe opcje terapeutyczne wymieniane w wytycznych niezależnie od statusu refundacji w Polsce [1], [2]	Leki wykluczone z grona komparatorów dla wszystkich subpopulacji	Uzasadnienie wyboru komparatora
			<p>stąd lek ten będzie stanowił komparator dla analizowanej interwencji zarówno w grupie chorych z uMIZS po niepowodzeniu GSK jak i w grupie chorych po niepowodzeniu zarówno GSK jak i DMARDs [1].</p> <p>[REDACTED]</p>
<p><u>Subpopulacja pacjentów z uMIZS, u których wystąpiło niepowodzenie leczenia lekami refundowanymi w ramach programu B.33 tj.</u></p> <p>Pacjenci z MIZS o początku uogólnionym, poddani leczeniu co najmniej:</p> <ul style="list-style-type: none"> - dwoma inhibitorami TNF alfa oraz tocilizumabem lub - tocilizumabem, u których zastosowanie pozostałych leków w programie jest przeciwwskazane, ponieważ: a) wystąpiła ciężka reakcja uczuleniowa na substancję czynną lub pomocniczą leku lub b) wystąpiły ciężkie działania niepożądane uniemożliwiające kontynuowanie terapii, które nie ustępują mimo dostosowywania dawki leku zgodnie z ChPL lub c) stwierdzono brak albo utratę odpowiedzi na zastosowane leczenie. 			<p>Pacjenci z tej subpopulacji wykorzystali wszystkie możliwości leczenia, refundowane w ramach programu lekowego b.33.</p> <p>Według schematu NICE, po dwóch liniach leczenia biologicznego (po NLPZ, GKS i DMARDs) choroba uznawana jest za „<i>unresolved</i>” [9].</p> <p>W związku z tym, że inne leki biologiczne tj., kanakinumab czy abatacept nie są w Polsce refundowane, ich stosowanie jest ograniczone najprawdopodobniej do uczestnictwa w badaniach klinicznych i nie stanowi standardowego postępowania.</p> <p>[REDACTED]</p>

Schemat leczenia choroby Still'a wg NICE [9].

Figure 1. Current clinical pathway: sJIA and AOSD




Key: AOSD, adult-onset Still's disease; csDMARDs, conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs; NSAIDs, non-steroidal anti-inflammatory drugs; sJIA, systemic juvenile idiopathic arthritis.

Notes: ^a Anakinra is recommended for sJIA that does not respond to tocilizumab and for patients with MAS-associated symptoms; ^b Anakinra or tocilizumab in refractory polyarticular or systemic AOSD

Source: NICE TA238⁷⁷; NHS England²⁴

- [1] APD dla Kineret opracowane przez Centrum HTA.
- [2] Wykaz leków refundowanych aktualny na 1 lipca 2021 roku.
- [3] https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/orencia-epar-product-information_pl.pdf
- [4] Junge, G., Mason, J., & Feist, E. (2017, October). Adult onset Still's disease—the evidence that anti-interleukin-1 treatment is effective and well-tolerated (a comprehensive literature review). In *Seminars in arthritis and rheumatism* (Vol. 47, No. 2, pp. 295-302). WB Saunders.
- [5] Cavalli, G., Farina, N., Campochiaro, C., Baldissera, E., & Dagna, L. (2020). Current treatment options and safety considerations when treating adult-onset Still's disease. *Expert Opinion on Drug Safety*, 19(12), 1549-1558.
- [6] Efthimiou, P., Kontzias, A., Hur, P., Rodha, K., Ramakrishna, G. S., & Nakasato, P. (2021, June). Adult-Onset Still's Disease in Focus: Clinical Manifestations, Diagnosis, Treatment, and Unmet Needs in the Era of Targeted Therapies. In *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. WB Saunders
- [7] Rutkowska-Sak L, Majdan M, Tłustochowicz M i wsp. Przewlekłe zapalenia stawów – przejście od reumatologa pediatri do reumatologa dorosłych. Zalecenia Zespołu Ekspertów przy Konsultancie Krajowym w dziedzinie reumatologii (zalecenia w kontekście uwarunkowań związanych z przestrzeganiem zapisów programów terapeutycznych). *Reumatologia*. 2013; 51(4): 259-264.
- [8] Rutkowska-Sak L, Gietka P. Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego. *Reumatologia*. 2016; supl. 1: 76-79.
- [9] <https://www.nice.org.uk/guidance/ta685/documents/committee-papers>
- [10] https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/130/RPT/OT.422.47.2019_Kineret_uMIZS_BIP.pdf
- [11] <http://www.io.nih.ac.uk/wp-content/uploads/2018/05/13328-Anakinra-for-Stills-Disease-V01.0-APR2018-NON-CONF.pdf>.
- [12] Martin CL, Browne JA. Intra-articular Corticosteroid Injections for Symptomatic Knee Osteoarthritis: What the Orthopaedic Provider Needs to Know. *J Am Acad Orthop Surg*. 2019 Sep 1;27(17):e758-e766. doi: 10.5435/JAAOS-D-18-00106.
- [13] Gotte AC. Intra-articular corticosteroids in the treatment of juvenile idiopathic arthritis: Safety, efficacy, and features affecting outcome. A comprehensive review of the literature. *Open Access Rheumatol*. 2009;1:37-49. Published 2009 May 14. doi:10.2147/oarr.s5103. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5074724/>;

- [14] Weitoft T, Rönnelid J, Knight A, Lysholm J, Saxne T, Larsson A. Outcome predictors of intra-articular glucocorticoid treatment for knee synovitis in patients with rheumatoid arthritis - a prospective cohort study. *Arthritis Res Ther.* 2014;16(3):R129. Published 2014 Jun 20. doi:10.1186/ar4586. <https://arthritis-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/ar4586>;
- [15] Lanni S, Bertamino M, Consolaro A, Pistorio A, Magni-Manzoni S, Galasso R, Lattanzi B, Calvo-Aranda E, Martini A, Ravelli A. Outcome and predicting factors of single and multiple intra-articular corticosteroid injections in children with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2011 Sep;50(9):1627-34. doi: 10.1093/rheumatology/ker165.. <https://academic.oup.com/rheumatology/article/50/9/1627/1786893>.
- [16] Schoels M, Kapral T, Stamm T, Smolen JS, Aletaha D. Step-up combination versus switching of non-biological disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis: results from a retrospective observational study. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(8):1059-1065. doi:10.1136/ard.2006.061820. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1954688/>.
- [17] Donahue KE, Gartlehner G, Jonas DE, Lux LJ, Thieda P, Jonas BL, Hansen RA, Morgan LC, Lohr KN. Systematic review: comparative effectiveness and harms of disease-modifying medications for rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med.* 2008 Jan 15;148(2):124-34. doi: 10.7326/0003-4819-148-2-200801150-00192. <https://www.acpjournals.org/doi/full/10.7326/0003-4819-148-2-200801150-00192>.
- 

- 6) Przegląd badań pierwotnych nie zawiera wskazania wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w § 4 ust. 1 pkt 4 Rozporządzenia (§ 4 ust. 3 pkt 2 Rozporządzenia). Do analizy klinicznej nie włączono wszystkich publikacji (opublikowanych przed datą złożenia wniosku), spełniających kryteria selekcji do przeglądu systematycznego wnioskodawcy:
- Sag,E. 2019. Systemic onset juvenile idiopathic arthritis: A single center experience. *Turkish Journal of Pediatrics*, 61(6): 852-858;
 - Atemnkeng,N., V. 2021. Safety and efficacy of anakinra as first-line or second-line therapy for systemic onset juvenile idiopathic arthritis - data from the German BIKER registry. *Expert Opinion on Drug Safety*, 20(1): 93-100;
 - Lainka,E. and Lainka,E. 2021. Experiences with IL-1 blockade in systemic juvenile idiopathic arthritis - data from the German AID-registry. *Pediatric Rheumatology*, 19(1);
 - Song,G.G. 2021. Comparison of the efficacy and safety of biological agents in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis: A Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 59 (3): 239-246;
 - Giancane,G. 2020. Long-term Safety Profile of Anakinra in Patients with Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis and Rheumatology, Conference(SUPPL 10)*: 2318-2320;
 - Kearsley-Fleet,L., Beresford,M.W., Davies,R., De,C.D., Baidam,E., Foster,H.E., Southwood,T.R., Thomson,W., and Hyrich,K.L. 2019. Short-term outcomes in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis treated with either tocilizumab or anakinra. *Rheumatology (Oxford)*, 58(1): 94-102.
 - Shenoj,S. 2017. Compliance and treatment satisfaction with biological treatments for systemic juvenile idiopathic arthritis (SJIA). *Value in Health, Conference(9)*: A558-A559.
- Ponadto, w AKL wskazano, iż wyniki badania NCT03265132 nie zostały opublikowane natomiast wg danych z ClinicalTrials.gov wyniki opublikowano w kwietniu 2020 r. [<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03265132>]

Odpowiedź:

Referencje Atemnkeng i wsp. 2021, Lainka i wsp. 2021 oraz Song i wsp. 2021 (przegląd systematyczny) nie zostały uwzględnione w pierwotnej wersji Analizy klinicznej, ponieważ zostały opublikowane pomiędzy datą ostatniego przeszukania medycznych baz danych a datą złożenia wniosku, podobnie jak badanie Giancane i wsp. 2020, które zostało zaindeksowane w bazie EMBASE w lutym 2021 roku, Badanie Giancane i wsp. 2020 ponadto nie spełniało predefiniowanych w AK kryteriów włączenia, ponieważ nie przedstawiono w nim informacji na temat terapii stosowanych przez rozpoczęciem leczenia anakinrą, czy też linii leczenia, w której była stosowana wnioskowana interwencja.

Z kolei badanie Kearsley-Fleet i wsp. 2019 nie zostało zidentyfikowane podczas pierwotnego przeszukania, z uwagi na jego nieprawidłowe zaindeksowanie w bazie PubMed (badania nie zaindeksowano pod żadnym ze standardowo stosowanych podczas przeszukania filtrów dotyczących typu badania).

W przypadku badania Sag i wsp. 2019, w pierwotnej wersji AK uwzględniono wyniki abstraktu zawierającego te same wyniki, co zidentyfikowana przez Agencję publikacja pełnotekstowa.

Referencja Shenoj i wsp. 2017 nie została pierwotnie włączona do AK, ponieważ nie spełniała predefiniowanych w AK kryteriów włączenia, tj. nie przedstawiono w niej informacji na temat terapii stosowanych przez rozpoczęciem leczenia anakinrą, czy też linii leczenia, w której była stosowana wnioskowana interwencja.

W odniesieniu do badania NCT03265132, pragniemy wyjaśnić, że numer ewidencyjny badania został wymieniony omyłkowo w streszczeniu (ale bez podania referencji) – przy czym badanie to nie znajdowało się na żadnej liście badań włączonych do AK. Wspomniane badanie zostało pierwotnie zakwalifikowane do badań wykluczonych (tabela w rozdziale 14.2 w pierwotnej wersji AK), z uwagi na brak informacji na temat terapii stosowanych przez pacjentów przed rozpoczęciem leczenia anakinrą.

Niemniej jednak, na wniosek Agencji, w zaktualizowanej wersji AK uwzględniono i opisano wszystkie powyższe referencje, w tym również badania Giancane i wsp. 2021, Sheno i wsp. 2017 oraz NCT03265132 (które w opinii analityków Centrum HTA nie spełniają przyjętych w AK kryteriów włączenia w zakresie wcześniej stosowanych terapii).

Badania/opracowania:

- Atemnkeng i wsp. 2021 (ref. nr. 24 w zaktualizowanej AK), Lainka i wsp. 2021 (ref. 25), Giancane i wsp. 2021 (ref. 26) oraz NCT03265132 (ref. 31 oraz 32-35) opisano w rozdz. 5.4, 10, 14.4 oraz 14.5;
- Song i wsp. 2021 (ref. 96) opisano w sekcjach poświęconych przeglądowi systematycznym tj. w rozdz. 8 i 14.7;
- Sag i wsp. 2019 (ref. 12) opisano wraz z wcześniej uwzględnionym abstraktem Sag 2018 (ref. 11) w rozdz. 5.4, 10, 14.4 oraz 14.5;
- Sheno i wsp. 2017 (ref 28) i Kearsley-Fleet i wsp. 2019 (ref. 27), z uwagi na porównanie z tocilizumabem opisano w osobnym podrozdziale 5.3 a także w rozdz. 10, 14.4.

Dnia 6.09.2021 przeprowadzono również aktualizację przeszukania 3 głównych medycznych baz danych w ramach Analizy Klinicznej (AK) (PubMed, EMBASE, Cochrane), w wyniku którego zidentyfikowano:

- badanie pierwotne: Pardeo M, Rossi MN, Pires Marafon D, Sacco E, Bracaglia C, Passarelli C, Caiello I, Marucci G, Insalaco A, Perrone C, Tulone A, Prencipe G, De Benedetti F. Early Treatment and IL1RN Single-Nucleotide Polymorphisms Affect Response to Anakinra in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2021 Jun;73(6):1053-1061. doi: 10.1002/art.41612. (ref. 23) które opisano w rozdz. 5.4, 14.4 oraz 14.5.
- abstrakty do badania NCT03265132, opisanego na wniosek AOTMiT (ref. 32-35).

Dokonano także aktualizacji odnośników do minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu

7) *Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera poprawnego opisu kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych (§ 4 ust. 3 pkt 3 Rozporządzenia). Na podstawie informacji przedstawionych w analizie nie można jednoznacznie stwierdzić czy stosowano hasła słownikowe (Mesh) czy tylko hasła tekstowe.*

Odpowiedź:

W wyszukiwaniu zastosowano jedynie hasła tekstowe (wyszukiwanie „All fields” w bazie PubMed, i EMBASE, oraz „All text” w bazie Cochrane), przy czym odpowiednie synonimy odnoszące się do populacji i interwencji opracowano na podstawie MeSH (ang. *Medical Subject Reading*) oraz Emtree (ang. *Elsevier’s Life Science Thesaurus*).

8) *Analiza ekonomiczna zawiera nieprawidłowe założenie, na podstawie którego dokonano oszacowań wyników zdrowotnych każdej z technologii (§ 5 ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia). Wnioskodawca ekstrapolował wyniki dotyczące prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie anakinrą: z miesięcznego okresu obserwacji w badaniu na okres 3 miesięcy (1 cykl w analizie ekonomicznej). „W badaniu Quartier (2011) [46] 8 z 12 (66,7%) pacjentów stosujących anakinrę uzyskało odpowiedź na leczenie po miesiącu obserwacji. Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi w 3-miesięcznym cyklu wynosi więc 96,3% (95% CI: 77,3% do 99,9%)”. Oszacowanie prawdopodobieństwa w ten sposób pomija istotny aspekt kliniczny – możliwość utraty odpowiedzi na leczenie w ciągu kolejnych miesięcy po jej uzyskaniu (co było obserwowane w przytoczonym badaniu). Dodatkowo takie założenie jest jednoznaczne z przyjęciem, że ostatecznie wszyscy pacjenci muszą uzyskać odpowiedź na leczenie, co jest niezgodne z wynikami uzyskanymi w przedstawionych badaniach. Takie podejście może prowadzić do przeszacowania wyników zdrowotnych wnioskowanej technologii. Ponadto wnioskodawca nie testował niepewności związanych z ww. założeniem.*

Odpowiedź:

Przyjęte założenie jest rzeczywiście obarczone wysoką niepewnością ze względu na brak badań randomizowanych o odpowiednio długim okresie obserwacji. W modelu uprzednio przedkładanym AOTMiT analiza podstawowa zawierała konserwatywne założenie zakładające wzrost liczby odpowiedzi w przypadku przedłużenia okresu podawania, Założenie to dotyczyło nie tylko analizowanego leku, ale również komparatora (placebo). W analizie podstawowej założenie to zostało przyjęte mając na uwadze, że parametr ten zakłada wzrost liczby pacjentów z odpowiedzią (w obydwu grupach), ale nieosiągających remisji choroby którzy kontynuowaliby leczenie w programie. Pacjentom tym przypisano trochę niższe korzyści kliniczne niż pacjentom z remisją. Co więcej założenie to generowało znacznie wyższe odsetki odpowiedzi w grupie kontrolnej w dłuższym okresie obserwacji. Tym samym osiągnięto wyższy inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności. Na uwagę zasługują następujące aspekty:

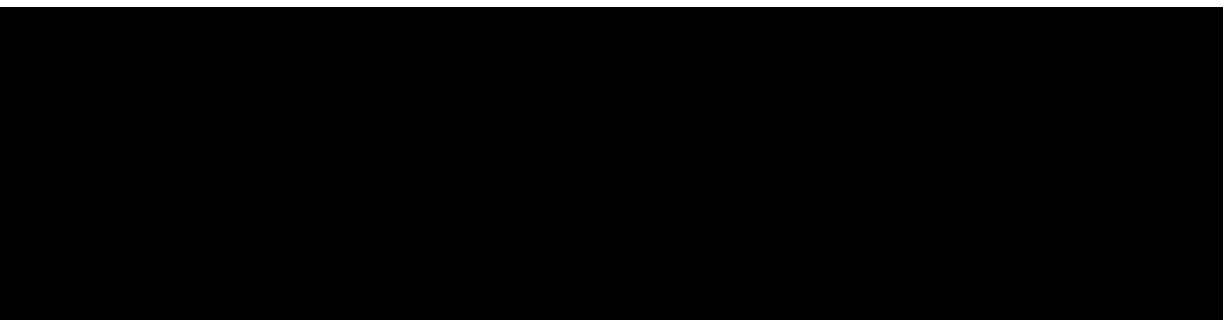
- a) Założenie o większej liczbie odpowiedzi po 3 miesiącach niż po miesiącu leczenia przyjęto na podstawie dostępnych danych klinicznych wykazujących wzrost wskaźnika odpowiedzi/remisji w badaniach klinicznych w zależności od długości stosowania anakinry (w przypadku placebo ten wzrost nie był obserwowany, ale konserwatywnie został uwzględniony w analizie). W badaniu Nordstrom (2012) (referencja [47] z analizy ekonomicznej) zaobserwowano wzrost odsetka remisji w miarę wzrostu okresu obserwacji do 8 tygodnia, ze spadkiem dopiero po 24 tygodniach obserwacji (czyli w kolejnych cyklach modelu).
- b) W analizie wrażliwości (scenariusz „DSA 34”) modelu uprzednio przedkładanego AOTMiT uwzględniono dane kliniczne z badań bez ich korekty względem długości cyklu, testując to założenie. Wynik tego scenariusza analizy wrażliwości cechował się niższym inkrementalnym współczynnikiem kosztów-użyteczności.

Rozpatrując wskazany przez AOTMiT aspekt dodano do modelu możliwość uwzględnienia:

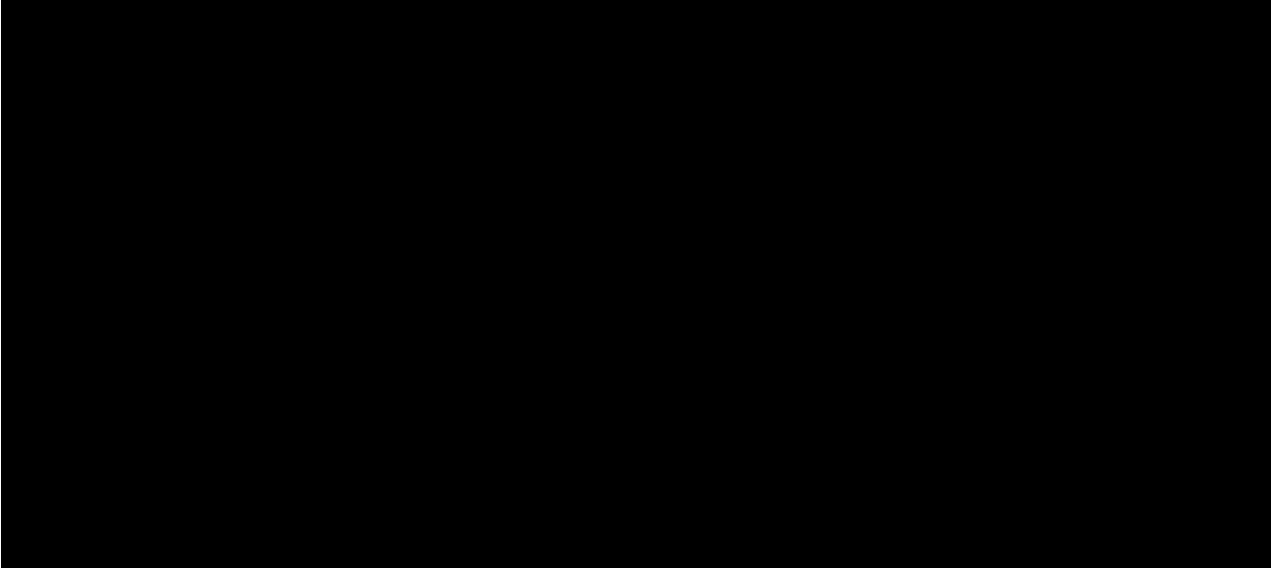
- wyłącznie odsetka odpowiedzi w okresie badania zgodnie z sugestią AOTMiT (tj. odsetek odpowiedzi jak po 1 miesiącu terapii dla okresu leczenia wynoszącego 3 miesiące; analiza podstawowa) lub ekstrapolowanego odsetka na 3 miesiące (analiza wrażliwości, scenariusz „DSA 88”);
- innej długości cyklu analizy ekonomicznej – możliwość wyboru ograniczono do: 3 miesięcy (analiza podstawowa) i 1 miesiąca (analiza wrażliwości, scenariusz „DSA 89”).

Mając na uwadze opinię analityków AOTMiT o nieprawidłowości przyjętej ekstrapolacji odsetka odpowiedzi zmodyfikowano podstawowy scenariusz analizy ekonomicznej i analizy wpływu na system ochrony zdrowia – w analizie podstawowej uwzględniono odsetek odpowiedzi na poziomie 66,7% w grupie chorych leczonych anakinrą (wariant bez ekstrapolacji tylko tego parametru, cykl 3-miesięczny). Sugerowany przez analityków wariant potwierdza dodatkowo wyniki analizy uwzględniającej 1-miesięczny cykl leczenia. Niemniej jednak w analizie podstawowej przyjęto 3-miesięczny cykl leczenia na podstawie wnioskowanego opisu programu, w którym ocena skuteczności klinicznej analizowanej terapii może nastąpić dopiero po 3 miesiącach leczenia.

Wpływ dotyczące rozpatrywanego założenia zaprezentowano poniżej (analiza umożliwia kontynuację leczenia anakinrą bez odpowiedzi tylko w 1. cyklu; wyniki uwzględniają aktualizację danych kosztowych).



Na uwagę zasługuje również fakt, że rozpatrywane założenie dotyczące odsetka odpowiedzi ma również wpływ na wyniki Analizy wpływu na system ochrony zdrowia. W przypadku pominięcia ekstrapolacji odsetka odpowiedzi spada efektywność ogólna wnioskowanej technologii oraz efektywność innych interwencji przyjęta na etapie analizy wpływu na budżet (przyjęto taką samą skuteczność tocilizumabu w celu kalkulacji liczby pacjentów, którzy mogliby korzystać z wnioskowanej technologii w przypadku wyczerpania wszystkich innych opcji w programie). Niższa skuteczność poprzedniej linii zwiększa odsetek pacjentów, u których wymagane jest przeprowadzenie kolejnej linii leczenia. Tym samym konsekwencją proponowanej przez analityków AOTMiT zmiany jest wzrost liczebności populacji docelowej, zmniejszenie średniego zużycia wnioskowanej technologii na pacjenta (mniej pacjentów z odpowiedzią oznacza mniej pacjentów u których możliwa jest kontynuacja leczenia anakinrą) oraz wzrost dodatkowych nakładów finansowych obserwowanych w analizie wpływu na budżet płatnika publicznego. Porównanie wyników analizy wpływu na budżet przedstawiono poniżej (przedstawiono tylko wariant prawdopodobny oceny liczebności populacji pacjentów).



9) *W analizie ekonomicznej przedstawiono oszacowanie różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej, zamiast oszacowań, o których mowa w § 5. ust. 2 pkt 2 i 3 Rozporządzenia, pomimo nie wykazania terapeutycznej równorzędności wyników zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną (§ 5 ust. 3 Rozporządzenia), co wpływa także na niespełnienie § 5 ust. 4 Rozporządzenia.*

Odpowiedź:

Jak wskazała Agencja w swojej uwadze w rozważanym problemie zdrowotnym nie jest możliwe przeprowadzenie wiarygodnego porównania skuteczności klinicznej wnioskowanej technologii i tocilizumabu. Na etapie Analizy klinicznej nie było możliwe wykazanie przewagi klinicznej zarówno wnioskowanej technologii nad tocilizumabem jak i tocilizumabu nad wnioskowaną technologią. Aspekt ten potraktowano jako wskazanie do przeprowadzenia analizy minimalizacji kosztów. Przy braku jakichkolwiek danych dotyczących porównania skuteczności klinicznej analizowanych interwencji zastosowane podejście wydaje się jedynym dostępnym – trudno sobie wyobrazić przeprowadzenie analizy kosztów-użyteczności nie mając żadnych danych ilościowych wskazujących na potencjalne różnice w skuteczności porównywanych interwencji. Na uwagę zasługują fakt, iż w analizowanym przypadku przeprowadzenie samego zestawienia kosztów wiązałoby się z takim samym podejściem jak w przypadku analizy minimalizacji kosztów – nie byłoby wiarygodnym porównanie zużycia zasobów (w tym analizowanych leków) pochodzących z odrębnych źródeł danych, ponieważ nie byłoby możliwe czy ewentualne różnice wynikają z różnej skuteczności leków czy różnej populacji badań lub projektu tych badań.

10) Analiza ekonomiczna nie została przeprowadzona z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (§ 5 ust. 10 pkt 2 Rozporządzenia). W analizie nie rozważono wszystkich kosztów które mogą być ponoszone przez pacjenta, np. w ChPL Kineret poinformowano o możliwości zastosowania miejscowych glikokortykosteroidów oraz leków przeciwhistaminowych po wstrzyknięciu anakinry, które mogą złagodzić objawy reakcji w miejscu podania.

Odpowiedź:

Analiza została przeprowadzona zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i perspektywy wspólnej – wyniki prezentowanej analizy podstawowej (por. rozdział 3.2. raportu z Analizy ekonomicznej) odzwierciedlają obydwie perspektywy ekonomiczne z uwagi na analogiczne wyniki z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy wspólnej. Mając na celu brak podwójnego przedstawiania prawie takich samych wyników liczbowych w analizie podstawowej przedstawiono wyniki uwzględniające koszty z perspektywy płatnika publicznego. Potwierdzeniem przyjętego założenia o analogicznych wynikach z obydwu perspektyw ekonomicznych były wyniki analizy wrażliwości (scenariusz „DSA 06”), w której uwzględniono koszty z perspektywy pacjenta – otrzymano bardzo podobne wyniki i identyczne wnioski jak w analizie podstawowej.

Potencjalne zastosowanie miejscowych sterydów i leków przeciwhistaminowych z dużym prawdopodobieństwem nie wpływa istotnie na różnice w kosztach leczenia z perspektywy NFZ czy perspektywy pacjenta, ponieważ:

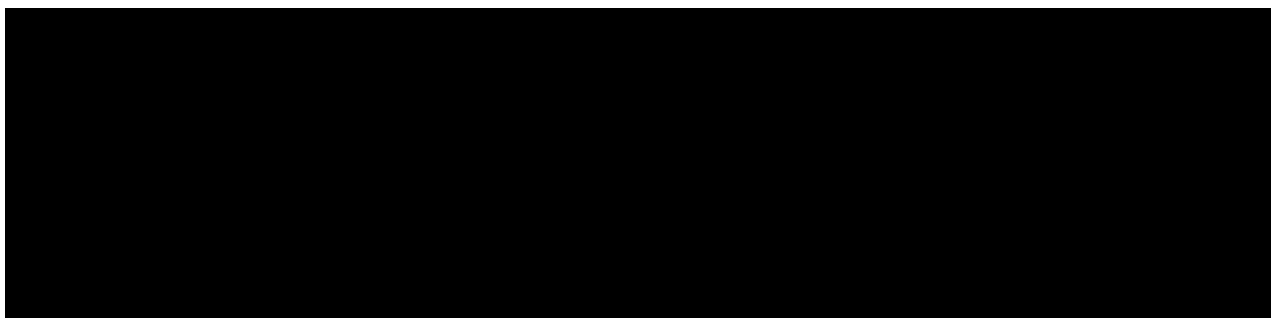
- a) ChPL wymienia również inne sposoby zapobiegania dyskomfortu pacjenta przy podawaniu wnioskowanego leku, w tym zalecany sposób obejmujący zmianę miejsca kolejnych zastrzyków oraz sugerowane sposoby: schłodzenie miejsca iniekcji, ogrzanie płynu do wstrzykiwań do temperatury pokojowej, zastosowanie zimnych kompresów (przed i po wstrzyknięciu). Nie są dostępne informacje potwierdzające sugestie analityków AOTMiT o powszechnym wykorzystaniu lokalnych postaci sterydów czy leków przeciwhistaminowych;
- b) w ramach analizy ekonomicznej dla stosowania wnioskowanej technologii w innym wskazaniu przedkładanym Agencji (AWA nr OT.4350.16.2016 https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/169/AWA/169_AWA_OT.4350.16_2016_Kineret_CAPS_16.09.16.pdf) brak istotnego wpływu kosztu sposobów zapobiegania dyskomfortu przy podawaniu anakinry nie został podważony;
- c) ze względu na charakter analizowanej choroby wskazane przez Agencję leki z dużym prawdopodobieństwem stanowią standardowe wyposażenie apteczek pacjentów z analizowanej populacji lub ich opiekunów, tj. mogą być wykupywane i stosowane zarówno w trakcie leczenia anakinrą jak i przy braku tego leczenia;
- d) pacjent wraz z wnioskowaną technologią mógłby otrzymywać te leki w szpitalu i tym samym ich koszt (który w szpitalach nie jest przypisany do poszczególnych świadczeń rozliczanych z NFZ) nie stanowiłby kosztu różniącego zarówno z perspektywy NFZ jak i perspektywy pacjenta.

e) Ze względu na niski koszt tych leków (do kilkunastu złotych za opakowanie) nie będą one istotnie wpływały na wyniki i wnioski z niniejszej analizy kosztów-użyteczności. Świadczą o tym wyniki analizy podstawowej oraz scenariuszy analizy wrażliwości nr:

- „DSA 06” (perspektywa wspólna, bez dodatkowych kosztów prewencji dyskomfortu iniekcji);
- „DSA 87” (perspektywa wspólna, z dodatkowym maksymalnym kosztem prewencji dyskomfortu iniekcji: 1 opakowanie preparatu z desloratadyną [średni koszt opakowania leków z grup 207.1 i 207.2] oraz 4 opakowania maści ze sterydem [średni koszt opakowania leków z grup 55.0 i 56.0] na miesiąc u wszystkich pacjentów) – scenariusz konserwatywny, maksymalny dodany w celu wykazania braku istotnego wpływu kosztu leków teoretycznie wykorzystywanych w prewencji dyskomfortu w miejscu iniekcji Kineret®.

Porównanie wyników przedstawiono poniżej.

Wyniki uwzględniają aktualizację danych kosztowych oraz zmianę założeń wynikającą z uwagi nr 8)



Uwzględnienie kosztów z perspektywy pacjenta zmienia wyniki analizy tylko [redacted] uwzględnienie kosztów pacjenta oraz maksymalnego kosztu prewencji dyskomfortu w miejscu podawania wnioskowanej technologii zmienia wyniki analizy [redacted] względem analizy podstawowej.

11) Przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia nie zawiera poprawnego opisu kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych (§ 5 ust. 12 Rozporządzenia). Na podstawie informacji przedstawionych w analizie nie można jednoznacznie stwierdzić czy stosowano hasła słownikowe (Mesh) czy tylko hasła tekstowe.

Odpowiedź:

w przeglądach wykorzystano wyszukiwanie „testowe”, ale z zastosowaniem do danego ciągu testowego kodów pól charakterystycznych dla danej bazy danych (wprowadzających ograniczenia lub rozszerzenia szukanego wyrażenia, np. *[tiab]* w PubMed i *:ab,ti* w EMBASE w sytuacji ograniczenia do słów kluczowych występujących w tytule lub streszczeniu; *[mesh]* w PubMed i */exp* w EMBASE w sytuacji rozszerzenia wyrażenia o bliskoznaczne).

Przedstawione w rozdziałach 12.1. i 12.2. Analizy ekonomicznej kwerendy są przystosowane do szybkiej aktualizacji i sprawdzenia poprawności przeprowadzonych przeglądów – teksty z poszczególnych komórek tabel z kwerendami są gotowe do kopiowania i wklejenia w odpowiednie pola wyszukiwania baz medycznych, najlepiej w pola przedstawione poniżej:

- PubMed („Advanced search“ → „Query box“)

PubMed Advanced Search Builder

PubMed.gov
User Guide

Add terms to the query box

All Fields **ADD**

Query box

Search

History and Search Details

Your history is currently empty! As you use PubMed your recent searches will appear here.

- EMBASE (zakładka „Results“)

Embase

Search Emtree Journals Results My tools

Results

searches free-text by default - add /exp to explode

Search > Mapping Date Sources Fields Quick limits EBM Pub. types Languages Gender Age Animal

Results Filters

+ Expand - Collapse all Apply >

Sources

Drugs

Diseases

Devices

Floating Subheadings

Age

Gender

Study types

Publication types

History Save Delete Print view Export Email Combine > using And Or

No search results have been recorded for this session.
Your session may have been terminated, for example by closing your web browser.
To see session results, go to one of the search forms and do a search.

No search results.
View Print Export Email Add to Clipboard

No search results.
View Print Export Email Add to Clipboard

- CRD (zakładka „History“)

Welcome to the CRD Database

Sign in | Register

Any field

Title

Author

Record date to

Publication year to

DARE CRD assessed review (bibliographic)

CRD assessed review (full abstract)

Cochrane review

Cochrane related review record

NHS EED CRD assessed economic evaluation (bibliographic)

CRD assessed economic evaluation (full abstract)

HTA HTA in progress

HTA published

There is no history to display

W raportach nie przedstawiano dokładnego opisu poszczególnych baz danych i sposobu konstruowania zapytań w tych bazach mając na uwadze doświadczenie analityków AOTMiT w zakresie przeszukania medycznych baz danych.

12) Analiza wpływu na budżet nie zawiera prawidłowego oszacowania rocznej liczebności populacji: docelowej, wskazanej we wniosku (§ 6 ust. 1 pkt 1b Rozporządzenia) oraz w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (§ 6 ust. 2 Rozporządzenia). W analizie wnioskodawcy podano liczebności populacji, które obejmują pacjentów rozpoczynających leczenie w danym roku, tym samym dla drugiego roku analizy pominięto pacjentów, którzy kontynuują leczenie z pierwszego roku. Ponadto przedstawienie wyliczeń kosztów analizy w oparciu o niepełne liczby pacjentów (np. 0,8 czy 4,8 pacjenta), prowadzi do przeszacowania lub niedoszacowania wyników, w związku z czym proszę o wykonanie przeliczeń w oparciu o pełne liczby pacjentów.

Odpowiedź:

Przedstawiono liczebność pacjentów rozpoczynających leczenie w danym roku (dane typu „zapadalność”), tj. pacjentów, którzy mogliby zacząć korzystać z wnioskowanej technologii w przypadku jej refundacji. Jak wytłumaczono w raporcie z Analizy wpływu na system opieki zdrowotnej jest to zgodne z wnioskowanym zakresem wskazań dla wnioskowanej technologii, która może być stosowana tylko w ściśle zdefiniowanym momencie życia pacjenta. W obliczeniach nie pominięto pacjentów kontynuujących rozpoczęte leczenie. W tym celu uwzględniono zależne od okresu obserwacji średnie koszty na pacjenta rozpoczynającego leczenie określone na podstawie wyników modelu Analizy ekonomicznej (z pominięciem dyskontowania). Dla pierwszego roku refundacji koszty zostały skalkulowane jako iloczyn liczby pacjentów rozpoczynających leczenie w „Roku 1” i średniego kosztu w trakcie pierwszych 12 miesięcy leczenia (w przeliczeniu na pacjenta rozpoczynającego leczenie!); w roku drugim koszty skalkulowano jako sumę:

- iloczynu liczby pacjentów rozpoczynających leczenie w „Roku 2” i średniego kosztu w trakcie pierwszych 12 miesięcy leczenia (w przeliczeniu na pacjenta rozpoczynającego leczenie!) oraz
- iloczynu liczby pacjentów rozpoczynających leczenie w „Roku 1” i średniego kosztu w trakcie kolejnych 12 miesięcy leczenia (od 13 do 24. miesiąca leczenia w przeliczeniu na pacjenta rozpoczynającego leczenie!).

Tym samym analizę przedstawiono w ujęciu wyłącznie pacjentów mogących rozpocząć i kontynuować leczenie anakinrą w kolejnych latach horyzontu czasowego analizy.

Średnie dane kosztowe wykorzystane w Analizie wpływu na system opieki zdrowotnej dotyczyły kosztów po uwzględnieniu wszelkich zdarzeń modelowanych na etapie Analizy ekonomicznej, tj. zgonów, dyskontynuacji leczenia itd. Oznacza to, że wykorzystano skorygowane wartości o modelowany przebieg choroby u analizowanych pacjentów bez konieczności wprowadzania i opisywania dodatkowych parametrów i założeń na etapie Analizy wpływu na system ochrony zdrowia. Co więcej wykorzystywano możliwość kontynuowania leczenia zarówno w roku, w którym pacjent rozpoczyna leczenie jak i w kolejnych latach.

„Ponadto przedstawienie wyliczeń kosztów analizy w oparciu o niepełne liczby pacjentów (np. 0,8 czy 4,8 pacjenta), prowadzi do przeszacowania lub niedoszacowania wyników, w związku z czym proszę o wykonanie przeliczeń w oparciu o pełne liczby pacjentów.”

Odpowiedź:

Obliczenia liczebności populacji przeprowadzono o precyzyjne wartości parametrów, które wiążą się jednak z pewną niepewnością, którą można roboczo nazwać statystyczną zmiennością. W uproszczeniu przedstawienie obliczeń dla np. 5,8 pacjenta oznacza, że tych pacjentów może być 5 albo 6, ale z trochę wyższym prawdopodobieństwem wystąpienia liczby 6. Wartość 5,8 nie oznacza jednak, że tych pacjentów na pewno będzie sześciu. Wprowadzenie zaokrągleń do pełnych liczb pacjentów wiązałoby się z odrzuceniem wartości parametrów wykorzystanych do obliczeń tej liczebności (np. przeprowadzając odwrotne obliczenia dla zaokrąglonych liczb pacjentów mogłoby się okazać, że wskaźniki zapadalności są zupełnie inne niż wykorzystano przy obliczeniach docelowej liczebności).

Wprowadzenie zaokrągleń dodatkowo wiązałoby się z przyjęciem założenia do ilu cyfr znaczących zaokrąglić. Dlaczego do pełnych liczb pacjentów? Równie dobrze umożliwiłoby zaokrąglenie do pełnych dziesiątek pacjentów mając na uwadze zakres niepewności parametrów itd. Co więcej, wprowadzenie zaokrągleń liczby pacjentów do analizy wpływu na budżet wiązałoby się z koniecznością zmiany charakteru tej analizy – konieczne byłaby symulacja prawdopodobieństwa wystąpienia poszczególnych pełnych liczb pacjentów i przeprowadzenia stochastycznej analizy. Niemniej jednak wynik takiej analizy (wartość średnia) zbliżona byłaby do wyników analizy deterministycznej uwzględniającej liczebności populacji chorych bez wprowadzenia dodatkowego założenia jakim są zaokrąglenia.

Mając na uwadze powyższe analizę przeprowadzono bez zaokrągleń; do modelu (arkusz „Results_BIA”) dodano możliwość wyboru zaokrągleń liczby pacjentów (zaokrąglane dane z zakresu komórek: Results_BIA!F8:H17 i BIAcalc!E123:H124). Ustalono, że w zależności od wyboru metody zaokrągleń docelowej liczby pacjentów wyniki analizy podstawowej ulegają zmianie w zakresie od [REDACTED] [REDACTED] (wyniki uwzględniają aktualizację danych kosztowych oraz zmianę założeń wynikającą z uwagi nr 8)). Wprowadzenie zaokrągleń ma więc umiarkowany wpływ na wyniki, ale wymaga holistycznego (np. stochastycznego) podejścia z uwagi na ograniczenia związane z tym podejściem.

13) Analiza wpływu na budżet nie zawiera oszacowania aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku (§ 6 ust. 3 Rozporządzenia).

Odpowiedź:

Jak opisano w rozdziale 3.1. raportu z Analizy wpływu na system ochrony zdrowia nie są dostępne żadne informacje dotyczące wydatków na leczenie grupy pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku. Możliwe było jedynie przedstawienie aktualnych wydatków na wnioskowaną technologię

stosowaną w innym wskazaniu. Również nie ma możliwości przedstawienia wydatków na leczenie tocilizumabem wśród pacjentów wyłącznie z analizowanej populacji – raportowane przez NFZ dane dotyczą wszystkich wskazań, nie tylko wnioskowanego wskazania.