



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją
leku Kineret (anakinra)
w ramach programu lekowego

„Leczenie aktywnej postaci reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)”

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4231.35.2021

Data ukończenia: 21 października 2021 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (Swedish Orphan Biovitrum AB (publ))

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Wykaz wybranych skrótów

ACR	Amerykańskie Kolegium Reumatologiczne (ang. American College of Rheumatology)
ACR20/50/70	kryteria odpowiedzi na leczenie według American College of Rheumatology, oznaczające poprawę objawów choroby o 20%/50%/70%
ACRpedi30/50/70/90	pediatryczne kryteria odpowiedzi na leczenie według American College of Rheumatology, oznaczające poprawę objawów choroby o 30%/50%/70%/90%
ADA	adalimumab
ADRs	działania niepożądane (adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
AKL	analiza kliniczna
ANA	anakinra
AOSD	choroba Still'a u dorosłych
AR	analiza racjonalizacyjna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CD	cena detaliczna
CHAQ	Dziesięć pytań kwestionariusz oceny zdrowia
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CEA	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
CER	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
CRP	białko C-reaktywne
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobową / dzienna dawka leku (defined daily dose)
DIC	zespół, rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
ETA	etanercept
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GKS	glikokortykosteroidy
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)

HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
iIL-1	inhibitory interleukiny 1
iIL-6	inhibitory interleukiny 6
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
iTNF	inhibitor czynnika martwicy nowotworu (ang. tumor necrosis factor inhibitor)
ITT	analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem
KAN	kanakinumab
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
LMPCh	leki modyfikujące przebieg choroby
LY	lata życia (life years)
MD	różnica średnich (mean difference)
MIZS	Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów
MTX	metotreksat
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NLPZ	niesteroidowe leki przeciwzapalne
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
OR	iloraz szans (odds ratio)
pCODR	pan-Canadian Oncology Drug Review
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 74)
RB	korzyść względna (relative benefit)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)

RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RTX	rytuksymab
RZS	reumatoidalne zapalenie stawów
SAA	surowiczy amyloid A
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SDAI	uproszczony wskaźnik aktywności choroby (ang. Simplified Disease Activity Index)
SE	błąd standardowy (standard error)
SMC	Scottish Medicines Consortium
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TOC	tocilizumab
UCZ	urzędowa cena zbytu
uMIZS	układowa postać Młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.)
VAS	wizualna skala analogowa
WDS	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	11
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	11
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	12
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	18
3.2. Problem zdrowotny	19
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	20
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	23
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	23
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	27
3.5. Refundowane technologie medyczne	29
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	29
4. Ocena analizy klinicznej	31
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	31
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	31
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	32
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	33
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	34
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	37
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	39
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	39
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	40
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	44
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	46
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	46
4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	46

4.3.	Komentarz Agencji	47
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	48
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	48
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	48
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	50
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	54
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	54
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	55
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	55
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	60
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	61
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	62
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	62
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	63
5.4.	Komentarz Agencji	64
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	65
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	65
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	65
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	65
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	66
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	67
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	68
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	69
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	70
6.4.	Komentarz Agencji	71
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	72
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	73
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	76
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	78
11.	Kluczowe informacje i wnioski	79
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	82
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	83
14.	Źródła.....	84
15.	Załączniki.....	88

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 16.07.2021 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.1067.2021.11.RBO

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Kineret (anakinra) roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/0,67 ml, 7 amp.-strzyk. 0,67 ml z podziałką, EAN: 07350031442090
 - Wnioskowane wskazanie:
Zgodne z kryteriami selekcji programu lekowego „Leczenie aktywnej postaci reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)” (patrz. rozdz. 3.1.2.2. niniejszej AWA)
-

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie
-

Proponowana cena zbytu netto:

- 
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?



Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
 - analiza racjonalizacyjna
 - analiza problemu decyzyjnego
-

Podmiot odpowiedzialny

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)

SE-112 76 Stockholm

Szwecja

Wnioskodawca

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)

SE-112 76 Stockholm

Szwecja

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 16.07.2021 r., znak PLR.4500.1067.2021.11.RBO (data wpływu do AOTMiT 16.07.2021 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r. poz. 523) w przedmiocie objęcia refundacją 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 o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)”.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań. Agencja pismem z dnia 12.08.2021 r., znak OT.4231.35.2021.JM.2 wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji pismem z dnia 30.09.2021 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Kineret (anakinra) stosowanego w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym, [REDACTED]
- Analiza efektywności klinicznej dla leku Kineret (anakinra) stosowanego w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym, [REDACTED]
- Analiza ekonomiczna dla leku Kineret (anakinra) stosowanego w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym, [REDACTED]
- Analiza wpływu na system ochrony dla leku Kineret (anakinra) stosowanego w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym, [REDACTED]
- Analiza racjonalizacyjna dla leku Kineret (anakinra) stosowanego w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym, [REDACTED]
- Uzupełnienie – odpowiedź na uwagi przedstawione w piśmie OT.4231.35.2021.JM.2 dotyczącym niespełnienia wymagań minimalnych, Kraków, sierpień-wrzesień 2021 r.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego [ChPL Kineret, zlecenie MZ]

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Kineret roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/0,67 ml, 7 amp.-strzyk. 0,67 ml z podziałką, EAN: 07350031442090
Kod ATC	<u>L04AC03</u> (leki immunosupresyjne, inhibitory interleukin)
Substancja czynna	anakinra (ANA)
Wnioskowane wskazanie	Zgodnie z kryteriami selekcji programu lekowego „Leczenie aktywnej postaci reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)” (patrz. rozdz. 3.1.2.2. niniejszej AWA).
Dawkowanie	<u>Choroba Stilla</u> Zalecana dawka u pacjentów o masie ciała 50 kg lub większej to 100 mg na dobę. U osób o masie ciała poniżej 50 kg należy podawać dawkę odpowiednią do masy ciała po dawce początkowej wynoszącej 1-2 mg/kg mc./dobę. Brak danych dotyczących dawkowania u pacjentów w wieku poniżej 8 miesięcy.
Droga podania	wstrzyknięcie podskórne
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Anakinra neutralizuje aktywność biologiczną interleukiny-1 α (IL-1 α) i interleukiny-1 β (IL-1 β) poprzez kompetycyjne hamowanie wiązania z receptorem interleukinowym typu I (IL-1RI). Interleukina-1 (IL-1) jest cytokiną odgrywającą zasadniczą rolę w reakcji zapalnej, pośredniczącą w wielu etapach odpowiedzi komórkowej, w tym istotnych etapach procesu zapalnego w obrębie błony maziowej.

Zgodnie z danymi Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA) oprócz ocenianej interwencji do obrotu na terytorium Unii Europejskiej dopuszczone są inne wielkości opakowań (1 i 28 amp.-strzyk.)¹.

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego [ChPL Kineret]

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	08.03.2002 r. procedura centralna, 22.02.2018 r. poszerzono o wnioskowane wskazanie
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<ul style="list-style-type: none"> reumatoidalne zapalenie stawów (RZS), zespoły gorączek okresowych: okresowe zespoły zależne od kriopiryny (CAPS, ang. Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes), rodzinna gorączka śródziemnomorska (FMF, ang. Familial Mediterranean Fever), <u>choroba Stilla</u>: u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg, w tym postaci układowej młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (uMIZS) i choroby Still'a u dorosłych (AOSD, ang. Adult-Onset Still's Disease), z czynnymi objawami układowymi wskazującymi na umiarkowaną lub znaczną aktywność choroby lub u pacjentów z utrzymującą się aktywnością choroby po leczeniu niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) lub glikokortykosteroidami (GKS).
Status leku sierocego	brak
Warunki dopuszczenia do obrotu	Przedkładanie okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania leku (ang. Periodic safety update reports, PSURs).

¹ EMA Kineret: https://www.ema.europa.eu/en/documents/all-authorized-presentations/kineret-epar-all-authorized-presentations_en.pdf (dostęp: 16.09.2021 r.)

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Kineret był oceniany w Agencji w zbliżonym (węższym) do wnioskowanego wskazaniu w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Zarówno Rada Przejrzystości, jak i Prezes AOTMiT wyrazili pozytywne opinie dotyczące finansowania leku Kineret (anakinra) w leczeniu postaci układowej młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (zlecenie 130/2019) [BIP AOTMiT].

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Decyzje RP i Prezesa AOTMiT
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 208/2019 z dnia 8 lipca 2019 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Kineret (anakinra), roztwór do iniekcji, ampułkostrzykawka á 100 mg/0,67 ml, we wskazaniu: młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów o początku uogólnionym.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>W trakcie trwającej 1 miesiąc zaślepionej fazy badania randomizowanego (Quartier 2010) u 8 z 12 pacjentów (67%) z grupy otrzymującej ANA i u 1 z 12 pacjentów (8%) z grupy PLC obserwowano odpowiedź na leczenie. Dodatkowo wykazano wystąpienie istotnych statystycznie różnic na korzyść ANA względem PLC, dla następujących punktów końcowych: poziom CRP (białko C-reaktywne), poziom ESR (odczyn Biernackiego/wskaznik opadania erytrocytów) i poziom SAA (surowicy amyloid A), liczba stawów z aktywną chorobą oraz ocena aktywności choroby przez lekarza za pomocą skali VAS (wizualna skala analogowa). W trakcie fazy open-label badania, w trakcie której 10 pacjentów z grupy PLC rozpoczęło terapię ANA, odpowiedź na leczenie po 1. miesiącu od rozpoczęcia terapii biologicznej wystąpiła u 9 z 10 pacjentów.</p> <p>W przeglądzie systematycznym i metaanalizie Tarp 2015, w odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego (JIA ACR30), wszystkie leki biologiczne (anakinra, kanakinumab, rilonacept i tocilizumab) wykazały statystycznie istotną przewagę nad PLC. W wykonanej metaanalizie sieciowej wykazano, iż nie ma różnic istotnych statystycznie dotyczących skuteczności pomiędzy ANA, KAB i TOC w ocenie odpowiedzi wg zmodyfikowanej skali JIA ACR30 (na podstawie danych dla czasu terapii wynoszącego od 4 do 12 tygodni).</p> <p>W przeglądzie Otten 2013 dla porównania pośredniego ANA vs KAB oraz ANA vs KAB vs TOC nie wykazano istotnych statystycznie różnic w ocenie odpowiedzi na leczenie wg zmodyfikowanej skali ACR pedi 30 (na podstawie danych dla czasu terapii wynoszącego od 15 dni do 12 tygodni).</p>
<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 52/2019 z dnia 11 lipca 2019 r.</p>	<p>Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Kineret (anakinra), roztwór do iniekcji, ampułkostrzykawka á 100 mg/0,67 ml, we wskazaniu: młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów o początku uogólnionym (ICD10: M08.2), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Zgodnie z wynikami badania Quartier 2010 stosowanie ANA w porównaniu do PLC wiązało się z istotnymi statystycznie różnicami na korzyść ANA vs PLC w zakresie punktów końcowych dotyczących m.in.: odpowiedzi na leczenie wg zmodyfikowanych kryteriów ARCpedi 30; odpowiedzi na leczenie dla objawów ogólnych; liczby stawów z aktywną chorobą.</p> <p>Wyniki przeglądu systematycznego Tarp 2015 dotyczące stosowania kilku leków biologicznych we wnioskowanym wskazaniu (anakinra, kanakinumab, rilonacept i tocilizumab) wykazały statystycznie istotną przewagę ww. leków biologicznych nad PLC w odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego JIA ACR30. Jednak wyniki metaanalizy sieciowej wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy ANA, KAB i TOC w ocenie odpowiedzi wg zmodyfikowanej skali JIA ACR30. Podobnie wyniki metaanalizy Otten 2013 dla porównania pośredniego 2 leków biologicznych (ANA vs KAB) oraz 3 leków biologicznych (ANA vs KAB, ANA vs TOC, KAB vs TOC) wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w ocenie odpowiedzi na leczenie wg zmodyfikowanej skali ACR pedi 30.</p> <p>Odnalezione wytyczne kliniczne rekomendują zastosowanie anakinry we wnioskowanym wskazaniu.</p>

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	w ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	bezpłatnie
Grupa limitowa	istniejąca grupa limitowa „1153.0 Anakinra”

--	--

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Zgodne z kryteriami selekcji programu lekowego „Leczenie aktywnej postaci reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)”
Reumatoidalne Zapalenie Stawów	
Kryteria kwalifikacji	<p>1.</p> <p>1) Podczas pierwszej kwalifikacji do programu oraz gdy jest to wskazane w opisie programu, udział pacjenta w programie wymaga uzyskania akceptacji za pośrednictwem aplikacji SMPT przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. Do czasu aktualizacji aplikacji SMPT, dopuszcza się udział pacjenta w programie na podstawie akceptacji Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, uzyskanej w inny sposób niż za pośrednictwem aplikacji SMPT. Ponadto, gdy jest to zaznaczone w opisie programu, udział pacjenta może wymagać uzyskania indywidualnej zgody Zespołu, o którym mowa powyżej.</p> <p>2) 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):</p> <p>a) z dużą aktywnością choroby, udokumentowaną w trakcie dwóch badań lekarskich w odstępie 1-3 miesięcy. Dużą aktywność choroby stwierdza się, gdy jest spełnione jedno z poniższych kryteriów:</p> <ol style="list-style-type: none"> i. wartość DAS 28 – większa niż 5,1 albo ii. wartość DAS – większa niż 3,7 albo iii. wartość SDAI – większa niż 26 lub <p>b) z innymi postaciami RZS, niezależnie od wartości DAS 28, DAS, SDAI, tj.:</p> <ol style="list-style-type: none"> i. z postacią uogólnioną (choroba Still'a u dorosłych; AOSD) z czynnymi objawami układowymi lub ii. z RZS z wtórną amyloidozą lub iii. z RZS z towarzyszącym zapaleniem naczyń, z zastrzeżeniem, że do terapii anakinrą kwalifikuje się wyłącznie pacjentów z chorobą Still'a u dorosłych (AOSD). <p>3) Do terapii inhibitorem TNF alfa kwalifikują się, bez konieczności spełnienia kryterium pkt 1 ppkt 2a) części dotyczącej RZS niniejszego programu, pacjenci poddani leczeniu RZS w ramach programów lekowych:</p> <p>a) jednym lub dwoma inhibitorami TNF alfa lub tocilizumabem lub tofacytynibem lub baricytynibem lub anakinrą, u których:</p> <ol style="list-style-type: none"> i. wystąpiła ciężka reakcja uczuleniowa na substancję czynną lub pomocniczą lub ii. wystąpiły ciężkie działania niepożądane uniemożliwiające kontynuowanie terapii, które nie ustępują mimo dostosowywania dawki leku zgodnie z ChPL lub iii. stwierdzono brak albo utratę odpowiedzi na zastosowane leczenie (zgodnie z definicją zawartą w kryteriach wyłączenia z programu w programach lekowych dotyczących leczenia RZS). <p>Zastosowanie trzeciego inhibitora TNF alfa w programach lekowych dotyczących leczenia RZS możliwe jest tylko i wyłącznie w przypadku, kiedy przyczyną odstawienia pierwszego i/lub drugiego leku z tej grupy u danego pacjenta były objawy nietolerancji i/lub działania niepożądane, których w opinii lekarza prowadzącego na podstawie dostępnej wiedzy medycznej można uniknąć stosując inny lek z grupy inhibitorów TNF alfa.</p> <p>b) rytuksymabem, u których:</p> <ol style="list-style-type: none"> i. wystąpiła ciężka reakcja uczuleniowa na substancję czynną lub pomocniczą lub ii. wystąpiły ciężkie działania niepożądane uniemożliwiające kontynuowanie terapii, które nie ustępują mimo dostosowywania dawki leku zgodnie z ChPL lub iii. stwierdzono brak albo utratę odpowiedzi na zastosowane leczenie (zgodnie z definicją zawartą w kryteriach wyłączenia z programu w programach lekowych dotyczących leczenia RZS).

	<p>Kwalifikacja do terapii inhibitorem TNF alfa po wcześniejszym leczeniu rytuksymabem jest możliwa dopiero po upływie 6 miesięcy od podania ostatniej dawki rytuksymabu z uwzględnieniem potencjalnego ryzyka i korzyści.</p> <p>4) Do terapii tocilizumabem kwalifikują się, bez konieczności spełnienia kryterium pkt 1 ppkt 2a) części dotyczącej RZS niniejszego programu, pacjenci poddani leczeniu RZS w ramach programów lekowych:</p> <p>a) jednym, dwoma lub trzema inhibitorami TNF alfa lub tofacytynibem lub baricytynibem lub anakinrą, u których:</p> <ol style="list-style-type: none"> wystąpiła ciężka reakcja uczuleniowa na substancję czynną lub pomocniczą lub wystąpiły ciężkie działania niepożądane uniemożliwiające kontynuowanie terapii, które nie ustępują mimo dostosowywania dawki leku zgodnie z ChPL lub stwierdzono brak albo utratę odpowiedzi na zastosowane leczenie (zgodnie z definicją zawartą w kryteriach wyłączenia z programu w programach lekowych dotyczących leczenia RZS); <p>b) rytuksymabem, u których:</p> <ol style="list-style-type: none"> wystąpiła ciężka reakcja uczuleniowa na substancję czynną lub pomocniczą lub wystąpiły ciężkie działania niepożądane uniemożliwiające kontynuowanie terapii, które nie ustępują mimo dostosowywania dawki leku zgodnie z ChPL lub stwierdzono brak albo utratę odpowiedzi na zastosowane leczenie (zgodnie z definicją zawartą w kryteriach wyłączenia z programu w programach lekowych dotyczących leczenia RZS). <p>Kwalifikacja do terapii tocilizumabem po wcześniejszym leczeniu rytuksymabem jest możliwa dopiero po upływie 6 miesięcy od podania ostatniej dawki rytuksymabu z uwzględnieniem potencjalnego ryzyka i korzyści.</p> <p>5) Do terapii rytuksymabem kwalifikują się, bez konieczności spełnienia kryterium pkt 1 ppkt 2a) części dotyczącej RZS niniejszego programu, pacjenci poddani leczeniu RZS w ramach programów lekowych:</p> <p>a) jednym, dwoma lub trzema inhibitorami TNF alfa lub tocilizumabem lub tofacytynibem lub baricytynibem lub anakinrą, u których:</p> <ol style="list-style-type: none"> wystąpiła ciężka reakcja uczuleniowa na substancję czynną lub pomocniczą lub wystąpiły ciężkie działania niepożądane uniemożliwiające kontynuowanie terapii, które nie ustępują mimo dostosowywania dawki leku zgodnie z ChPL lub stwierdzono brak albo utratę odpowiedzi na zastosowane leczenie (zgodnie z definicją zawartą w kryteriach wyłączenia z programu w programach lekowych dotyczących leczenia RZS). <p>6) Do terapii tofacytynibem kwalifikują się, bez konieczności spełnienia kryterium pkt 1 ppkt 2a) części dotyczącej RZS niniejszego programu, pacjenci poddani leczeniu RZS w ramach programów lekowych:</p> <p>a) jednym, dwoma lub trzema inhibitorami TNF alfa lub tocilizumabem lub rytuksymabem lub baricytynibem lub anakinrą, u których:</p> <ol style="list-style-type: none"> wystąpiła ciężka reakcja uczuleniowa na substancję czynną lub pomocniczą lub wystąpiły ciężkie działania niepożądane uniemożliwiające kontynuowanie terapii, które nie ustępują mimo dostosowywania dawki leku zgodnie z ChPL lub stwierdzono brak albo utratę odpowiedzi na zastosowane leczenie (zgodnie z definicją zawartą w kryteriach wyłączenia z programu w programach lekowych dotyczących leczenia RZS). <p>Kwalifikacja do terapii tofacytynibem po wcześniejszym leczeniu rytuksymabem jest możliwa dopiero po upływie co najmniej 6 miesięcy od podania ostatniej dawki rytuksymabu z uwzględnieniem potencjalnego ryzyka i korzyści.</p> <p>7) Do terapii anakinrą kwalifikują się także pacjenci z chorobą Stilla u dorosłych (AOSD) z czynnymi objawami układowymi, poddani leczeniu co najmniej:</p> <p>a) dwoma inhibitorami TNF alfa oraz rytuksymabem oraz tofacytynibem oraz baricytynibem zastosowanymi zgodnie z kryteriami programu, u których:</p> <ol style="list-style-type: none"> wystąpiła ciężka reakcja uczuleniowa na substancję czynną lub pomocniczą lub wystąpiły ciężkie działania niepożądane uniemożliwiające kontynuowanie terapii, 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>8) W ramach programów lekowych dotyczących leczenia RZS nie jest możliwe zastosowanie więcej niż siedmiu leków, w tym pięciu leków biologicznych, baricytynibu i tofacytynibu, w tym nie więcej niż dwóch inhibitorów TNF alfa w przypadku ich nieskuteczności oraz więcej niż trzech inhibitorów TNF alfa, jeśli przyczyną odstawienia przynajmniej jednego z nich była nietolerancja lub działania niepożądane oraz z zastrzeżeniem, że baricytynib może być zastosowany wyłącznie w pierwszej linii leczenia.</p> <p>9) W ramach programu lekowego u pacjentów z chorobą Stilla u dorosłych (AOSD) nie jest możliwe zastosowanie więcej niż 8 leków, w tym sześciu leków biologicznych, baricytynibu i tofacytynibu, w tym nie więcej niż dwóch inhibitorów TNF alfa w przypadku ich nieskuteczności oraz więcej niż trzech inhibitorów TNF alfa, jeśli przyczyną odstawienia przynajmniej jednego z nich była nietolerancja lub działania niepożądane.</p>
--	--

	<p>10) W ramach programu nie dopuszcza się możliwości ponownej kwalifikacji do terapii substancją czynną, którą pacjent był leczony w przeszłości nieskutecznie.</p> <p>11) Kwalifikacja pacjenta do drugiego leku i kolejnych w ramach programu lekowego nie wymaga zgody Zespołu Koordynacyjnego, jeśli jest zgodna z opisem programu.</p> <p>12) W przypadkach, w których pacjentowi grozi kalectwo lub zagrożone jest jego życie, decyzją Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, pacjent może być zakwalifikowany do leczenia biologicznego lub tofacytynibu lub baricytynibem w przypadku niespełnienia części kryteriów opisanych w programie, jeśli leczenie jest zgodne z aktualnie obowiązującymi rekomendacjami oraz wiedzą medyczną.</p> <p>13) W przypadku kobiet wymagana jest zgoda na świadomą kontrolę urodzeń, zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, którym odbywa się leczenie.</p>
Kryteria stanowiące przeciwwskazania do udziału w programie	<p>2. Przeciwwskazania do udziału w programie wynikają z przeciwwskazań do stosowania określonych w Charakterystykach Produktów Leczniczych poszczególnych substancji czynnych ujętych w programie lekowym, z uwzględnieniem rekomendacji EULAR/ACR.</p>
Czas leczenia w programie	<p>3.</p> <p>1) Kryteria kwalifikacji i wyłączenia z programu określają czas leczenia w programie.</p> <p>2) W przypadku istotnej czasowej przerwy w leczeniu daną substancją czynną, schemat monitorowania ulega modyfikacji z uwzględnieniem okresu przerwy w podawaniu leku.</p>
Kryteria wyłączenia z programu	<p>4.</p> <p>1) niestwierdzenie po 3 miesiącach (± 1 miesiąc) od pierwszego podania inhibitora TNF alfa albo tocilizumabu albo tofacytynibu albo baricytynibu osiągnięcia co najmniej umiarkowanej aktywności choroby mierzonej wskaźnikiem DAS 28 $\leq 5,1$ albo DAS $\leq 3,7$, albo SDAI ≤ 26 lub niestwierdzenie po 3 miesiącach (± 1 miesiąc) od pierwszego podania inhibitora TNF alfa albo tocilizumabu albo tofacytynibu albo baricytynibu albo anakinry znacznego zmniejszenia objawów układowych;</p> <p>2) niestwierdzenie po 6 miesiącach (± 1 miesiąc) od pierwszego podania substancji czynnej leku biologicznego albo tofacytynibu albo baricytynibu osiągnięcia remisji lub niskiej aktywności choroby, gdy osiągnięcie w tym czasie remisji nie jest możliwe. Miernikiem niskiej aktywności choroby jest DAS 28 $\leq 3,2$ albo DAS $\leq 2,4$, albo SDAI ≤ 11. Miernikiem remisji jest wartość DAS 28 $\leq 2,6$ albo DAS $\leq 1,6$, albo SDAI $\leq 3,3$ lub niestwierdzenie po 6 miesiącach (± 1 miesiąc) od pierwszego podania inhibitora TNF alfa albo tocilizumabu albo tofacytynibu albo baricytynibu albo anakinry ustąpienia objawów układowych;</p> <p>3) utrata adekwatnej odpowiedzi na leczenie, tj.: stwierdzenie w trakcie dwóch kolejnych wizyt monitorujących zaostrzenia tak, że pacjent przestaje spełniać kryteria remisji lub niskiej aktywności choroby, jeżeli uzyskanie remisji nie było możliwe;</p> <p>4) wystąpienie działań niepożądanych, które w opinii lekarza prowadzącego oraz zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, którym prowadzona jest terapia, są przeciwwskazaniami do leczenia daną substancją czynną;</p> <p>5) lekarz prowadzący może zwrócić się do Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych o wyrażenie zgody na kontynuację leczenia daną substancją czynną w uzasadnionych sytuacjach klinicznych w przypadku nieuzyskania przez chorego niskiej aktywności choroby zgodnie z pkt 4 ppkt 2, szczególnie u pacjentów z wyjściową bardzo dużą aktywnością choroby i/lub występowaniem czynników złej prognozy. Bez zgody Zespołu Koordynacyjnego dalsze leczenie daną substancją czynną w przypadku braku uzyskania niskiej aktywności choroby po 6 miesiącach (± 1 miesiąc) terapii nie jest możliwe.</p>
Kryteria ponownego włączenia do programu	<p>5.</p> <p>1) Pacjent, u którego zaprzestano podawania substancji czynnej leku biologicznego lub tofacytynibu lub baricytynibu, zastosowanej zgodnie z zapisami programu z powodu uzyskania remisji lub niskiej aktywności choroby i u którego w trakcie badania kontrolnego stwierdzono nawrót aktywnej choroby, jest włączany do leczenia w ramach programu bez kwalifikacji.</p> <p>2) Nawrót aktywnej choroby stwierdza się, gdy, w stosunku do wartości obliczonej w momencie odstawienia substancji czynnej leku biologicznego lub tofacytynibu lub baricytynibu, nastąpił wzrost wartości:</p> <p>a) DAS 28 powyżej 3,2 albo</p> <p>b) DAS powyżej 2,4 a bo</p> <p>c) SDAI powyżej 11.</p> <p>3) Pacjent z chorobą Still'a u dorosłych (AOSD) włączany jest ponownie do leczenia w przypadku nawrotu czynnych objawów układowych.</p> <p>4) Pacjent jest włączany do ponownego leczenia substancją czynną, której zastosowanie wywołało co najmniej niską aktywność choroby lub ustąpienie objawów układowych.</p> <p>5) Do programu może być ponownie włączony pacjent, u którego zaprzestano podawania substancji czynnej wymienionej w programie i zastosowanej zgodnie z jego treścią z powodu wystąpienia działań niepożądanych, które ustąpiły po odstawieniu leku bądź zastosowanym leczeniu i w opinii lekarza prowadzącego powrót do terapii tą samą substancją czynną nie stanowi ryzyka dla pacjenta.</p>
Dawkowanie	<p>1) Inhibitory TNF alfa, tocilizumab, rytuksymab, baricytynib, tofacytynib i anakinrę należy podawać zgodnie z dawkowaniem określonym w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego z uwzględnieniem rekomendacji EULAR/ACR, w tym możliwości zmniejszenia dawki leku lub wydłużenia odstępu pomiędzy kolejnymi dawkami u pacjentów, u których uzyskano cel terapii.</p>

	<p>2) Zmiana postaci dożylnego tocilizumabu na podskórną może być przeprowadzona wyłącznie zgodnie z wymaganiami określonymi w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego oraz pod nadzorem wykwalifikowanego personelu medycznego.</p> <p>3) Powyższe leki podaje się z metotreksatem (w postaci doustnej lub podskórnej) w skutecznej klinicznie i tolerowanej przez chorego dawce, chyba, że występują przeciwwskazania do stosowania metotreksatu.</p> <p>W przypadku wystąpienia przeciwwskazań do stosowania metotreksatu adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, tocilizumab, baricytyn b, tofacytynib i anakinra mogą być stosowane w monoterapii zgodnie z ChPL z uwzględnieniem rekomendacji EULAR/ACR.</p>
Badania przy kwalifikacji do programu	<ol style="list-style-type: none"> 1) czynnik reumatoidalny w surowicy lub aCCP – kiedykolwiek w przeszłości; 2) próba tuberkulinowa lub test Quantiferon; 3) obecność antygenu HBs; 4) przeciwciała anti-HCV, a w przypadku pozytywnego wyniku – oznaczenie PCR HCV metodą ilościową; 5) antygen wirusa HIV (HIV Ag/Ab Combo); 6) RTG klatki piersiowej z opisem (maksymalnie do 6 miesięcy przed kwalifikacją); 7) EKG z opisem; 8) morfologia krwi, a w przypadku pacjentów kwalifikowanych do leczenia tocilizumabem lub baricytyn bem lub tofacytyn bem lub anakinrą - morfologia krwi z rozmazem oraz oznaczeniem bezwzględnej liczby granulocytów obojętnochłonnych oraz limfocytów; 9) płytki krwi (PLT); 10) odczyn Biernackiego (OB); 11) stężenie białka C-reaktywnego (CRP); 12) stężenie kreatyniny w surowicy; 13) aminotransferaza asparaginianowa (AspAT); 14) aminotransferaza alaninowa (AIAT); 15) badanie ogólne moczu (do decyzji lekarza); 16) stężenie immunoglobulin G i M w surowicy - u pacjentów kwalifikowanych do leczenia rytuksymabem; 17) stężenie cholesterolu całkowitego, LDL, HDL, trójglicerydów - u pacjentów kwalifikowanych do leczenia tocilizumabem lub tofacytyn bem lub baricytynbem.
Monitorowanie leczenia	<ol style="list-style-type: none"> 1) Monitorowanie terapii inhibitorem TNF alfa lub tocilizumabem lub baricytynbem lub tofacytynbem lub anakinrą - po 3 miesiącach (± 1 miesiąc) i 6 miesiącach (± 1 miesiąc) od pierwszego podania substancji czynnej należy wykonać: <ol style="list-style-type: none"> a) morfologię krwi, a w przypadku pacjentów leczonych tocilizumabem lub baricytyn bem lub tofacytynbem lub anakinrą - morfologia krwi z rozmazem oraz oznaczeniem bezwzględnej liczby granulocytów obojętnochłonnych i limfocytów b) płytki krwi (PLT); c) odczyn Biernackiego (OB); d) stężenie białka C-reaktywnego (CRP); e) stężenie kreatyniny w surowicy; f) AspAT i AIAT; g) stężenie cholesterolu całkowitego, LDL, HDL, trójglicerydów - u pacjentów leczonych tocilizumabem lub baricytynbem lub tofacytyn bem. <p>oraz obliczyć wartość wskaźnika DAS 28 lub DAS lub SDAI, a także dokonać oceny skuteczności zastosowanej terapii z uwzględnieniem objawów układowych u pacjentów z AOSD. Jeżeli terapia jest kontynuowana powyższe powtarzać po każdym kolejnych 6 miesiącach (± 1 miesiąc).</p> 2) Monitorowanie terapii rytuksymabem - po 6 miesiącach (± 1 miesiąc) od pierwszego podania substancji czynnej leku biologicznego należy wykonać: <ol style="list-style-type: none"> a) morfologię krwi; b) odczyn Biernackiego (OB); c) stężenie białka C-reaktywnego (CRP); d) stężenie kreatyniny w surowicy; e) AspAT i AIAT; f) stężenie immunoglobulin G i M w surowicy <p>oraz obliczyć wartość wskaźnika DAS 28 lub DAS lub SDAI, a także dokonać oceny skuteczności leczenia. Jeżeli terapia jest powtarzana powyższe powtarzać po kolejnych 6 miesiącach (± 1 miesiąc) od każdego ponownego podania leku.</p>
Młodzieńcze Idiopatyczne Zapalenie Stawów	
Kryteria kwalifikacji	<ol style="list-style-type: none"> 1) Podczas pierwszej kwalifikacji do programu oraz gdy jest to wskazane w opisie programu, udział pacjenta w programie wymaga uzyskania akceptacji za pośrednictwem aplikacji SMPT przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, powołany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. Do czasu aktualizacji aplikacji SMPT, dopuszcza się udział pacjenta w programie na podstawie akceptacji Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia

	<p>Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, uzyskanej w inny sposób niż za pośrednictwem aplikacji SMPT.</p> <p>Ponadto, gdy jest to zaznaczone w opisie programu, udział pacjenta może wymagać uzyskania indywidualnej zgody Zespołu, o którym mowa powyżej.</p> <p>2) Do programu kwalifikuje się pacjentów od 2 roku życia (do terapii adalimumabem lub tocilizumabem w postaci dożyłnej) albo od 4 roku życia (do terapii etanerceptem), spełniających kryteria rozpoznania:</p> <ol style="list-style-type: none"> wielostawowej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) z co najmniej 5 obrzękniętymi stawami i co najmniej 3 stawami o ograniczonej ruchomości oraz bolesnością, przyspieszonym powyżej normy OB. lub CRP i oceną przez lekarza aktywności choroby na co najmniej 4 w 10-punktowej skali, mimo leczenia dwoma, wymienionymi w programie lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi w obowiązujących dawkach (w tym metotreksatem) przez minimum 3 miesiące każdym a bo nielicznostawowej postaci MIZS, rozszerzającej się i przetrwałej ponad 6 miesięcy, przy występujących czynnikach złej prognozy (wg ACR) i z obecnością co najmniej 2 stawów obrzękniętych lub z ograniczoną ruchomością i bolesnością i oceną przez lekarza aktywności choroby na co najmniej 5 w 10-punktowej skali z towarzyszącym bólem, tkliwością lub obiema tymi cechami, mimo leczenia dwoma, wymienionymi w programie lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi w obowiązujących dawkach (w tym metotreksatem) przez minimum 3 miesiące każdym albo MIZS z dominującym zapaleniem błony naczyniowej oka niepoddającym się leczeniu dwoma, wymienionymi w programie lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi w obowiązujących dawkach (w tym metotreksatem) przez minimum 3 miesiące każdym, niezależnie od ilości zajętych stawów. <p>3) Ponadto do programu kwalifikują się pacjenci od 2 roku życia (do terapii tocilizumabem w postaci dożyłnej) lub pacjenci od 8 miesiąca życia z masą ciała co najmniej 10 kg (do terapii anakinrą) z rozpoznaniem:</p> <ol style="list-style-type: none"> 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 glukokortykosteroidów (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 a bo 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 (ewentualnie w postaci podskórnej), podawanym przez co najmniej 3 miesiące a bo, w przypadku nietolerancji metotreksatu, innym lekiem modyfikującym przebieg choroby/lekiem immunosupresyjnym, podawanym w obowiązującej dawce przez co najmniej 3 miesiące. <p>4) Do programu kwalifikują się także pacjenci poddani leczeniu MIZS inhibitorem TNF alfa lub tocilizumabem w postaci dożyłnej w ramach programu lekowego, u których:</p> <ol style="list-style-type: none"> wystąpiła ciężka reakcja uczuleniowa na substancję czynną lub pomocniczą leku lub wystąpiły ciężkie działania niepożądane uniemożliwiające kontynuowanie terapii, które nie ustępują mimo dostosowywania dawki leku zgodnie z ChPL lub stwierdzono brak a bo utratę odpowiedzi na zastosowane leczenie (zgodnie z definicją zawartą w kryteriach wyłączenia z programu w części dotyczącej MIZS niniejszego programu lekowego). <p>5) Do terapii anakinrą kwalifikują się także 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: <ol style="list-style-type: none"> wystąpiła ciężka reakcja uczuleniowa na substancję czynną lub pomocniczą leku lub wystąpiły ciężkie działania niepożądane uniemożliwiające kontynuowanie terapii, które nie ustępują mimo dostosowywania dawki leku zgodnie z ChPL lub stwierdzono brak a bo utratę odpowiedzi na zastosowane leczenie (zgodnie z definicją zawartą w kryteriach wyłączenia z programu w części dotyczącej MIZS niniejszego programu lekowego). <p>6) Do programu kwalifikowani są również pacjenci, uprzednio leczeni tocilizumabem w postaci dożyłnej lub anakinrą w ramach hospitalizacji według jednorodnych grup pacjentów (JGP) pod warunkiem, że przed rozpoczęciem terapii spełniali kryteria włączenia do programu oraz nie spełnili kryteriów zakończenia udziału w programie – po uzyskaniu akceptacji Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych.</p> <p>7) Pacjent z rozpoznaniem MIZS, który ukończył 18 rok życia może być leczony, w zależności od obrazu klinicznego choroby, na zasadach określonych w programach lekowych dotyczących terapii RZS albo ŁZS, albo ZZSK. Jeśli obraz choroby nie odpowiada jednej z tych postaci, leczenie prowadzone jest w programie dotyczącym MIZS.</p> <p>8) W ramach programu nie dopuszcza się możliwości ponownej kwalifikacji do terapii substancją czynną, którą pacjent był leczony w przeszłości nieskutecznie.</p> <p>9) Kwalifikacja pacjenta do drugiego leku i kolejnych w ramach programu lekowego nie wymaga zgody Zespołu Koordynacyjnego, jeśli jest zgodna z opisem programu.</p>
--	---

	<p>10) Obowiązujące dawki leków modyfikujących przebieg choroby/leków immunosupresyjnych wynoszą dla: metotreksatu – 10-20 mg/m²/tydzień (maksymalnie 30 mg/tydzień), sulfasalazyny – 20-50 mg/kg m.c./dobę, cyklosporyny A – 3-5 mg/kg m.c./dobę, chlorochiny (ewentualnie hydroksychlorochiny) -- 4-6 mg/kg m.c./dobę, azatiopryny – 1,0-2,5 mg/kg m.c./dobę, jeżeli leczenie jest dobrze tolerowane.</p> <p>11) W przypadkach, w których pacjentowi grozi kalectwo lub zagrożone jest jego życie, decyzją Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, pacjent może być zakwalifikowany do leczenia biologicznego w przypadku niespełnienia części kryteriów opisanych w programie, jeśli leczenie jest zgodne z aktualnie obowiązującymi rekomendacjami oraz wiedzą medyczną.</p> <p>12) W przypadku miesiączkujących dziewcząt wymagana jest zgoda na świadomą kontrolę urodzeń, zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, którym odbywa się leczenie biologiczne.</p>
Kryteria stanowiące przeciwwskazania do udziału w programie	<p>2.</p> <p>Przeciwwskazania do udziału w programie wynikają z przeciwwskazań do stosowania określonych w Charakterystykach Produktów Leczniczych poszczególnych substancji czynnych ujętych w programie lekowym, z uwzględnieniem rekomendacji EULAR/ACR.</p>
Czas leczenia w programie	<p>3.</p> <p>1) Kryteria kwalifikacji i wyłączenia z programu określają czas leczenia w programie.</p> <p>2) W przypadku istotnej czasowej przerwy w leczeniu daną substancją czynną schemat monitorowania ulega modyfikacji z uwzględnieniem okresu przerwy w podawaniu leku.</p> <p>3) Pacjent będący w trakcie terapii, który ukończył 18 rok życia, może kontynuować terapię w pediatrycznym ośrodku realizującym program lekowy dotyczący leczenia MIZS do czasu jej ukończenia, jednak nie dłużej niż do ukończenia 20 roku życia, po uzyskaniu indywidualnej zgody Dyrektora Oddziału Wojewódzkiego NFZ.</p>
Kryteria wyłączenia z programu	<p>4.</p> <p>1) brak adekwatnej odpowiedzi na leczenie, stwierdzony po 3 pierwszych miesiącach (±1 miesiąc) terapii daną substancją czynną. Adekwatną odpowiedź na leczenie definiujemy jako:</p> <p>a) poprawę o co najmniej 30% od wartości wyjściowych po 3 pierwszych miesiącach terapii według oceny Gianniniego – u pacjentów z rozpoznaniem MIZS z dominującymi objawami ze strony stawów,</p> <p>b) ustąpienie objawów układowych po 3 pierwszych miesiącach (±1 miesiąc) terapii -- u pacjentów z rozpoznaniem MIZS z dominującymi objawami układowymi;</p> <p>2) utrata adekwatnej odpowiedzi na leczenie stwierdzona po kolejnych 3 miesiącach (±1 miesiąc);</p> <p>3) niespełnienie kryteriów poprawy ACR Pediatric 50 po pierwszych 12 miesiącach (±1 miesiąc) leczenia, a więc nieuzyskanie przynajmniej 50-procentowej poprawy w 3 z 6 następujących parametrów, przy jednoczesnym braku pogorszenia o 50% w więcej niż jednym z poniższych parametrów:</p> <p>a) liczba stawów z czynnym zapaleniem;</p> <p>b) liczba stawów z ograniczeniem ruchomości;</p> <p>c) ocena aktywności choroby dokonana przez lekarza na 10-centymetrowej skali VAS;</p> <p>d) ocena ogólnego samopoczucia dokonana przez rodzica lub chore dziecko na 10-centymetrowej skali VAS;</p> <p>e) wskaźnik stanu funkcjonalnego dziecka (np. CHAQ);</p> <p>f) laboratoryjny wskaźnik ostrej fazy (OB lub CRP).</p> <p>4) utrata kryteriów poprawy ACR Pediatric 50 lub nawrót czynnych objawów układowych, w trakcie dwóch kolejnych wizyt monitorujących po każdych kolejnych 6 miesiącach (±1 miesiąc);</p> <p>5) u pacjentów zakwalifikowanych do leczenia na podstawie pkt 1 ppkt 2c) (MIZS z dominującym zapaleniem błony naczyniowej oka) niespełniających jednocześnie kryteriów kwalifikacji określonych w pkt 1 ppkt 2a) i 2b) oraz 3a) i 3b) – brak uzyskania istotnej klinicznie poprawy w zakresie zapalenia błony naczyniowej oka po pierwszych 12 miesiącach (±1 miesiąc) potwierdzonej badaniem okulistycznym oraz brak utrzymywania się istotnej klinicznie poprawy po każdych kolejnych 12 miesiącach (±1 miesiąc);</p> <p>6) wystąpienie działań niepożądanych, które w opinii lekarza prowadzącego oraz zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, którym prowadzona jest terapia, są przeciwwskazaniami do leczenia daną substancją czynną;</p> <p>7) lekarz prowadzący może zwrócić się do Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych o wyrażenie zgody na kontynuację leczenia daną substancją czynną w uzasadnionych sytuacjach klinicznych w przypadku niespełnienia przez chorego kryteriów poprawy ACR Pediatric 50 zgodnie z pkt 4 ppkt 3, szczególnie u pacjentów z wyjściową bardzo dużą aktywnością choroby i/lub występowaniem czynników złej prognozy. Bez zgody Zespołu Koordynacyjnego dalsze leczenie daną substancją czynną w przypadku niespełnienia kryteriów ACR Pediatric 50 po 12 miesiącach (±1 miesiąc) terapii nie jest możliwe.</p>
Kryteria ponownego włączenia do programu	<p>1) Pacjent, u którego zaprzestano, zgodnie z pkt 4 ppkt 5, podawania substancji czynnej leku biologicznego zastosowanej zgodnie z zapisami programu i u którego w trakcie badania kontrolnego stwierdzono nawrót aktywnej choroby, definiowanej jako brak utrzymywania się kryteriów poprawy ACR Pediatric 50, jest włączany do leczenia w ramach programu bez kwalifikacji.</p> <p>2) Pacjent z MIZS o początku uogólnionym włączany jest ponownie do leczenia w przypadku nawrotu czynnych objawów układowych.</p>

	<ol style="list-style-type: none"> 3) Pacjent jest włączany do ponownego leczenia substancją czynną, której zastosowanie spowodowało spełnienie kryteriów poprawy ACR Pediatric 50 lub ustąpienie objawów układowych. 4) Do programu może być ponownie włączony pacjent, u którego zaprzestano podawania substancji czynnej wymienionej w programie i zastosowanej zgodnie z jego treścią z powodu wystąpienia działań niepożądanych, które ustąpiły po odstawieniu leku bądź zastosowanym leczeniu i w opinii lekarza prowadzącego powrót do terapii tą samą substancją czynną nie stanowi ryzyka dla pacjenta.
Dawkowanie	<ol style="list-style-type: none"> 1) Adalimumab, etanercept, tocilizumab w postaci dożylniej i anakinrę należy podawać zgodnie z dawkowaniem określonym w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego z uwzględnieniem rekomendacji EULAR/ACR, w tym możliwości zmniejszenia dawki leku lub wydłużenia odstępu pomiędzy kolejnymi dawkami u pacjentów, u których uzyskano cel terapii. 2) Powyższe leki należy podawać z metotreksatem w skutecznej klinicznie i tolerowanej przez chorego dawce, chyba że występują przeciwwskazania do stosowania metotreksatu. W przypadku wystąpienia przeciwwskazań do stosowania metotreksatu, należy rozważyć podawanie adalimumabu, etanerceptu, tocilizumabu w postaci dożylniej i anakinry z innym, wymienionym w programie lekiem modyfikującym przebieg choroby/immunosupresyjnym w obowiązującej dawce.
Badania przy kwalifikacji do programu	<ol style="list-style-type: none"> 1) próba tuberkulinowa lub test Quantiferon; 2) obecność antygenu HBs; 3) przeciwciała anty-HCV; 4) antygen wirusa HIV (HIV Ag/Ab Combo); 5) RTG klatki piersiowej z opisem (maksymalnie do 6 miesięcy przed kwalifikacją); 6) EKG z opisem. 7) morfologia krwi, a w przypadku kwalifikowania do terapii tocilizumabem w postaci dożylniej lub anakinrą - morfologia krwi z rozmazem oraz oznaczeniem bezwzględnej liczby granulocytów obojętnochłonnych; 8) płytki krwi (PLT); 9) odczyn Biernackiego (OB); 10) stężenie białka C-reaktywnego (CRP); 11) stężenie kreatyniny w surowicy; 12) aminotransferaza asparaginianowa (AspAT); 13) aminotransferaza alaninowa (AIAT); 14) badanie ogólne moczu (do decyzji lekarza); 15) stężenie cholesterolu całkowitego, LDL, HDL, trójglicerydów - u pacjentów kwalifikowanych do leczenia tocilizumabem w postaci dożylniej.
Monitorowanie leczenia	<ol style="list-style-type: none"> 1) W ciągu pierwszych sześciu miesięcy terapii daną substancją czynną, wymienione niżej badania należy wykonać nie rzadziej niż co 3 miesiące (± 1 miesiąc): <ol style="list-style-type: none"> a) morfologia krwi, a w przypadku pacjentów leczonych tocilizumabem w postaci dożylniej lub anakinrą - morfologia krwi z rozmazem oraz oznaczeniem bezwzględnej liczby granulocytów obojętnochłonnych; b) odczyn Biernackiego (OB); c) stężenie białka C-reaktywnego (CRP); d) stężenie kreatyniny w surowicy; e) AspAT i AIAT; f) stężenie cholesterolu całkowitego, LDL, HDL, trójglicerydów - u pacjentów leczonych tocilizumabem w postaci dożylniej oraz dokonać oceny skuteczności zastosowanej terapii. <p>Jeżeli terapia jest kontynuowana powyższe powtarzać po każdym kolejnych 6 miesiącach (± 1 miesiąc).</p>

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Przedmiotowy wniosek dotyczy poszerzenia wskazań refundacyjnych dla leku Kineret o populację pacjentów z uMIZS lub AOSD z wysoką aktywnością choroby, nieodpowiadających na wcześniejsze leczenie GKS i/lub sLMPCh, zgodną z ocenianym programem lekowym: „Leczenie aktywnej postaci reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)”. W przypadku refundacji ANA byłaby dodatkową opcją refundacyjną dla substancji czynnych wskazanych w rozdziale 3.5. niniejszej AWA oraz nową opcją terapeutyczną w podgrupach pacjentów, w której aktualnie nie ma żadnego aktywnego leczenia standardowego, tj.:

- pacjenci z uMIZS od 8. miesiąca życia do 2. roku życia,
- pacjenci z uMIZS lub AOSD, u których wystąpiło niepowodzenie leczenia lekami refundowanymi w ramach programu lekowego B.33.

Wnioskowane wskazanie odpowiada zarejestrowanemu, przy czym jest doprecyzowane kryteriami selekcji do programu lekowego.

Wnioskodawca w swoich analizach nie uwzględnił pacjentów z AOSD 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. Do zagadnienia odniesiono się w rozdz. 8. *Uwagi do programu lekowego niniejszej AWA.*

Produkt leczniczy Kineret ma być dostępny w ramach programu lekowego, co pozwoli na włączenie/wyłączenie z niego dokładnie określonej populacji, która potencjalnie może osiągnąć największą korzyść z jego stosowania oraz ogranicza możliwości jego nadużywania. Program lekowy umożliwia także systematyczne monitorowanie leczenia. Ze względu na kategorię dostępności refundacyjnej lek i świadczenia realizowane w ramach programu lekowego będą bezpłatne dla pacjenta. Wnioskodawca proponuje finansowanie leku w ramach istniejącej grupy limitowej, [redacted]

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS) jest najczęstszą, przewlekłą chorobą tkanki łącznej wieku rozwojowego o podłożu immunologicznym. Według definicji ILAR MIZS to heterogenna grupa zapaleń stawów rozpoczynających się przed 16. rokiem życia i trwających co najmniej 6 tygodni.

Wg klasyfikacji ILAR z 2001 r. wyróżnia się kilka postaci MIZS: zapalenie stawów o początku uogólnionym, zapalenie stawów o początku nielicznostawowym (nMIZS), zapalenie stawów o początku wielostawowym, łuszczykowe zapalenie stawów, zapalenie stawów z zapaleniem przyczepów ścięgien (ERA), nieodróżniane zapalenie stawów. Przebieg MIZS ma charakter przewlekły z okresami zaostrzeń i remisji. W zależności od postaci klinicznej występują różne objawy ogólne, takie jak: gorączka, hepato- i/lub splenomegalia, limfadenopatia, zajęcie układu oddechowego oraz przewodu pokarmowego, a także serca i układu krążenia. [Smolewska 2016]

MIZS o początku uogólnionym charakteryzuje się występowaniem: gorączki trwającej co najmniej 2 tygodnie (codziennie przez co najmniej 3 kolejne dni) oraz zapaleniem ≥ 1 stawu i co najmniej jednym z następujących objawów:

- nawracające wysypki skórne,
- uogólnione powiększenie węzłów chłonnych,
- powiększenie wątroby lub śledziony,
- zapalenie błon surowiczych. [Rutkowska-Sak 2016]

Choroba Still'a (AOSD – ang. Adult Onset Still's Disease) jest rzadką chorobą tkanki łącznej – klasyfikowana jako układowa postać MIZS przebiegająca z gorączką, osutką, powiększeniem węzłów chłonnych i śledziony oraz zapaleniem błon surowiczych i wielu narządów u dorosłych.

Choroba Still'a i uMIZS definiowane są jako ta sama jednostka chorobowa, rozróżnienie wynika z wieku pacjentów – u pacjentów poniżej 16 r.ż. diagnozowany jest uMIZS, u pacjentów dorosłych choroba Still'a. [Szczeklik 2021, Rutkowska-Sak 2013]

Tabela 6. Kryteria rozpoznania choroby Still'a [Szczeklik 2021]

Kryteria duże	Kryteria małe	Kryteria wykluczające
<ul style="list-style-type: none"> • gorączka $\geq 39^{\circ}\text{C}$ utrzymująca się ≥ 1 tydz. • ból stawów utrzymujący się przez ≥ 2 tyg. • typowa osutka • leukocytoza $\geq 10\ 000/\mu\text{l}$, neutrofile $>80\%$ 	<ul style="list-style-type: none"> • ból gardła • powiększenie węzłów chłonnych i/lub śledziony • zwiększenie aktywności aminotransferaz lub LDH w surowicy (po wykluczeniu innych przyczyn) • ujemne wyniki oznaczenia czynnika reumatoidalnego RF klasy IgM i przeciwciał przeciwjądrowych metodą immunofluorescencji 	<ul style="list-style-type: none"> • zakażenia, szczególnie sepsa i mononukleozę zakaźną • nowotwory, szczególnie chłoniaki • inne choroby reumatyczne, szczególnie guzkowe zapalenie tętnic i zapalenie naczyń w przebiegu RZS
<p>Musi być spełnionych ≥ 5 spośród kryteriów dużych i małych, w tym ≥ 2 kryteria duże oraz nie może występować żadna choroba spośród kryteriów wykluczających.</p>		

Epidemiologia

MIZS jest najczęściej występującą reumatyczną chorobą wieku rozwojowego. Chorobowość i zapadalność różnią się w zależności od podatności genetycznej populacji, czynników środowiskowych oraz metod oceny. Wskaźnik zapadalności wynosi od 1,6 do 23 przypadków/100 000/rok i jest najmniejszy w Azji, a największy w krajach skandynawskich. Wskaźnik chorobowości waha się od 3,8 do nawet 167 (Belgia) i 400 (Australia) przypadków/100 000. Dostępne dane epidemiologiczne dla Polski są fragmentaryczne. Według danych z województw łódzkiego i świętokrzyskiego wskaźnik zapadalności wynosił 5–6,5/100 000/rok. Roczna chorobowość na uMIZS w Polsce w latach 2008-2021 wynosiła 0,243-0,298 na 1 000 mieszkańców. [www.mp.pl dostęp: 22.09.2021 r.; Tlustochowicz 2015]

Zgodnie z informacjami przedstawianymi przez ekspertów ankietowanych przez Agencję pacjenci z uMIZS stanowią ok 5-10% wszystkich pacjentów z MIZS.

Roczna zapadalność na chorobę Stilla wynosi 0,1-1,0/100 000 osób w wieku 16-35 lat. [Szczeklik 2021]

Rokowanie

MIZS

Następstwem procesu zapalnego stawu/ów jest faza destrukcyjna prowadząca do zniekształceń obrysów stawów, zaburzeń ruchomości, szybko postępujących zaników mięśni, a w konsekwencji do przykurczów w stawach i do niepełnosprawności. W najmłodszej grupie wiekowej istnieje większa tendencja do uogólnienia procesu chorobowego oraz wczesnego wystąpienia powikłań w postaci zaburzeń tempa wzrastania poszczególnych kończyn (karłowatość reumatoidalna) oraz zmian rozwojowych, np. zajęcie stawów skroniowo-żuchwowych prowadzi do niedorozwoju żuchwy. Poważnym powikłaniem jest zapalenie błony naczyniowej oka (ang. uveitis) stwierdzane u około 10–20% dzieci chorujących na MIZS (najczęściej w nielicznostawowej postaci MIZS, często o tak zwanym niemym przebiegu klinicznym). Groźnym powikłaniem, chociaż coraz rzadziej spotykanym, może być amyloidoza. [Smolewska 2016]

Dodatkowo, u chorych istnieje podwyższone ryzyko zgonu, ze śmiertelnością wynoszącą 2-4%. [Zuber 2013]

Choroba Stilla

Zapalenie wielu stawów, a także dużych stawów (ramienny, biodrowy) na początku choroby wiąże się ze złym rokowaniem i skłonnością do przejścia choroby w stan przewlekły. 5 lat przeżywa 90-95% chorych. Najczęstszymi przyczynami zgonu są: zakażenie, niewydolność wątroby, amyloidoza (nawet u 20% chorych), niewydolność oddechowa, niewydolność serca, zespół rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (DIC). [Szczeklik 2021]

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Tabela 7. Populacja wnioskowana, w tym oszacowanie jej liczebności według ekspertów klinicznych

Ekspert	prof. dr hab. n. med. Brygida Kwiatkowska Konsultantka Krajowa w dziedzinie reumatologii	dr. hab. n. med. Zbigniew Żuber prof. nadzw. Wojewódzki Specjalistyczny Szpital Dziecięcy Kraków	[REDAKTOWANE]
uMIZS			
z dominującymi objawami układowymi od 8 mies. do 2 r.ż. z wysoką aktywnością choroby, pomimo stosowania GKS			
Obecna liczba chorych w Polsce	ok. 500	„1-4”*	„1-4”
Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	zachorowalność na uMIZS: 0,195-0,357/1000	„10-20”	„10-20”
Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	„1-2%”	„1-2”	„1-2”
z dominującymi objawami układowymi od 2 r.ż. z wysoką aktywnością choroby, pomimo stosowania GKS			
Obecna liczba chorych w Polsce	ok 1000-2000	„4-10”*	„4-10”

Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	zachorowalność na uMIZS: 0,195-0,357/1000	„10-50”	„10-50”
Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	5-10%	„4-8”	„4-8”
z zajęciem ≥ 5 stawów lub ≥ 2 stawów i gorączką od 8 mies. do 2 r.ż. z wysoką aktywnością choroby, pomimo stosowania GKS i MTX (lub w przypadku przeciwwskazań do niego innym LMPCh/lekiem immunosupresyjnym)			
Obecna liczba chorych w Polsce	1% chorych z uMIZS	„1-2”*	„1-2”
Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	zachorowalność na uMIZS: 0,195-0,357/1000	„2-8”	„2-8”
Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	„1-2%”	„1-2”	„1-2”
z zajęciem ≥ 5 stawów lub ≥ 2 stawów i gorączką od 2 r.ż. z wysoką aktywnością choroby, pomimo stosowania GKS i MTX (lub w przypadku przeciwwskazań do niego innym LMPCh/lekiem immunosupresyjnym)			
Obecna liczba chorych w Polsce	29% chorych z uMIZS	„4-10”*	„4-10”
Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	zachorowalność na uMIZS: 0,195-0,357/1000	„10-60”	„10-60”
Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	„5-10%”	„4-12”	„4-12”
uogólniony MIZS po leczeniu 2 TNFα i tocilizumabem lub tylko tocilizumabem (uczulenie/ciężkie działania niepożądane/brak lub utrata odpowiedzi)			
Obecna liczba chorych w Polsce	10% z uMIZS	„1-5”*	„1-5”
Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	zachorowalność na uMIZS: 0,195-0,357/1000	„2-12”	„2-12”
Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	„2-3%”	„2-10”	„2-10”
choroba Still			
po niepowodzeniu ≥ 2 LMPCh/lekami immunosupresyjnymi lub MTX i po niepowodzeniu GKS, z czynnymi objawami układowymi			
Obecna liczba chorych w Polsce	„500-700”	„chorobowość punktowa na koniec 2018 r. wyniosła 2,7/100 000”	„zachorowalność roczna obliczona w czasie 10 lat wyniosła 2,7/100 000”
Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	„0,2/100 000”	średnia roczna zapadalność na AOSD w okresie 10 lat została ustalona na poziomie 0,32/100 000 (95% CI: 0,30-0,34)	„0,32/100 000 (95% CI: 0,30-0,34)”
Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	„0,5%”	„10-20”	„do 30%”
po niepowodzeniu 2 inhibitorów TNFα, rytuksymabu, tofacytinibu i baricytinibu (uczulenie/ciężkie działania niepożądane/brak lub utrata odpowiedzi), z czynnymi objawami układowymi			
Obecna liczba chorych w Polsce	„100-200”	„10-20”**	„do 20%”
Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	„0,05/100 000”	„5-20”**	„do 20%”
Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	„0,25%”	„5-10”**	„do 10%”

* Ekspert w ramach innych uwag wskazał, że na MIZS w Polsce choruje ok 15 000 – 20 000 dzieci, w tym uMIZS ok 6-10%.

** Ekspert zgłosił zastrzeżenia do definicji podgrupy – w swojej odpowiedzi odnosił się do zmienionej definicji „po niepowodzeniu 1 lub 2 TNF α i TOC lub tylko TOC (uczulenie/ciężkie działania niepożądane/brak lub utrata odpowiedzi), z czynnymi objawami układowymi).

Tabela 8. Możliwość skorzystania z wnioskowanej technologii według ekspertów klinicznych

Ekspert	prof. dr hab. n. med. Brygida Kwiatkowska Konsultantka Krajowa w dziedzinie reumatologii	dr. hab. n. med. Zbigniew Żuber prof. nadzw. Wojewódzki Specjalistyczny Szpital Dziecięcy Kraków	[REDAKTOWANE]
Grupy pacjentów, które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii	„Pacjenci, którzy mają złą czynność rokowniczą, z bardzo dużą aktywnością choroby, ze zmianami narządowymi oraz nie reagujący na dotychczasowe leczenie”	„Tak, choroby autozapalne, do których zalicza się także ch. Stilla”	„Zespoły gorączek okresowych, okresowe zespoły zależne od kriopiryny (CAPS) i rodzinna gorączka śródziemnomorska (FMF)”
Grupy pacjentów, które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii	„Pacjenci nie akceptujący tak częstej formy podania leku”	„Nie dostrzegam takiego problemu”	„Nie widzę”

W latach 2018-2020 w ramach programu lekowego dotyczącego m.in. MIZS leczono 118 pacjentów (niepowtarzające się numery PESEL) z rozpoznaniem głównym M08.2 – młodzieńcze zapalenie stawów o początku uogólnionym, w tym 110* pacjentów było w wieku 2-17 lat.

Tabela 9. Liczba pacjentów pediatrycznych z rozpoznaniem M08.2. leczonych w ramach programu lekowego dotyczącego MIZS [dane NFZ otrzymane z Wydziału Świadczeń AOTMiT]

Substancja czynna	2018 r.	2019 r.	2020 r.	2018-2020 r.
adalimumab	8	8	6	12
etanercept	8	4	5	11
tocilizumab	48	56	69*	98*
łącznie	63	67	80*	118*

*dodatkowy pacjent był leczony niniejszą substancją czynną, dla którego rozpoznanie M08.2 było współistniejące.

Warto zauważyć, że spośród 22 osób, które w latach 2018-2020 stosowały ADA lub ETA tylko 5 z nich stosowało terapię cały czas w rozpoznaniu M08.2. (1 stosował ADA przez okres 2018-2020, 1 otrzymał ADA w 2018 r., a potem ETA w latach 2018-2020, 1 podano ETA w 2018 r., 2 otrzymało ADA po wcześniejszym leczeniu TOC) pozostali rozpoczęli lub kontynuowali terapie w innych rozpoznaniach młodzieńczego zapalenia stawów (np. M08.3, M.08.0, M.08.4), co może wskazywać na trudności w postawieniu właściwej diagnozy lub ewoluowanie choroby.

W latach 2018-2020 w ramach programu lekowego dotyczącego m.in. RZS leczono 70 pacjentów (niepowtarzające się numery PESEL) z rozpoznaniem głównym M06.1 – choroba Stilla u osoby dorosłej⁴.

Tabela 10. Liczba dorosłych pacjentów z chorobą Stilla (rozpoznanie M06.1) leczonych w ramach programu lekowego dotyczącego RZS [dane NFZ otrzymane z Wydziału Świadczeń AOTMiT]

Substancja czynna	2018 r.	2019 r.	2020 r.	2018-2020 r.
adalimumab	1	4	2*	4*
certolizumab pegol	1	3	2	3
etanercept	11	6	6	11
golimumab	-	-	1	1
infl ksymb	3	-	-	3
rytuksymb	1	1	-	1
tocilizumab	41	35	43**	61**
łącznie	47	47	50*. **	70*. **

* dodatkowy pacjent miał rozpoznanie współistniejące M06.1, ** dodatkowo 2 pacjentów miało rozpoznanie współistniejące M06.1.

⁴ W analizie pominięto 3 pacjentów, dla których rozpoznanie M06.1 było współistniejące.

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej przeszukano następujące źródła:

- Polskie Towarzystwo Reumatologiczne (PTR, www.reumatologia.ptr.net.pl);
- European League Against Rheumatism (EULAR, www.eular.org)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE, www.nice.org.uk)
- British Society for Rheumatology (BSR, www.rheumatology.org.uk)
- Scottish Society of Rheumatology (SCR, www.scottishrheumatology.org.uk)
- American College of Rheumatology (ACR, www.rheumatology.org)
- Canadian Rheumatology Association (CRA, www.rheum.ca) .

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 20.09.2021 r. Wykorzystano słowa kluczowe: *choroba Stilla/ Stills disease, młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów/ juvenile idiopathic arthritis, MIZS/JIA*. Wytyczne wyszukiwane były w trakcie aktualizacji wyszukiwania wnioskodawcy. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 6 dokumentów z wytycznymi. Wyszukiwano zalecenia ukierunkowane na leczenie pacjentów z uMIZS lub chorobą Stilla. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono poniżej.

Tabela 11. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>Rutkowska-Sak 2016 Zespół Ekspertów ds. Reumatologii Dziecięcej 2013 (Polska)</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące leczenia MIZS</u></p> <p>Postać układowa z dominującymi objawami narządowymi:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lek 1. rzutu: inh bitory interleukiny-1 (iIL-1), inhibitory interleukiny-6 (iIL-6), metotreksat (MTX), prednizon, dożylnie immunoglobuliny (IVIg), cyklosporyna (CsA). • Lek 2. rzutu: CsA. <p>Postać układowa z dominującymi objawami stawowymi:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lek 1. rzutu: postępowanie jak w postaci wielo- lub skąpostawowej w zależności od liczby zajętych stawów: <ul style="list-style-type: none"> ○ wielostawowa – MTX ± dostawowe GKS ± NLPZ, ○ skąpostawowa – dostawowe GKS ± NLPZ, można powtarzać GKS 4 × w roku. • Lek 2. rzutu: analogicznie jak w postaci wielostawowej, tj.: iTNF, iIL-6, możliwa konieczność podania innego LMPCh (sulfasalazyna, CsA, azatiopryna) ± dostawowe GKS +/- prednizon. <p>W każdej postaci choroby:</p> <ul style="list-style-type: none"> • chlorochina lub hydroksychlorochina – możliwość zastosowania w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym, • przeszczep komórek macierzystych szpiku – przy braku skuteczności skojarzonego leczenia, w sytuacji zagrożenia życia. <p>W przypadku obecności czynników złej prognozy (np. gorączki, utrzymujących się przez 6 miesięcy objawów układowej choroby, konieczności leczenia systemowymi GKS) należy rozważyć intensyfikację leczenia we wczesnym okresie choroby, profilaktykę i leczenie osteoporozy posteroideowej.</p> <p>Pacjenci osiągnący wiek dorosły powinni być dalej leczeni zgodnie z obowiązującymi rekomendacjami.</p> <p><u>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie podano.</u></p>
<p>ACR 2013 (Stany Zjednoczone)</p>	<p><u>Aktualizacja wytycznych ACR z 2011 r. dotyczących leczenia MIZS⁵</u></p> <p>W pierwszej linii leczenia pacjentów z postacią układową MIZS z czynnymi objawami układowymi zaleca się stosowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • NLPZ – w przypadku stwierdzenia ciężkości choroby MD global <5 i liczby zajętych stawów ≤4 (poziom dowodów D), • monoterapii kortykosteroidami (dożylnie lub doustnie) – w przypadku stwierdzenia ciężkości choroby MD global <5 i liczby zajętych stawów >4 (poziom dowodów C), • anakinry – w przypadku oceny stanu ciężkości choroby MD global ≥5 niezależnie od liczby zajętych stawów (poziom dowodów C). <p>Jeżeli aktywność choroby utrzymuje się:</p>

⁵ W trakcie opracowania są nowe wytyczne, ostateczna publikacja spodziewana w 2021 r.; <https://www.rheumatology.org/Practice-Quality/Clinical-Support/Clinical-Practice-Guidelines/Juvenile-Idiopathic-Arthritis>; dostęp: 5.10.2021 r.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • Stosowanie abataceptu było zalecane tylko u pacjentów z MD global⁶ ≥ 5 i liczbą zajętych stawów >4 po okresie leczenia (ang. trial) zarówno iIL-1, jak i TOC (sekwencyjnie) (poziom dowodów naukowych: D). • ANA zalecono pacjentom z ciągłą aktywnością choroby po leczeniu monoterapią GKS (poziom dowodów naukowych: A) lub monoterapią NLPZ (poziom dowodów naukowych: C). • Stosowanie inhibitora kalcyneuryny było zalecane tylko u pacjentów z MD global 5 i liczbą zajętych stawów równą 0 po badaniu zarówno inhibitora IL-1, jak i tocilizumabu (sekwencyjnie) (poziom dowodów naukowych: C). • Stosowanie inhibitora kalcyneuryny u pacjentów z MD global 5 i liczbą zajętych stawów równą 0 było właściwe wyłącznie u pacjentów, którzy po okresie leczenia zarówno iIL-1, jak i TOC (sekwencyjnie) (poziom dowodów naukowych: C). • KAN był zalecany pacjentom z utrzymującą się aktywnością choroby po leczeniu monoterapią GKS (poziom dowodów naukowych: A), MTX lub LEF (poziom dowodów naukowych: A), ANA (poziom dowodów naukowych: B) lub TOC (poziom dowodów naukowych: C) niezależnie od MD global i liczby zajętych stawów. KAN był również zalecany pacjentom z MD global 5 niezależnie od liczby zajętych stawów pomimo wcześniejszej monoterapii NLPZ (poziom dowodów naukowych: C). • Monoterapia GKS była zalecana jako opcja po niepowodzeniu leczenia NLPZ u pacjentów z MD global 5 i liczbą zajętych stawów równą 0 oraz dla pacjentów z MD global 5 niezależnie od liczby zajętych stawów (poziom dowodów naukowych: C). Terapia wspomagająca GKS w dowolnym momencie była odpowiednia do rozważenia (poziom dowodów naukowych: D). • Podanie dostawowe GKS było zalecane jako terapia wspomagająca w dowolnym momencie (poziom dowodów naukowych: C). • MTX lub LEF zalecono pacjentom z MD global 5 i liczbą zajętych stawów równą 0 po monoterapii GKS (poziom dowodów naukowych: C), iIL-1 lub TOC (poziom dowodów naukowych: D). MTX lub LEF zalecono pacjentom z MD global 5 i liczbą zajętych stawów równą 0, dopiero po okresie leczenia iIL-1 lub TOC (poziom dowodów naukowych: C). • Rozpoczęcie leczenia iTNF było zalecane u pacjentów z liczbą zajętych stawów równą 4 niezależnie od ogólnego MD po okresie leczenia iIL-1 lub TOC (poziom dowodów naukowych: C). Rozpoczęcie leczenia inhibitora TNF było zalecane u pacjentów z liczbą zajętych stawów równą 0 niezależnie od MD global po podaniu iIL-1, i TOC (sekwencyjnie) (poziom dowodów naukowych: C). • TOC był zalecany jako opcja terapeutyczna dla pacjentów z utrzymującą się aktywnością choroby po monoterapii GKS (poziom dowodów naukowych: A), MTX lub LEF (poziom dowodów naukowych: B) lub ANA (poziom dowodów naukowych: B) niezależnie od MD global i liczby zajętych stawów. TOC zalecano również pacjentom z MD global 5 niezależnie od liczby zajętych stawów pomimo wcześniejszej monoterapii NLPZ (poziom dowodów naukowych: C). <p><i>Terapie są wymienione jako rekomendowane, jeżeli spełnią kryteria RAND/UCLA, w tym medianę wyniku w przedziale 7-9, bez zgłoszonej niezgodności. Terapie są wymienione jako nierekomendowane, jeżeli mediana wyniku znajduje się w przedziale 1-3, bez zgłoszonej niezgodności. Niezgodność zdefiniowano jako co najmniej 3 panelistów oceniających wskazanie od 1 do 3 i co najmniej 3 panelistów oceniających wskazanie od 7 do 9. We wskazaniach „niepewnych” mediana mieściła się w przedziale 4–6 lat lub nie zgadzała się, niezależnie od mediany wyniku. Po opracowaniu zaleceń każdemu zaleceniu przypisano poziom dowodów przy użyciu systemu zaproponowanego przez Oxford Centre for Evidence-Based Medicine.</i></p> <p><i>Poziom dowodów naukowych: A – RCT; B – badania nierandomizowane, w tym retrospektywne badania kohortowe; C – badania niekontrolowane, w tym serie przypadków; D – opinie ekspertów.</i></p> <p><i>Poziom B został również przypisany do każdego zalecenia, dla którego dokonano ekstrapolacji z randomizowanych badań kontrolowanych. Poziom C został również przypisany do każdego zalecenia, dla którego dokonano ekstrapolacji z badania nierandomizowanego lub bardziej złożonej ekstrapolacji z randomizowanego badania kontrolowanego.</i></p> <p><i>Przypisany poziom dowodów odzwierciedla najwyższą ocenę osiągniętą dla każdego zalecenia (tj., jeśli badania wspierające zalecenie mają poziom dowodów w zakresie od B do D, ogólny poziom dowodów jest określany jako B).</i></p>
CARRA 2012 (Stany Zjednoczone)	<p><u>Konsensus dotyczący strategii terapeutycznych w noworodkowym uMIZS</u></p> <p>Autorzy zaleceń przedstawili 4 strategie leczenia pacjentów z postacią układową młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (uMIZS), przez pierwszych 9 miesięcy terapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> • strategia 1. – leczenie GKS i dostosowywanie dawki, w przypadku nieskuteczności, po 3 miesiącach możliwość zastosowania jednej z 3 pozostałych strategii leczenia, • strategia 2. – MTX i opcjonalnie GKS, w przypadku nieskuteczności, po 3 miesiącach możliwość zastosowania leczenia biologicznego jednej z 2 strategii leczenia z wykorzystaniem terapii biologicznej (ANA lub TOC), • strategia 3. – ANA opcjonalnie z GKS, w przypadku nieskuteczności, po 3 miesiącach możliwość zastosowania strategii leczenia z wykorzystaniem TOC lub dodanie MTX do terapii, • strategia 4. – TOC opcjonalnie z GKS, w przypadku nieskuteczności, po 3 miesiącach możliwość zastosowania strategii leczenia z wykorzystaniem ANA lub dodanie MTX do terapii.

⁶ MD global – ogólna ocena ciężkości przebiegu choroby wykonana przez lekarza w skali VAS 0-10, gdzie 0 odpowiada brakowi aktywności choroby, a 10 najcięższemu przebiegowi

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><u>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie podano.</u></p> <p>Ankiety oparte na przypadkach zostały przeprowadzone wśród członków CARRA w celu zidentyfikowania dominujących metody leczenia noworozpoznanego uMIZS. Podczas dwudniowa konferencja 2010 r ustalono konsensusu dotyczący formułowania wstępnych planów leczenia i określania istotnych danych, które powinny być zbierane. Wykorzystano ankiety uzupełniające w celu udoskonalenia planów i oceny klinicznej akceptowalności.</p>
<p>Panel ekspertów w dziedzinie reumatologii 2019 (Włochy)</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące leczenia choroby Still'a u dorosłych.</u></p> <p>Istnieją dowody, że hamowanie IL-1 stanowi skuteczne podejście terapeutyczne w AOSD opornym na leczenie konwencjonalne i/lub inne leki biologiczne (poziom zgodności: 96%; poziom dowodów: 2a; poziom rekomendacji: B).</p> <p>Biorąc pod uwagę dostępne dane dotyczące skuteczności, niepowodzenie pierwszego inhibitora IL-1 nie wyklucza uzyskania odpowiedzi terapeutycznej za pomocą innego inhibitora IL-1 (poziom zgodności: 88%; poziom dowodów: 5; poziom rekomendacji: D).</p> <p>Dane pośrednie pokazują, że inhibitory IL-1 mogą być skuteczne w AOSD zarówno w pierwszej, jak i kolejnych liniach leczenia biologicznego (poziom zgodności: 98%; poziom dowodów: 2b; poziom rekomendacji: B).</p> <p>Niektóre dane sugerują, że inhibitory IL-1 mogą być bardziej skuteczne w ogólnoustrojowych, a nie przewlekłych stawowych objawach AOSD (poziom zgodności: 98%; poziom dowodów: 2b; poziom rekomendacji: C).</p> <p><i>Autorów opracowania (10 ekspertów w tym 9 reumatologów i 1 pediatra) zapytano o poziomy zgodności z każdym ze stwierdzeń, wynik przedstawiono w „%” jako odsetek zgod z danym stwierdzeniem.</i></p> <p><i>Jakość dowodów naukowych: 1a – przeglądy systematyczne (włączone homogeniczne badania) RCT; 1b – badania RCT (z wąskimi przedziałami ufności); 1c - All or none⁷; 2a – przeglądy systematyczne (włączone homogeniczne badania) badań kohortowych; 2b – badania kohortowe (w tym niskiej jakości RCT, np. <80% follow-up); 2c - badania w dziedzinie zdrowia publicznego (ang. „Outcomes” Research); badania ekologiczne; 3a – metaanalizy (włączone homogeniczne badania); 3b – badania kliniczno-kontrolne; 4 – serie przypadków i niskiej jakości badania kliniczno-kontrolne i kohortowe; 5 – opinie ekspertów bez krytycznej oceny lub w oparciu o badania dotyczące fizjologii, laboratoryjnych lub podstawowe (ang. “first principles”).</i></p> <p><i>Kategorie rekomendacji: A – oparta na dowodach z poziomu 1.; B – oparta na dowodach z poziomu 2. lub 3., albo ekstrapolacji dowodów z 1. poziomu; C – oparta na dowodach z poziomu 4. lub ekstrapolacji dowodów z poziomu 2. lub 3.; D – oparte na niespójnych lub niejednoznacznych dowodach dowolnego poziomu</i></p>
<p>PCCRA 2016 (Kanada)</p>	<p><u>Stanowisko komitetu pediatrycznego CRA na temat leczenia MIZS</u></p> <p>W leczeniu MIZS, bez względu na postać choroby zalecane są:</p> <ul style="list-style-type: none"> • NLPZ, • dostawowe wstrzyknięcia GKS – mogą być stosowane jako terapia wspomagająca; jako standard opieki został wymieniony triamcinolone acetonide, • Leki modyfikujące przebieg choroby (LPMCh) – Komitet Pediatryczny podpisuje się pod rekomendacjami CRA dotyczącymi stosowania LMPCh jak MTX lub LEF. • Leczenie biologiczne – leki zasługujące na uwagę: <ul style="list-style-type: none"> ○ Tocilizumab powinien być rozważony jako leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z uMIZS oraz jako opcja w leczeniu dzieci z trwale aktywną wielostawową MIZS, u których nie powiodło się (lub nie tolerują) MTX lub innego LMPCh, ○ KAN może być rozważany w leczeniu uMIZS u pacjentów od 2. r. ż. z aktywnymi objawami układowymi i/lub aktywnym zapaleniem stawów, ○ Inne leki biologiczne, w tym RTX, GOL, CER stosowano u dorosłych z RZS i u części dzieci z MIZS. Podawanie tych leków off-label może być rozważone u dzieci z nawrotową chorobą indywidualnie dla każdego przypadku. <p>Komitet Pediatryczny CRA popiera zalecenia ACR dotyczące leczenia farmakologicznego MIZS, obejmujące:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stosowanie NLPZ i dostawowych GKS jako leków pierwszego rzutu, • Stosowanie LMPCh u pacjentów z zapaleniem nielicznostawowym, którzy nie odpowiedzieli na NLPZ lub którzy mają złe cechy rokownicze (zapalenie stawu biodrowego, odcinka szyjnego kręgosłupa, nadgarstka lub kostki, przedłużone podwyższenie wskaźnika stanu zapalnego lub obecność nadżerek), u pacjentów z zapaleniem wielostawowym oraz u pacjentów z uogólnionym MIZS i aktywnym zapaleniem stawów. Sulfasalazyna może odgrywać rolę w leczeniu dzieci z zapaleniem stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniętych, • Zastosowanie iTNF (ETA, INF, ADA) u pacjentów z zapaleniem kilku stawów lub zapaleniem wielostawowym, którzy nie zareagowali odpowiednio na 3–6 miesięcy leczenia LPMCh. ANA może być odpowiednia u dzieci z ogólnoustrojowym MIZS, które nie zareagowały na ogólnoustrojowe kortykosteroidy (z aktywnymi cechami ogólnoustrojowymi) lub metotreksat (z aktywnym zapaleniem stawów). <p><u>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie podano.</u></p>

⁷ Oxford Centre for Evidence-Based Medicine: Levels of Evidence (March 2009) — <https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/oxford-centre-for-evidence-based-medicine-levels-of-evidence-march-2009> dostęp: 21.09.2021 r.)

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>PRO-KIND podkomitet German Society for Pediatric Rheumatology (GKJR) 2018 r. (Niemcy)</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące diagnozowania i leczenia uMIZS w Niemczech</u></p> <ul style="list-style-type: none"> NLPZ mogą być wykorzystywane w leczeniu uMIZS, pomimo braku wyników badań RCT. Jedynym zatwierdzonym LMPCh w leczeniu uMIZS jest MTX. (poziom zgodności: 92%; poziom dowodów i stopień rekomendacji: 4B). Dane z badań klinicznych wskazują na możliwość zastosowania iIL-1 (ANA i KAN), iIL-6 (TOC) i w ograniczonym stopniu iTNF (ETA). (poziom zgodności: 90%; poziom dowodów i stopień rekomendacji: 1A). Wysokie dawki GKS podawanych systemowo są leczeniem o udowodnionej skuteczności. (poziom zgodności: 100%; poziom dowodów i stopień rekomendacji: 1A). Dostawowe wstrzyknięcia GKS mogą być wykorzystane w leczeniu zapalenia stawów u pacjentów z uMIZS (poziom zgodności: 91%; poziom dowodów i stopień rekomendacji: 4C). U pacjentów z prawdopodobnym uMIZS wysokie dawki systemowych GKS zarówno w postaci podania dożylnego (terapia pulsacyjna) lub codziennego z odpowiednio zredukowaną dawką. Alternatywnie można zastosować ANA (również jako monoterapię, bez GKS). Wykorzystanie KAN oraz TOC jest obecnie dyskutowane (poziom zgodności: 100%; poziom dowodów i stopień rekomendacji: 2A). W przypadku niewłaściwej odpowiedzi na leczenie (brak zmniejszenia aktywności choroby), dożylnie pulsus GKS mogą zostać powtórzone lub można rozważyć zwiększenie dawki ANA. W przypadku stosowania wyłącznie monoterapii GKS można wprowadzić inhibitory IL-1 lub IL-6. W przypadku początkowej monoterapii ANA dodatkowo można rozważyć leczenie GKS lub zmianę na inny lek biologiczny. (poziom zgodności: 100%; poziom dowodów i stopień rekomendacji: 1A/2A). W przypadku utrzymujących się lub nawracających objawów ogólnoustrojowej aktywności choroby (zwłaszcza w przypadku wcześniejszej monoterapii GKS lub terapii opierającej się na GKS), można wprowadzić leki biologiczne (iIL-1 lub iIL-6). Jeżeli leki biologiczne były stosowane należy rozważyć zwiększenie dawki lub zmianę leku biologicznego (poziom zgodności: 100%; poziom dowodów i stopień rekomendacji: 1A/2A). W przypadku uMIZS z zapaleniem stawów można zastosować duże dawki glikokortykoidów ogólnoustrojowych, dożylnie (terapia pulsacyjna) i/lub jako codzienne GKS z odpowiednim zmniejszeniem dawki. Opcjonalnie można włączyć leczenie NLPZ, MTX dostawowe wstrzyknięcia GKS (poziom zgodności: 100%; poziom dowodów i stopień rekomendacji: 2A). Alternatywnie można zastosować iIL-1 lub iIL-6, w monoterapii lub skojarzeniu z GKS i/lub MTX. (poziom zgodności: 100%; poziom dowodów i stopień rekomendacji: 1A). W przypadku niewystarczającej odpowiedzi na leczenie dożylnie pulsus GKS mogą zostać powtórzone lub można rozważyć zwiększenie dawki iIL-1 lub iIL-6 (jeśli to możliwe). W przypadku początkowej monoterapii GKS można rozważyć włączenie leczenia biologicznego (iIL-1 lub iIL-6). W przypadku początkowej monoterapii biologicznej można rozważyć: włączenie terapii GKS (systemowo lub lokalnie); zmianę leczenia biologicznego lub włączenie MTX (poziom zgodności: 100%; poziom dowodów i stopień rekomendacji: 1A). <p><u>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji:</u> Opracowano na podstawie Oxford Centre for Evidence-based Medicine – Levels of Evidence (z marca 2009 r.) Jakość dowodów naukowych: 1a – przeglądy systematyczne (włączone homogeniczne badania) RCT; 1b – badania RCT (z wąskimi przedziałami ufności); 1c - All or none⁸; 2a – przeglądy systematyczne (włączone homogeniczne badania) badań kohortowych; 2b – badania kohortowe (w tym niskiej jakości RCT, np. <80% follow-up); 2c - badania w dziedzinie zdrowia publicznego (ang. „Outcomes” Research); badania ekologiczne; 3a – metaanalizy (włączone homogeniczne badania); 3b – badania kliniczno-kontrolne; 4 – serie przypadków i niskiej jakości badania kliniczno-kontrolne i kohortowe; 5 – opinie ekspertów bez krytycznej oceny lub w oparciu o badania dotyczące fizjologii, laboratoryjnych lub podstawowe (ang. “first principles”). <u>Kategorie rekomendacji:</u> A – oparta na dowodach z poziomu 1.; B – oparta na dowodach z poziomu 2. lub 3., albo ekstrapolacji dowodów z 1. poziomu; C – oparta na dowodach z poziomu 4. lub ekstrapolacji dowodów z poziomu 2. lub 3.; D – oparte na niespójnych lub niejednoznacznych dowodach dowolnego poziomu</p>

Inhibitory IL-1 są zalecane w leczeniu uMIZS z dominującymi objawami układowymi w 1. (Rutkowska-Sak 2016, ACR 2013, CARRA 2012) lub kolejnych liniach leczenia (ACR 2013, CARRA 2012 – wymieniono ANA). Wytyczne zalecają ANA u chorych z MIZS w 1. lub kolejnej linii leczenia (GKRJ 2018) oraz u chorych nieodpowiadających na GKS lub MTX (PCCRA 2018). Wytyczne nie odnosiły się do leczenia pacjentów poniżej 2 r.ż. Większość wytycznych wskazuje, że po nieskuteczności terapii standardowej (NLPZ i/lub GKS, sLMPCh) u pacjentów z uMIZS wskazane jest zastosowanie leczenia biologicznego (w ramach leczenia biologicznego wymieniane są iIL-1, iIL-6 oraz iTNF - jednak wytyczne GKRJ 2019 i PCCRA 2019 wskazują na ograniczone możliwości stosowania iTNF u pacjentów z uMIZS).

Jedynie wytyczne odnoszące się do AOSD (Panel ekspertów w dziedzinie reumatologii z Włoch 2019) zalecają iIL-1 w 1. lub kolejnej linii leczenia. Wytyczne nie odnosiły się do innych grup leków.

⁸ Oxford Centre for Evidence-Based Medicine: Levels of Evidence (March 2009) — <https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/oxford-centre-for-evidence-based-medicine-levels-of-evidence-march-2009> dostęp: 21.09.2021 r.)

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 5 ekspertów klinicznych. Otrzymano 3 odpowiedzi, które przedstawiono w tabeli poniżej. Opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 12. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert		prof. dr hab. n. med. Brygida Kwiatkowska Konsultantka Krajowa w dziedzinie reumatologii	dr. hab. n. med. Zbigniew Żuber prof. nadzw. Wojewódzki Specjalistyczny Szpital Dziecięcy w Krakowie	[REDAKTOWANE]
Uogólniony MIZS z dominującymi objawami układowymi od 8 miesiąca do 2 r.ż. z wysoką aktywnością choroby, pomimo stosowania GKS				
Technologie medyczne	aktualnie stosowane	<ul style="list-style-type: none"> NLPZ metotreksat (wyjątkowo) 	<ul style="list-style-type: none"> zarejestrowane tylko GKS, tocilizumab cyklosporyna A* (rzadko), immunoglobuliny i.v.* (rzadko) 	<ul style="list-style-type: none"> zarejestrowane tylko sterydy (GKS), tocilizumab >2 r.ż.¹⁰ cyklosporyna A* (rzadko), immunoglobuliny i.v.* (rzadko).
	najtańsza	NPLZ, MTX	GKS	GKS
	najskuteczniejsza	-	„tocilizumab”	tocilizumab
Uogólniony MIZS z dominującymi objawami układowymi od 2 r.ż. z wysoką aktywnością choroby, pomimo stosowania GKS				
Technologie medyczne	aktualnie stosowane	<ul style="list-style-type: none"> NLPZ MTX, cyklosporyna, adalimumab, tocilizumab, etanercept (od 4 roku życia) 	<ul style="list-style-type: none"> GKS, metotreksat (nie powinien być stosowany), tocilizumab (zalecany), iTNF-α (nie są skuteczne w leczeniu choroby Stilli), cyklosporyna A* (rzadko), immunoglobuliny i.v.* (rzadko) 	<ul style="list-style-type: none"> GKS, metotreksat, tocilizumab, iTNF (mniejsza skuteczność) cyklosporyna A* (rzadko), immunoglobuliny i.v.* (rzadko).
	najtańsza	NPLZ, MTX, cyklosporyna	GKS, iTNF-α	GKS, iTNF-α
	najskuteczniejsza	adalimumab, tocilizumab	tocilizumab	tocilizumab
Uogólniony MIZS z zajęciem ≥5 stawów lub ≥2 stawów i gorączką od 8 miesiąca do 2 r.ż. z wysoką aktywnością choroby, pomimo stosowania GKS i MTX (lub w przypadku przeciwwskazań do nich – innym LMPCh/lekiem immunosupresyjnym)				
Technologie medyczne	aktualnie stosowane	<ul style="list-style-type: none"> NLPZ metotreksat (wyjątkowo) 	<ul style="list-style-type: none"> GKS metotreksat tocilizumab iTNF 	<ul style="list-style-type: none"> GKS metotreksat tocilizumab iTNF
	najtańsza	NPLZ, MTX	GKS, metotreksat	GKS, metotreksat
	najskuteczniejsza	-	„tocilizumab, iTNF”	„tocilizumab, iTNF”
Uogólniony MIZS z zajęciem ≥5 stawów lub ≥2 stawów i gorączką od 2 r.ż. z wysoką aktywnością choroby, pomimo stosowania GKS i MTX (lub w przypadku przeciwwskazań do niego innym LMPCh/lekiem immunosupresyjnym)				
Technologie medyczne	aktualnie stosowane	„Jak w postaci z dominującymi objawami układowymi – rekomendacje są jednorodne dla tych postaci”	<ul style="list-style-type: none"> GKS metotreksat tocilizumab iTNF-α 	<ul style="list-style-type: none"> GKS metotreksat tocilizumab iTNF-α
	najtańsza	-	GKS, metotreksat	GKS, metotreksat
	najskuteczniejsza	-	tocilizumab, iTNF-α	tocilizumab, iTNF


¹⁰ aktualnie lek ten jest refundowany od 2 r.ż. w ramach programu lekowego, ekspert nie doprecyzował, czy substancja ta może być stosowana i/lub refundowana na innych zasadach.

Uogólniony MIZS po leczeniu 2 TNF-α i tocilizumabem lub tylko tocilizumabem (uczulenie/ciężkie działania niepożądane/brak lub utrata odpowiedzi)				
Technologie medyczne	aktualnie stosowane	„Aktualnie brak możliwości stosowania innego leczenia w ramach programu”	„tyko GKS”, „obecnie nie ma opcji terapeutycznej”	„tylko GKS”
	najtańsza	-	-	„GKS”
	najszybsza	-	-	-
Uogólniona choroba Still'a u dorosłych po niepowodzeniu ≥2 LMPCh/lekami immunosupresyjnymi lub MTX i po niepowodzeniu GKS, z czynnymi objawami układowymi				
Technologie medyczne	aktualnie stosowane	<ul style="list-style-type: none"> • iTNF¹¹ • tocilizumab • inhibitory JAK kinaz • rytuksymab 	<ul style="list-style-type: none"> • GKS • tocilizumab • iTNF-α (w przypadku niepowodzenia terapii tocilizumabem) 	<ul style="list-style-type: none"> • GKS • tocilizumab • iTNF-α (w przypadku niepowodzenia terapii tocilizumabem)
	najtańsza	iTNF-α	GKS	-
	najszybsza	tocilizumab, rytuksymab	tocilizumab	-
Uogólniona choroba Still'a u dorosłych po niepowodzeniu 2 inhibitorów TNFα, rytuksymabu, tofacitinibu i baricytynibu (uczulenie/ciężkie działania niepożądane/brak lub utrata odpowiedzi), z czynnymi objawami układowymi				
Technologie medyczne	aktualnie stosowane	„Aktualnie brak możliwości stosowania innego leczenia w ramach programu”	„tyko GKS”, „obecnie nie ma opcji terapeutycznej”	„jedynie GKS”
	najtańsza	-	GKS	GKS
	najszybsza	-	-	-

* w zagrażającym i zrealizowanym powikłaniu zespołem aktywacji makrofagów (MAS).

Eksperti zostali zapytani o zmianę odsetków pacjentów stosujących wskazane przez ekspertów technologie lekowe w przypadku objęcia refundacją wnioskowanej technologii. Jedyna zmiana wskazana przez 1 eksperta dotyczyła zwiększenia odsetka pacjentów z uMIZS z od 2 r.ż. z dominującymi objawami układowymi z 90% do 95%. Pozostali ankietowani eksperci nie odnieśli się do omawianego zagadnienia.

Tabela 13. Potencjalne problemy związane z leczeniem we wnioskowanym wskazaniu wg ekspertów klinicznych

Ekspert	prof. dr hab. n. med. Brygida Kwiatkowska Konsultantka Krajowa w dziedzinie reumatologii	dr. hab. n. med. Zbigniew Żuber prof. nadzw.	
Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia	„Mimo stosowanego leczenia objętego refundacją istnieje niewielka grupa dzieci i dorosłych z chorobą Still'a nie reagujących na dotychczasowe leczenie albo tylko częściowo reagujących na dotychczasowe leczenie, u których ze względu na stan zdrowia konieczne jest stosowanie na przewlekłe dużych dawek glikokortykosteroidów”	„bardzo ograniczona dostępność leków w leczeniu ch. Still'a u dzieci dostępne są: <ul style="list-style-type: none"> • leczenie GKS • leczenie NLPZ • LPMCh (głównie metotreksat, ewent. cyklosporyna A) • leczenie biologiczne anty TNF u dzieci tylko 2 – adalimumab i etanercept, aktualnie dostępna właściwa opcja leczenia bloker IL-6 (aktualnie dostępny tocilizumab) Nie ma dostępności, czyli brak alternatywnego leczenia biologicznego – niedostępne blokery iIL-1 (anakinra, rilonacept, kanakinumab) oraz inhibitorów JAK/STAT”	„Szczególnie zła jest dostępność do leczenia wMIZS u dzieci. Aktualnie dostępne są: glikokortykosteroidy, NLPZ oraz leki modyfikujące przebieg choroby. Z leków biologicznych u dzieci dostępne są 2 – antyTNF-y (Adalimumab i Etanercept) i tocilizumab.”

¹¹ Ekspert w swojej opinii wskazuje, że inhibitory TNF alfa „są bardzo rzadko stosowane w chorobie Still'a u dorosłych. W Polsce leki te stosowano u chorych przed włączeniem w refundację tocilizumabu do programu lekowego. Tocilizumab ze względu na lepszą skuteczność jest lekiem pierwszej linii w tej chorobie w programach lekowych. Aktualnie nie ma możliwości refundacyjnych skutecznego leczenia chorych na chorobę Still'a dorosłych, którzy nie uzyskali poprawy po zastosowaniu tocilizumabu lub mają przeciwwskazania lub objawy niepożądane po jego zastosowaniu.”

Potencjalne problemy związane ze stosowaniem ocenianej technologii	„Konieczność stosowania leku w iniekcjach codziennie może stanowić problem w zaakceptowaniu takiej formy leczenia ze strony młodych pacjentów i niektórych dorosłych”.	Nie widzę takich problemów, rejestracja i stosowanie blokerów IL-1 u dzieci w Europie (EMA) i USA (FDA) od co najmniej 9 lat (kanakinumab) oraz od 12 lat anakinra”.	„Nie dostrzegam. Anakinra od kilkunastu lat jest stosowana w tym wskazaniu”.
Możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii	„Nie widzę”.	„Leczenie tylko w ośrodkach reumatologii dziecięcej, w Polsce mamy tylko 15 takich ośrodków”.	„Nie widzę”.
Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu?	„Kompleksowa opieka, szybka ścieżka diagnostyczna i szybkie dotarcie do doświadczonych ośrodków reumatologicznych, dostępność wszystkich skutecznych metod leczenia”.	„Wprowadzenie do możliwości zastosowania w ch. Stilla u dzieci (uMIZS) i dorosłych blokerów IL-1. Zahamowanie postępów choroby, uMIZS nie da się wyleczyć.”	„Wprowadzenie do stosowania w leczeniu Ch. Stilla u dzieci i dorosłych blokerów IL-1.”

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 sierpnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 65 z 2021 r.), w ramach obowiązującego programu lekowego B.33 „Leczenie aktywnej postaci reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)” finansowane ze środków publicznych są:

- w MIZS: adalimumab (od 2 r.ż.), etanercept (od 4 r.ż.), tocilizumab (od 2 r.ż.),¹²
- w RZS: adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, tocilizumab, rytuksymab, tofacytynib, baricytynib, golimumab, infliksymab.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 14. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
TOC	<p><u>Pacjenci z uMIZS, od 2 r.ż. rozpoczynający leczenie w ramach programu lekowego B.33</u></p> <p>Refundowane wskazanie dla tocilizumabu pokrywa się w wysokim stopniu ze wskazaniem wnioskowanym dla ANA; stąd lek ten będzie stanowił komparator dla analizowanej interwencji zarówno w grupie chorych z uMIZS po niepowodzeniu GKS jak i w grupie chorych po niepowodzeniu zarówno GKS jak i LMPCh</p> <p><u>Pacjentów z AOSD, którzy rozpoczynają leczenie w ramach programu lekowego B.33</u></p> <p>Za najodpowiedniejszy komparator dla ANA wybrano tocilizumab z uwagi na:</p> <ul style="list-style-type: none"> • mechanizm działania - związany z wpływem na interleukiny, • wytyczne praktyki klinicznej, • brak rejestracji iTNF, TOF, BAR, RTX w leczeniu dorosłych pacjentów z AOSD • akceptację TOC jako komparatora dla ANA przez NICE w subpopulacji chorych po niepowodzeniu LMPCh • opinie ekspertów 	wybór zaakceptowano

¹² metotreksat może być stosowany w ramach terapii skojarzonej z adalimumabem, etanerceptem i tocilizumabem, zarówno w RZS i MIZS.

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
PLC	W subpopulacjach: <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci z AOSD, u których wystąpiło niepowodzenie leczenia niemal wszystkimi lekami refundowanymi w ramach programu lekowego B.33, • pacjenci z uMIZS, od 8. miesiąca życia do 2. roku życia, • pacjenci z uMIZS, u których wystąpiło niepowodzenie leczenia lekami refundowanymi w ramach programu lekowego B.33, brak dostępnych, refundowanych opcji terapeutycznych.	wybór zaakceptowano

Według odnalezionych wytycznych klinicznych w I linii leczenia biologicznego uMIZS lub AOSD zaleca się tocilizumab (obok inhibitorów IL-1), który aktualnie znajduje się w refundacji w uMIZS (w tak samo zdefiniowanej populacji pacjentów jak dla ANA z tym, że od 2 r.ż) lub RZS. Eksperti kliniczni, ankietowani przez Agencję wskazywali, że inhibitory TNF w AOSD są bardzo rzadko stosowane ze względu na ich niską skuteczność (najczęściej po niepowodzeniu tocilizumabu). Jeden z ekspertów klinicznych, wskazał na możliwość stosowania rytuksymabu i inhibitorów JAK w AOSD, jednak według historycznych danych (2018-2020) NFZ rytuksymab był stosowany u 1 pacjenta. Z kolei drugi ekspert stwierdził, że w populacji pacjentów z AOSD rytuksymab, tofacytynib, baricytynib „nie są stosowane” ze względu na „brak rejestracji”. Eksperti kliniczni podali także,

że w u pacjentów z uMIZS >2 r. ż. mogą być stosowane inhibitory TNF. Aktualnie w refundacji dla pacjentów pediatrycznych z MIZS są dostępne: adalimumab (od 2 r.ż.) i etanercept (od 4 r.ż.), ale w inaczej zdefiniowanej populacji pacjentów (tzn. z wielostawowym lub nielicznostawowym MIZS lub MIZS z dominującym zapaleniem błony naczyniowej oka, po niepowodzeniu 2 sLMPCh). Według danych historycznych NFZ w latach 2018-2020 ADA lub ETA w I linii leczenia biologicznego stosowało jedynie 3 pacjentów, którzy przez cały okres leczenia mieli rozpoznanie M08.2. Biorąc pod uwagę powyższe oraz najnowsze wytyczne kliniczne, w których wskazano, że inhibitory TNF można rozważyć w przypadku dominującego wielostawowego MIZS lub braku odpowiedzi na zarejestrowane leki biologiczne w uMIZS, wydaje się, że inhibitory TNF nie stanowią standardu leczenia I linii uMIZS u osób >2 r. ż.

Eksperti kliniczni, ankietowani przez Agencję, wskazywali, że w podgrupie pacjentów z uMIZS lub AOSD, u których wyczerpano możliwość zastosowania aktywnego leczenia, dostępnego w ramach programu B.33. aktualnie stosuje się GKS (według wytycznych klinicznych i zapisów ocenianego programu lekowego jest to leczenie stosowane głównie na początkowym etapie, na które pacjenci z ww. podgrup nie odpowiedzieli, dlatego można uznać, że terapia ta będzie odpowiadała braku aktywnego leczenia). W podgrupie pacjentów z uMIZS w wieku 8 miesięcy do 2 lat aktualnie nie jest refundowany żaden lek biologiczny w ramach programu lekowego B.33. Eksperti kliniczni, wskazywali na możliwość zastosowania inhibitorów TNF czy tocilizumabu u tych pacjentów, jednak nie doprecyzowano na jakich zasadach miałyby ono być refundowane. Aktualnie w tym zakresie wiekowym rejestrację posiada tocilizumab (od 1 r.ż. s.c. wg ChPL Roactemra) oraz GKS (wg ekspertów klinicznych).

W związku z powyższym wybór komparatorów wnioskodawcy uznano za akceptowalny.

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy była ocena efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Kineret (anakinra) w leczeniu choroby Still'a u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg. Analizę przeprowadzono w oparciu o przegląd systematyczny.

Tabela 15. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	<p>„dorośli, młodzież, dzieci i niemowlęta w wieku 8 miesięcy i starsze, o masie ciała co najmniej 10 kg, z chorobą Still'a, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> postacią układową młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (uMIZS), z aktywnymi objawami choroby pomimo stosowania: <ul style="list-style-type: none"> glikokortykosteroidów (GKS); GKS i LMPCh/leku immunosupresyjnego; GKS lub GKS i LMPCh: dwóch iTNF i TOC bądź samego TOC (w przypadku pacjentów, u których zastosowanie pozostałych leków w programie jest przeciwwskazane); chorobą Still'a u dorosłych (AOSD) z niepowodzeniem leczenia, pomimo stosowania terapii: <ul style="list-style-type: none"> GKS i LMPCh (co najmniej dwóch LMPCh/leków immunosupresyjnych/antymalarycznych); GKS i sLPMCh oraz: dwóch iTNF, rytuksymabu, tofacitinibu oraz baricitinibu”. 	<ul style="list-style-type: none"> populacja inna niż uMIZS lub AOSD określono, że choroba jest oporna na leczenie/występują aktywne objawy choroby, ale nie sprecyzowano rodzaju stosowanego uprzednio leczenia/grupy leków, bądź przedstawiono jedynie informację na temat terapii stosowanych jednocześnie z anakinrą 	Populacja zawiera się we wnioskowanym programie lekowym.
Interwencja	ANA zgodnie z ChPL Kineret oraz proponowanym programem lekowym B.33	dawkowania niezgodne z ChPL/proponowanym programem lekowym	Brak uwag.
Komparatory	TOC, PLC	-	Brak uwag (patrz rozdz. 3.6. niniejszej AWA).
Punkty końcowe	<p><u>w zakresie skuteczności klinicznej:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wystąpienie choroby nieaktywnej klinicznie (ang. clinically inactive disease, CID) odpowiedź na leczenie (kryteria ACR Pedi), minimalna aktywność choroby (ang. Minimal Disease Activity, MDA), liczba stawów zajętych chorobą oraz z ograniczoną ruchomością, występowanie objawów układowych/systemowych, ocena aktywności choroby dokonana przez lekarza na 10-centymetrowej skali VAS, ocena ogólnego samopoczucia dokonana przez rodzica lub pacjenta na 10-centymetrowej skali VAS, wskaźnik stanu funkcjonalnego dziecka (np. CHAQ), 	<p>badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> w których oceniano jedynie trzeciorzędowe, nieistotne klinicznie punkty końcowe oceniające jedynie właściwości farmakokinetyczne lub farmakodynamiczne wnioskowanej interwencji, z zastosowaniem modeli zwierzęcych, oceniające efektywność kosztową, przeprowadzonych w warunkach <i>in vitro</i>, 	Nie uwzględniano punktów końcowych związanych z przeżyciem pacjentów, które to raportowano w niektórych badaniach, np. Kearsley-Fleet 2019. Ponadto przeżycie całkowite jest istotnym punktem końcowym zgodnym z wytycznymi Agencji.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	<ul style="list-style-type: none"> poziom CRP, ESR (OB; wskaźnik opadania erytrocytów), poziom surowiczego amyloidu A (SAA), poziom ferrytyny w surowicy krwi, poziom ferrytyny glikozylowanej w surowicy krwi, konieczność stosowania dodatkowych leków w celu uzyskania remisji choroby/odpowiedzi na leczenie ocena jakości życia związanej ze zdrowiem. <p><u>w zakresie profilu bezpieczeństwa:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ryzyko wystąpienia poszczególnych zdarzeń/działań niepożądanych (w tym zdarzeń/działań niepożądanych ogółem, ciężkich i poważnych), rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia zdarzeń/działań niepożądanych ogółem, poszczególne zdarzenia/działania niepożądane prowadzące do rezygnacji z udziału w badaniu oraz zgonu z powodu zdarzeń/działań niepożądanych; 		
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> RCT, a w przypadku braku takich badań dla danej populacji, również badania o niższej wiarygodności, w sytuacji braku badań RCT dotyczących porównania ze zdefiniowanymi komparatorami, dopuszczono możliwość włączenia jakichkolwiek badań RCT w analizowanej populacji; opisy przypadków, w których uwzględniono co najmniej 3 pacjentów spełniających zdefiniowane powyżej kryteria włączenia; w przypadku braku badań dotyczących bezpośredniego porównania z komparatorem, planowano rozważenie przeprowadzenia porównania pośredniego; w przypadku opracowań wtórnych, uwzględniano przeglądy systematyczne/raporty HTA, w których uwzględniono jakiegokolwiek badania dedykowane analizowanej populacji pacjentów. 	<ul style="list-style-type: none"> opracowania przeglądowe (niebędące: raportem HTA, przeglądem systematycznym, meta-analizą), opracowania farmakoekonomicznych i kosztowe; abstrakty do badań użytecznych do przeprowadzenia porównania pośredniego z tocilizumabem (uwzględniano jedynie publikacje pełnotekstowe). 	Brak uwag.
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> badania w języku: angielskim i polskim, wyłącznie badania kliniczne z udziałem ludzi 	-	Brak uwag.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych, dokonano przeszukania m.in. w bazach Medline – dostęp przez PubMed, Embase, Cochrane Library. Opracowań wtórnych poszukiwano także w bazach: Centre for Reviews and Dissemination (CRD), National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA), European Medicines Agency (EMA), Health Canada (HC). Jako datę wyszukiwania podano 17-18.11.2020 r., aktualizację wyszukiwani w związku z uzupełnieniem analiz wykonano 6.09.2021 r.

Sprawdzono również doniesienia w źródłach innych niż bazy informacji medycznej – rejestry badań klinicznych, a także przeszukano piśmiennictwo zawarte w zidentyfikowanych pierwotnych doniesieniach naukowych w celu odnalezienia literatury odpowiadającej założeniom analizy.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy przeprowadzono w sposób prawidłowy w zakresie wykorzystanych baz bibliograficznych, doboru haseł i czułości.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w ww. bazach z zastosowaniem haseł dotyczących wnioskowanej populacji oraz ocenianej interwencji. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 10.08.2021 r. W wyniku wyszukiwań własnych, poza badaniami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę, analitycy Agencji odnaleźli publikację pełnotekstową przeglądu systematycznego Giacomelli 2021 oraz publikacji Atemnkeng 2021, Lainka 2021, Song 2021, Giancane 2020, Sag 2019, Kearsley-Fleet 2019, Shenoi 2017, które zostały uwzględnione przez wnioskodawcę w zaktualizowanej wersji AKL.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 3 RCT:

- ANA vs PLC u pacjentów z uMIZS (badanie ANAJIS – Quartier 2010),
- TOC vs PLC u pacjentów z uMIZS (badanie TENDER – Benedetti 2021, Benedetti 2015, Brunner 2020) – wykorzystane do porównania pośredniego ANA i TOC,
- ANA vs LMPCh u pacjentów z AOSD (NordicAOSD05 – Nordstrom 2012, Schanberg 2020).

Ponadto włączono publikacje o niższej wiarygodności, w tym:

- dotyczące uMIZS:
 - badania prospektywne, dot. ANA, jednoramienne: Klein 2019, Gomes 2011, Gattorno 2008, Pascual 2005;
 - badania retrospektywne, jednoramienne: Gattorno 2011, Naselli 2011, Naselli 2013, Sag 2018, Sag 2019, Zeft 2009, Ohlsson 2008, Pardeo 2013, Pardeo 2015, Pardeo 2021, Saccomanno 2019, Tibaldi 2018, Tibaldi 2019, Giancane 2020;
 - badanie retrospektywne dot. ANA, w populacji pacjentów z różnymi schorzeniami, z wyodrębnionymi wynikami dla uMIZS: Miettunen 2011;
 - badania dwuramienne: Atemnkeng 2020 (ANA nie leczenia biologicznie/LPMCh/GKS vs ANA po leczeniu biologicznym/LMPCh/GKS, Lainka 2021 (ANA vs KAN);
 - badania zawierające porównanie ANA z TOC: Kearsley-Fleet 2019, Shenoi 2017;
- dotyczące uMIZS i AOSD:
 - badania retrospektywne Lequerre 2008 (jednoramienne ANA), Vitale 2016 (ANA vs KAN);
- dotyczące AOSD
 - badania dwuramienne, zawierające porównanie ANA vs TOC: Palmou 2015, Riancho-Zarrabeitia 2015, Toz 2015, Toz 2016, Vercruysse 2019, Campochiaro 2020 (w AKL wnioskodawcy Farina 2020);
 - badania retrospektywne, jednoramienne (ANA): Vitale 2019, Vitale 2020, Cavalli 2013 Cavalli 2014, Cavalli 2015, Della Torre 2013, Giampietro 2013, Ortiz-Sanjuan 2015, Riancho-Zarrabeitia 2014, Colafrancesco 2017, Iliou 2013, Sfriso 2016, Riera 2011, Ugurlu. 2018, Gerfaud-Valentin 2014, Franchini 2010, Giampietro 2010;
 - opisy serii przypadków: Naumann 2010, Fitzgerald 2005, Haraoui 2004, Priori 2008, Maria 2014;
- badania uwzględnione w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa (ANA): RCT Ilowite 2009 (szczętkowe wyniki w podgrupie pacjentów z MIZS o układowym początku przedstawiono również w zasadniczej części analizy) i opis przypadków Smith 2018;
- 3 badania nieopublikowane (2005-004008-36, NCT03932344, 2015-004393-16);

W analizie klinicznej wnioskodawcy uwzględniono również opracowania wtórne:

- przeglądy systematyczne z meta-analizą:
 - pacjenci z uMIZS (Otten i wsp. 2013, Tarp 2016, Song, 2021);
 - pacjenci z AOSD (Ruscitti 2017, Hong 2014, Ruscitti 2020);
- przeglądy systematycznych bez metaanalizy:
 - populacji pacjentów z uMIZS (Gartlehner 2008, Swart 2010, Sönmez 2018, Boom 2015, Diamantopoulos 2013, Kuemmerle-Deschner 2019, Anink 2012);
 - 5 w populacji pacjentów z AOSD (Ramos-Casals 2008, Junge 2017, Zhou 2018, Homood 2014, Giacomelli 2021);
- oraz 12 referencji uwzględnionych w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa: ChPL Kineret, streszczenie oraz pełne teksty 3 raportów EPAR dla produktu leczniczego Kineret, publiczne obwieszczenie dotyczące

zwiększonego ryzyka ciężkich infekcji oraz neutropenii u pacjentów przyjmujących jednocześnie produkty lecznicze Kineret oraz Enbrel, ulotkę dla pacjenta zatwierdzoną przez FDA - produkt leczniczy Kineret, obwieszczenie dotyczące zwiększonego ryzyka ciężkich zakażeń oraz neutropenii u pacjentów przyjmujących jednocześnie produkty lecznicze Kineret oraz Enbrel, komunikat dla fachowych pracowników ochrony zdrowia dotyczący skarg związanych z produktem leczniczym Kineret odnoszących się do obecności materiału stałego na powierzchni igieł, fragmenty zaleceń PRAC dotyczące nowej treści informacji o produkcie leczniczym Kineret, raport Lareb dotyczący zdarzeń niepożądanych, raport z badania kohortowego, dotyczący działań niepożądanych związanych ze stosowaniem leków biologicznych opracowany na zlecenie Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb, zestawienie raportów dotyczących występowania zdarzeń niepożądanych zgłoszonych do Lareb oraz WHO.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 16. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>ANAJIS (Quartier 2010)</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale (Francja); AMGEN; French Society for Inflammatory Diseases in Pediatric Rheumatology (SOFREMIP); Association for the Development of Pediatric Rheumatology (ADRI); French association for patients with Juvenile Arthritis KOURIR</p>	<p>RCT fazy II-III, podwójnie zaślepione, wieloośrodkowe (6 ośrodków we Francji), przeprowadzone w układzie grup równoległych, <i>superiority</i></p> <p><u>Okres obserwacji</u> 1 rok</p> <p>Faza RCT – 1 mies</p> <p>Faza przedłużona od 2. do 12. mies.</p> <p><u>Porównywane interwencje:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Faza RCT: <ul style="list-style-type: none"> ○ ANA (2 mg/kg/dobę/ max 100 mg/dobę) ○ PLC <p>W trakcie badania uczestnicy nie mogli stosować leków immunosupresyjnych ani LMPCh.</p> <p>W całym okresie trwania fazy RCT pacjenci przyjmowali stabilne dawki NLPZ i GKS.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Faza przedłużona: <ul style="list-style-type: none"> ○ ANA (2 mg/kg/dobę/ max 100 mg/dobę) <p>W fazie otwartej pacjenci przyjmowali GKS – możliwe było obniżanie dawki, brak informacji na temat NLPZ.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wieku 2-20 lat, • uMIZS wg kryteriów ILAR z 2001 roku (wersja II), • czas trwania choroby > 6 mies., • aktywne objawy układowe (gorączka i/lub poziom CRP >20 mg/l i/lub ESR po 1 godzinie >20) i istotna ogólna aktywność choroby min 3 z wymienionych kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> ○ ogólna ocena aktywności choroby wg lekarza $\geq 20/100$, ○ ogólna ocena aktywności choroby i samopoczucia wg pacjenta/rodzica $\geq 20/100$; ○ wynik w kwestionariuszu CHAQ $\geq 0,375/3$, ○ ≥ 2 stawów z aktywnym stanem zapalnym, ○ ≥ 2 stawów z nieodwracalnym ograniczeniem ruchomości, ○ ESR ≥ 30, pomimo stosowania doustnego prednizonu lub prednizolonu w dawce $\geq 0,3$ mg/kg lub 10 mg/dobę (w zależności, która z dawek była niższa), <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wcześniejsze stosowanie inhibitorów IL-1 lub jakiegokolwiek stan stanowiący przeciwwskazanie do leczenia immunosupresyjnego; • stosowanie dożylnych lub dostawowych steroidów, leków immunosupresyjnych i LMPCh powinno zostać wstrzymane w ciągu miesiąca przed rozpoczęciem udziału w badaniu lub przed okresem odpowiadający okresowi półtrwania danego leku. <p><u>Liczba pacjentów:</u> 24 (ITT)</p> <p>Faza RCT</p> <ul style="list-style-type: none"> • ANA N=12 • PLC N=12 <p>Faza przedłużona</p> <ul style="list-style-type: none"> • ANA N=22 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie zgodnie ze zmodyfikowanymi kryteriami American College of Rheumatology Pediatric 30 (ACRpedi 30) <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie zgodnie ze zmodyfikowanymi kryteriami ACRpedi 50/70/100); • poprawa w zakresie poszczególnych komponentów uwzględnianych w czasie oceny odpowiedzi na leczenie (CRP, ESR, SAA, liczba zajętych stawów, liczba stawów z ograniczeniem ruchomości, ocena wpływu choroby na codzienne życie w kwestionariuszu CHAQ, ogólna ocena aktywności choroby przez lekarza/pacjenta/opiekuna, ocena nasilenia bólu), • odsetek pacjentów z zaostrzeniem choroby; • odsetek pacjentów z nieaktywną chorobą, • ocena poziomu ferrytyny, • ocena dawki stosowanych GKS, • ocena profilu bezpieczeństwa.
<p>TENDER (Benedetti 2012, Benedetti 2015)</p>	<p>RCT fazy-III, podwójnie zaślepione, wieloośrodkowe (43 ośrodki będące członkami Paediatric Rheumatology International Trials</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek 2-17 lat, 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie zgodnie ze

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><u>Źródło finansowania:</u> Hoffmann-La Roche</p>	<p>Organisation (PRINTO) lub Pediatric Rheumatology w Collaborative Study Group (PRCSG)), przeprowadzone w układzie grup równoległych, <i>superiority</i></p> <p><u>Okres obserwacji</u> Faza RCT 12 tyg. Faza otwarta do 5 lat.</p> <p><u>Porównywane interwencje:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • TOC (12 mg/kg w przypadku chorych o masie ciała <30 kg lub 8 mg/kg w przypadku chorych o masie ciała ≥30 kg, w postaci dożylniej co 2 tygodnie) • PLC <p>Pacjenci mogli stosować stabilne dawki NLPZ, GKS i LMPCh (tylko MTX). Od 6 tygodnia badania możliwe było stopniowe obniżanie dawki GKS.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • uMIZS wg kryteriów ILAR z 2001 roku (wersja II), • czas trwania choroby > 6 mies. i nieodpowiednia odpowiedź na terapię NLPZ i GKS, definiowana jako co najmniej 5 stawów z aktywnym stanem zapalnym lub co najmniej 2 stawy z aktywnym procesem zapalnym wraz z gorączką (>38°C przez ≥5 dni w czasie 14 dniowej fazy przesiewowej), <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • równoczesne stosowanie innych LMPCh niż metotreksat i leków biologicznych; • w przeszłości jakiegokolwiek inne choroby o podłożu autoimmunologicznym, reumatycznym lub zespół nakładania; • poważne schorzenie współistniejące; • dożylne, domięśniowe lub dostawowe stosowanie GKS w ciągu 4 tygodni przed włączeniem do badania; • wcześniejsza terapia tocilizumabem; <p><u>Liczba pacjentów:</u> 112 (ITT)</p> <p>Faza RCT</p> <ul style="list-style-type: none"> • TOC N=75 • PLC N=37 • Faza przedłużona • ANA N=112 	<p>zmodyfikowanymi kryteriami American College of Rheumatology Pediatric 30 (ACRpedi 30) i brakiem gorączki</p> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie zgodnie ze zmodyfikowanymi kryteriami ACRpedi 50/70/90), • poprawa w zakresie poszczególnych komponentów uwzględnianych w czasie oceny odpowiedzi na leczenie (CRP, ESR, liczba zajętych stawów, liczba stawów z ograniczeniem ruchomości, • ocena wpływu choroby na codzienne życie w kwestionariuszu CHAQ (oraz poszczególnych jego komponentów) , ogólna ocena aktywności choroby przez lekarza/pacjenta/opiekuna, ocena nasilenia bólu), • ocena zdrowia pacjenta przez rodzica w kwestionariuszu Child Health 13 Questionnaire-Parent Form-50; • odsetek pacjentów z zaostrzeniem choroby; • odsetek pacjentów z nieaktywną chorobą, • ocena poziomu ferrytyny, • ocena dawki stosowanych GKS, • ocena profilu bezpieczeństwa, • ocena wpływu terapii na rozwój (wzrost) i parametry laboratoryjne

CHAQ – dziecięcy kwestionariusz oceny zdrowia; CRP – białko C-reaktywne, ESR – wskaźnik opadania erytrocytów, ITT - analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem; SAA – surowiczy amyloid A.

Poniżej przedstawiono krótko metodykę najważniejszych badań obserwacyjnych oraz dodatkowego RCT (uwzględniającego porównanie z niewłaściwym komparatorem), dla których w niniejszej AWA przedstawiono wyniki dla ANA i jeżeli było to możliwe dla właściwego komparatora.

Kearsley-Fleet 2019 (uMIZS)

Dwuramienne, prospektywne badanie obserwacyjne oparte na danych z rejestru Biologics for Children with Rheumatic Diseases (BCRD). Do badania włączono 76 pacjentów z uMIZS, mediana wieku wynosiła 7 lat (zakres międzykwartylkowy 3-12 lat), w tym do grupy ANA 22 (29%), a w grupie TOC 54 (71%) pacjentów rozpoczynających leczenie w okresie 1 stycznia 2010 - 31 grudnia 2016 r. Okres obserwacji wynosił 1 rok. Wcześniej stosowane terapie to GKS u 75 pacjentów (99%), leczenie biologiczne u 23 pacjentów (30%) w tym w grupie TOC: iTNF u 16 pacjentów (30%), iIL-1 u 11 pacjentów (20%); w grupie ANA wcześniejsze leczenie biologiczne zastosowano łącznie u 3 pacjentów , w tym iTNF u 2 (9%) pacjentów, iIL-6 (TOC) u 2 (9%) pacjentów. Łącznie 7 pacjentów przerwało leczenie w tym 5 (23%) w grupie ANA oraz 2 (4%) w grupie TOC. Nie podano informacji dotyczących dawkowania leków w badaniu.

Vercruyse 2019 (AOSD)

Dwuramienne, retrospektywne, wieloośrodkowe (3 szpitale we Francji – Bordeaux, Dax i Pau), badanie obserwacyjne, do którego włączono 27 pacjentów z AOSD, w wieku 16 lat i starszych, po wcześniejszym leczeniu NLPZ, GKS i leczeniu biologicznym. Do grupy TOC włączono 13 pacjentów (48%), a do ANA 14 pacjentów (52%). Czas obserwacji nie został podany. Brak danych na temat liczby pacjentów utraconych z okresu obserwacji.

Campochiaro 2020 (AOSD) – w AKL wnioskodawcy Farina 2020

Badanie obserwacyjne, jednoośrodkowe, retrospektywne, do którego włączono 79 pacjentów (w tym 41 do grupy ANA, 21 do grupy TOC i 17 do grupy iTNF) z AOSD z San Raffaele Hospital w Mediolanie (Włochy) od stycznia 1998 r. do marca 2019 r. W analizie uwzględniono jedynie pacjentów przyjmujących (ANA, TOC, ADA, ATA oraz INF). Wszyscy pacjenci byli obserwowani przez okres co najmniej 4 miesiące, po 24 miesiącach oceniano czas trwania leczenia w badaniu oraz powody przerwania leczenia. Średnia wieku włączonych pacjentów wynosiła 38 lat. Wszyscy uczestnicy badania stosowali wcześniej GKS, 38 (91%) stosowało wcześniej co najmniej jeden konwencjonalny LMPCh. Jednocześnie pacjenci mogli stosować GKS, LMPCh. Czas trwania badania: brak danych.

Vitale 2019/Colafrancesco 2017 (AOSD)

Jednoramienne, obserwacyjne, wieloośrodkowe (18 ośrodków we Włoszech), retrospektywne badanie, do którego włączono 141 pacjentów z AOSD wg kryteriów Yamaguchiego z 1992 r., wcześniej leczonych NLPZ, GKS, LMPCh (w tym MTX 91 pacjentów (64,5%); cyklosporyną 50 pacjentów (35,5%); ETA 20 pacjentów (14,9%); INF 10 pacjentów (7,1%); ADA 6 pacjentów (4,3%); GOL, TOC, ABA, RTX po 2 pacjentów każdym (1,4%) oraz 1 pacjent był leczony CER (0,7%). Stosowane leczenie – ANA, u 90,8% uczestników badania w dawce 100 mg/dobę. Jednocześnie pacjenci mogli stosować GKS, sLMPCh. Okres leczenia: średnio 35,96, mies. (mediana 23 mies.). Pacjenci byli poddawani szczegółowej ocenie klinicznej i laboratoryjnej co tydzień w czasie pierwszego miesiąca terapii, a następnie co 3 miesiące.

Atemnkeng 2020

Badanie obserwacyjne, kohortowe, na podstawie danych z rejestru BiKER zbieranych prospektywnie. Włączono 51 pacjentów z uMIZS stosujących ANA. Pacjenci byli podzieleni na 2 kohorty: pierwsza, nie leczona wcześniej GKS, sLMPCh i lekami biologicznymi, przyjmująca wcześniej NLPZ (N=11); druga leczona wcześniej GKS, sLMPCh i lekami biologicznymi (N=40). W obu kohortach stosowano ANA, jednocześnie pacjenci stosowali chorych NLPZ (N=21), GKS (N=26), MTX (N=21), inne sLMPCh (N= 8). Łączna długość okresu obserwacji wynosiła 117,96 pacjento-lat. W badaniu oceniono aktywność choroby, zmianę parametrów klinicznych i laboratoryjnych oraz profil bezpieczeństwa.

Lainka 2021

Badanie obserwacyjne, wieloośrodkowe, oparte na danych z niemieckiego rejestru AID, retrospektywne. Włączono 111 pacjentów w wieku < 18 lat, z uMIZS leczonych NLPZ, GKS i/lub sLMPCh oraz lekami biologicznymi. Pacjentów podzielono na 2 grupy: w pierwszej (N=84) stosowano ANA – brak danych dotyczących dawkowania; w drugiej KAN (N=84). Czas obserwacji wynosił co ponad 12 miesięcy, brak danych dotyczących czasu obserwacji poszczególnych uczestników badania. Łącznie 59 pacjentów przerwało terapię, w tym 51 (64%) z grupy ANA i 8 (30%) z grupy KAN.

Nordstrom 2012 (NordicAOSD05)

Badanie randomizowane (w stosunku 1:1 do grup ANA i sLMPCh), eksperymentalne 2 fazy, otwarte wieloośrodkowe, przeprowadzone w układzie grup równoległych (nie przedstawiono danych na temat testowanej hipotezy), okres obserwacji wynosił 24 tygodnie. Do badania włączono 22 pacjentów z AOSD wg kryteriów Yamaguchiego, po wcześniejszej terapii GKS i/lub sLMPCh. Średni wiek pacjentów wynosił 39 lat. Głównym punktem końcowym ocenianym w badaniu była zmniejszenie aktywności choroby w 8. tygodniu zdefiniowana jako brak gorączki ($\leq 37^{\circ}\text{C}$, przy braku zastosowania NLPZ, w ciągu 24 godzin przed pomiarem), spadek wartości CRP i ferrytyny do poziomu referencyjnego oraz liczba obrzękniętych i tkliwych stawów. Pacjenci początkowo otrzymywali prednizolon w dawce ≥ 10 mg/dzień oraz NLPZ w razie potrzeby (dawka GKS była utrzymywana przez 4 tygodnie od randomizacji) oraz ANA w dawce 100 mg/dzień albo sLMPCh, dodatkowo w trakcie trwania badania możliwe było zastosowanie dwóch dostawowych wstrzyknięć GKS.

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań oraz pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zostały opisane w rozdziale 14.4 AKL wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca dokonał oceny wiarygodności badań RCT zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego zaproponowaną przez Cochrane. Wyniki oceny jakości badań wg wnioskodawcy zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 17. Ocena ryzyka błędu systematycznego w wybranych badaniach randomizowanych

Badanie	Procedura randomizacji	Utajenie randomizacji	Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego	Zaślepienie oceny wyników	Niepełna prezentacja wyników	Selektywna prezentacja wyników	Inne czynniki
ANAJIS	niskie	niejasne	niskie	niskie	niskie	niejasne	niejasne
	randomizacja w stosunku 1:1, ze stratyfikacją, przeprowadzona przez ośrodki uczestniczące w badaniu z wykorzystaniem komputerowo wygenerowanego kodu	brak dokładnych danych na temat ukrycia kodu alokacji	badanie podwójnie zaślepienie	badanie podwójnie zaślepienie, aby zagwarantować zaślepienie wszystkich pacjentów, badaczy, a także rodziców w przypadku punktów końcowych raportowanych przez rodziców/pacjentów	nie zidentyfikowano żadnego punktu końcowego, dla którego nie przedstawiono wyników	brak dostatecznych danych pozwalających określić ryzyko błędu raportowania	niewielkie liczebności pacjentów (po 12) w grupie badanej i grupie kontrolnej
TENDER	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niejasne	niejasne
	randomizacja w stosunku 2:1 odpowiednio do grupy badanej i kontrolnej, ze stratyfikacją Numer randomizacyjny został wygenerowany w sposób niezależny przez sponsora lub wyznaczoną przez niego osobę (dodatkowa osoba zaangażowana w randomizację, bez dokładnego opisu w jaki sposób generowała kod randomizacji)	numery randomizacji zostały przydzielone pacjentom przez centralny serwis	badanie podwójnie zaślepienie	badanie podwójnie zaślepienie, aby zagwarantować zaślepienie wszystkich pacjentów, badaczy, a także rodziców w przypadku punktów końcowych raportowanych przez rodziców/pacjentów	nie zidentyfikowano żadnego punktu końcowego, dla którego nie przedstawiono wyników	brak dostatecznych danych pozwalających określić ryzyko błędu raportowania	stosunkowo niewielkie liczebności pacjentów w grupie badanej (N=75) i grupie kontrolnej (N=37).

Ograniczenia jakości badań:

Ograniczenia badań RCT dotyczących ANA:

- badanie ANAJIS:
 - krótki okres obserwacji w badaniu ANAJIS (1 miesiąc),
 - niewielka liczba uczestników badania (n=24, po 12 pacjentów w grupie badanej i kontrolnej),
 - w przypadku pacjentów leczonych wcześniej LMPCh nie sprecyzowano, co było przyczyną zaprzestania ich stosowania,
 - w przypadku punktów końcowych związanych z bezpieczeństwem (tj. zdarzeń niepożądanych ogółem i poszczególnych), wyniki przedstawiono jako liczbę zdarzeń oraz liczbę zdarzeń w przeliczeniu na pacjento-lata, co uniemożliwiało obliczenie parametrów RR/Peto OR,
 - pacjenci z grupy badanej (ANA) byli wyjściowo dłużej leczeni GKS niż chorzy w grupie kontrolnej (PLC), przy czym jednocześnie w grupie kontrolnej więcej pacjentów stosowało wcześniej LMPCh;
- Nordstrom 2012 (NordicAOSD05):
 - „brak zaślepienia”,

- „niewielka liczba pacjentów zrekrutowana do badania (12 uczestników w grupie badanej i 10 w kontrolnej); pierwotnie planowano włączyć po 30 pacjentów do każdej z grup – nie podano powodu, z jakiego finalna liczba zrandomizowanych pacjentów była niższa”,
- „szczątkowe dane dotyczące bezpieczeństwa terapii”,
- „brak danych na temat odsetka pacjentów leczonych wcześniej LMPCh oraz ewentualnych przyczyn zaprzestania takiej terapii”;
- „brak danych na temat dawkowania stosowanych wcześniej sLMPCh”, m.in.: w badaniach Vercruysse 2019, Campochiaro 2020, Atemnkeng 2020, Leinka 2021, Vitale 2019;
- brak danych na temat dawkowania ANA (i komparatora) w badaniach: Kearsley-Fleet 2019, Atemnkeng 2020, Leinka 2021,
- brak czasu obserwacji w badaniach Campochiaro 2020 i Vercruysse 2019,
- „brak jednoznacznego sformułowania w badaniu, że pacjenci stosowali anakinrę w wyniku niepowodzenia/oporności na terapię/utrzymującej się aktywności choroby pomimo terapii GKS i/lub” LMPCh (Atemnkeng 2020, Leinka 2021, Vitale 2019).
- W niektórych retrospektywnych badaniach porównujących ANA z TOC wykazano różnice istotne statystycznie w charakterystykach populacji wejściowej np. w badaniu Kearsley-Fleet 2019 w grupie ANA więcej pacjentów: otrzymywało leczenie biologiczne w I linii (86% vs 63%, p=0,04) lub miało w historii choroby MAS (35% vs 8%, p=0,004), mniej osób miało ekspozycję na metotreksat (86% vs 98%, p=0,04), a mediana trwania choroby była krótsza (1 rok vs 2 lata, p=0,003). Z kolei w badaniu Campochiaro 2020 w grupie ANA mniej pacjentów było wcześniej leczonych biologicznie (22% vs 81%, p=0,001) i otrzymali oni wcześniej mniej leków biologicznych (0,41 [± 0,83] vs 1,2 ± [0,9], p=0,002).

Ograniczenia porównania pośredniego ANA z TOC u pacjentów z uMIZS:

- „różnice w długości fazy randomizowanej w badaniu ANAJIS a TENDER (odpowiednio 1 miesiąc vs 3 miesiące)”,
- „różnice w definiowaniu aktywnej choroby, stanowiącej kryterium włączenia do badań”,
- „pacjenci w badaniu ANAJIS oprócz ANA mogli jednocześnie stosować NLPZ i GKS, natomiast w badaniu TENDER również LMPCh (finalnie uczestnicy badania ANAJIS stosowali wyższe dawki GKS bez jednoczesnego stosowania LMPCh, natomiast pacjenci z badania TENDER przyjmowali niższe dawki GKS, ale jednocześnie ponad połowa z nich była leczona LMPCh)”,
- „liczba zrandomizowanych pacjentów w badaniu ANAJIS (N=24) była znacznie niższa od liczby pacjentów od badania TENDER (N=112); ponadto w badaniu ANAJIS randomizację do grupy badanej i kontrolnej przeprowadzono w stosunku 1:1 a w badaniu TENDER w stosunku 2:1”,
- przeprowadzenie porównania pośredniego ANA i TOC było niemożliwe z uwagi na:
 - „odmienne definicje odpowiedzi na leczenie: zmodyfikowane kryteria ACRpedi 50, 70, 100 vs ACRpedi 50, 70, 90 w obu badaniach (z uwagi na zbieżne definicje porównanie pośrednie wykonano jedynie dla odpowiedzi na leczenie wg kryteriów ACRpedi 30 + brak gorączki oraz ACRpedi 30)”,
 - „w przypadku poszczególnych komponentów wchodzących w skład oceny odpowiedzi na leczenie wg kryteriów ACRpedi, ze względu na sposób raportowania wyników tj.: brak miar rozrzutu dla zmian względem wartości wyjściowych dla grup badanych i kontrolnych w badaniu ANAJIS i TENDER oraz brak miar rozrzutu dla zmian pomiędzy grupą badaną a kontrolną w badaniu ANAJIS dla podobnie zdefiniowanych punktów końcowych”,
 - „odmienny sposób raportowania wyników (np. w przypadku stężenia CRP: wartość stężenia CRP wyrażona w mg/l vs odsetek pacjentów z przekroczeniem normy)”,
 - „w przypadku większości punktów końcowych z zakresu bezpieczeństwa, z uwagi na to, że były one wyrażone w obu badaniach jako liczba zdarzeń w przeliczeniu na pacjento-lata, a więc w sposób, który uniemożliwiał obliczenie parametrów RR/Peto OR”,
- „heterogeniczność wyników z zakresu skuteczności w grupie otrzymującej placebo pomiędzy badaniami ANAJIS i TENDER, np. w zakresie odsetka pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie wg kryteriów ACRpedi 30 czy ACRpedi 30 z jednoczesnym brakiem gorączki”.

Ograniczenia przeglądów systematycznych uwzględnionych w analizie:

- „w większości przeglądów uwzględniano populację ogólną pacjentów z chorobą Still'a (uMIZS, AOSD lub uMIZS i AOSD), bez rozgraniczenia na linie leczenia czy stosowane wcześniej terapie, przy czym we wszystkich opracowaniach włączono co najmniej jedno badanie w rozpatrywanym w ramach analizy klinicznej wskazaniu. Podejście takie wynika z faktu, że większość badań dedykowanych ANA była

obserwacyjna, stąd uczestniczyli w nich pacjenci ze zróżnicowanym przebiegiem choroby, co może odpowiadać sytuacji w rzeczywistej praktyce klinicznej”.

Szczegółowe ograniczenia badań niższej jakości zostały opisane w AKL wnioskodawcy w rozdz. 10.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- „brak badań randomizowanych, zarówno w populacji z uMIZS jak i AOSD, porównujących bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo ANA i TOC”,
- „brak RCT porównujących efekty stosowania ANA względem PLC w subpopulacji pacjentów z uMIZS w wieku od 8 miesięcy do 2 lat jak również, w populacji pacjentów po niepowodzeniu stosowania leków z programu lekowego B.33”,
- „zróżnicowane definicje odpowiedzi na leczenie w poszczególnych badaniach”,
- „znaczne zróżnicowanie kryteriów włączenia, liczebności włączonych pacjentów, okresów obserwacji, definicji ocenianych punktów końcowych (odpowiedzi na leczenie), stosowanego wcześniej leczenia, nasilenia objawów choroby, stosowanych jednocześnie z ANA terapii w badaniach obserwacyjnych utrudniające często jednoznaczne przypisanie zidentyfikowanych badań do subpopulacji pacjentów z chorobą Stilla wyodrębnionych w ramach wnioskowanych wskazań”,
- „zdecydowaną większość badań uwzględnionych w analizie stanowiły badania obserwacyjne, co wynika z faktu, że choroba Stilla (uMIZS i AOSD) należy do rzadkich schorzeń a populacja pacjentów jest znacznie różnicowana pod względem przebiegu choroby jak i stosowanych wcześniej terapii, co znacznie utrudnia rekrutację pacjentów do badań eksperymentalnych”.
- „Pomimo, że odnaleziono nieliczne badania, w których uwzględniano pojedynczych chorych z uMIZS w wieku od 8 miesiąca do 2 roku życia, opornych na GKS czy GKS i” LMPCh, „bez wyodrębnienia wyników dla tej podgrupy, należy zaznaczyć, że subpopulacja ta została wydzielona w ramach niniejszej analizy sztucznie, tj. ze względu na zapisy obowiązujące w ramach programu lekowego B.33 dla komparatora (tocilizumabu), który to jest zarejestrowany i refundowany dopiero od 2 roku życia¹³. Co istotne, w ChPL Kineret subpopulacja pacjentów z uMIZS pomiędzy 8 miesiącem a 2 rokiem życia nie jest rozpatrywana oddzielnie jak również nie jest traktowana odmiennie od pozostałych chorych. Nie istnieją zatem jednoznaczne przesłanki, świadczące o odmiennym efekcie terapeutycznym anakinry w tej subpopulacji.”

Ograniczenia analizy klinicznej według analityków Agencji:

Analiza wnioskodawcy była obszerna i trudno z niej było wyłonić najważniejsze informacje. Oprócz badań RCT uwzględniono w niej badania obserwacyjne: zarówno badania prospektywne, retrospektywne, jak i serie przypadków (≥3 osób). Włączono do niej zarówno badania opublikowane w pełnym tekście, jak i w postaci abstraktów. Nie jest jasne, dlaczego do ostatecznej oceny efektywności praktycznej nie włączono badań z najwyższego poziomu klasyfikacji, zgodnie z wytycznymi Agencji.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Poniżej przedstawiono dowody naukowe włączone do analizy klinicznej wnioskodawcy, które zawierały porównanie z właściwym komparatorem oraz były dostępne w pełnym tekście publikacji. Niniejsze informacje uzupełniono o inne dowody naukowe (powody ich włączenia opisano poniżej).

Wyniki, dla których między porównywanymi technologiami wykazano różnice znamienne statystycznie zaznaczono w tabelach pogrubioną czcionką.

¹³ Warto zauważyć, że TOC jest zarejestrowany od 1 r.ż. w uMIZS do stosowania w podaniu podskórnym.

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Skuteczność kliniczna dla populacji pacjentów z uMIZS (pomimo stosowania GKS i LMPCh)

Tabela 18. Wyniki analizy skuteczności klinicznej – porównanie pośrednie ANA (badanie ANAJIS) vs TOC (badanie TENDER)

Punkt końcowy	Porównania bezpośrednie				Porównanie pośrednie
	ANA vs PLC (po 1. miesiącu)		TOC vs PLC (po 3. miesiącach)		ANA vs TOC
	n/N (%)	RR (95% CI)	n/N (%)	RR (95% CI)	RR (95% CI)
Odpowiedź na leczenie wg głównego punktu końcowego w badaniach ^A	8/12 (67)	8 (1,17; 54,5)^C	64/75 (85)	3,51 (1,97; 6,24)^B	2,28 (0,31; 16,93) ^C
	1/12 (8)		9/37 (24)		
Opowiedź na leczenie wg ACRpedi 30 i brak gorączki	11/12 (92)	1,83 (1,02; 3,31)^C	64/75 (85)	3,51 (1,97; 6,24)^B	0,52 (0,23; 1,19)
	6/12 (50)		9/37 (24)		
Opowiedź na leczenie wg ACRpedi 30	11/12 (92)	1,57 (0,95; 2,61) ^C	68/75 (91)	3,73 (2,1; 6,61)^B	0,42 (0,20; 0,90)^C
	7/12 (58)		9/37 (24)		

^A niezależnie od definicji. ^B oszacowania analityka Agencji na podstawie dostępnych danych. ^C ze względu na zidentyfikowane rozbieżności między oszacowaniami w analizie wnioskodawcy, a oszacowaniami analityka Agencji, w powyższej tabeli przedstawiono wyliczenia zgodne z obliczeniami analityka Agencji (nie wpływały one na zmianę wnioskowania).

Wykonane porównanie pośrednie wykazało, że zastosowanie ANA w porównaniu do TOC (w okresie obserwacji 1-3 miesiące) związane jest z istotnie statystycznie mniejszym prawdopodobieństwem osiągnięcia odpowiedzi wg ACRpedi30. Między porównywanymi terapiami nie wykazano różnic znamiennej statystycznie dla pozostałych ww. odpowiedzi na leczenie.

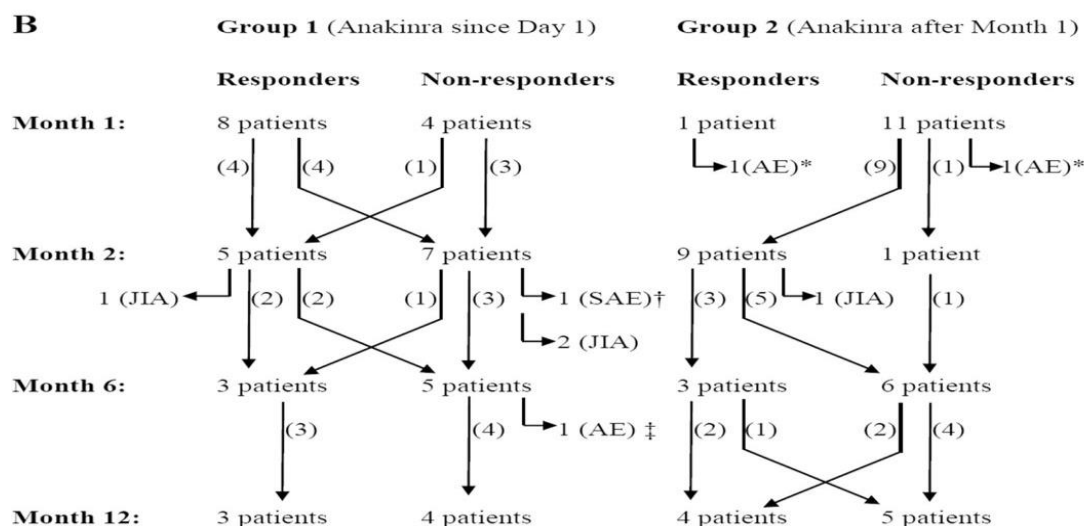
Tabela 19. Wyniki analizy skuteczności klinicznej – zestawienie wyników ANA (badanie ANAJIS) i TOC (badanie TENDER)

Punkt końcowy	Średnia % różnica między grupami			
	Po 1. miesiącu		Po 3. miesiącach	
	ANA (N=12)	PLC (N=12)	TOC (N=75)	PLC (N=37)
Zmiana ESR (średnia [mm] % zmiana vs baseline)	-64%	-18%	-88%	34%
	p=0,002		-121,8% [95% CI: -149,9; -93,7], p<0,001	
Zmiana liczby stawów z aktywnym procesem chorobowym (średnia % zmiana vs baseline)	-46%	-18%	-71%	-37%
	p=0,040		-33,4% [95% CI: -53,2; -13,6], p=0,0012	
Zmiana liczby stawów z ograniczoną ruchomością (średnia % zmiana vs baseline)	-36%	-20%	-52%	-23%
	p=0,148		-29,1% [95% CI: -53,4; -4,9], p=0,0192	
Zmiana wpływu choroby na codzienne życie w kwestionariuszu CHAQ (średnia % zmiana vs baseline)	-37%	-9%	-46%	-10%
	p=0,236		-35,5% [-65,3; -7,1], p=0,0148	
Ogólna ocena aktywności choroby wg lekarza w skali VAS (średnia % zmiana vs baseline)	-63%	-20%	-70%	-41%
	p=0,002		-28,5% [95% CI: -44,3; -12,8], p=0,0005	
Ogólna ocena samopoczucia dziecka wg rodzica/pacjenta w skali VAS (średnia % zmiana vs baseline)	-36%	-23%	-66%	-1%
	p=0,544		-64,4% [95% CI: -87,5; -41,3], p<0,001	
Ogólna ocena nasilenia bólu odczuwanego przez dziecko wg rodzica/pacjenta w skali VAS (średnia % zmiana vs baseline)	-29%	-21%	-41%	-1%
	p=0,219		-39,8% [95% CI: -55,1; -24,6], p<0,001	

Powyższe zestawienie wyników wskazuje, że po miesiącu terapii ANA istotną statystycznie poprawę obserwowano w średniej zmianie: ESR, liczby stawów z aktywnym procesem chorobowym i ogólnej oceny aktywności choroby wg lekarza w skali VAS w porównaniu z wartościami początkowymi. Z kolei po 3 miesiącach terapii TOC obserwowano znamienne statystyczną poprawę w średnich wszystkich analizowanych powyżej punktów końcowych w porównaniu z wartościami początkowymi.

Ponadto w badaniu ANAJIS poinformowano, że po miesiącu leczenia ANA nie obserwowano gorączki u żadnego z 4 pacjentów, u których była ona notowana na początku. Natomiast w badaniu TENDER po 3 miesiącach leczenia TOC gorączka ustąpiła u 85% uczestników, którzy mieli ją wyjściowo.

Do fazy otwartej badania ANAJIS włączono 22 pacjentów, z czego 16 leczono do 12 miesiąca. Wśród 7 osób z odpowiedzią, 6 zaprzestało leczenia GKS, a 5 z nich miało nieaktywną chorobę. Poniżej przedstawiono przebieg pacjentów leczonych ANA w fazie otwartej.



AE – zdarzenia niepożądane, SAE – ciężkie zdarzenia niepożądane, JIA – aktywność MIZS (zaostrenie lub brak odpowiedzi).

W RCT Ilowite 2009 ANA porównano z niewłaściwym komparatorem (PLC¹⁴), w związku z czym w niniejszej AWA przedstawiono wyniki tylko dla grupy otrzymującej ANA. W czasie 12-tygodniowej fazy run-in po terapii ANA u 73% (11 z 15) pacjentów z uMIZS obserwowano odpowiedź na leczenie. Natomiast w fazie zaślepionej po 28 tygodniowym leczeniu ANA zanotowano zaostrenie choroby u 22% (2 z 9) osób z uMIZS.

Skuteczność praktyczna dla populacji pacjentów z uMIZS (pomimo stosowania GKS i LMPCh)

Tabela 20. Wyniki analizy skuteczności praktycznej – porównanie bezpośrednie ANA vs TOC (badanie Kearsley-Fleet 2019)

Punkt końcowy	Po 1. roku		p-value
	ANA (N=22)	TOC (N=54)	
ACRPedi90 (n, %)	7* (31)	25* (46)	0,3
Minimalna aktywność choroby (n, %)	11* (49)	28* (52)	0,8
Choroba klinicznie nieaktywna (n, %)	6* (25)	24* (45)	0,1
Objawy systemowe (n, %)	6* (27)	9* (17)	0,3
Liczba stawów z aktywnym procesem chorobowym (średnia [SE] % zmiana vs baseline)	-6,4 [2,0]**	-6,2 [1,2]**	0,6
Liczba stawów z ograniczoną ruchomością (średnia [SE] % zmiana vs baseline)	-5,2 [2,1]**	-4,1 [1,1]**	0,9
PGA (średnia [SE] % zmiana vs baseline)	-2,1 [0,9]***	-2,9 [0,6]**	0,9
PGE (średnia [SE] % zmiana vs baseline)	-2,1 [1,0]****	-2,5 [0,6]**	0,8
CHAQ (średnia [SE] % zmiana vs baseline)	-0,4 [0,2]****	-0,5 [0,2]**	0,6
ESR (średnia [SE] % zmiana vs baseline)	-43 [11]**	-32 [5]**	0,02
JADAS-71 (średnia [SE] % zmiana vs baseline)	-14 [3,1]**	-14 [1,8]**	0,8

*oszacowania analityka Agencji, na podstawie dostępnych danych, **p<0,001 dla zmiany vs baseline, ***p=0,002 dla zmiany vs baseline, ****p=0,005 dla zmiany vs baseline.

W badaniu Kearsley-Fleet 2019 wykazano, że ANA w porównaniu z TOC (w okresie obserwacji wynoszącym 1 rok) związana jest z istotnie statystycznie większą poprawą wartości wskaźnika ESR. Między porównywanymi terapiami nie wykazano różnic znamiennej statystycznie dla pozostałych ww. punktów końcowych.

Ponadto w niniejszym badaniu podano, że leczenia zaprzestano z powodu: remisji u 1 osoby w grupie ANA, nieskuteczności – 4 w grupie ANA i 2 w grupie TOC, innego – 1 uczestnika w grupie TOC.

Pozostałe dowody naukowe dostępne w postaci abstraktów konferencyjnych opisano w roz. 5.3. (str. 88-89) analizy klinicznej wnioskodawcy. Dowody naukowe o niższej wiarygodności przedstawiono w roz. 5.4. analizy wnioskodawcy. Ze względu na fakt, że opisane w niniejszej AWA badania obejmowały małe grupy pacjentów

¹⁴ Badanie obejmowało populację w wieku 2-17 lat z MIZS o przebiegu wielostawowym z aktywnymi stawami, pomimo terapii metotreksatem, w tym tylko część z niej miała uMIZS.

zdecydowano o uwzględnieniu informacji z badań wielośrodkowych (opublikowanych w pełnym tekście), w których leczono ANA największą liczbę osób: Atemnkeng 2020 (prospektywne) i Leinka 2021 (retrospektywne). W badaniu Atemnkeng 2020 51 osób (11 w I i 40 w II linii) otrzymało ANA w którymś momencie leczenia. Po roku terapii ANA minimalną aktywność choroby wg JADAS obserwowano u 62% osób, remisję wg JADAS u 45%, a nieaktywną chorobę wg ACR u 65% pacjentów. W II linii leczenia ANA¹⁵ obserwowano istotną statystycznie poprawę w średnich wynikach JADAS10 (z 11,4 do 1,1, p=0,0014) w porównaniu z wartościami początkowymi. W ostatnim okresie obserwacji po II linii leczenia ANA u 60% pacjentów wystąpiła minimalna aktywność choroby wg JADAS, u 45% - remisja wg JADAS i u 70% - nieaktywna choroba wg ACR. Zanotowano także istotną statystycznie poprawę po 3. miesiącach II linii leczenia ANA w parametrach klinicznych: CRP (p=0,03) i ESR (p=0,02) w porównaniu z wartościami początkowymi. Obserwowano również poprawę w wynikach oceny niepełnosprawności fizycznej wg CHAQ-DI (0,8 ± 1 na początku do 0,4 ± 0,8 w momencie ostatniej oceny). Terapię II linii ANA przerwało 20 (50%) pacjentów, z powodu: nieskuteczności (n=12), remisji (n=7) i ciężkiego zdarzenia niepożądanego (n=1).

W badaniu Leinka 2021 ANA leczono 84 dzieci z uMIZS. Terapia trwała przez 34 (zakres: 6-116) miesiące. Terapia ANA zredukowała lub poradziła sobie z systemowymi objawami choroby¹⁶ u 95% (n=80/84) dzieci. Brak objawów obserwowano u 23% pacjentów. U 16 z 83 pacjentów, którzy otrzymali ANA do normy powrócił poziom CRP. Nieaktywną chorobę wg kryteriów Wallace można było określić dla 28 z 55 dzieci (51%), które otrzymały ANA w jakimkolwiek momencie w ciągu 12 miesięcy. Czas od pierwszej udokumentowanej nieaktywnej choroby wyniósł: 89 dni (zakres: 7-260). Podczas terapii ANA 24% (n=13/55) dzieci osiągnęło remisję choroby na ≥6 miesięcy. Obserwowano: dobrą kliniczną odpowiedź na leczenie u 68% (n=54/80) osób, słabą klinicznie odpowiedź na leczenie u 27% (n=22/80), przejściową odpowiedź u 5% (n=4/80). 61% (51/84) pacjentów przerywało terapię ANA z powodu: braku odpowiedzi (16/51), dobrej klinicznej odpowiedzi (15/51), zmiany badania (10/51), krótkiego okresu na żądanie terapii (*ang. short term on demand therapy*) (3/51), zdarzeń niepożądanych (2/51), trypanofobii (2/51) i innych, nieznanych (3/51).

Skuteczność kliniczna dla populacji pacjentów z oporną AOSD (po niepowodzeniu GKS i LMPCh)

W badaniu RCT NordicAOSD05 (Nordstrom 2012) ANA porównano z niewłaściwym komparatorem (sLMPCh), w związku z czym w niniejszej AWA przedstawiono wyniki tylko dla grupy otrzymującej ANA.

W badaniu Nordstrom 2012 po 24 tygodniach leczenia ANA obserwowano: odpowiedź na leczenie u 50% (6 z 12) pacjentów, obniżenie średniej dawki GKS względem wartości początkowych (o 10,8 mg), obniżenie średniego stężenia CRP względem wartości początkowych oraz poprawę wyników jakości życia w aspekcie fizycznym i mentalnym w SF-36 względem wartości wyjściowych. U 25% (3 z 12) pacjentów możliwe było zaprzestanie stosowania GKS. W fazie otwartej badania w 52. tygodniu terapii ANA 50% (7 z 14) osób osiągnęło remisję.

Skuteczność praktyczna dla populacji pacjentów z oporną AOSD (po niepowodzeniu GKS i LMPCh)

W badaniu Vercruysse 2019 porównywane leki stosowano jako leczenie I linii (n=5 ANA i 2 TOC), II linii (n=4 ANA i 6 TOC), III linii (n=5 ANA i 5 TOC) lub IV linii (n=1 ANA i 4 TOC).

Tabela 21. Wyniki analizy skuteczności praktycznej – porównanie bezpośrednie ANA vs TOC (badanie Vercruysse 2019)

Punkt końcowy	ANA (N=15)	TOC (N=17)
Odpowiedź na leczenie, n (%)	13 (87)	14 (82)
Niepowodzenie leczenia, n (%)	2 (13)	3 (18)
Przerwanie terapii z powodu utrzymującej się odpowiedzi na leczenie, bez nawrotów (po 6-24 miesiącach od przerwania leczenia), n (%)	3/13 (23)	5/14 (36)
Zaprzestanie stosowania GKS wśród wszystkich pacjentów włączonych do badania, n (%)	5 (33*)	11 (65*)
Zaprzestanie stosowania GKS wśród odpowiadających, n (%)	4/13 (31*)	11/14 (79*)

*oszacowania analityka Agencji na podstawie dostępnych danych (patrz tab. 4) z badania Vercruysse 2019.

W badaniu Vercruysse 2019 na leczenie ANA odpowiedziało 87% pacjentów, pozostałych 2 otrzymało ANA jako III linię leczenia (1 po niepowodzeniu TOC, 1 z późną odpowiedzią na TOC). Na terapię TOC odpowiedziało 82% uczestników, a pozostałych 3 nie (1 z postacią układową otrzymał TOC w I linii, a potem odpowiedział na ANA, 1 z postacią układową odpowiedział na ANA, ale z powodu podejrzenia toksydemii związanej z leczeniem, zmieniono je na TOC, 1 z przewlekłą postacią stawową otrzymał TOC jako IV linię po niepowodzeniu ANA).

¹⁵ Przedstawiono wyniki dla II linii leczenia, ponieważ pacjenci w I linii, otrzymywali wcześniej tylko NLPZ i GKS (3 z 11 osób przez ≤ 3 dni), co nie odpowiada wnioskowanej populacji.

¹⁶ w tym gorączką, zapaleniem i bólem stawów, zapaleniem błon surowiczych, bólem brzucha i zajęciem skóry.

Ogółem 5 pacjentów stosowało ANA i TOC po sobie. 1 osoba nieodpowiadająca na leczenie ani ANA ani TOC zmarła z powodu prawdopodobnie indukowanego infekcją zaostrzenia AOSD. Spośród odpowiadających na leczenie 23% osób przerwało terapię ANA i 36% - terapię TOC bez nawrotu (w okresie 6-24 miesięcy po zakończeniu leczenia). W momencie diagnozy wszyscy pacjenci otrzymywali GKS. Wśród 26 osób w remisji 14 z nich zaprzestało stosowania GKS (po średnio 27 miesiącach od diagnozy¹⁷), w tym 4 po ANA i 10 po TOC¹⁸. Terapia TOC istotnie statystycznie zwiększała prawdopodobieństwo odstawienia GKS ($p=0,029$), nie obserwowano takiego wzrostu dla ANA ($p = 1,000$).

W badaniu Campochiaro 2020 42 pacjentów leczono ≥ 1 lekiem biologicznym (łącznie 79 kursami terapii). Najczęściej uczestnicy otrzymywali ANA (głównie jako I linię leczenia), a potem TOC¹⁹. Jeden lek biologiczny otrzymało 21 pacjentów, 2 leki – 11, 3 leki – 6, 4 leki – 3 i 6 leków – 1 osoba. Mediana trwania leczenia biologicznego wyniosła 12 miesięcy (IQR: 6-56).

Tabela 22. Wyniki analizy skuteczności praktycznej – porównanie bezpośrednie ANA vs TOC (badanie Campochiaro 2020)

Punkt końcowy		Grupa badana ANA (N=41)	Grupa kontrolna TOC (N=21)
Odpowiedź całkowita, n (%)		20 (49)	12 (57)
Odpowiedź częściowa, n (%)		10 (24)	5 (24)
Wskaźnik odpowiedzi na leczenie ogółem, n (%)		30* (73)	17* (81)
Zaprzestanie stosowania GKS, n (%)		19* (46)	11* (52)
Przyczyna przerwania terapii, n (%)	nieskuteczność	10 (24)	3 (14)
	zdarzenia niepożądane	4 (10)	2 (10)
	inne przyczyny	1 (2)	1 (5)
	łącznie (%)	15 (37)	6 (29)

*oszacowania analityka Agencji na podstawie dostępnych danych z badania Campochiaro 2020.

W badaniu Campochiaro 2020 odsetek pacjentów z ogólną odpowiedzią na leczenie był porównywalny między ANA i TOC (73% vs 81%, $p=1,000$). W czasie rozpoczęcia leczenia biologicznego wszyscy uczestnicy otrzymywali GKS. Odsetek pacjentów, u których zaprzestano stosowania GKS był porównywalny między ANA i TOC (46% vs 52%, $p=0,789$). Łącznie w okresie 24 miesięcy przerwano terapię ANA u 37% pacjentów i TOC u 29% osób. Najczęstszymi powodami przerwania leczenia była jego nieskuteczność (24% w grupie ANA vs 14% w grupie TOC) oraz wystąpienie zdarzeń niepożądanych (po 10% w grupie ANA i TOC).

Pozostałe dowody naukowe dostępne w postaci abstraktów konferencyjnych opisano w roz. 6.2. analizy klinicznej wnioskodawcy. Dowody naukowe o niższej wiarygodności przedstawiono w roz. 6.3. analizy wnioskodawcy. Ze względu na fakt, że opisane w niniejszej AWA badania obejmowały małe grupy pacjentów zdecydowano o uwzględnieniu informacji z największego, retrospektywnego badania wieloośrodkowego (opublikowanego w pełnym tekście): Vitale 2019/ Colafrancesco 2017²⁰.

W publikacji Vitale 2019 ANA podawano przez średnio 35,96 ($\pm 36,05$, mediana=23) miesięcy. ANA leczono 141 pacjentów, którzy wcześniej otrzymywali NLPZ (69%), GSK (98%), sLMPCh (86%), leki biologiczne (21%)²¹. Leczenie ANA przerwano z powodu: zdarzeń niepożądanych u 18% (25/141) osób, długotrwałej remisji (trwały zanik wszystkich klinicznych i serologicznych zmian) u 14% (20²²/141) pacjentów oraz pierwotnego i wtórnego braku skuteczności odpowiednio u 11% (16/141) i 8% (11/141) uczestników. Skumulowane ryzyko utraty skuteczności ANA oszacowano na: 3% w ciągu pierwszych 12 miesięcy terapii, 14% podczas 60 miesięcznej oceny i 18% po 120 miesiącach.

W publikacji Colafrancesco 2017 podano także, że 70% (98/140) pacjentów z objawami zapalenia w baseline z DAS28 wynoszącym 4,7 ($\pm 1,2$, zakres: 1,4-7,29) miało istotną statystycznie redukcję po 3 miesiącach terapii ANA do 2,8 ($\pm 1,08$, zakres: 0,96-6,01, $p < 0,0001$). Po 12 miesiącach terapii ANA wynik DAS28 zredukował

¹⁷ Mediana opóźnienia między diagnozą a rozpoczęciem leczenia biologicznego wyniosła: 1,5 miesiąca (IQR: 0-14) dla ANA i 17 miesięcy (IQR: 4-39) dla TOC.

¹⁸ Podano zgodnie z tekstem badania Vercruysse 2019.

¹⁹ W badaniu podawano także inhibitor TNF (ETA, ADA lub INF), jednak z uwagi, że dla niniejszej podgrupy pacjentów nie stanowiły one właściwego komparatora, w AWA odstąpiono od przedstawienia dla nich wyników.

²⁰ Do publikacji Vitale 2019 włączono 141 pacjentów, którzy wcześniej byli uwzględnieni w publikacji Colafrancesco 2017 (n=140).

²¹ Pacjenci przyjmowali wcześniej ETA, INF, ADA, GOL, TOC, ABA, RIT, CER.

²² 17 pacjentów z 20, którzy odstawili leczenie ANA z powodu w remisji doświadczają aktywnej choroby przez ≥ 12 miesięcy. Tych pacjentów leczono ANA przez średnio 35,6 ($\pm 35,4$) miesiące. Wszyscy oprócz 2, u których wystąpił pierwotny brak skuteczności, kontynuowali ANA do wizyty w 3-miesiącu okresu, wtórny brak skuteczności obserwowano po średnio 35,8 ($\pm 36,1$) miesiącu leczenia.

się do 1,7 (\pm 0,9, zakres: 0,49-6,8). Wśród 20 osób w remisji po leczeniu ANA, 1 osoba wymagała ponownego rozpoczęcia terapii. Pozostali otrzymywali sLMPCh ($n=9$, 47%) lub nie potrzebowali żadnych leków ($n=10$, 53%) w średnim okresie obserwacji wynoszącym 56,8 (\pm 54) miesięcy. Odsetek pacjentów przyjmujących GKS istotnie statystycznie zmniejszył się do 56% po 12 miesiącach terapii ANA ($p<0,001$) oraz do 32%²³ na zakończenie badania w porównaniu z wartościami początkowymi ($p<0,001$). Odsetek pacjentów przyjmujących sLMPCh również istotnie statystycznie zmniejszył się do 60% po 12 miesiącach leczenia ANA ($p<0,001$) oraz do 51% na zakończenie badania w porównaniu z wartościami początkowymi ($p<0,001$).

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo dla populacji pacjentów z uMIZS (pomimo stosowania GKS i LMPCh)

Badania kliniczne

Tabela 23. Wyniki analizy bezpieczeństwa – porównanie pośrednie ANA (badanie ANAJIS) vs TOC (badanie TENDER)

Punkt końcowy	Porównania bezpośrednie				Porównanie pośrednie
	ANA vs PLC (po 1 miesiącu)		TOC vs PLC (po 3 miesiącach)		ANA vs TOC
	n/N (%)	OR _{PETO} (95% CI)	n/N (%)	OR _{PETO} (95% CI)	OR _{PETO} (95% CI)
Przerwanie badania z jakichkolwiek przyczyn	0/12 (0)	0,12 (0,01; 2,10)	2/75 (3)	4,51 (0,23; 87,08) ^A	0,03 (0,00; 1,45) ^B
	2/12 (17)		0/37 (0)		
Przerwanie terapii z powodu zdarzeń niepożądanych	0/12 (0)	0,12 (0,01; 2,10)	1/75 (1)	4,45 (0,07; 287,28) ^A	0,03 (0,00; 3,79) ^B
	2/12 (17)		0/37 (0)		

^A oszacowania analityka Agencji na podstawie dostępnych danych. ^B ze względu na zidentyfikowane rozbieżności między oszacowaniami w analizie wnioskodawcy, a oszacowaniami analityka Agencji, w powyższej tabeli przedstawiono wyliczenia zgodne z obliczeniami analityka Agencji (nie wpływały one na zmianę wniosku).

W wykonanym porównaniu pośrednim dla ANA w porównaniu do TOC (w okresie obserwacji 1-3 miesiące) nie wykazano różnic istotnych statystycznie odnośnie przerwania badania z jakichkolwiek przyczyn oraz przerwania terapii z powodu zdarzeń niepożądanych.

Tabela 24. Wyniki analizy bezpieczeństwa – zestawienie wyników ANA (badanie ANAJIS) i TOC (badanie TENDER)

Punkt końcowy		Badanie ANAJIS [pacjentolata]		Badanie TENDER [pacjentolata]	
		ANA (N=12) [1]	PLC (N=12) [1]	TOC (N=75) [14,4]	PLC (N=37) [5,2]
n [pacjentolata]	Jakiejkolwiek zdarzenie niepożądane	14 [14]	13 [13]	159 [9,1]*	38 [7,3]*
	Ciężkie zdarzenie niepożądane	0 [0]	0 [0]	4 [0,23]	0 [0]
	Infekcje	2 [2]	2 [2]	60 [3,4]	15 [2,9]
	Zapalenie oskrzeli	0 [0]	0 [0]	0 [0]	0 [0]

*nie uwzględniono gorączki.

W powyższym zestawieniu wyników wskazano, że w badaniu ANAJIS zdarzenia niepożądane występowały z podobną częstością w grupie ANA i PLC. Z kolei w badaniu TENDER w grupie TOC zdarzenia niepożądane występowały częściej niż w grupie PLC. Warto jednak wziąć pod uwagę różnice w czasie ekspozycji pacjentów na aktywne leczenie (dla ANA 1 pacjentorok²⁴, dla TOC – 14,4 pacjentolat).

Ponadto w żadnym z ww. badań w fazie randomizowanej nie odnotowano zgonów.

W badaniu ANAJIS 22 pacjentów miało ekspozycję na ANA podczas łącznie 182 miesięcy fazy otwartej (8 osób wycofano z badania między 1-6 miesiącem).

Tabela 25. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla ANA – (badanie ANAJIS faza otwarta)

Punkt końcowy		ANA N=22 [pacjentolata=15,17]
n (%) [pacjento-lata]	Przerwanie terapii z powodu zdarzeń niepożądanych	2 (9)
	Jakiejkolwiek zdarzenie niepożądane	89 [5,71]

²³ W publikacji Vitale 2019 podano, że GKS były stosowane u 41% pacjentów w ostatnim okresie obserwacji.

²⁴ 12 pacjentów było leczonych przez miesiąc w fazie podwójnieślepej.

	Ciężkie zdarzenia niepożądane	5 [0,33]
	Ból związany z iniekcją	15 [0,99]
	Rumień po iniekcji	6 [0,40]
	Infekcje	44 [2,90]
	• Infekcje laryngologiczne	20
	• Zapalenie oskrzeli	8
	• Zapalenie żołądka i jelit	3
	• Infekcje skóry	4
	• Inne infekcje	9*
	Wymioty, ból brzucha	9
	Inne zdarzenia niepożądane	10 [0,66]

* Varicella (n = 3), kandydoza sromu (n = 2), izolowana gorączka (n = 2), atypowe zapalenie płuc, zakażenie dróg moczowych (zakończone pomyślnie we wszystkich przypadkach, żaden pacjent nie został wycofany z badania).

Badania obserwacyjne

W badaniu Kearsley-Fleet 2019 podano, że leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych zaprzestano: 4 (18%) pacjentów w grupie ANA (skurcze żołądka i biegunka, reakcja w miejscu podania – pacjent zmienił terapię na ETA, trudności w codziennych iniekcjach – 2 pacjentom zmieniono terapię na TOC) i 3 (6%) osoby w grupie TOC (polekowe pogorszenie wysypki, neutropenia i aktywny MAS – pacjentowi zmieniono terapię na ANA).

W dodatkowych badaniach retrospektywnych trwale przerwanie terapii ANA z powodu zdarzeń niepożądanych raportowano u: 2,5-31% osób (Atemnkeng 2020, Leinka 2021, Zeft 2009, Saccomanno 2019).

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych po terapii ANA należały: reakcje w miejscu podania, infekcje (np. reaktywacje utajonych wirusów, górnych dróg oddechowych, zakażenie przewodu pokarmowego), reakcje skórne, podwyższona aktywność transaminaz, neutropenia, ból głowy, trypanofobia, proteinuria, krwimocz, pokrzywka, trądzik, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, zaburzenia krwi i limfy (Gattorno 2008, Pascual 2005, Pardeo 2005, Atemnkeng 2020, Leinka 2021, Lequerre 2008, Zeft 2009).

Obserwowano także pojedyncze przypadki: niedociśnienia i wymiotów (z negatywnym wynikiem w kierunku wirusów i bakterii) z dysfunkcją tarczy mięśnia sercowego (Pascual 2005), nudności, leukopenii, nocnego pocenia się (Leinka 2021), świądu (Lequerre 2008), ostrej niewydolności wątroby, umiarkowanego podwyższenia enzymów wątrobowych (Sacomanno 2019), zaburzenia endokrynologicznego, zaburzenia układu odpornościowego, zaburzenia metabolicznego i żywienia, zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego, zaburzenia układu nerwowego, zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (Atemnkeng 2020), zespołu aktywacji makrofagów i neutropenii (Zeft 2009).

Do ciężkich zdarzeń niepożądanych występujących po ANA należały: reakcje w miejscu podania, zespół aktywacji makrofagów, gorączka, infekcja trzewna *Leishmania*, podwyższona aktywność enzymów wątrobowych (Gattorno 2008, Atemnkeng 2020, Lequerre 2008, Saccomanno 2019, Zeft 2009).

Bezpieczeństwo dla populacji pacjentów z oporną AOSD (po niepowodzeniu GKS i LMPCh)

Badania kliniczne

W badaniu Nordstrom 2012 po 24 tygodniach leczenia ANA występowały: reakcje w miejscu podania w stopniu 1 (n=7/12, 58%) i w stopniu 2 (n=1/12, 8%). Raportowano także ciężkie zdarzenie niepożądane u 1 pacjenta. Żaden uczestnik nie został wycofany z badania. Reakcje w miejscu podania obserwowano także u 4 dodatkowych pacjentów w wydłużonej fazie otwartej badania trwającej 28 tygodni.

Badania obserwacyjne

Tabela 26. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla ANA vs TOC vs iTNF (badanie Campochiaro 2020)

Punkt końcowy		ANA (N=41)	TOC (N=21)
n (%)	Przerwanie terapii z powodu zdarzeń niepożądanych	4 (10)	2 (10)
	• reakcja w miejscu wstrzyknięcia	4 (10)	0 (0)
	• neutropenia	0 (0)	1 (5)
	• zakrzepowa plamica małopłytkowa	0 (0)	0 (0)

	• anafilaksja	0 (0)	1 (5)
--	---------------	-------	-------

W badaniu Campochiara 2020 leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych przerwało po 10% osób w grupie ANA i TOC. Terapię ANA przerwano z powodu wystąpienia reakcji w miejscu podania, z kolei leczenie TOC ze względu na neutropenię i anafilaksję.

W dodatkowych badaniach retrospektywnych raportowano trwale przerwanie terapii ANA z powodu zdarzeń niepożądanych u 7-13% pacjentów (Giampietro 2013, Ortiz-Sanjuan 2015, Lequerre 2008). W medianie obserwacji (16 miesięcy-5 lat) po terapii ANA najczęściej obserwowanymi zdarzeniami/działaniami niepożądanymi były: reakcje w miejscu podania, zmiany skórne (np. wysypka), infekcje (w tym: zapalenie płuc, reaktywacja wirusa półpaśca), leukopenia, obrzęk naczynioruchowy, zespół aktywacji makrofagów (Cavalli 2015, Ortiz-Sanjuan 2015, Naumann 2010, Giampietro 2013, Lequerre 2008). Zanotowano także pojedyncze przypadki: miopatii (Ortiz-Sanjuan 2015), martwicy kości udowej, prawdopodobnie z powodu długotrwałej terapii GKS, bólu podczas iniekcji (Lequerre 2007), zaburzenia limfoproliferacyjnego, eozynofilii (Vitale 2019).

Do ciężkich zdarzeń/działań niepożądanych po terapii ANA należały: reakcje w miejscu podania, reakcje skórne, infekcje lub pojedynczy przypadek owrzodzenia troficznego kończyn dolnych (Ortiz-Sanjuan 2015, Colafrancesco 2017, Lequerre 2008, Vitale 2016). Raportowano także 3 zgony (z powodu zespołu aktywacji makrofagów, zapalenia mięśnia sercowego i kardiomiopatii zastoinowej) (Vitale 2016).

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

W ramach wyszukiwania własnego analitycy nie odnaleźli innych publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania wnioskowanej technologii lekowej.

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Profil bezpieczeństwa na podstawie ChPL Kineret (ostatnia aktualizacja: 14.10.2021 r.)

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Kineret najczęściej opisywaną reakcją niepożądaną we wszystkich badaniach po terapii ANA kontrolowanych PLC prowadzonych u pacjentów z RZS były reakcje w miejscu wstrzyknięcia, u większości z nich o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego. Jednocześnie reakcja w miejscu wstrzyknięcia stanowiła najczęstszą przyczynę wykluczenia pacjentów z RZS z udziału w badaniach ocenianego produktu leczniczego. W badaniach prowadzonych u pacjentów z RZS częstość występowania ciężkich reakcji niepożądanych po zalecanej dawce produktu Kineret (100 mg/dobę) była porównywalna z PLC (7,1% vs 6,5%). Częstość występowania ciężkich zakażeń była większa u pacjentów otrzymujących Kineret niż u pacjentów otrzymujących placebo (1,8% vs 0,7%). Najczęściej występowały zakażenia bakteryjne, takie jak: zapalenie tkanki podskórnej, zapalenie płuc oraz zakażenia kości i stawów. Po ustąpieniu zakażenia większość pacjentów kontynuowała udział w badaniu. Zmniejszenie liczby neutrofilów występowało częściej u pacjentów otrzymujących Kineret niż u pacjentów otrzymujących placebo.

Wśród działań niepożądanych występujących bardzo często ($\geq 1/10$) znajdowały się: ból głowy i zwiększenie stężenia cholesterolu.

Dodatkowe informacje na podstawie danych URPL / EMA / FDA

Dodatkowo w dniu 14.10.2021 r. przeprowadzono wyszukiwanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Kineret na stronach internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA) oraz Amerykańskiej Agencji do spraw Żywności i Leków (FDA). W ramach wyszukiwania własnego analitycy Agencji nie zidentyfikowali żadnych komunikatów bezpieczeństwa.

W AKL wnioskodawcy przedstawiono dodatkową ocenę bezpieczeństwa na podstawie ChPL Kineret, ulotki wydanej przez FDA, zgłoszeń z bazy WHO UMC oraz dokumentów EMA (patrz. rozdz. 7. AKL wnioskodawcy).

Profil bezpieczeństwa przedstawiony w dokumencie FDA oraz w bazie WHO był zbieżny z danymi wskazanymi w ChPL Kineret (patrz. wyżej).

W planie zarządzania ryzykiem [EMA RMP 2021] wśród ważnych zagrożeń wskazano m.in. reakcje w miejscu wstrzyknięcia, immynogenność, ciężkie zakażenia, neutropenię choroby alergiczne i choroby wątroby.

4.3. Komentarz Agencji

W analizie wnioskodawcy porównanie pośrednie ANA z TOC (w populacji z uMIZS po wcześniejszej terapii GKS i LMPCh) wykazało różnice istotne statystycznie na korzyść komparatora w uzyskaniu odpowiedzi na leczenie wg ACRpedi30. Między porównywanymi terapiami nie wykazano różnic znamienych statystycznie w pozostałych analizowanych punktach końcowych odnoszących się do odpowiedzi na leczenie (inaczej zdefiniowanych) czy bezpieczeństwa (przerwanie badania z jakiegokolwiek przyczyny i przerwania terapii z powodu zdarzeń niepożądanych). Niniejsze wyniki należy jednak traktować z ostrożnością ze względu na różnice metodologiczne (np. w okresie leczenia/obserwacji: 1 vs 3 miesiące czy definicjach punktów końcowych), kliniczne (np. w charakterystykach wejściowych pacjentów) oraz statystyczne (różnice w odpowiedziach na leczenie w grupach PLC) między uwzględnionymi badaniami.

W prospektywnym badaniu Kearsley-Fleet 2019 ANA w porównaniu z TOC (w populacji uMIZS po wcześniejszej terapii GKS i LMPCh) wykazała istotnie statystycznie większą poprawę w średniej procentowej zmianie wskaźnika ESR po roku w porównaniu z wartościami początkowymi ($p=0,02$). Między porównywanymi terapiami nie wykazano różnic znamienych statystycznie dla pozostałych analizowanych punktów końcowych.

W retrospektywnym badaniu Campochiaro 2020 (AOSD po GKS i LMPCh) dla porównania ANA z TOC nie wykazano różnic znamienych statystycznie odnośnie: odpowiedzi na leczenie (73% vs 81%) i zaprzestania stosowania GKS (46% vs 52%). Przerwanie terapii z powodu nieskuteczności obserwowano u 24% i 14% pacjentów, a z powodu zdarzeń niepożądanych u 10% i 10%, odpowiednio w grupie ANA i TOC. W retrospektywnym badaniu Vercruysse 2019 zanotowano istotne statystycznie większe prawdopodobieństwo zaprzestania terapii GKS po terapii TOC oraz nie wykazano różnic znamienych statystycznie dla ww. punktu końcowego po leczeniu ANA. W ww. badaniu między ANA a TOC obserwowano podobne odsetki pacjentów z odpowiedzią na leczenie (87% vs 82%) oraz niższe odsetki osób z remisją (23% vs 36%).

Odnalezione przeglądy systematyczne były zgodne z wynikami analizy wnioskodawcy. W opracowaniach opublikowanych w pełnym tekście: Otten 2012, Tarp 2015, w których dokonano porównania ANA z TOC w populacji z uMIZS nie wykazano różnic znamienych statystycznie w krótkoterminowej skuteczności (odpowiedzi ACRpedi30 bez gorączki). Warto zauważyć, że uwzględnione przeglądy oceniano na niską lub bardzo niską wiarygodność wg AMSTAR II, wyjątkiem były 2 opracowania: Ruscitti 2017 i Hong 2014 (w populacji z AOSD), które charakteryzowały się umiarkowaną wiarygodnością.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją elektroniczną analizy ekonomicznej i modelem wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy (AE) była „ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia; NFZ) i perspektywy wspólnej (NFZ i świadczeniobiorcy) finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Kineret (anakinra) w leczeniu postaci układowej młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów i choroby Still'a u dorosłych, zgodnie z proponowanym programem lekowym”.

W ramach analizy ekonomicznej wskazano, iż komparatorem dla anakinry (ANA) są:

- tocilizumabem (TOC): u pacjentów z MIZS w wieku ≥ 2 lat i pacjentów z AOSD, „u których anakinra stosowana byłaby jako pierwszy lek w programie”;
- placebo (PLC):
 - u pacjentów z MIZS w wieku od 8 miesiąca życia do 2 r.ż., „u których anakinra stosowana byłaby jako pierwszy lek w programie”;
 - u pacjentów z MIZS i pacjentów z AOSD, „u których wyczerpano wszystkie możliwe opcje dostępne w programie B.33”.

Jednakże, ostatecznie w ramach AE wnioskodawcy „przeprowadzono dwa porównania ekonomiczne: względem tocilizumabu oraz względem placebo wśród wszystkich pacjentów z analizowanej populacji, ogółem” (bez podziału na pacjentów z MIZS i pacjentów z AOSD). Jako uzasadnienie takiego podejścia wskazano na „ograniczoną dostępność danych klinicznych dotyczących analizowanej populacji chorych (analizowane wskazanie spełnia kryteria ultrazadkiej choroby) (...)”.

„W przypadku porównania z placebo uwzględniono stosowanie porównywanych interwencji w ostatniej linii leczenia biologicznego, tj. wśród chorych po wyczerpaniu wszystkich dostępnych opcji leczenia w programie B.33. Przeprowadzone w analizie podstawowej porównanie pozornie pomija pacjentów w wieku poniżej 2 lat, u których w pierwszej linii leczenia biologicznego mogłaby być stosowana anakinra, a po jej niepowodzeniu – tocilizumab (...) – analiza podstawowa zakłada taką samą wartość wnioskowanej technologii wśród tych pacjentów jak wśród pacjentów stosujących anakinrę w ostatniej linii leczenia biologicznego. Porównanie z placebo wśród pacjentów z sIJA w wieku poniżej 2 lat, uwzględniające kolejne linie leczenia zostało przeprowadzone w analizie wrażliwości.” (**komentarz analityka Agencji:** w niniejszej AWA wyniki dla porównania anakinra vs PLC u pacjentów z uMIZS przedstawiono w ramach wyników analizy podstawowej (patrz rozdz. 5.2.1. niniejszej AWA).

Analizę ekonomiczną wykonano z perspektywy płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ). Wnioskodawca powołując się na „bardzo zbliżone wyniki analizy kosztów z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy wspólnej”, wskazał, iż „wyniki analizy podstawowej odzwierciedlają więc wyniki zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i perspektywy wspólnej.” Wyniki z perspektywy wspólnej przedstawiono w ramach analizy wrażliwości w AE wnioskodawcy. (**komentarz analityka Agencji:** w niniejszej AWA wyniki z perspektywy wspólnej (wariant w analizie wrażliwości wnioskodawcy: DSA 06) przedstawiono w ramach wyników analizy podstawowej (patrz rozdz. 5.2.1. niniejszej AWA)).

Zastosowano analizę kosztów użyteczności (ang. cost-utility analysis, CUA) dla porównania ANA względem placebo oraz analizę minimalizacji kosztów (ang. cost minimization analysis, CMA) dla porównania ANA z tocilizumabem.

Analizę ekonomiczną wnioskodawcy przeprowadzono przy wykorzystaniu programu Microsoft Excel. Wykorzystano model Swedish Orphan Biovitrum Sp. z o.o. przygotowany dla warunków brytyjskich, który zaadaptowano do warunków polskich w zakresie wysokości stóp dyskontowych, wysokości progu, danych kosztowych, prawdopodobieństwa zgonu w populacji generalnej oraz wnioskowanego wskazania („w analizie podstawowej uwzględniono anakinrę w ostatniej linii leczenia, dodano możliwość odrzucenia pacjentów

nieodpowiadających na leczenie po pierwszych 3 miesiącach terapii, zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego dla wnioskowanej technologii”).

Analizę CUA przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym wynoszącym 66 lat. Jako uzasadnienie wnioskodawca wskazał, iż „Jest to horyzont odpowiadający oczekiwanej długości życia osoby z populacji generalnej Polski będącej w wieku pacjenta z analizowanej populacji (...)”. Natomiast CMA przeprowadzono w rocznym (tj. 365,25 dni) horyzoncie czasowym, uzasadniając: „W świetle dostępnych dowodów naukowych (...), nie ma różnic w skuteczności klinicznej pomiędzy stosowaniem anakinry i tocilizumabu. Dodatkowo, nie odnaleziono przesłanek do stwierdzenia, że stosowanie tych leków wiąże się z różnicą w ryzyku dyskontynuacji z innych przyczyn niż skuteczność kliniczna. Wobec powyższego odpowiedni horyzont analizy ekonomicznej dotyczących rozważanych technologii lekowych powinien obejmować okres, w którym manifestują się różnice w kosztach stosowania anakinry i tocilizumabu (są to jedyne różnice pomiędzy).”

W ramach CMA modelowanie obejmowało: ocenę zużycia zasobów medycznych w analizowanym horyzoncie czasowym, dopasowanie kosztów jednostkowych uwzględnionych zasobów medycznych oraz ocenę sumarycznych kosztów całkowitych porównywanych technologii.

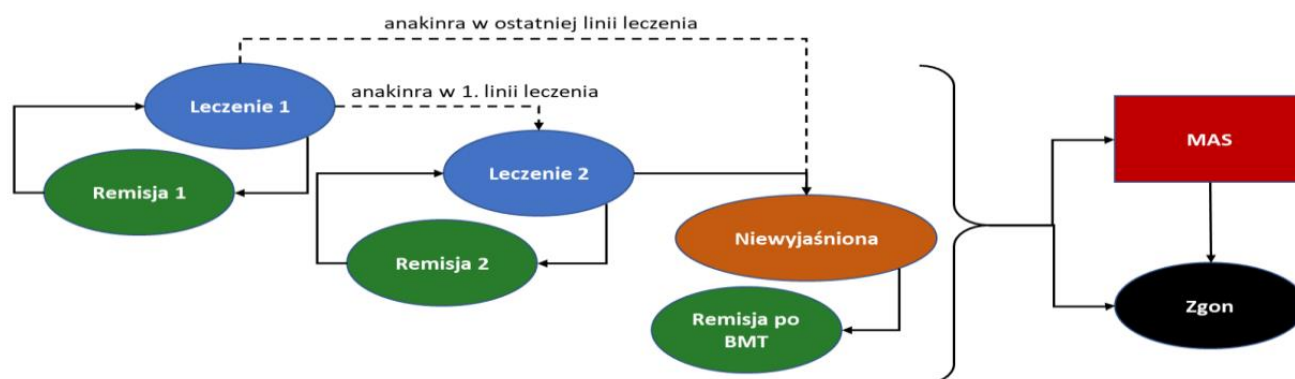
Natomiast w ramach CUA wykorzystano standardowy model kohortowy Markowa i przeprowadzono modelowanie kosztów, użyteczności oraz częstotliwości zdarzeń związanych z naturalnym przebiegiem choroby. W modelu uwzględniono następujące, wykluczające się stany zdrowia:

- „leczenie”: stan wejściowy wszystkich pacjentów uwzględnionych w modelu.
„Po pierwszym cyklu modelu z dalszego stosowania porównywanych interwencji odrzucani są pacjenci nieosiągający odpowiedzi na leczenie. Ci pacjenci przechodzą ze stanu „Leczenie 1” do kolejnej linii leczenia („Leczenie 2”), jeżeli jest dostępna (...) lub przechodzą do stanu „Niewyjaśniona” (analiza podstawowa), skupiającego pacjentów po wyczerpaniu wszystkich dostępnych opcji leczenia biologicznego.”
- „remisja”
„Z każdego stanu uwzględniającego pacjentów z aktywną chorobą („Leczenie 1”, „Leczenie 2”, „Niewyjaśniona”) jest możliwość osiągnięcia remisji choroby. Jeśli nawrót choroby nastąpi po remisji, pacjenci powrócą do stanu zdrowia, w jakim znajdowali się przed remisją (tj. założono powrót do leczenia, które pozwoliło uzyskać remisję). Wyjątkiem jest uzyskanie remisji w wyniku BMT²⁵ – w analizie założono, że wśród pacjentów, u których przeprowadzono niepowikłane zgonem BMT uzyskiwana jest trwała remisja choroby.”
- „niewyjaśniona” oznaczający „chorobę niekontrolowaną”, po wykorzystaniu standardowych opcji leczenia, w tym leczenia biologicznego.
„Dla pacjentów w tym stanie zdrowia w obecnej praktyce klinicznej możliwe byłoby zastosowanie leczenia eksperymentalnego lub chirurgicznego (przeszczep szpiku kostnego, ang. Bone Marrow Transplant; BMT). Niektórzy pacjenci w tym stanie mogą nie być leczeni żadną aktywną interwencją (np. w przypadku braku dostępnych badań klinicznych, wyczerpania wszystkich innych opcji i rezygnacji z BMT). Tacy pacjenci pozostają w stanie „Niewyjaśniona” i mogą intensywnie wykorzystywać zasoby medycznych (np. wizyty, hospitalizacje) i standardowe leczenie objawowe. (...) założono, że pacjenci z tego stanu będą cechować się podobnymi wynikami zdrowotnymi jak pacjenci ze stanów „Leczenie” (taka sama waga użyteczności, takie same ryzyko wystąpienia MAS, takie same koszty opieki, tj. koszty wizyt ambulatoryjnych i koszty leków), z różnicą dotyczącą jedynie możliwości przeprowadzenia BMT wśród nielicznych pacjentów z tego stanu (...).”
- „MAS”, oznaczający wystąpienie zespołu aktywacji makrofagów, stan ten „może wystąpić ze wszystkich stanów nieskupiających pacjentów z chorobą w remisji (tj. ze stanów „Leczenie 1”, „Leczenie 2”, „Niewyjaśniona”).
- „zgon”: w modelu uwzględniono bazowe ryzyko zgonu (odpowiadające ryzyku w populacji generalnej lub populacji pacjentów z uMIZS) oraz „specyficzne od modelowanych zdarzeń klinicznych (MAS, BMT) ryzyko zgonu”.
„Ze względu na obecność zmiennego w czasie ryzyka zgonu w analizie podstawowej, w obliczeniach wprowadzono hierarchię identyfikacji zdarzeń klinicznych i przejść między stanami. Każdego cyklu w pierwszej kolejności odrzucano pacjentów zmarłych na podstawie bazowego prawdopodobieństwa zgonu, w następnej kolejności identyfikowano przejścia między stanami określone na podstawie macierzy prawdopodobieństw przejść między stanami.”

²⁵ BTM (ang. Bone Marrow Transplant) – przeszczepienie szpiku kostnego.

Przyjęto, iż w stanach „leczenie 1” i „remisja 1” pacjent otrzymuje anakinrę lub PLC. W modelu wnioskodawcy macierze prawdopodobieństw przejść między stanami zostały skonstruowane odrębnie dla pacjentów stosujących leczenie anakinrą i otrzymujących PLC. „W pierwszym cyklu zastosowano macierz prawdopodobieństw przejść uwzględniającą ocenę odpowiedzi na leczenie po pierwszym 3-miesięcznym okresie stosowania danej interwencji. W kolejnych cyklach odrzucano tylko pacjentów, u których wystąpiło niepowodzenie leczenia (utrata odpowiedzi).”

Schemat struktury modelu oraz zasady przechodzenia między poszczególnymi stanami przedstawiono na poniższym rysunku.



Rys. 1. Struktura modelu wnioskodawcy – schemat modelu Markowa

Pojedynczy cykl modelu trwa 3 miesiące (tj. „ $365,25/4=91,3125$ dnia”). W modelowaniu nie zaimplementowano korekty połowy cyklu: „Ze względu na krótki cykl i ograniczenia związane z dostępnymi metodami korekty połowy cyklu (m.in. zniżenie kosztu leków stosowanych od początku analizy)”.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Skuteczność oraz bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych ustalono na podstawie wyników badań klinicznych uwzględnionych w AKL wnioskodawcy (dla ANA: wyniki badania Quartier 2011. „(...) uwzględniono różnice w efektach zdrowotnych stosowania wnioskowanej technologii i placebo oraz przyjęto, że stosowanie anakinry wiąże się z takimi samymi efektami jak stosowanie tocilizumabu.” W związku z powyższym, w ramach AE wnioskodawcy nie uwzględniono danych dotyczących porównania skuteczności ANA względem TOC.

Dla porównania ANA z PLC, do analizy wnioskodawcy włączono dane dotyczące następujących punktów końcowych:

- jakość życia,
- odpowiedź na leczenie (uwzględniono definicję odpowiedzi zgodnie z pierwszorzędnym punktem końcowym badania Quartier 2011, tj. zmodyfikowany ACRpedi 30) – „rozpatrywano dwa warianty: z prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi w 3-miesięcznym cyklu (...) oraz niezmiennym prawdopodobieństwem w cyklu (...).
„W grupie placebo prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie określono na podstawie prawdopodobieństwa w grupie anakinry skorygowanego poprzez iloraz szans (OR) określony na podstawie wyników badania Quartier (...).”
- utrata odpowiedzi (tj. wtórny brak odpowiedzi, niepowodzenie leczenia) – zostało uwzględnione w modelu od 2 cyklu i określone na podstawie danych dla TOC stosowanego u pacjentów z uMIZS, przedstawionych w materiałach do zlecenia NICE TA238²⁶. „W analizie uwzględniono wariant sugerowany przez ekspertów z NICE, tj. model wykładniczy przeżycia bez utraty odpowiedzi z parametrem wynoszącym $0,138 \pm 0,0016$ (SE).” Taką samą wartość prawdopodobieństwa utraty odpowiedzi przypisano obydwóm grupom (tj. ANA i PLC).

²⁶ „Tocilizumab for the treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis. Technology appraisal guidance [TA238]” Published: 14 December 2011 <https://www.nice.org.uk/guidance/ta238/history>

- remisja choroby: prawdopodobieństwo remisji choroby zostało określone:
 - dla ANA: na podstawie wyników badania Nordstrom 2012;
 - dla PLC: „na podstawie prawdopodobieństwa w grupie anakinry skorygowanego poprzez iloraz szans (OR) określony na podstawie wyników badania Nordstrom”.„Mając na uwadze, iż ww. dane wejściowe modelu nie są skorelowane, podczas gdy w praktyce klinicznej nie ma możliwości wystąpienia np. wyższego odsetka remisji niż odpowiedzi na leczenie, konieczne było przyjęcie pewnych ograniczeń w zakresie wartości prawdopodobieństw zdarzeń w obydwu grupach. Wiedząc, że wszyscy pacjenci z chorobą w remisji spełniają również kryteria odpowiedzi na leczenie, prawdopodobieństwo remisji choroby zostało przekształcone do prawdopodobieństwa warunkowego, tj. prawdopodobieństwa remisji wśród pacjentów z odpowiedzią. Na podstawie tych wartości przygotowano macierze prawdopodobieństw przejść między stanami zakładające dodatkowo hierarchię zdarzeń – w pierwszej kolejności oceniono brak odpowiedzi (1. cykl) lub utratę odpowiedzi (2. cykl i kolejne) i następnie oceniono prawdopodobieństwo wystąpienia remisji wśród pacjentów z odpowiedzią na leczenie.”
- utrata remisji choroby (nawrót choroby): jego prawdopodobieństwo oszacowano na podstawie danych z badania Yamada 2018. Taką samą wartość prawdopodobieństwa utraty remisji przypisano obydwóm grupom (tj. ANA i PLC).
- ryzyko wystąpienia MAS: „Przyjęto, że pacjent z chorobą w remisji nie dozna bezpośrednio MAS przed nawrotem choroby (wymagana jest utrata remisji przed wystąpieniem MAS).” Ryzyko wystąpienia MAS oszacowano na podstawie wyników dla grupy PLC z badania Grom 2016 (kanakinumab vs PLC w leczeniu uMIZS). Jako uzasadnienie takiego podejścia wskazano, iż dane odnoszące się do grupy PLC „z wyższym prawdopodobieństwem dotyczą one pacjentów z aktywną chorobą. Oczekiwane jest, że aktywne leczenie kanakinumabem może przełożyć się na wyższe prawdopodobieństwo remisji choroby. Tym samym, ryzyko określone na podstawie danych z grupy badanej dotyczyć może mniejszego odsetka pacjentów z aktywną chorobą i z tego powodu będzie zaniżone w przeliczeniu na pacjenta z aktywną chorobą.” Prawdopodobieństwo zgonu wśród pacjentów z MAS zostało oszacowane na podstawie publikacji Kumakura 2014.
- możliwość przeprowadzenia BMT u pacjentów znajdujących się w stanie „niewyjaśniona”: prawdopodobieństwo BMT określono na podstawie założeń z materiałów wnioskodawcy złożonych do NICE w celu przeprowadzenia oceny stosowania ANA w leczeniu pacjentów z chorobą Still’a, w tym pacjentów z uMIZS i pacjentów z AOSD (NICE 2019²⁷) (model oryginalny).

Uwzględnione koszty

„Zidentyfikowano koszty różniące, należące do kosztów bezpośrednich medycznych, istotnych z perspektywy płatnika publicznego. Nie zidentyfikowano istotnych kosztów z perspektywy świadczeniobiorcy (wyłącznie koszt dopłaty za leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby i glikokortykosteroidy).”

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków: ANA, TOC oraz koszt standardowych leków w stanach z chorobą bez remisji (metatrekstatu, prednizolonu);
- koszty podania i diagnostyki w trakcie terapii;
- koszty dodatkowej opieki medycznej: koszt wizyt ambulatoryjnych poza programem, koszt leczenia MAS, koszt BMT.

W analizie wnioskodawcy pominięto zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem zarówno wnioskowanej terapii, jak i terapii alternatywnych. Jako uzasadnienie takiego podejścia wnioskodawca wskazał, iż „wyniki Analizy Klinicznej nie wskazały na obecność zdarzeń niepożądanych, które istotnie częściej występowałyby po zastosowaniu jednej z analizowanych interwencji i które związane byłyby z istotnym wpływem na koszty medyczne pacjentów lub ich jakość życia.”

W ramach AE wnioskodawcy „uwzględniono finansowanie produktu leczniczego Kineret w ramach części B Wykazu. W analizie uwzględniono refundację wnioskowanej technologii w ramach istniejącej grupy limitowej „1153.0, Anakinra” (...). Uwzględniono sugerowaną cenę zbytu netto (bez VAT i marży hurtowej) wnioskowanej technologii na poziomie [redacted] za opakowanie 7 ampułkostrzykawk (aktualna cena Kineret z Obwieszczenia).” [redacted]

²⁷ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta685/documents/committee-papers>

Koszty pozostałych leków (TOC, metotreksat, prednizolon) w analizie podstawowej ustalono na podstawie obwieszczenia MZ z 20.08.2021 r. **Komentarz analityka Agencji:** w ramach analizy wrażliwości CMA wnioskodawca testował ceny TOC zaczerpnięte z danych NFZ za rok 2020 (Uchwała Nr 5/2021/IV RADY NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 12 marca 2021 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2020 r. oraz Komunikat o refundacji aptecznej / programach lekowych i chemioterapii za rok 2020²⁸). W niniejszej AWA ceny te uwzględniono jako koszt TOC i przedstawiono w ramach wyników analizy podstawowej.

„Koszt rocznej diagnostyki w programie lekowym B.33. (5.08.08.0000042 „Diagnostyka w programie leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym”) przypisano pacjentom stosującym anakinrę lub tocilizumab.”

„(...) założono, że podawanie leków podskórnych w programie B.33. (anakinra, tocilizumab podskórny) będzie rozliczane z NFZ w ramach świadczenia 5.08.07.0000004 „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu” (...), niezależnie od tego czy pacjent przyjmował będzie lek w szpitalu czy będzie mu on wydawany do domu.”

„W analizie podstawowej uwzględniono podawanie dożylnie tocilizumabu w ramach hospitalizacji jednodniowej; uwzględniono wyższy koszt hospitalizacji wśród dzieci (...) niż wśród dorosłych (...).”

Użyteczności stanów zdrowia

W wariantcie podstawowym analizy ekonomicznej wnioskodawcy wykorzystano wartości użyteczności stanów zdrowia oszacowane na podstawie opracowania wtórnego, zidentyfikowanego w wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia – oceny NICE dotyczącej tocilizumabu w leczeniu uMIZS (NICE TA238):

- dla stanów: „leczenie” i „niewyjaśniona” uwzględniono wagę użyteczności określoną wśród pacjentów z ACR30;
- dla stanu „remisja” przypisano wagę użyteczności wśród pacjentów z ACR90.

„W modelu uwzględniono wpływ starzenia się kohorty na wysokość ww. wag użyteczności. W tym celu uwzględniono intra- i ekstrapolowane wagi użyteczności osób z populacji generalnej Polski (...).”

Dyskontowanie

W trakcie modelowania CUA uwzględniono następujące roczne stopy dyskontowe: 5% dla kosztów oraz 3,5% dla efektów zdrowotnych.

W tabeli poniżej przedstawiono najważniejsze koszty i założenia uwzględnione w modelu wnioskodawcy.

Tabela 27. Wybrane koszty i założenia w analizie podstawowej – podsumowanie

Parametr	Wartość / założenie	Źródło
Odsetek pacjentów z uMIZS	85,4%	AWB wnioskodawcy
Skuteczność: ANA vs PLC	Odpowiedź na leczenie: OR=22,0 Remisja: OR=4,0	Quartier 2011, Nordström 2012
Prawdopodobieństwo zdarzeń, anakinra	odpowiedź: 66,7%/cykl remisja: 31,4%/cykl	
Utrata odpowiedzi / zakończenie leczenie w kolejnych cyklach (2+)	3,39%/cykl	NICE TA238
Utrata remisji / powrót do aktywnego leczenia w kolejnych cyklach (2+)	6,77%/cykl	Yamada 2018
Brak kontynuacji leczenia w remisji	16,79% na cykl do momentu osiągnięcia % leczonych na poziomie 35,7% (po tej wartości – brak zmian)	Pardeo 2015
Ryzyko MAS	1,90% w cyklu	Grom 2016
Prawdopodobieństwo BMT, stan „niewyjaśniona”	0,25% na cykl	model oryginalny
Zgon z przyczyny BMT	6,25% na epizod BMT (w ciągu 3 mies. od procedury)	
Bazowe prawdopodobieństwo zgonu, dotyczące wszystkich stanów klinicznych	Tabela 8. (str. 36-38) AE wnioskodawcy	GUS: Trwanie życia w 2019 r.

²⁸ <https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/zdrowe-dane/zestawienia/komun-kat-o-refundacji-aptecznej-programach-lekowych-i-chemioterapii-za-rok-2020>

Parametr		Wartość / założenie	Źródło	
Założenia modelowania		ekstrapolacja danych z badań – stały hazard wystąpienia odpowiedzi do momentu oceny zasadności kontynuacji leczenia po 3 mies.; stały hazard wystąpienia remisji wśród odpowiadających pacjentów	założenie wnioskodawcy	
ANA	dawkowanie	pacjenci o m.c. < 50 kg: 2 mg/kg m.c./d pacjenci o m.c. ≥ 50 kg: 1 ampułkostrzykawka/d	AKL wnioskodawcy, ChPL Kineret	
	cena	CZN: ██████████	założenie wnioskodawcy, obwieszczenie MZ	
TOC	% wykorzystania TOC podawanego podskórnie	AOSD: 62,5% uMIZS: 0% łącznie populacja docelowa: 9,1%	Liczba pacjentów w PL B.33 w I połowie 2020 r.: Uchwała Nr 5/2021/IV Rady NFZ za IV kwartał 2020 r.	
	dawkowanie	podawany podskórnie	pacjenci o m.c. ≤ 30 kg: 1 ampułkostrzykawka co 14 dni pacjenci o m.c. > 30 kg: 1 ampułkostrzykawka co 7 dni	AKL wnioskodawcy, ChPL RoActemra
		podawany dożylnie	pacjenci o m.c. ≤ 30 kg: 12 mg/kg m.c. co 14 dni pacjenci o m.c. > 30 kg: 8 mg/kg m.c. co 14 dni	
	CHB	podawany podskórnie	3 095,82 PLN za 4 ampułkostrzykawki	obwieszczenie MZ
		podawany dożylnie	442,26 PLN za 80 mg; 1 105,65 PLN za 200 mg; 2 211,30 PLN za 400 mg	
	██████████	podawany podskórnie	██████████	Uchwała Nr 5/2021/IV Rady NFZ za IV kwartał 2020 r.; Komun kat NFZ za rok 2020
podawany podskórnie		██████████		
metotreksat	dawkowanie	AOSD: 15 mg/tydz. uMIZS: 15 mg/m ² powierzchni ciała/tydz.	APD wnioskodawcy, obwieszczenie MZ, Nordström 2012, Pardeo 2015	
	koszt	AOSD: 7,04 PLN uMIZS: 41,20 PLN/m ² pow. c.	model oryginalny, Nordström 2008, Pardeo 2015, założenie wnioskodawcy	
prednisolon	dawkowanie	1 mg/kg m.c./d	model oryginalny, Nordström 2008, Pardeo 2015, założenie wnioskodawcy	
	koszt	2,35 PLN/kg m.c.		
Koszt diagnostyki w programie lekowym B.33.		64,90 PLN/mies.	Załącznik nr 11 do zarządzenia nr 162/2020/DGL Prezesa NFZ	
Koszt podania leków podskórnych		108,16 PLN/mies.	Załącznik nr 1k do zarządzenia nr 162/2020/DGL Prezesa NFZ	
Koszt podania TOC dożylnie		dzieci: 540,80 PLN za dzień dorośli: 486,72 PLN za dzień		
Koszt niewykorzystanego leku		uwzględniony dla: ANA i TOC	założenie wnioskodawcy	
Wartości użyteczności		stan „niewyjaśniona”: 0,567 stan „leczenie” (odpowiedź ACR30): 0,567 stan „remisja”: 0,715	NICE TA238	
Wartości użyteczności uwzględniające wiek pacjentów		18-24 lat: 0,968 25-34 lat: 0,962 35-44 lat: 0,943 45-54 lat: 0,903 55-64 lat: 0,861 66-74 lat: 0,815 ≥ 75 lat: 0,730	Golicki 2015, założenie wnioskodawcy	

Szczegółowe parametry i założenia uwzględnione w analizie podstawowej przedstawiono w rozdz. 3.9. AE wnioskodawcy.

²⁹ Ceny TOC oszacowane na podstawie danych NFZ były testowane w analizie wnioskodawcy w ramach analizy wrażliwości, natomiast w niniejszej AWA zostały uwzględnione w ramach analizy podstawowej ██████████

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Wyniki CMA: anakinra vs tocilizumab

Populacja ogólna (pacjenci z MIZS i AOSD), u których ANA miałyby być stosowana w ramach I linii leczenia.

Tabela 28. Wyniki analizy podstawowej: CMA, anakinra vs tocilizumab, perspektywa NFZ (tożsama z perspektywą wspólną)

Parametr	Anakinra	Tocilizumab
Koszt leków [PLN]		
Koszt podania i diagnostyki [PLN]		
Koszt całkowity [PLN]		
Koszt inkrementalny [PLN]		

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie anakinry w miejsce tocilizumabu, niezależnie od przyjętej perspektywy (NFZ, wspólnej) jest

Wyniki CUA: anakinra vs placebo

Populacja pacjentów, u których wyczerpano wszystkie możliwe opcje dostępne w programie B.33

Tabela 29. Wyniki analizy podstawowej: CUA, anakinra vs PLC, populacja pacjentów po niepowodzeniu innych opcji leczenia

Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	anakinra	PLC	anakinra	PLC
Koszt leczenia [PLN]				
Koszt inkrementalny [PLN]				
Efekt [QALY]				
Efekt inkrementalny [QALY]				
ICUR [PLN/QALY]				

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie anakinry w miejsce placebo, w populacji pacjentów, u których wyczerpano wszystkie możliwe opcje dostępne w programie B.33, jest
Oszacowany ICUR dla porównania anakinra vs PLC wyniósł z perspektywy NFZ
, a z perspektywy wspólnej:

Wartości te znajdują się progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Populacja pacjentów w wieku poniżej 2 lat, u których anakinra stosowana będzie w I linii leczenia

Tabela 30. Wyniki analizy podstawowej: CUA, anakinra vs PLC, populacja pacjentów w wieku poniżej 2 lat, anakinra stosowana w I linii leczenia

Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	anakinra	PLC	anakinra	PLC
Koszt leczenia [PLN]				
Koszt inkrementalny [PLN]				
Efekt [QALY]				
Efekt inkrementalny [QALY]				
ICUR [PLN/QALY]				

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie anakinry w miejsce placebo, w populacji pacjentów w wieku poniżej 2 lat, u których anakinra stosowana byłaby jako pierwszy lek w programie, jest

Oszacowany ICUR dla porównania anakinra vs PLC wyniósł z perspektywy NFZ [redacted], a z perspektywy wspólnej: [redacted]. Wartości te znajdują się [redacted] progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Porównanie: anakinra vs tocilizumab

Progowa cena zbytu netto, przy której koszt obu terapii w horyzoncie rocznym zrównuje się, wynosi [redacted] za opakowanie jednostkowe leku Kineret (anakinra). Oszacowane wartości progowe są [redacted] od wnioskowanej ceny zbytu netto.

Na etapie Analizy klinicznej nie zidentyfikowano randomizowanego badania klinicznego, wskazującego na przewagę wnioskowanej technologii nad opcjonalną technologią refundowaną (tocilizumabem), w związku z tym, w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

Wnioskodawca wskazał, iż: "Ze względu na technikę analityczną dla porównania z opcjonalną technologią refundowaną (analiza minimalizacji kosztów) w opracowaniu nie przedstawiono bezpośrednio punktów końcowych opisanych w art. 13 ust 3. Ustawy o refundacji – uzasadniono, że wnioski i wyniki określone na podstawie punktów końcowych opisanych w art. 13 ust 3. Ustawy o refundacji są takie same jak wnioski i wyniki dla przeprowadzonej analizy minimalizacji kosztów."

Porównanie anakinra vs placebo

Populacja pacjentów, u których wyczerpano wszystkie możliwe opcje dostępne w programie B.33

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku Kineret (anakinra), przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu³⁰, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi [redacted]. Oszacowane wartości progowe są [redacted] od wnioskowanej ceny zbytu netto.

Populacja pacjentów w wieku poniżej 2 lat, u których anakinra stosowana będzie w I linii leczenia

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku Kineret (anakinra), przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi [redacted]. Oszacowane wartości progowe są [redacted] od wnioskowanej ceny zbytu netto.

W związku z faktem, iż dla populacji pacjentów, u których wyczerpano wszystkie możliwe opcje dostępne w programie B.33 oraz populacji pacjentów w wieku poniżej 2 lat, u których anakinra stosowana będzie w I linii leczenia nie ma refundowanych aktywnych komparatorów, w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W AE wnioskodawcy przeprowadzono deterministyczną oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

Deterministyczna analiza wrażliwości

Porównanie anakinra vs tocilizumab

W ramach deterministycznej analizy wrażliwości dla porównania anakinra vs tocilizumab testowano następujące parametry i założenia (łącznie 45 scenariuszy):

- brak dyskontowania;
- alternatywną długość horyzontu czasowego: 14 dni oraz 5 lat;
- postać tocilizumabu: tylko SC, tylko IV;
- koszt niewykorzystanej części leku Kineret (anakinra): pominięty;

³⁰ 155 514 PLN.

- alternatywne dawkowanie anakinry: 1 mg/kg m.c., 2 mg/kg m.c.;
- odsetki pacjentów z AOSD i uMIZS: tylko AOSD, tylko uMIZS;
- alternatywne wartości zależnej od wieku masy ciała: $\pm 20\%$;
- alternatywny średni wiek pacjentów: uwzględnienie dolnej oraz górnej granicy przedziału ufności;
- alternatywne dawkowanie tocilizumabu IV: co 14 dni, co 28 dni;
- alternatywny wiek pacjentów (i związany z nim wpływ na masę ciała);
- tryb podawania tocilizumabu: ambulatoryjny, hospitalizacja.

W poniższej tabeli przedstawiono warianty, których testowanie powodowało najwyższe i najniższe zmiany w porównaniu z wynikami z analizy podstawowej. Pogrubioną czcionką zaznaczono wyniki, które oznaczają zmianę wnioskowania. Wyniki dla wszystkich testowanych parametrów przedstawiono w rozdz. 12.3. AE wnioskodawcy.

Tabela 31. Wyniki analizy wrażliwości: anakinra vs tocilizumab, perspektywa NFZ

Wariant	Koszt inkrementalny [PLN]	
	Wynik analizy podstawowej	Wynik analizy wrażliwości
Horyzont czasowy: 5 lat		
Uwzględniona postać TOC: tylko SC		
Koszt niewykorzystanej części leku Kineret: pominięty		
Dawkowanie TOC IV: co 28 dni		
Wiek pacjenta (wpływ na masę ciała): 2 lata		
Wiek pacjenta (wpływ na masę ciała): 3 lata		
Wiek pacjenta (wpływ na masę ciała): 15 lat, 16 lat, 17 lat		
Wiek pacjenta (wpływ na masę ciała): 18 lat		
Wiek pacjenta (wpływ na masę ciała): 19 lat, 20 lat, 21 lat, 22 lata, ≥ 23 lat		
Podanie TOC IV w trybie ambulatoryjnym		

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, największy wpływ na koszty inkrementalne związane ze stosowaniem ANA w miejsce TOC oraz zmianę wnioskowania miało uwzględnienie założeń dotyczących:

Porównanie anakinra vs PLC

W ramach deterministycznej analizy wrażliwości dla porównania anakinra vs PLC testowano następujące parametry i założenia (łącznie 89 scenariuszy):

- brak dyskontowania;
- alternatywną długość horyzontu czasowego: 5 lat, 70 lat;
- populacja: uwzględnienie wyłącznie pacjentów po niepowodzeniu innych opcji leczenia (brak kolejnej linii), uwzględnienie wyłącznie pacjentów w wieku do 2 lat (u których tocilizumab może być stosowany w kolejnej linii leczenia);
- perspektywa wspólna (**komentarz analityka Agencji**: w niniejszej AWA wyniki z perspektywy wspólnej zostały przedstawione w ramach wyników analizy podstawowej);
- alternatywne źródło danych dotyczących kosztu tocilizumabu: na podstawie obwieszczenia MZ z 20.08.2021 r., na podstawie danych NFZ za rok 2020;
- stosowaną postać tocilizumabu: tylko IV, tylko SC;
- pominięcie kosztu niewykorzystanej części leku Kineret (anakinra) z ampułkostrzykawką;
- alternatywną średnią masę ciała pacjentów: $\pm 20\%$;

- alternatywny średni wiek pacjentów: uwzględnienie dolnej oraz górnej granicy przedziału ufności;
- alternatywny odsetek kobiet w populacji: 0%, 100%;
- odsetki pacjentów z AOSD i uMIZS: tylko AOSD, tylko uMIZS;
- alternatywne definicje odpowiedzi na leczenie po 3 mies.;
- alternatywne źródła danych dotyczących odsetka pacjentów z remisją w grupie ANA: Pardeo 2015, Nordstrom 2012;
- uwzględnienie dolnej oraz górnej granicy przedziału ufności dla: OR odpowiedzi (ANA vs PLC), OR remisji (ANA vs PLC), odsetka odpowiedzi w grupie ANA, odsetka remisji w grupie ANA, utraty odpowiedzi/zakończenia leczenia w kolejnych cyklach, utraty remisji/powrotu do aktywnego leczenia w kolejnych cyklach, ryzyka wystąpienia MAS w cyklu oraz zgonu po BMT;
- uwzględnienie danych z badań bez ekstrapolacji;
- uwzględnienie ryzyka MAS na podstawie danych dla ANA;
- uwzględnienie ryzyka MAS na podstawie danych dla ANA i PLC (średnia z grup w materiałach wnioskodawcy złożonych do NICE);
- alternatywne ryzyko zgonu z powodu MAS: 10%, 41%;
- alternatywne roczne prawdopodobieństwo BMT w stanie „niewyjaśniona”: 0%, 2%;
- alternatywne dane dotyczące prawdopodobieństwa zgonu: dane dla populacji ogólnej, średnie ryzyko zgonu dla populacji uMIZS na podstawie NICE TA238;
- alternatywne założenie dotyczące zaprzestania leczenia po remisji: zaprzestanie leczenia anakinrą (remisją): stopniowe na podstawie Pardeo 2015, zaprzestanie leczenia anakinrą (remisją): stały odsetek (materiały wnioskodawcy złożone do NICE);
- uwzględnienie dolnej oraz górnej granicy przedziału ufności dla ryzyka zaprzestania leczenia w remisji;
- alternatywne odsetki pacjentów leczonych ANA w stanie „remisja”: 0% oraz uwzględnienie dolnej oraz górnej granicy przedziału ufności;
- alternatywne źródła wartości użyteczności;
- uwzględnienie wagi użyteczności stanu "niewyjaśniona" na poziomie wagi niekontrolowanej choroby;
- uwzględnienie dolnej oraz górnej granicy przedziału ufności dla wartości użyteczności dla stanu: „leczenie”, „remisja” oraz „niewyjaśniona”;
- brak uwzględnienia wpływu MAS na QALY;
- uwzględnienie dolnej oraz górnej granicy przedziału ufności dla utraty QALY z przyczyny MAS;
- alternatywny okres wpływu MAS na jakość życia: 7 dni, 21 dni;
- alternatywny wariant oceny wpływu starzenia na wagi użyteczności: intra- i ekstrapolowane dane z publikacji Golicki 2015, dane surowe z Golicki 2015 (dla przedziałów wieku);
- brak uwzględnienia wpływu starzenia się kohorty na wagi użyteczności;
- alternatywne koszty (\pm 100%): opieki poza programem, koszty MAS, BMT oraz pozostałych leków;
- perspektywa wspólna i dodatkowe, maksymalne koszty prewencji dyskomfortu w miejscu iniekcji (**komentarz analityka Agencji**: w niniejszej AWA, koszty z perspektywy wspólnej (bez uwzględnienia maksymalnych kosztów prewencji dyskomfortu w miejscu iniekcji) przedstawiono w ramach wyników analizy podstawowej);
- uwzględnienie odsetka odpowiedzi z ekstrapolacją w 1. cyklu;
- alternatywną długość cyklu: 1 miesiąc.

W poniższych tabelach przedstawiono warianty, których testowanie powodowało najwyższe i najniższe zmiany w porównaniu z wynikami z analizy podstawowej. Pogrubioną czcionką zaznaczono wartości ICUR, które są powyżej progu opłacalności. Wyniki dla wszystkich testowanych parametrów przedstawiono w rozdz. 12.3. AE wnioskodawcy.

Populacja pacjentów, u których wyczerpano wszystkie możliwe opcje dostępne w programie B.33

Tabela 32. Wyniki analizy wrażliwości wnioskodawcy

Testowany parametr / założenie	Wartość parametru	Perspektywa NFZ	
		ICUR [PLN/QALY]	% zmiana względem analizy podstawowej
Wynik analizy podstawowej			1
Horyzont czasowy	5 lat		
Alternatywne definicje odpowiedzi na leczenie po 3 mies.	ACRpedi 30		
OR odpowiedzi vs PLC: 95% CI	95% LCI		
Odsetek remisji w gr. ANA: 95% CI	95% LCI		
Ryzyko wystąpienia MAS w cyklu	95% LCI		
	95% UCI		
Ryzyko MAS na podstawie danych dla kanakinumabu			
Ryzyko MAS na podstawie danych dla kanakinumabu i PLC (średnia)			
Docelowy odsetek leczonych ANA w stanie „remisja”	0%		
	95% UCI		
Waga użyteczności stanu "niewyjaśniona" na poziomie wagi niekontrolowanej choroby			
Waga użyteczności stanu "niewyjaśniona": 95% CI	95% UCI		
Waga użyteczności stanów "leczenie": 95% CI	95% UCI		
Waga użyteczności stanów "remisja": 95% CI	95% LCI		

LCI - dolna granica przedziału ufności; UCI – górna granica przedziału ufności.

Przeprowadzona deterministyczna analiza wrażliwości wykazała, że

Natomiast w z 89 testowanych scenariuszy wartość współczynnika ICUR

Najwyższe wartości ICUR otrzymano w przypadku uwzględnienia

Najniższą wartość ICUR otrzymano w przypadku uwzględnienia

Populacja pacjentów w wieku poniżej 2 lat, u których anakinra stosowana będzie w I linii leczenia

Tabela 32. Wyniki analizy wrażliwości wnioskodawcy

Testowany parametr / założenie	Wartość parametru	Perspektywa NFZ	
		ICUR [PLN/QALY]	% zmiana względem analizy podstawowej
Wynik analizy podstawowej			1
Horyzont czasowy	5 lat		
Uwzględniona postać TOC	tylko SC		
Koszt niewykorzystanego preparatu Kineret	pominięty		
OR odpowiedzi vs PLC: 95% CI	95% LCI		

Testowany parametr / założenie	Wartość parametru	Perspektywa NFZ	
		ICUR [PLN/QALY]	% zmiana względem analizy podstawowej
Odsetek remisji w grupie Kineret	95% LCI		
	95% UCI		
Uwzględnienie danych z badań bez ekstra- i intrapolacji (test struktury)			
Utrata remisji / powrót do aktywnego leczenia w kolejnych cyklach (2+)	95% LCI		
Docelowy odsetek leczonych anakinrą w stanie "remisja"	0%		
	95% LCI		
	95% UCI		

LCI - dolna granica przedziału ufności; UCI – górna granica przedziału ufności.

Przeprowadzona deterministyczna analiza wrażliwości wykazała, że testowanych scenariuszy

w przypadku

Probabilistyczna analiza wrażliwości

Zgodnie z przeprowadzoną przez wnioskodawcę analizą probabilistyczną prawdopodobieństwo opłacalności terapii ANA w porównaniu z PLC, przy założonym progu opłacalności

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości wnioskodawcy znajdują się w rozdz. 4.2.2. AE wnioskodawcy.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 33. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	?	W AE wnioskodawcy populację określono zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego. Natomiast ostatecznie w ramach analizy podstawowej, w przypadku porównania ANA z PLC „uwzględniono stosowanie porównywanych interwencji w ostatniej linii leczenia biologicznego, tj. wśród chorych po wyczerpaniu wszystkich dostępnych opcji leczenia w programie B.33.”, przez co pominięto pacjentów w wieku od 8 mies. do 2 r.ż., u których ANA miałyby być stosowana w ramach I linii leczenia biologicznego. Wnioskodawca arbitralnie założył „taką samą wartość wnioskowanej technologii wśród tych pacjentów jak wśród pacjentów stosujących anakinrę w ostatniej linii leczenia biologicznego”. Porównanie ANA z PLC wśród pacjentów z uMIZS w wieku poniżej 2 lat, uwzględniające kolejne linie leczenia zostało przeprowadzone jedynie jako jeden z wariantów analizy wrażliwości. Natomiast model ekonomiczny umożliwił przeprowadzenie oszacowań osobno dla populacji pacjentów w wieku poniżej 2 lat, u których anakinra stosowana będzie w I linii leczenia.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	W AE wnioskodawcy przeprowadzono dwa porównania ekonomiczne dla ANA: względem tocilizumabu oraz względem placebo dla populacji pacjentów, u których wyczerpano wszystkie możliwe opcje dostępne w programie B.33 oraz w ramach analizy wrażliwości: w populacji pacjentów w wieku poniżej 2 lat, u których anakinra stosowana będzie w I linii leczenia (w niniejszej AWA wyniki dla obu populacji przedstawiono w ramach analizy podstawowej). Zachowano zgodność komparatorów względem pozostałych analiz wnioskodawcy. Według analityków Agencji wybór komparatorów przez wnioskodawcę można uznać za akceptowalny (patrz również: weryfikacja spójności wyboru komparatorów w poszczególnych analizach załączonych do wniosku - rozdział 3.6 niniejszej AWA).
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	Dla porównania ANA z placebo przeprowadzono analizę kosztów użyteczności, natomiast dla porównania ANA z TOC, zastosowano analizę minimalizacji kosztów.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	W ramach AE wnioskodawcy przedstawiono wyniki wyłącznie z perspektywy NFZ, wnioskodawca wskazał, iż „nie zidentyfikowano kosztów z perspektywy pacjenta istotnie wpływających na wyniki”. W AE wnioskodawcy, wyniki z perspektywy wspólnej zostały przedstawione wyłącznie jako warianty testowane w ramach analizy wrażliwości. Należy zauważyć, iż model elektroniczny wnioskodawcy umożliwił wygenerowania wyników z perspektywy wspólnej.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	?	Wnioskodawca arbitralnie założył taką samą skuteczność wnioskowanej technologii wśród pacjentów < 2 r.ż., u których ANA miałyby być stosowana w ramach I linii leczenia, jak wśród pacjentów stosujących anakinrę w ostatniej linii leczenia biologicznego. Warto zauważyć, że uwzględnione w CUA dowody naukowe nie obejmują populacji > 2 roku życia i nie odpowiadają w pełni definicji populacji w ostatniej linii leczenia biologicznego zgodnego z programem. Nie uwzględniono też dowodów naukowych dla porównania ANA z TOC, tylko przyjęto założenie o ich porównywalnej skuteczności.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	W AE wnioskodawcy dla CMA przyjęto roczny horyzont, natomiast dla CUA zastosowano dożywni horyzont czasowy (66 lat). W opinii analityków Agencji jest to podejście zasadne.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT. Dyskontowanie kosztów i efektów zdrowotnych dokonano w ramach CMA, natomiast w CMA horyzont czasowy nie przekraczał roku.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono probabilistyczną (dla porównania anakinry z PLC) oraz deterministyczną analizę wrażliwości (osobno dla porównań: anakinra vs PLC i anakinra vs tocilizumab).

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie

Ograniczenia według wnioskodawcy (na podst. rozdz. 5. AE wnioskodawcy):

- Do podstawowych ograniczeń analizy zakwalifikowano: brak randomizowanych badań jednoznacznie wskazujących na taką samą skuteczność anakinry i tocilizumabu w analizowanym wskazaniu; ograniczona dostępność informacji klinicznych na temat skuteczności wnioskowanej technologii względem placebo w analizowanym wskazaniu; ograniczona dostępność źródeł klinicznych dotyczących naturalnego przebiegu choroby pacjentów z analizowanej populacji i w wyniku tego – konieczność uwzględnienia danych z różnych źródeł w celu sparametryzowania modelu Markowa (...), ograniczona dostępność informacji na temat wag użyteczności pacjentów z analizowanej populacji (brak danych dotyczących polskich pacjentów, konwersja CHAQ do wag użyteczności w analizie podstawowej).”
- „Ograniczeniem analizy są też informacje na temat zużycia zasobów medycznych wśród pacjentów z analizowanej populacji. Brakuje szczegółowych informacji na temat przekrojowych kosztów związanych z leczeniem choroby Stilla w Polsce.”

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Powołując się na wyniki analizy klinicznej, w analizie wnioskodawcy dla porównania ANA z PLC wykonano analizę kosztów-użyteczności, natomiast dla porównania ANA z TOC wykonano analizę minimalizacji kosztów.

Zdaniem analityków Agencji dla porównania ANA z PLC wykonano prawidłowy typ analizy (wyboru dokonano na podstawie wyników uzyskanych z bezpośrednich badań klinicznych dla ocenianej interwencji). Należy jednakże zauważyć, iż w ramach AKL wnioskodawcy nie przedstawiono dowodów naukowych, w których porównywano skuteczność i bezpieczeństwo ANA względem PLC w populacji ≥ 2 lat oraz w podgrupie, w której ANA może być stosowana w ostatniej linii leczenia (patrz: ograniczenia AKL wnioskodawcy w rozdz. 4. niniejszej AWA). Wyniki skuteczności z badania ANAIJS (Quartier 2011) mogą nie odpowiadać skuteczności z ww. populacji pacjentów, szczególnie otrzymujący ANA w ramach ostatniej linii leczenia. Wymienione ograniczenia mogą wpływać na ograniczenie wiarygodności oszacowanych wyników CUA.

W ramach AKL wnioskodawcy nie odnaleziono badań RCT bezpośrednio porównujących ANA z TOC u pacjentów z AOSD (dla tego porównania dostępne były jedynie badania o niższej wiarygodności), a dla porównania ANA z TOC u pacjentów z uMIZS przeprowadzono porównanie pośrednie (ograniczenia AKL wnioskodawcy omówiono szczegółowo w rozdz. 4. niniejszej AWA). Należy zwrócić uwagę, iż w AKL wnioskodawcy nie wykazano równoważności klinicznej, braku różnic istotnych klinicznie pomiędzy porównywanymi terapiami czy równorzędności terapeutycznej w wynikach zdrowotnych porównywanych substancji (patrz. wytyczne AOTMiT 2016). W ramach przeprowadzonej AE wnioskodawca nie uwzględnił danych z przeprowadzonego porównania pośredniego, w którym m.in. wykazano różnice IS dla porównania ANA vs TOC (patrz rozdz. 4.2. niniejszej AWA). Wnioskodawca, jako jedyne uzasadnienie wyboru typu analizy dla porównania ANA vs TOC wskazał: „w przypadku porównania z tocilizumabem przyjęto, że stosowanie wnioskowanej technologii jest co najmniej tak samo skuteczne jak stosowanie tocilizumabu”. Ze względu na brak wiarygodnych dowodów naukowych potwierdzających równorzędną skuteczność i bezpieczeństwo ANA oraz TOC, istnieje niepewność odnośnie poprawności wyboru przez wnioskodawcę techniki analitycznej, tj. CMA.

Głównym ograniczeniem AE wnioskodawcy jest przyjęcie arbitralnego założenia o takiej samej skuteczności wnioskowanej technologii wśród pacjentów z uMIZS < 2 r.ż., u których ANA miałyby być stosowana w ramach I linii leczenia, jak wśród pacjentów stosujących ANA w ostatniej linii leczenia biologicznego oraz związane z tym pominięcie w analizie podstawowej części wnioskowanej populacji (tj. pacjentów z uMIZS < 2 r.ż.). Należy jednak

zwrócić uwagę, iż w ramach analizy wrażliwości testowano uwzględnienie tej grupy pacjentów, natomiast nie wskazano, czy oszacowania te dotyczą wyłącznie pacjentów z uMIZS < 2 r.ż. czy całej wnioskowanej populacji. Powyższe ograniczenia mogą wpływać na ograniczenie wiarygodności oszacowań AE wnioskodawcy.

Nie zidentyfikowano istotnych błędów z strukturze ani formułach w dostarczonym modelu ekonomicznym. Jednakże należy zauważyć, iż w oszacowania AE z perspektywy wspólnej oraz oszacowania dotyczące porównania ANA z PLC w populacji pacjentów < 2 r.ż. zostały przeprowadzone jedynie w ramach analizy wrażliwości, jednakże model ekonomiczny wnioskodawcy umożliwia przeprowadzenie dla nich analizy wrażliwości.

Uwzględniono właściwy horyzont czasowy analizy oraz prawidłowy rodzaj i zakres pozostałych danych wejściowych do modelu. Omówiono poszczególne włączane do modelu dane i ich źródła. W przypadku braku dostępu do danych empirycznych, omówiono sposób ich pozyskania/oszacowania i implementacji w modelu. W AE wnioskodawcy przedstawiono właściwe uzasadnienia dla uwzględnienia poszczególnych pozostałych danych oraz założeń.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Założenia oraz wartości parametrów testowanych w ramach deterministycznej analizy wrażliwości, zostały ustalone na podstawie: wytycznych Agencji, arbitralnych założeń wnioskodawcy oraz danych literaturowych.

Należy zwrócić szczególną uwagę, iż wnioskodawca w analizie podstawowej przyjął definicję odpowiedzi na leczenie po 3 miesiącach zgodnie z pierwszorzędnym punktem końcowym badania Quartier 2011, tj. zmodyfikowany ACRpedi 30. Analiza wrażliwości wykazała, że przyjęcie

Również testowanie

Wnioskodawca w analizie podstawowej CMA,

Na dzień ukończenia prac nad niniejszą AWA, dostępne były dane o refundacji aptecznej/programach lekowych i chemioterapii za okres I-VI 2021 r³¹. W związku z powyższym, w ramach obliczeń własnych Agencji, w rozdz. 5.3.4. niniejszej AWA przedstawiono oszacowania CMA uwzględniające ww. dane.

W AE wnioskodawcy uwzględniono obwieszczenie MZ aktualne na dzień ukończenia prac nad niniejszą AWA (tj. obwieszczenie MZ z 20.08.2021 r.).

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca w analizach wskazuje, iż w celu zapewnienia wiarygodności modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną oraz ocenę konwergencji, w celu ujawnienia ewentualnych błędów modelu. Nie odnaleziono badań obserwacyjnych umożliwiających przeprowadzenie walidacji zewnętrznej wykorzystanego w niniejszej analizie modelu.

W ramach walidacji wewnętrznej wnioskodawca przeprowadził następujące działania: „systematycznie testowano model, wprowadzając dozwolone skrajne wartości wejściowe i uzyskując oczekiwane wyniki symulacji; testowano również powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości wejściowych”. A AE wnioskodawcy nie przedstawiono wyników przeprowadzonych działań, nie wskazano czy zidentyfikowano jakiegokolwiek błędów oraz w przypadku ich wystąpienia, podjętych w związku z tym działań.

W ramach walidacji konwergencji odnaleziono 2 abstrakty konferencyjne:

³¹ <https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/zdrowe-dane/zestawienia/komunikat-o-refundacji-aptecznej-programach-lekowych-chemioterapii-za-okres-i-vi-2021>

- Bullement 2020, w którym porównano ekonomiczne implikacje alternatywnych strategii terapii MIZS anakinrą: ANA stosowana w ramach I linii leczenia i ANA stosowana w kolejnych liniach leczenia (**komentarz analityka Agencji**: co nie jest przedmiotem oceny niniejszej AWA) – w publikacji przedstawiono jedynie wyniki zestawienia kosztów porównywanych strategii;
- Erdogan-Ciftc 2019, w którym przedstawiono wyniki CUA dla porównania TOC podawanego podskórnym z ANA stosowanych w ramach I linii leczenia MIZS;

oraz:

- materiały wnioskodawcy złożone do NICE w celu przeprowadzenia oceny stosowania ANA w leczeniu pacjentów z chorobą Stilla, w tym pacjentów z MIZS i pacjentów z AOSD: NICE 2019;
- SMC 2018 – rekomendację refundacyjną szkockiej agencji HTA (opisana w rozdz. 9. niniejszej AWA).

Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. Zakres przeprowadzonej walidacji można uznać za wystarczający. W toku prac nad weryfikacją analiz wnioskodawcy analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów obliczeniowych w elektronicznej wersji modelu wnioskodawcy.

W AE wnioskodawcy, w tabeli 13. (str. 45) błędnie wskazano ceny TOC podawanego dożylnie: zamieniono wartości dla poszczególnych dawek (natomiast w tabeli 16, str. 53 AE wnioskodawcy oraz w modelu ekonomicznym przedstawiono prawidłowe ceny).

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników.

Na dzień ukończenia niniejszej AWA dostępne były dane NFZ dotyczące refundacji w programach lekowych za okres I-VI 2021 r., w których przedstawiono kwotę refundacji TOC za ww. okres oraz dane dotyczące liczby rozliczonych jednostek rozliczeniowych w poszczególnych zakresach (tj. TOC podawanego podskórnym oraz TOC podawanego dożylnie) i liczby osób objętych programem lekowym B.33 w ramach leczenia szpitalnego. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 34. Dane NFZ za okres styczeń-czerwiec 2021 r.

Parametr		Wartość	Źródło
Średnia kwota refundacji	RoActemra (tocilizumab), roztwór do wstrzykiwań, 162 mg/ml, 4 amp.-strz.	15 778 888,82 PLN	Komunikat NFZ za okres I-VI 2021 r.
	RoActemra (tocilizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol.po 10 ml	1 888 114,62 PLN	
	RoActemra (tocilizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol.po 20 ml	2 836 456,72 PLN	
	RoActemra (tocilizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol.po 4 ml	1 645 828,11 PLN	
Tocilizumabum – P – pozajelitowo (parenteral) – 1 mg	Liczba rozliczonych jednostek rozliczeniowych w poszczególnych zakresach	1 733 544	Uchwała Nr 26/2021/IV Rady NFZ za II kwartał 2021 r.
	Liczba osób objętych programem B.33	757	
Tocilizumabum – SC – podskórnym – 1 mg	Liczba rozliczonych jednostek rozliczeniowych w poszczególnych zakresach	4 963 872	
	Liczba osób objętych programem B.33	1 660	

W ramach obliczeń własnych analityków Agencji, powyższe dane zaimplementowano do modelu wnioskodawcy (pozostałych parametrów nie zmieniono) jako dane dla TOC [redacted]. W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy podstawowej CMA [redacted] uwzględniającej najnowsze (na dzień ukończenia prac nad niniejszą AWA) ceny TOC.

Tabela 35. Obliczenia własne Agencji: wyniki analizy podstawowej CMA, anakinra vs tocilizumab, perspektywa NFZ

Parametr	Anakinra [redacted]	Tocilizumab [redacted]
Koszt leków [PLN]	[redacted]	[redacted]
Koszt podania i diagnostyki [PLN]	[redacted]	[redacted]

Parametr	Anakinra	Tocilizumab
Koszt całkowity [PLN]		
Koszt inkrementalny [PLN]		

Zgodnie z oszacowaniami własnymi analityków Agencji stosowanie anakinry w miejsce tocilizumabu [redacted] [redacted] Warto jednak zauważyć, że przedstawione wyliczenia mogą nie odzwierciedlać w pełni aktualnie obowiązującego [redacted] dla TOC.

5.4. Komentarz Agencji

Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy wskazały, że w populacji ogólnej dla porównania ANA z TOC stosowanie anakinry w miejsce tocilizumabu jest [redacted] niezależnie od uwzględniania RSS. Natomiast dla porównania ANA z PLC, zarówno w populacji pacjentów, u których wyczerpano wszystkie możliwe opcje dostępne w programie B.33, jak i populacji pacjentów w wieku poniżej 2 lat, u których anakinra stosowana będzie w I linii leczenia, stosowanie anakinry w miejsce placebo jest [redacted]

Największe niepewności związane z AE wnioskodawcy wynikają z pominięcia w analizie podstawowej części wnioskowanej populacji (tj. pacjentów z uMIZS < 2 r.ż., u których ANA miałyby być stosowana w ramach I linii leczenia) oraz przyjęcie arbitralnego założenia o takiej samej skuteczności wnioskowanej technologii wśród tych pacjentów, jak wśród pacjentów stosujących ANA w ostatniej linii leczenia biologicznego.

Na ograniczenie wiarygodności oszacowań AE wnioskodawcy wpływa uwzględnienie w analizie podstawowej dla porównania ANA z TOC, [redacted] i uwzględnienie ceny komparatora (TOC) tylko na podstawie danych z obwieszczenia MZ [redacted] Przyjęte założenie może powodować zawyżenie rzeczywistych kosztów terapii TOC. Należy zwrócić uwagę, iż wyniki CMA [redacted] wskazują, że terapia ANA jest [redacted] od terapii TOC, natomiast uwzględnienie [redacted] wskazuje, że terapia ANA jest [redacted] od terapii TOC [redacted] Ponadto, przeprowadzone przez analityka Agencji obliczenia własne (uwzględniające najnowsze dane NFZ za I kwartał 2021 r.) wskazują, że [redacted] terapia ANA jest [redacted] niż terapia TOC.

Wątpliwości analityków Agencji budzi także poprawność wyboru typu analiz w AE wnioskodawcy, co również może wpływać na ograniczenie wiarygodności oszacowań AE wnioskodawcy.

Ponadto, część testowanych w ramach analizy wrażliwości scenariuszy, w tym odnoszące się do [redacted]

W odnalezionej przez wnioskodawcę analizie ekonomicznej Erdogan-Ciftc 2019 (opublikowanej w postaci abstraktu konferencyjnego), w której porównywano TOC podawany podskórnym z ANA stosowane w ramach I linii leczenia MIZS, przeprowadzono analizę kosztów użyteczności (CUA). Wykorzystano model Marcowa, uwzględniano pacjentów powyżej 2 r.ż. Horyzont czasowy wynosił 16 lat i obejmował pacjentów w wieku 2-18 lat. Uwzględniono roczne stopy dyskontowe, wynoszące 3,5% zarówno dla kosztów i efektów zdrowotnych. Wyniki przeprowadzonej CUA przedstawionej w analizie Erdogan-Ciftc 2019 wskazują, iż w ramach I linii leczenia MIZS TOC w porównaniu z ANA jest terapią dominującą. Wskazano, iż przeprowadzona analiza wrażliwości, w ramach której testowano uwzględnienie zróżnicowanych przedziałów wiekowych pacjentów i niższy koszt terapii ANA, wskazuje, iż terapia TOC w porównaniu do ANA jest terapią kosztowo efektywną. Należy jednak zwrócić uwagę, że w publikacji Erdogan-Ciftc 2019 nie przedstawiono wszystkich przyjętych założeń ani żadnych źródeł uwzględnionych danych, w tym danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych technologii.

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzonej na potrzeby wydania rekomendacji SMC 2018 przeprowadzono CMA dla porównania ANA z KAN lub TOC w populacji dzieci z uMIZS i masie ciała 20 kg lub 50 kg oraz pacjentów z AOSD o masie 70 kg, w rocznym horyzoncie czasowym (patrz też rozdz. 8. Niniejszej AWA), co jest zbieżne z postępowaniem przyjętym w analizie wnioskodawcy dla porównania ANA z TOC. W rekomendacji SMC 2018 wskazano na przewagę terapii ANA nad PLC pod względem uzyskania zmodyfikowanej odpowiedzi ACRpedi 30 u pacjentów z uMIZS oraz podobny wskaźnik remisji u pacjentów z AOSD po ośmiu tygodniach terapii ANA lub innymi lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (DMARDs). Wskazano, iż u pacjentów z uMIZS roczna terapia ANA jest tańsza niż terapia TOC.

Analiza NICE 2019 dotyczyła modelu oryginalnego dla leku Kineret, który został zaadaptowany w ramach AE wnioskodawcy. W analizie porównano dwie sekwencje leczenia choroby Stilla: z lub bez anakinry w I linii leczenia biologicznego. W dokumencie NICE 2019 wskazano na dominację anakinry nad komparatorem.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją elektroniczną analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na budżet (AWB) wnioskodawcy „była ocena wpływu na system ochrony zdrowia podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Kineret (anakinra) w leczeniu postaci układowej młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów i choroby Stilla u dorosłych, zgodnie z proponowanym programem lekowym.”

Analizę wnioskodawcy wykonano z perspektywy płatnika publicznego w 2-letnim horyzoncie czasowym (2 pierwsze lata obowiązywania pozytywnej decyzji Ministra Zdrowia, przy corocznej ocenie wydatków z budżetu płatnika publicznego).

W AWB wnioskodawcy rozpatrywano dwa scenariusze: istniejący oraz nowy. Scenariusz istniejący odzwierciedlał sytuację, w której anakinra nie jest refundowana przez płatnika publicznego w analizowanym wskazaniu (założono brak stosowania wnioskowanej technologii oraz stosowanie tocilizumabu lub placebo). W scenariuszu nowym założono, że anakinra będzie finansowana ze środków publicznych dla pacjentów z analizowanej populacji oraz będzie przejmować udziały tocilizumabu i placebo. Różnice między ww. scenariuszami wyznaczyły inkrementalne wydatki płatnika.

Dla każdego ze scenariuszy rozpatrywano 3 alternatywne warianty w zależności od oszacowanej liczebności populacji docelowej: najbardziej prawdopodobny, minimalny oraz maksymalny. Alternatywne wartości dla istotnych parametrów (odsetek pacjentów kwalifikujących się do programu wśród kohorty określonej na podstawie wskaźnika zapadalności, odsetek pacjentów z uMIZS w wieku od 8 miesięcy do 2 roku życia, wskaźniki zapadalności na MIZS oraz chorobę Stilla, odsetek uMIZS wśród MIZS, stopień przejęcia poszczególnych komparatorów w wyniku refundacji wnioskowanej technologii) testowano w analizie wrażliwości.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populację docelową oszacowano na podstawie dostępnych wskaźników zapadalności na uMIZS w populacji polskiej (Wolny-Niedzielska 2005, Zygmunt 2005, Żuber 2014), na chorobę Stilla z danych zagranicznych (Evansen 2006, Magadur-Joly 1995, Wakai 1997) oraz przy uwzględnieniu dostępnych danych z badań klinicznych (głównie z publikacji Farina 2020). W analizie uwzględniono wskaźniki zapadalności na MIZS zgodnie z wynikami ww. badań epidemiologicznych z Polski (6,42/100 tys., 7/100 tys., 9,5/100 tys.). W wariantcie najbardziej prawdopodobnym uwzględniono średnią wartość wskaźnika zapadalności na MIZS (7,64/100 tys.), natomiast w wariantach skrajnych: od 6,42/100 tys. do 9,5/100 tys. W przypadku choroby Stilla w wariantcie najbardziej prawdopodobnym uwzględniono średnią wartość z dostępnych ww. danych zagranicznych (0,26/100 tys.), natomiast w wariantach skrajnych: od 0,16/100 tys. do 0,4/100 tys.

W wariantcie najbardziej prawdopodobnym odsetek postaci układowej wśród chorych na MIZS określono na podstawie danych z badania Żuber 2014 (8,76%). W wariantach skrajnych uwzględniono zakres raportowany w literaturze (Basra 2017, Rutkowska–Sak 2013, Żuber 2012), który wynosił od 4% do 20%. Na podstawie iloczynu tego odsetka oraz liczby pacjentów z rozpoznaniem MIZS określono liczbę chorych na uMIZS rozpoznawanych co roku. Odsetek pacjentów kwalifikujących się do programu lekowego wśród wszystkich chorych na uMIZS lub chorobę Stilla określono na podstawie opinii Rutkowska–Sak 2013 (wśród 44 chorych na uMIZS - 10% z 440 chorych na MIZS – do programu kwalifikuje się od 15 do 20 chorych). W oparciu o tą opinię obliczono odsetek spełnienia pozostałych kryteriów realizacji programu, który wynosił od 34,1% do 45,5% (średnio 39,8%). Wartość tą przypisano także pacjentom z chorobą Stilla ze względu na brak innych danych.

Na podstawie programu B.33 założono, że anakinra będzie stosowana jako pierwszy lub ostatni lek po wyczerpaniu pozostałych opcji terapeutycznych dostępnych w programie B.33. Liczbę pacjentów po niepowodzeniu innych leków określono z uwzględnieniem okresu 5 lat przed włączeniem produktu leczniczego Kineret do programu lekowego (łącznie 7 lat – od 2017 do 2023 roku, z uwzględnieniem ilorazu wskaźników

zapadalności, BOR-434-7/2015). W wariancie najbardziej prawdopodobnym uznano, że w przypadku pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie w programie B.33 wcześniej niż 5 lat przed pierwszym rokiem, w którym umożliwiono stosowanie anakinry w tym programie rozpoczęcie leczenia anakinrą jest mało prawdopodobne. Założono, że pacjenci ci już zostali objęci leczeniem poza programem lekowym i/lub podejmują leczenie z wykorzystaniem innych opcji terapeutycznych (np. w badaniach klinicznych) i/lub nie spełniają już pozostałych kryteriów włączenia do programu. W analizie wrażliwości testowano wartość tego parametru w zakresie od 2 lat (brak uwzględnienia pacjentów z uMIZS lub chorobą Stilla rozpoznanych przed realizacją programu dla anakinry) do 10 lat.

Przy ocenie rocznej liczby rozpoznawanych chorych uwzględniono prognozę liczebności populacji generalnej Polski na lata 2014-2050 wraz z korektą tej prognozy z monitoringów z uwzględnieniem trendu wielomianowego II rzędu (GUS).

W celu określenia liczby chorych, u których możliwe byłoby zastosowanie anakinry po niepowodzeniu innych leków biologicznych, oszacowano odsetek pacjentów z niepowodzeniem leczenia każdego roku od momentu rozpoczęcia leczenia biologicznego na podstawie wyników modelowania w AE wnioskodawcy (uwzględniono dane z ramienia anakinry, przyjmując, że pozostałe leki biologiczne cechują się taką samą skutecznością). Uwzględniono niepowodzenie wyłącznie jednej linii leczenia przed przystąpieniem do stosowania anakinry.

Dla każdej analizowanej kohorty pacjentów rozpoznanych w danym roku określono liczbę pacjentów z niepowodzeniem w kolejnych latach (np. dla pacjentów rozpoznanych w 2020 roku oceniono liczbę pacjentów z niepowodzeniem leczenia i wskazaniem do stosowania kolejnej linii leczenia w roku: 2020, 2021, 2022 i 2023).

W celu oszacowania odsetka pacjentów z niepowodzeniem leczenia w wywiadzie, którzy dożywają do momentu potencjalnego rozpoczęcia leczenia anakinrą we wnioskowanym programie lekowym (wzięto pod uwagę pierwszy rok stosowania anakinry w programie) uwzględniono średnie roczne ryzyko zgonu wśród pacjentów z uMIZS (0,070% rocznie) na podstawie danych NICE TA238.

Tym samym liczebność każdej kohorty pacjentów z niepowodzeniem w danym roku przed 2022 rokiem (zakładany przez wnioskodawcę pierwszy rok realizacji programu dla anakinry) zmniejszono o liczbę zgonów (0,07% rocznie), otrzymując sumaryczną liczbę pacjentów rozpoznanych przed 2022 rokiem, u których możliwe byłoby rozpoczęcie leczenia anakinrą po niepowodzeniu leczenia innymi lekami biologicznymi.

W przypadku kohorty pacjentów rozpoznawanych w horyzoncie czasowym analizy wyodrębniono również chorych w wieku poniżej 2 lat. Pominięto takich chorych z lat poprzednich, gdyż tacy pacjenci w momencie rozpoczęcia realizacji programu lekowego dla anakinry uzyskaliby wiek kwalifikujący ich do stosowania tocilizumabu w programie lekowym B.33.

Z powodu braku innych danych odsetek chorych w wieku poniżej 2 lat określono na podstawie: charakterystyki wyjściowej pacjentów z uMIZS uwzględnionych w AE wnioskodawcy (Quartier 2010, 7,61%) oraz rozkładu wieku rozpoczęcia leczenia raportowanego w publikacji Pardeo 2015 (5,46%). W wariancie najbardziej prawdopodobnym uwzględniono średnią z tych wartości (6,54%), natomiast w wariantach skrajnych poszczególne wartości (5,46% oraz 7,61%).

Ze względu na brak danych wnioskodawca założył, że większość pacjentów kwalifikujących się do stosowania anakinry w ramach proponowanego programu lekowego rozpocznie jej stosowanie (75% w wariancie najbardziej prawdopodobnym oraz zakres 50-100% w wariantach skrajnych).

Koszty związane z leczeniem uMIZS i choroby Stilla zaczerpnięto z modelu ekonomicznego wnioskodawcy. Uwzględniono wyłącznie koszty bezpośrednie medyczne. Koszt tocilizumabu w analizie wnioskodawcy ustalono na podstawie obwieszczenia MZ z 20.08.2021 r. (Obwieszczenie MZ). W ramach analizy wrażliwości (scenariusz: SA 13) wnioskodawca testował ceny tocilizumabu zaczerpnięte z danych NFZ za rok 2020 (Uchwała Nr 5/2021/IV Rady NFZ za IV kwartał 2020 r. oraz Komunikat NFZ za rok 2020). W niniejszej AWA ceny te uwzględniono jako koszt tocilizumabu [redacted] w analizie podstawowej.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

W poniższej tabeli przedstawiono oszacowania populacji w wariancie najbardziej prawdopodobnym, a w nawiasach w wariantach skrajnych (minimalnym i maksymalnym).

Tabela 36. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku*	[redacted]	[redacted]

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	Wnioskodawca założył, że większość pacjentów kwalifikujących się do stosowania anakinry w ramach proponowanego programu lekowego rozpocznie jej stosowanie (75% w wariacie prawdopodobnym oraz zakres 50-100% w wariantach skrajnych). Ze względu na brak danych umożliwiających ocenę odsetka wykorzystania wnioskowanej technologii w przypadku jej refundacji, wnioskodawca założył, że w praktyce nie wszyscy pacjenci rozpoczną leczenie z różnych przyczyn (np. z powodu przyzwyczajenia lekarza prowadzącego terapię do stosowania tocilizumabu; organizacja przetargu na nowy lek może powodować opóźnienia odnośnie dostępności anakinry w programie lekowym w pierwszym okresie realizacji programu czy opóźnienia związane z ponownym włączeniem do programu pacjenta, który zakończył leczenie w programie lekowym kilka lat wcześniej). Analitycy Agencji uznali założenia wnioskodawcy za wystarczająco wiarygodne biorąc pod uwagę różnicę w kosztach terapii (ANA vs TOC), skuteczność oraz możliwość zastosowania ANA podskórnym w populacji pediatrycznej (TOC wyłącznie dożylnie).
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	Nie dotyczy	
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	We wniosku zadeklarowano niższą liczbę opakowań () w I oraz II roku) w stosunku do estymowanej przez wnioskodawcę liczby zrefundowanych opakowań (wariant prawdopodobny: , AWB wnioskodawcy, rozdz. 4, tab. 17).
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Lek będzie bezpłatny dla pacjentów, ze względu na finansowanie w ramach programu lekowego.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	Ze względu na finansowanie ze środków publicznych ANA w innym wskazaniu niż aktualnie oceniane, będzie ona dostępna w ramach istniejącej grupy limitowej „1153.0, Anakinra”.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	-

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację; wątpliwości podać w kolumnie „Komentarz oceniającego”).

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Populację docelową oszacowano w oparciu o dane z różnych źródeł, w tym w przypadku choroby Stilla uwzględniono badania z innych krajów niż Polska, co w konsekwencji może nie odzwierciedlać rzeczywistej liczby pacjentów z ocenianym wskazaniem. Ponadto, ze względu na brak innych danych, pacjentów kwalifikujących się do programu lekowego wśród wszystkich chorych na chorobę Stilla określono na podstawie opinii Rutkowska–Sak 2013, dotyczącej chorych na MIZS. Ankietowani przez Agencję eksperci kliniczni jako źródło szacowania populacji chorych na chorobę Stilla oprócz oszacowań własnych podali m.in. dane opracowane w Polsce (Bogdan 2021). W opinii ekspertów odsetek pacjentów z uogólnionym zespołem Stilla (40-50%) we wnioskowanej populacji (zgodnej z kryteriami selekcji do ocenianego programu lekowego) jest wyższy od oszacowanego przez wnioskodawcę. Mimo to wartości odnoszące się do epidemiologii wskazywane przez ekspertów klinicznych, ankietowanych przez Agencję były zbliżone do tych wykorzystanych w oszacowaniach AWB wnioskodawcy. Uwzględnienie ich maksymalnych wartości nie powodowało przekroczenia maksymalnych szacunków wg wnioskodawcy. Dodatkowo w toku prac Agencja pozyskała dane z baz NFZ, dotyczące liczby pacjentów leczonych w ramach programu lekowego MIZS i RZS (rozpoznanie główne: M08.2 i rozpoznanie główne: M06.1) 2018-2020 (rozdz. 3.3 niniejszej AWA). Na ich podstawie wyodrębniono dane dotyczące liczby unikalnych pacjentów (unikalne numery PESEL), które wyniosły 110 pacjentów pediatrycznych z rozpoznaniem M08.2 – młodzieńcze zapalenie stawów o początku uogólnionym oraz 70 pacjentów z rozpoznaniem głównym M06.1 –

choroba Stilla u osoby dorosłej. Po uwzględnieniu odsetka pacjentów kwalifikujących się do programu lekowego oszacowana na podstawie powyższych danych z baz NFZ łączna liczba pacjentów z populacji docelowej była zbliżona do tej przedstawionej przez wnioskodawcę.

W modelu uwzględniono koszty obliczone za pomocą modelu wykorzystanego w analizie ekonomicznej. W związku z powyższym ograniczenia analizy ekonomicznej mają również zastosowanie do analiz wpływu na budżet. Ze względu na brak danych umożliwiających ocenę odsetka wykorzystania wnioskowanej technologii w przypadku jej refundacji, prognozowane udziały anakinry w scenariuszu nowym są niepewne i mogą nie odzwierciedlać rzeczywistości. W ramach wariantu prawdopodobnego przyjęto, że około 75% pacjentów rozpocznie stosowanie wnioskowanej technologii. W wariantach skrajnych przyjęto szeroki zakres od 50% do 100%. Ponadto w obliczeniach uwzględniono [redacted] dla tocilizumabu w oparciu o dane NFZ, co może nie odzwierciedlać w całości tego rzeczywistego.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Tak samo jak w oszacowaniach AE, w poniższych wyliczeniach uwzględniono koszt tocilizumabu [redacted] w poniższej tabeli), zgodnie z założeniami opisanymi w rozdz. 5.2.1. niniejszej AWA.

Tabela 39. Wyniki analizy wrażliwości wnioskodawcy

[redacted]	[redacted]		[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

*testowane alternatywne oszacowania liczby pacjentów podano w tab. 36 niniejszej AWA.

Dodatkowo wnioskodawca przeprowadził szeroką analizę wrażliwości, w ramach której oceniano [redacted]. Szczegóły analizy znajdują się w AWB wnioskodawcy (rozdz. 2.9 oraz 3.3).

Największy wpływ na wyniki zaobserwowano w przypadku scenariuszy analizy wrażliwości uwzględniających skrajne założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów.

W poniższej tabeli przedstawiono najwyższe i najniższe zmiany wyników, wykraczające poza zakresy wariantów skrajnych oraz zmieniające wnioskowanie.

Tabela 40. Wyniki analizy wrażliwości wnioskodawcy

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		[redacted]		[redacted]	
			[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy wpływu na budżet była ocena wpływu na system ochrony zdrowia stosowania anakinry w leczeniu pacjentów spełniających kryteria włączenia do programu lekowego: „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)”. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika (NFZ) oraz uwzględniono 2-letni horyzont czasowy.

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy [redacted]. Natomiast wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy [redacted]. Uwzględnienie [redacted] dla tocilizumabu według danych NFZ za rok 2020 (Uchwała Nr 5/2021/IV Rady NFZ za IV kwartał 2020 r. oraz Komunikat NFZ za rok 2020) powodowało zwiększenie różnicy w wynikach o ok. [redacted] w I roku oraz o ok. [redacted] w II roku analizy w porównaniu do oszacowań wnioskodawcy [redacted]. Natomiast uwzględnienie najnowszych danych NFZ z 2021 r. (Komunikat NFZ za okres I-VI 2021 r.) powodowało wzrost w wynikach o ok. [redacted] w I roku i o ok. [redacted] w II roku analizy w stosunku do wartości wyliczonych na podstawie danych NFZ z 2020 r. Analiza wrażliwości potwierdza wnioski i założenia z analizy podstawowej. Głównymi parametrami mającymi wpływ na wyniki w analizie wrażliwości są skrajne założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów (warianty minimalny i maksymalny analizy). Zmianę wniosku względem analizy podstawowej (oszczędności w miejsce dodatkowych nakładów finansowych) zaobserwowano w ramach kilku scenariuszy analizy wrażliwości [redacted] (w przypadku zmiany okresu oceny liczby pacjentów po niepowodzeniu innych leków z 5 lat na 2).

Największe niepewności związane z AWB wnioskodawcy wynikają z oceny liczebności populacji pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku. W przypadku choroby Stilla uwzględniono badania z innych krajów niż Polska, co w konsekwencji może nie odzwierciedlać rzeczywistej liczby pacjentów z ocenianym wskazaniem. Ponadto, ze względu na brak innych danych, pacjentów kwalifikujących się do programu lekowego wśród wszystkich chorych na chorobę Stilla określono na podstawie danych, dotyczących chorych na MIZS. Dodatkowo, w celu określenia liczby chorych, u których możliwe byłoby zastosowanie anakinry po niepowodzeniu innych leków biologicznych, uwzględniono niepowodzenie wyłącznie jednej linii leczenia przed przystąpieniem do stosowania anakinry (program lekowy umożliwia włączenie pacjentów także po niepowodzeniu kilku linii leczenia: np. z zastosowaniem dwóch inhibitorów TNF oraz tocilizumabu). Wnioskodawca zaznacza jednak, że „w praktyce pacjent, u którego wystąpiło niepowodzenie leczenia tocilizumabem mógłby stosować inne leki z programu. Niemniej jednak, nie są one zalecane i prawdopodobnie wiążą się z niską skutecznością kliniczną – z tego powodu w ramach konserwatywnego podejścia do oceny liczebności populacji docelowej zostały one pominięte.”

Głównym ograniczeniem związanym z oceną wydatków z budżetu płatnika publicznego jest brak danych umożliwiających ocenę odsetka wykorzystania wnioskowanej technologii w przypadku jej refundacji. Prognozowane udziały anakinry w scenariuszu nowym są niepewne i mogą nie oddawać faktycznej sytuacji na rynku. Ponadto w obliczeniach uwzględniono [redacted] dla tocilizumabu w oparciu o dane NFZ, co może nie odzwierciedlać w całości tego rzeczywistego.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W ramach rozwiązania pozwalającego na rekompensatę wydatków płatnika publicznego wykazanych w AWB wnioskodawcy, zaproponowano:

- 1) wynegocjowanie redukcji kosztu wybranych leków przy kolejnej decyzji refundacyjnej (redukcję kosztu ustalono na poziomie średniej redukcji oficjalnej ceny leków, których okres refundacji został przedłużony w latach 2017-2019, tj. 15%) oraz
- 2) objęcie refundacją wybranych produktów biopodobnych lub leków generycznych z redukcją ceny zapewniającą obniżenie wydatków z budżetu przeznaczonych na refundację leku oryginalnego na poziomie 25% (na poziomie redukcji ceny pierwszego odpowiednika w grupie limitowej i minimalnej redukcji kosztu leków szpitalnych obserwowanej w ostatnich latach po wprowadzeniu nowego produktu leczniczego do grupy limitowej).

Według wnioskodawcy zaproponowane rozwiązania pozwolą na wygenerowanie [REDAKTED]
[REDAKTED] Uzyskane oszczędności towarzyszące realizacji proponowanych rozwiązań racjonalizacyjnych przekraczają wysokość dodatkowych nakładów finansowych płatnika publicznego towarzyszących finansowaniu wnioskowanej technologii ze środków publicznych.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Oceniany program odpowiada w większości kryteriom włączenia i wyłączenia z aktualnie obowiązującego programu lekowego B.33. Część zapisów pozostaje jednak niejasne i wymaga doprecyzowania, w szczególności nowe zapisy określające populację docelową dla wnioskowanej technologii.

Tabela 42. Zidentyfikowane niejasności w proponowanym programie lekowym

Obowiązujący program lekowy B.33.	Wnioskowany program lekowy w AOSD i uMIZS	Komentarz
<p><u>1. Kryteria kwalifikacji ppkt.2</u></p> <p>„Do terapii inhibitorem TNF alfa albo tocilizumabem albo tofacytynibem albo baricytynibem kwalifikuje się pacjentów z rozpoznaniem RZS, 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.”</p>	<p><u>1. Kryteria kwalifikacji pkt.2</u></p> <p>„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).”</p>	<p><u>Uzasadnienie wnioskodawcy</u></p> <p>„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, 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.</p> <p>Podobnie w wytycznych ACR 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.</p> <div style="background-color: red; width: 100%; height: 40px; margin: 10px 0;"></div> <p><u>Komentarz analityków</u></p> <p>W związku z niejasnością zapisów w programie lekowym, wskazane byłoby doprecyzowanie treści kryteriów kwalifikacji w taki sposób, aby do leczenia ANA nie włączać pacjentów 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.</p>

W swojej opinii dr hab. Z. Żuber, na etapie określania liczebności populacji wskazał na zmianę kryterium kwalifikacji, w pkt 7. do ocenianego programu lekowego.

Tabela 43. Proponowana zmiana populacji docelowej wg eksperta klinicznego

Proponowany program lekowy	Propozycja eksperta
<p>1. Kryteria kwalifikacji ppkt. 7</p> <p>„Do terapii anakinrą kwalifikują się także pacjenci z chorobą Stillą u dorosłych (AOSD) z czynnymi objawami układowymi, poddani leczeniu co najmniej:</p> <p>a) dwoma inhibitorami TNF alfa oraz rytuksymabem oraz tofacytynibem oraz baricytynibem zastosowanymi zgodnie z kryteriami programu, u których:</p> <ul style="list-style-type: none"> - wystąpiła ciężka reakcja uczuleniowa na substancję czynną lub pomocniczą lub - wystąpiły ciężkie działania niepożądane uniemożliwiające kontynuowanie terapii, 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>1. Kryteria kwalifikacji ppkt. 7</p> <p>Do terapii anakinrą kwalifikują się także pacjenci z chorobą Stillą u dorosłych (AOSD) z czynnymi objawami układowymi, poddani leczeniu co najmniej:</p> <p>a) „1 lub 2 TNFα i tocilizumabem lub tylko tocilizumabem” zastosowanymi zgodnie z kryteriami programu, u których:</p> <ul style="list-style-type: none"> - wystąpiła ciężka reakcja uczuleniowa na substancję czynną lub pomocniczą lub - wystąpiły ciężkie działania niepożądane uniemożliwiające kontynuowanie terapii, 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>„Leczeniem z wyboru po niepowodzeniu leczenia klasycznego jest tocilizumab lub inhibitor IL-1, w dalszej kolejności inhibitory TNF. Rytuksymab, tofacytynib, baricytynib, nie są stosowane (brak rejestracji). Ponadto zastosowanie drugiego inhibitora TNF może być zasadne w wyjątkowych sytuacjach (niski odsetek odpowiedzi). W związku z tym populacja powinna być inaczej zdefiniowana.”</p>

Tabela 44. Uwagi do ocenianego programu lekowego wg ekspertów klinicznych

Część programu	dr. hab. n. med. Zbigniew Żuber prof. nadzw. Wojewódzki Specjalistyczny Szpital Dziecięcy Kraków	[REDACTED]
REUMATOIDALNE ZAPALENIE STAWÓW		
Kryteria kwalifikacji	„Rozpoznanie aktywnej postaci choroby Stillą”	„Rozpoznanie aktywnej postaci choroby Stillą”
Kryteria stanowiące przeciwwskazania do udziału w programie	„Zgodne z Chpl z uwzględnieniem aktualnych rekomendacji międzynarodowych grup ekspertów”	„Zgodne z Chpl z uwzględnieniem aktualnych rekomendacji EULAR i ACR”
Czas leczenia w programie	„Warunkowany kryteriami wyłączenia z programu”	„Warunkowany kryteriami wyłączenia z programu”
Kryteria wyłączenia z programu	„Zgodnie z programem, nieskuteczność oraz poważne działania niepożądane”	„Zgodnie z programem, nieskuteczność oraz poważne działania niepożądane”
Kryteria ponownego włączenia do programu	„Nawrót objawów choroby”	„Nawrót objawów choroby”
Dawkowanie	„Wg ChPL”	„Zgodnie z aktualnym CHPL”
Badania przy kwalifikacji	„Zgodnie z obecnym programem”	„Zgodnie z obecnym programem”
Monitorowanie leczenia	„Zgodnie z obecnym programem”	„Zgodnie z obecnym programem”
Monitorowanie programu	„Zgodnie z obecnym programem”	„Zgodnie z obecnym programem”
MŁODZIĘCZE IDIOPATYCZNE ZAPALENIE STAWÓW		
Kryteria kwalifikacji	„Rozpoznanie aktywnej postaci U-MIZS (ch. Stillą)”	„Rozpoznanie aktywnej postaci U-MIZS (ch. Stillą)”

Część programu	dr. hab. n. med. Zbigniew Żuber prof. nadzw. Wojewódzki Specjalistyczny Szpital Dziecięcy Kraków	[REDACTED]
Kryteria stanowiące przeciwwskazania do udziału w programie	„Poważne działania niepożądane”	„Poważne działania niepożądane”
Czas leczenia w programie	„2 lata”	„2 lata”
Kryteria wyłączenia z programu	„Zgodnie z programem, nieskuteczność oraz poważne działania niepożądane”	Zgodnie z programem, nieskuteczność oraz poważne działania niepożądane
Kryteria ponownego włączenia do programu	„Nawrót objawów choroby”	„Nawrót objawów choroby”
Dawkowanie	„Wg ChPL”	„Wg ChPL”
Badania przy kwalifikacji	„Zgodnie z obecnym programem”	„Zgodnie z obecnym programem”
Monitorowanie leczenia	„Zgodnie z obecnym programem”	„Zgodnie z obecnym programem”
Monitorowanie programu	„Zgodnie z obecnym programem”	„Zgodnie z obecnym programem”

Prof. Brygida Kwiatkowska nie zgłosiła uwag do ocenianego programu lekowego.

Ponadto proponuje się dodanie oceny jakości życia pacjentów przy kwalifikacji i podczas monitorowania leczenia w programie, by uzyskać rzeczywiste dane z polskiej praktyki klinicznej.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Kineret (anakinra) we wskazaniu zgodnym z zaproponowanym programem lekowym tj. w chorobie Stilla i uMIZS przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Niderlandy – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 23.09.2021 r. przy zastosowaniu słów kluczowych Kineret, anakinra. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje pozytywne. W rekomendacjach głównie zwraca się uwagę na przewagę ANA nad PLC oraz brak danych pozwalających na porównanie skuteczności z innym leczeniem biologicznym. W najnowszej rekomendacji NICE 2021 wskazano na podobne koszty stosowania ANA i TOC. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 45. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Kineret (anakinra).

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE 2021	W leczeniu choroby Stilla	<p>Decyzja: ANA jest rekomendowana warunkowo jako opcja leczenia choroby Stilla z umiarkowaną do wysokiej aktywności choroby lub trwającą aktywnością choroby, mimo stosowania NLPZ lub GKS, pod warunkiem, że odnosi się do pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • z AOSD, u których nie wystąpiła wystarczająca odpowiedź na leczenie ≥ 2 konwencjonalnymi LMPCh, • z uMIZS w wieku ≥ 8 miesięcy i masie ciała ≥ 10 kg, którzy nie odpowiedzieli na ≥ 1 konwencjonalny LMPCh. <p>Główne argumenty decyzji: Choroba Stilla jest rzadkim ogólnoustrojowym stanem zapalnym. Dowody kliniczne dotyczące skuteczności ANA po leczeniu NLPZ i GKS są wysoce niepewne, ale zasadne wydaje się założenie o porównywalnej skuteczności do TOC. Oszacowania kosztowej efektywności ANA są również niepewne, ze względu na brak dowodów klinicznych na poparcie założeń przyjętych w modelu. Wykonane porównanie ANA i TOC wskazuje na podobne tygodniowe koszty dla obu ww. subpopulacji.</p>
SMC 2018	U dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku ≥ 8 miesięcy, o masie ciała ≥ 10 kg w leczeniu choroby Stilla, w tym uMIZS i AOSD, z aktywnymi cechami ogólnoustrojowymi o umiarkowanej do wysokiej aktywności choroby lub u pacjentów z utrzymującą się aktywnością choroby po leczeniu NLPZ lub GKS	<p>Decyzja: ANA jest rekomendowana do stosowania w ocenianym wskazaniu w ramach monoterapii lub terapii skojarzonej z innymi lekami przeciwzapalnymi i LMPCh.</p> <p>Główne argumenty decyzji: W badaniach wykazano przewagę ANA nad PLC w osiągnięciu mACRpedi 30 u pacjentów z uMIZS przyjmujących GKS w celu kontrolowania choroby. ANA i inne LMPCh wykazywały podobny odsetek remisji u pacjentów z AOSD po 8 tyg. leczenia.</p> <p>W ramach przedstawionej CMA porównującej ANA z KAN lub TOC w trzech subpopulacjach: dzieci z uMIZS i masie ciała 20 kg lub 50 kg oraz pacjenci z AOSD o masie 70 kg. Horyzont czasowy analizy wyniósł jeden rok. Ze względu na korzyści płynące ze stosowania ANA w kontekście modyfikatorów decyzji SMC i status równoważny lekowi sierocemu, większa niepewność w analizie ekonomicznej może być zaakceptowana przez SMC.</p>

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
HAS 2019	U dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku ≥ 8 miesięcy, o masie ciała ≥ 10 kg w leczeniu choroby Stilla, w tym uMIZS i AOSD, z aktywnymi cechami ogólnoustrojowymi o umiarkowanej do wysokiej aktywności choroby lub u pacjentów z utrzymującą się aktywnością choroby po leczeniu NLPZ lub GKS	<p>Decyzja: Pozytywna opinia o stosowaniu ANA w ocenianym wskazaniu.</p> <p>Główne argumenty:</p> <ul style="list-style-type: none"> wyższość Kineretu w porównaniu z PLC po miesiącu leczenia u pacjentów z uMIZS po niepowodzeniu terapii GKS (mała liczba uczestników i krótki czas trwania badania), brak danych w porównaniu z innymi lekami biologicznymi ugruntowane miejsce Kineretu w obu ocenianych wskazaniach, poprzez wieloletnie stosowanie off-label, <p>Komisja uważa, że Kineret nie przyczynia się do poprawy rzeczywistej korzyści w leczeniu zarówno w uMIZS jak i chorobie Stilla. Kineret prawdopodobnie nie będzie miał dodatkowego wpływu na zdrowie publiczne.</p> <p>Wskaźnik SMR (rzeczywistej korzyści) określono jako ważny.</p> <p>Proponowany poziom refundacji: 65%.</p>

Dodatkowo, zgodnie z informacjami agencji walijskiej AWMSG, produkt leczniczy Kineret nie był rekomendowany do finansowania we wskazaniu dotyczącym leczenia choroby Stilla, w tym uMIZS i AOSD, z aktywnymi cechami ogólnoustrojowymi o umiarkowanej do wysokiej aktywności choroby lub u pacjentów z ciągłą aktywnością choroby po leczeniu NLPZ lub GKS, jednak rekomendacja została zawieszona przez powodu oceny prowadzonej przez NICE [NICE 2021].

Postępowanie w agencji kanadyjskiej CADTH, we wskazaniu dotyczącym leczenia choroby Stilla z aktywnymi cechami ogólnoustrojowymi, u dorosłych i dzieci w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała 10 kg lub większej, tymczasowo zawieszono, bez podania daty publikacji stanowiska. [<https://www.cadth.ca/anakinra> dostęp: 28.09.2021 r.]

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 46. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	n.d.	n.d.	n.d.
Belgia	n.d.	n.d.	n.d.
Bulgaria	n.d.	n.d.	n.d.
Chorwacja	indywidualna	indywidualna	n.d.
Cypr	100%	n.d.	nie
Czechy	indywidualna	indywidualna	n.d.
Dania	100%	n.d.	nie
Estonia	indywidualna	indywidualna	n.d.
Finlandia	65%	n.d.	nie
Francja	65%	n.d.	nie
Grecja	100%	n.d.	nie
Hiszpania	n.d.	n.d.	n.d.
Holandia	100%	n.d.	nie
Irlandia	100%	n.d.	nie
Islandia	100%	n.d.	nie
Liechtenstein	n.d.	n.d.	n.d.
Litwa	indywidualna	indywidualna	n.d.
Luksemburg	n.d.	n.d.	n.d.
Łotwa	indywidualna	indywidualna	n.d.
Malta	n.d.	n.d.	n.d.
Niemcy	n.d.	n.d.	n.d.
Norwegia	100%	n.d.	nie
Portugalia	n.d.	n.d.	n.d.
Rumunia	n.d.	n.d.	n.d.
Słowacja	100%	n.d.	nie
Słowenia	n.d.	n.d.	n.d.
Szwajcaria	n.d.	n.d.	n.d.
Szwecja	100%	n.d.	nie
Węgry	indywidualna	indywidualna	n.d.
Wielka Brytania	n.d.	n.d.	n.d.
Włochy	100%	n.d.	nie

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Kineret jest finansowany w 18 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). Jest on refundowany ze środków publicznych w 100% (w 10 krajach), 65% (w 2 krajach) lub indywidualnie (w 6 krajach). W żadnym z rozpatrywanych krajów nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 16.07.2021 r., znak PLR.4500.1067.2021.11.RBO Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT odnośnie objęcia refundacją 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 o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)”.

Oceniany lek miałby się znaleźć w już istniejącej grupie limitowej (ze względu na refundację w innym wskazaniu).

Produkt leczniczy Kineret był już oceniany w Agencji w zbliżonym (węższym) do wnioskowanego wskazaniu w ramach RDTL. Wówczas zarówno Rada Przejrzystości, jak i Prezes AOTMiT wyrazili pozytywne opinie dotyczące finansowania leku Kineret (anakinra) w leczeniu pacjentów z uMIZS [zlecenie 130/2019].

Problem zdrowotny

MIZS jest najczęstszą, przewlekłą chorobą tkanki łącznej wieku rozwojowego o podłożu immunologicznym. Według definicji ILAR MIZS to heterogenna grupa zapaleń stawów rozpoczynających się przed 16. rokiem życia i trwających co najmniej 6 tygodni. AOSD to układowa postać MIZS przebiegająca z gorączką, osutką, powiększeniem węzłów chłonnych i śledziony oraz zapaleniem błon surowiczych i wielu narządów u dorosłych. Choroba Still'a i uMIZS definiowane są jako ta sama jednostka chorobowa, rozróżnienie wynika z wieku pacjentów – u pacjentów poniżej 16 r.ż. diagnozowany jest uMIZS, u pacjentów dorosłych choroba Still'a.

Według danych z województw łódzkiego i świętokrzyskiego wskaźnik zapadalności wynosił 5–6,5/100 000/rok. Wskaźnik chorobowości waha się od 3,8 do nawet 167 (Belgia) i 400 (Australia) przypadków/100 000.

W najmłodszej grupie wiekowej istnieje większa tendencja do uogólnienia procesu chorobowego oraz wczesnego wystąpienia powikłań w postaci zaburzeń tempa wzrastania poszczególnych kończyn (karłowatość reumatoidalna) oraz zmian rozwojowych, np. zajęcie stawów skroniowo-żuchwowych prowadzi do niedorozwoju żuchwy. Poważnym powikłaniem jest zapalenie błony naczyniowej oka (ang. uveitis) stwierdzane u około 10-20% dzieci chorujących na MIZS. Groźnym powikłaniem, chociaż coraz rzadziej spotykanym, może być amyloidoza.

W przebiegu choroby Still'a zapalenie wielu stawów, a także dużych stawów (ramienny, biodrowy) na początku choroby wiąże się ze złym rokowaniem i skłonnością do przejścia choroby w stan przewlekły; 5 lat przeżywa 90-95% chorych. Przyczyna zgonu to najczęściej zakażenie, niewydolność wątroby, amyloidoza (nawet u 20% chorych), niewydolność oddechowa, niewydolność serca, DIC.

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako technologie alternatywne wskazał tocilizumab dla pacjentów ≥ 2 r.ż. z uMIZS i AOSD oraz PLC dla pacjentów < 2 r.ż. oraz tych z uMIZS i AOSD, którzy wyczerpali dostępne opcje leczenia w aktualnie obowiązującym programie lekowym B.33.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Populacja pacjentów z uMIZS po wcześniejszej terapii GKS i LMPCh

W analizie wnioskodawcy w porównaniu pośrednim ANA z TOC wykazano różnicę istotną statystycznie na korzyść komparatora w uzyskaniu odpowiedzi na leczenie wg ACRpedi30. Między porównywanymi terapiami nie wykazano różnic znamienych statystycznie w pozostałych analizowanych punktach końcowych odnoszących się do odpowiedzi na leczenie (inaczej zdefiniowanych). Niniejsze wyniki należy jednak traktować z ostrożnością ze względu na heterogeniczności badań (np. w okresie leczenia: 1 vs 3 miesiące, charakterystykach wejściowych pacjentów czy definicjach punktów końcowych).

W badaniu RCT ANAJIS (faza otwarta) 12 miesięczną terapię ANA kontynuowało 16 pacjentów, z których 7 osiągnęło odpowiedź na leczenie, 5 – nieaktywną chorobę, 6 – zaprzestało stosowania GKS.

W prospektywnym badaniu Kearsley-Fleet 2019 ANA w porównaniu z TOC wykazała istotnie statystycznie większą poprawę w średniej procentowej zmianie wskaźnika ESR po roku w porównaniu z wartościami początkowymi ($p=0,02$). Między porównywanymi terapiami nie wykazano różnic znamienych statystycznie dla pozostałych analizowanych punktów końcowych.

Populacja pacjentów z AOSD po GKS i LMPCh

W retrospektywnym badaniu Campochiaro 2020 między ANA w porównaniu z TOC nie wykazano różnic znamienych statystycznie odnośnie: odpowiedzi na leczenie (73% vs 81%) i zaprzestania stosowania GKS (46% vs 52%). Przerwanie terapii z powodu nieskuteczności obserwowano u 24% i 14% pacjentów, odpowiednio w grupie ANA i TOC. W badaniu retrospektywnym Vercruysse 2019 zanotowano istotne statystycznie większe prawdopodobieństwo zaprzestania terapii GKS po terapii TOC oraz nie wykazano różnic znamienych statystycznie dla ww. punktu końcowego po leczeniu ANA. W ww. badaniu między ANA a TOC obserwowano podobne odsetki pacjentów z odpowiedzią na leczenie (87% vs 82%) oraz niższe odsetki osób z remisją (23% vs 36%).

W RCT Nordstrom 2012 po 24 tyg. leczeniu ANA obserwowano: odpowiedź na leczenie u 50% (6 z 12) pacjentów oraz obniżenie średniej dawki GKS, średniego stężenia CRP i poprawę jakości życia (w aspekcie fizycznym i mentalnym w SF-36) względem wartości początkowych. U 25% (3 z 12) pacjentów możliwe było zaprzestanie stosowania GKS. W 52. tyg. (faza otwarta) terapii ANA 50% (7 z 14) osób osiągnęło remisję.

Najważniejszymi ograniczeniami analizy klinicznej wnioskodawcy jest brak badań wysokiej wiarygodności bezpośrednio porównujących skuteczność ANA z właściwym komparatorem (TOC lub PLC) w ocenianych podgrupach pacjentów. Dostępne dowody naukowe obejmowały małe grupy pacjentów i krótkie okresy obserwacji (odnośnie RCT) albo pochodziły z badań o niższej wiarygodności (retrospektywnych, w których np. obserwowano różnice w wejściowych charakterystykach pacjentów między porównywanymi grupami).

Analiza bezpieczeństwa

W analizie wnioskodawcy w porównaniu pośrednim ANA z TOC nie wykazano różnic istotnych statystycznie w przerwaniu badania z jakiegokolwiek przyczyny i przerwaniu terapii z powodu zdarzeń niepożądanych (w okresie obserwacji 1-3 miesiące). Niniejsze wyniki należy jednak traktować z ostrożnością ze względu na heterogeniczność badań.

W retrospektywnym badaniu Campochiaro 2020 terapię z powodu zdarzeń niepożądanych przerwało po 10% pacjentów z grupy ANA (reakcje w miejscu wstrzyknięcia) i TOC (neutropenia lub anafilaksja). W pozostałych badaniach terapię ANA z powodu zdarzeń niepożądanych przerywano u 2,5-31% osób. Do najczęściej raportowanych zdarzeń i działań niepożądanych po leczeniu ANA należały: reakcje w miejscu podania, infekcje, różnego rodzaju reakcje skórne, podwyższona aktywność transaminaz, ból głowy, trypanofobia, proteinuria, krwimocz, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, zaburzenia krwi i limfy (neutropenia, leukopenia), obrzęk naczynioruchowy, zespół aktywacji makrofagów. Po terapii ANA obserwowano ciężkie zdarzenia niepożądane takie jak: reakcje w miejscu podania, MAS, infekcje, podwyższona aktywność enzymów wątrobowych, owrzodzenie troficzne kończyn dolnych.

Według ChPL Kineret do bardzo częstych ($\geq 1/10$) działań niepożądanych leku należą: ból głowy, reakcje w miejscu wstrzyknięcia i zwiększenie stężenia cholesterolu.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

W ramach analizy ekonomicznej (AE) wnioskodawcy dla porównania ANA z PLC wykonano analizę kosztów-użyteczności (CUA) w dożywotnym horyzoncie czasowym, natomiast dla porównania ANA z TOC przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA).

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie anakinry w miejsce tocilizumabu, niezależnie od przyjętej perspektywy (NFZ, wspólnej) jest [redacted].

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie anakinry w miejsce placebo, w populacji pacjentów, u których wyczerpano wszystkie możliwe opcje dostępne w programie B.33, jest [redacted]. Oszacowany ICUR dla porównania anakinra vs PLC wyniósł z perspektywy NFZ [redacted], a z perspektywy wspólnej: [redacted].

Wartości te znajdują się [redacted] progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji. Natomiast, stosowanie anakinry w miejsce placebo, w populacji pacjentów w wieku poniżej 2 lat, u których anakinra stosowana byłaby jako pierwszy lek w programie, jest [redacted]. Oszacowany ICUR dla porównania anakinra vs PLC wyniósł z perspektywy NFZ [redacted], a z perspektywy wspólnej: [redacted]. Wartości te znajdują się [redacted] progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Największe niepewności związane z AE wnioskodawcy wynikają z braku wiarygodnych danych klinicznych, w oparciu o które można byłoby wnioskować o rzeczywistych różnicach między porównywanymi technologiami we właściwych podgrupach pacjentów. Ponadto nie jest znany rzeczywisty [REDAKTOWANE] dla TOC.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

W analizie wpływu na budżet oszacowano prawdopodobne wydatki wynikające z wprowadzenia do refundacji Kineret w leczeniu uMIZS i AOSD, zgodnie z proponowanym programem lekowym. Analizę wykonano z perspektywy płatnika publicznego w 2-letnim horyzoncie czasowym. Założono, że Kineret będzie przejmował udział dotychczas stosowanego tocilizumabu i placebo.

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Uwagi do zapisów programu lekowego

Ze względu na niejasności niektórych zapisów ocenianego programu lekowego w zakresie kryteriów włączenia istnieje potrzeba ich doprecyzowania. Analitycy Agencji proponują, aby zmodyfikować je, tak aby było jasne, że do leczenia ANA nie włącza się pacjentów z AOSD 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. Wnioskodawca twierdzi, że zapis ten nie odnosi się do wnioskowanej populacji i nie przedstawił dowodów naukowych na tę podgrupę pacjentów.

Jeden z ekspertów, ankietowanych przez Agencję na etapie określania danych epidemiologicznych wskazał, że populacja kwalifikująca się do terapii ANA jest nieprawidłowo określona. W jego opinii do terapii ANA powinni kwalifikować się pacjenci z AOSD z czynnymi objawami układowymi, poddani leczeniu co najmniej 1 lub 2 TNF α i tocilizumabem lub tylko tocilizumabem. Zgodnie z wnioskowanym programem do leczenia ANA włączani mogą być pacjenci z AOSD z czynnymi objawami układowymi, poddani leczeniu co najmniej 2 inhibitorami TNF α oraz rytuksymabem oraz tofacytynibem oraz baricytynibem zastosowanymi zgodnie z kryteriami programu. Warto jednak zauważyć, że ekspert ten nie zgłosił ww. uwagi na etapie opiniowania samego programu lekowego.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 3 rekomendacje (angielską NICE 2021, francuską HAS 2019 oraz szkocką SMC 2018), które odnosiły się pozytywnie do refundowania ANA w chorobie Still'a (obejmującej AOSD i uMIZS), w tym 1 warunkową, ograniczającą populację, w której ma być stosowany oceniany lek. W rekomendacjach głównie zwracano uwagę na przewagę ANA nad PLC oraz brak danych pozwalających na porównanie skuteczności z innym leczeniem biologicznym. W najnowszej rekomendacji NICE 2021 wskazano na podobne koszty stosowania ANA i TOC.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 47. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
§ 4. ust 2 pkt 1) Przegląd systematyczny badań pierwotnych spełnia następujące kryteria: porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych – z innymi technologiami opcjonalnymi.	TAK / NIE	Wnioskodawca dla niektórych ocenianych podgrup pacjentów jako właściwy komparator wskazuje PLC, ze względu na brak refundowanych technologii opcjonalnych. Tym samym nie odniósł się do porównania z innymi (nierefundowanymi) technologiami opcjonalnymi. Z kolei w przypadku braku technologii opcjonalnych, powinien dokonać porównania z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Poniżej przedstawiono wykaz niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

- Informacje wstępne: brak uwag.
- Analiza problemu decyzyjnego: Nie przedstawiono informacji o walidacji oraz istotności klinicznej wyników uzyskanych przy użyciu skal lub kwestionariuszy.
- Analiza kliniczna: brak uwag.
- Analiza ekonomiczna: brak uwag
- Analiza wpływu na budżet: brak uwag.

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Atemnkeng 2020 Atemnkeng V, 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*, 2020, 20:1, 93-100.
- Benedetti 2012 De Benedetti F, Randomized trial of tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *N Engl J Med*. 2012;367(25):2385-95.
- Benedetti 2015 De Benedetti F, Catch-up growth during tocilizumab therapy for systemic juvenile idiopathic arthritis: results from a phase III trial. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(3):840-8.
- Bogdan 2021 Bogdan M., Adult-onset Still's disease in Poland – a nationwide population-based study *Annals of Agricultural and Environmental Medicine* 2021, Vol 28, No 2, 250–254
- Brunner 2020 Brunner H, Functional Ability and Health-Related Quality of Life in Randomized Controlled Trials of Tocilizumab in Patients With Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020 Jul 23. doi: 10.1002/acr.24384.
- Campochiaro 2020 Campochiaro C., Drug retention rates of biological agents in adult onset still's disease in the precanakinumab era. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2020 79:SUPPL 1 (1215-1216).
- Gattorno 2008 Gattorno M, The pattern of response to anti-interleukin-1 treatment distinguishes two subsets of patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008;58(5):1505-15.
- Kearsley-Fleet 2019 Kearsley-Fleet L, Short-term outcomes in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis treated with either tocilizumab or anakinra. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58(1):94-102.
- Lainka 2021 Lainka E, Experiences with IL-1 blockade in systemic juvenile idiopathic arthritis – data from the German AID-registry. *Pediatric Rheumatology*, 2021, 19:38.
- Lequerré 2008 Lequerré T, Interleukin-1 receptor antagonist (anakinra) treatment in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis or adult onset Still disease: preliminary experience in France. *Annals of the rheumatic diseases*, 2008, 67(3), 302-308.
- Magadur-Joly 1995 Magadur-Joly G., Epidemiology of adult Still's disease: estimate of the incidence by a retrospective study in west France *Annals of the Rheumatic Diseases* 1995;54:587-590
- Nordstrom 2012 Nordström D, Beneficial effect of interleukin 1 inhibition with anakinra in adult-onset Still's disease. An open, randomized, multicenter study. *J Rheumatol*. 2012;39(10):2008-11.
- Quartier 2010 Quartier P, A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial with the interleukin-1 receptor antagonist anakinra in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis (ANAJS trial). *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2011;70(5), 747-754.
- Pasqual 2005 Pascual V, Role of interleukin-1 (IL-1) in the pathogenesis of systemic onset juvenile idiopathic arthritis and clinical response to IL-1 blockade. *J Exp Med*. 2005;201(9):1479-86.
- Saccomanno 2019 Saccomanno B, Predictors of Effectiveness of Anakinra in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *J Rheumatol*. 2019;46(4):416-421
- Smolewska 2016 Smolewska E., Aktualne cele, możliwości i perspektywy leczenia młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów w Polsce i na świecie *Forum Reumatologiczne* 2016;2(1):14-20.
- Tłustołowicz 2015 Tłustołowicz, M., Rheumatoid arthritis treatment with TNF inhibitors and alternative procedures in case of its failure – results of the Polish survey in the context of EULAR recommendations. *Reumatologia/Rheumatology*, 53(4), pp.200-206.
- Vercruysse 2019 Vercruysse F, Adult-onset Still's disease biological treatment strategy may depend on the phenotypic dichotomy. *Arthritis Res Ther*. 2019; 21: 53.
- Vitale 2019 Vitale A, Long-Term Retention Rate of Anakinra in Adult Onset Still's Disease and Predictive Factors for Treatment Response. *Front Pharmacol*. 2019;10:296.
- Żuber 2014 Żuber Z., Analysis of Clinical Symptoms and Laboratory Profiles in Children with Juvenile Idiopathic Arthritis in Malopolska Region (Poland) in the Years 2007-2010 *OA Maced J Med Sci*. 2014 Mar 15; 2(1):56-61.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- ACR 2013 2013 Update of the 2011 American College of Rheumatology Recommendations for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis, *Arthritis & Rheumatism* Vol. 65, No. 10, October 2013, pp 2499–2512

CARRA 2012	Consensus Treatment Plans for New-Onset Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis; Arthritis Care Res (Hoboken). 2012 July ; 64(7): 1001–1010.
HAS 2019	Kineret, Opinions on drugs, Transparency Committee Summary, secukinumab, Kineret 100 mg/0,67 ml, solution for injection in pre-filled syringe, Posted on Mar 2019 https://www.has-sante.fr/jcms/c_2912136/en/kineret-anakinra (data dostępu: 24.09.2021 r.)
NICE 2021	National Institute For Health and Care Excellence, Anakinra for treating Still's disease – Technology appraisal guidance [TA685] Published: 31 March 2021 (data dostępu: 24.09.2021 r.)
Panel ekspertów w dziedzinie reumatologii 2019	Management of adult-onset Still's disease with interleukin-1 inhibitors: evidence- and consensus-based statements by a panel of Italian experts, Colafrancesco et al. Arthritis Research & Therapy (2019) 21:275
PCCRA 2016	Pediatric Committee of the Canadian Rheumatology Association. Management of Juvenile Idiopathic Arthritis 2015: A Position Statement from the Pediatric Committee of the Canadian Rheumatology Association. J Rheumatol. 2016 Oct; 43(10):1773-1776.
GKJR 2018	Practice and consensus-based strategies in diagnosing and managing systemic juvenile idiopathic arthritis in Germany; Hinze et al. Pediatric Rheumatology (2018) 16:7
Rutkowska-Sak 2016	Rutkowska-Sak L., Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego, Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów; Reumatologia 2016; supl. 1: 76–79 Zuber Z. Zalecenia postępowania diagnostycznego i terapeutycznego, Zalecenia postępowania diagnostycznego i terapeutycznego w młodzieńczym idiopatycznym zapaleniu stawów o początku uogólnionym. Stanowisko Zespołu Ekspertów przy Konsultancie Krajowym w dziedzinie reumatologii; Reumatologia 2013; 51, 5: 328-331
SMC 2018	The Scottish Medicines Consortium, anakinra 100 mg/0,67 ml, solution for injection in pre-filled syringe (Kineret) Swedish Orphan Biovitrum LTD (SOBI), https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/anakinra-kineret-fullsubmission-smc2104/ (data dostępu: 24.09.2021 r.)

Pozostałe publikacje

AOTMiT 2016	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016. Dostępne online pod adresem: http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/
AWA Olumiant 2018	Wniosek o objęcie refundacją lek Olumiant (baricytynib) w programie lekowym: „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06, M08). Analiza weryfikacyjna Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji Nr OT.4331.7.2018. Data ukończenia: 10.05.2018 r.
Basra 2017	Basra HAS, et al. Juvenile idiopathic arthritis: what is the utility of ultrasound? Br J Radiol. 2017;90.
Bogdan 2021	Bogdan M, et al. Adult-onset Still's disease in Poland - a nationwide population-based study. Ann Agric Environ Med. 2021 Jun 14;28(2):250-254.
BOR-434-7/2015	Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów. Raport nr : AOTMiT-BOR-434-7/2015. Lipiec 2015.
Bullement 2020	Bullement A., et al.: PIH4 An Economic Comparison of Treatment Strategies with Anakinra in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis (SJIA). Value in Health 2020 23 Supplement 2 (S539-). https://www.ispor.org/heor-resources/presentations-database/presentation/euro2020-3282/106962
ChPL Kineret	Charakterystyka Produktu Leczniczego Kineret (data ostatniej aktualizacji: 11.10.2021 r.)
ChPL RoActemra	Charakterystyka Produktu Leczniczego RoActemra (data ostatniej aktualizacji: 6.10.2021 r.)
EMA RMP 2021	EMA Risk Management Plan (https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/kineret-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf dostęp: 14.10.2021 r.)
Erdogan-Ciftci 2019	Erdogan-Ciftci E., et al.: Cost-effectiveness analysis of tocilizumab sc in comparison with anakinra in systemic idiopathic juvenile arthritis (sjia) treatment in turkey. Value in Health 2019 22 Supplement 3 (S700). https://www.ispor.org/heor-resources/presentations-database/presentation/euro2019-3120/94418
Evansen 2006	Evensen KJ, et al. Epidemiology and outcome of adult-onset Still's disease in Northern Norway. Scand J Rheumatol. 2006;36:48-51.

Farina 2020	Farina N., et al. Drug retention rates of biological agents in adult onset still's disease in the precanakinumab era. <i>Annals of the Rheumatic Diseases</i> 2020 79:SUPPL 1 (1215-1216).
Golicki 2015	Golicki D., Niewada M.: General population reference values for 3-level EQ-5D (EQ-5D-3L) questionnaire in Poland. <i>Pol Arch Med Wewn.</i> 2015 Feb 27; 125(1-2): 18-26
Grom 2016	Grom A.A., et al.: Rate and Clinical Presentation of Macrophage Activation Syndrome in Patients With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis Treated With Canakinumab. <i>Arthritis Rheumatol.</i> 2016; 68(1): 218-28.
GUS	GUS. Prognoza ludności na lata 2014-2050. https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/prognoza-ludnosci-na-lata-2014-2050-opracowana-2014-r-1,5.html wyniki monitoringu: https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/prognoza-ludnosci/monitoring-wynikow-prognozy-ludnosci-polski-dla-2017-r-7,6.html (dostęp: 11.10.2021 r.)
GUS: Trwanie życia w 2019 r.	GUS. Trwanie życia w 2019 roku. <u>Główny Urząd Statystyczny / Obszary tematyczne / Ludność / Trwanie życia / Trwanie życia w 2017 r.</u>
Komunikat NFZ za okres I-VI 2021 r.	Komunikat o refundacji aptecznej/programach lekowych i chemioterapii za okres I-VI 2021 https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/zdrowe-dane/zestawienia/komunikat-o-refundacji-aptecznej-programach-lekowych-chemioterapii-za-okres-i-vi-2021
Komunikat NFZ za rok 2020 r.	Komunikat o refundacji aptecznej/programach lekowych i chemioterapii za rok 2020 https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/zdrowe-dane/zestawienia/komunikat-o-refundacji-aptecznej-programach-lekowych-i-chemioterapii-za-rok-2020
Kumakura 2014	Kumakura S., Murakawa Y.: Clinical characteristics and treatment outcomes of autoimmune-associated hemophagocytic syndrome in adults. <i>Arthritis & rheumatology</i> (Hoboken, NJ). 2014; 66(8): 2297-307.
Magadur-Joly 1995	Magadur-Joly G, et al. Epidemiology of adult Still's disease: estimate of the incidence by a retrospective study in west France. <i>Ann Rheum Dis.</i> 1995;54:587-590.
NICE 2019	NICE. Single Technology Appraisal Anakinra for treating Still's disease [ID1463] Committee Papers https://www.nice.org.uk/guidance/ta685/documents/committee-papers
NICE TA238	Tocilizumab for the treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis. Technology appraisal guidance [TA238] Published: 14 December 2011 https://www.nice.org.uk/guidance/ta238/history
obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 sierpnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2021 roku.
Pardeo 2015	Pardeo M, et al. Anakinra in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: A Single-center Experience. <i>J Rheumatol.</i> 2015 Aug;42(8):1523-7.
Rutkowska-Sak 2013	prof. nadzw. dr hab.n.med. Lidia Rutkowska-Sak. Przewodnicząca Sekcji Pediatricznej Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego. Pismo ws. Procedur medycznych, 2013. http://www.reumatologia.ptr.net.pl/?archiwum,198 (dostęp: 11.10.2021 r.)
Szczekliak 2021	Szczekliak A. Interna Szczekliaka. Podręcznik chorób wewnętrznych. Medycyna Praktyczna, Kraków 2021
Uchwała Nr 26/2021/IV Rady NFZ za II kwartał 2021 r.	Uchwała Nr 26/2021/IV Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 14 września 2021 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2021 r. https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-262021iv.6575.html
Uchwała Nr 5/2021/IV Rady NFZ za IV kwartał 2020 r.	Uchwała Nr 5/2021/IV Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 12 marca 2021 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2020 r.
Wakai 1997	Wakai K, et al. Estimated prevalence and incidence of adult Still's disease: findings by a nationwide epidemiological survey in Japan <i>J Epidemiol.</i> 1997;7:221-225.
Wolny-Niedzielska 2005	Wolny-Niedzielska A. Choroby układu ruchu u dzieci kierowanych do Poradni Reumatologicznej w Kielcach w latach 1999–2003. <i>Reumatologia.</i> 2005;43:265–73.
Yamada 2018	Yamada H., Kaneko Y., Takeuchi T.: FRI0664 Biomarkers for relapse in patients with adult onset still's disease treated with il-6 inhibitor. <i>Annals of the Rheumatic Diseases.</i> 2018; 77(Suppl 2): 853

- Załącznik nr 1k do zarządzenia nr 162/2020/DGL Prezesa NFZ
Katalog świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy zdrowotne (lekowe). Załącznik nr 1k do zarządzenia nr 162/2020/DGL Prezesa NFZ z dnia 16.10.2020 r. www.nfz.gov.pl
- Załącznik nr 1l do zarządzenia nr 162/2020/DGL Prezesa NFZ
Katalog ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych. Załącznik nr 1l do zarządzenia nr 162/2020/DGL Prezesa NFZ z dnia 31 lipca 2018 r. www.nfz.gov.pl
- Zygmunt 2005
Zygmunt A, Biernacka-Zielinska M, Brózik H, et al. Choroby reumatyczne w populacji dzieci i młodzieży z regionu łódzkiego. Ped Pol. 2005;80: 995–1001.
- Żuber 2012
Żuber Z. Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów. *Pediatrics po dyplomie*. 2012;16(2):23-32. <https://podyplomie.pl/pediatrics/12212,mlodziencze-idiopatyczne-zapalenie-stawow> (dostęp: 11.10.2021 r.)
- Żuber 2014
Żuber Z, et al. Analysis of Clinical Symptoms and Laboratory Profiles in Children with Juvenile Idiopathic Arthritis in Malopolska Region (Poland) in the Years 2007-2010. *Clinical Science*. 2014;7(1):56-61.

15. Załączniki

- Zał. 1. Analiza problemu decyzyjnego dla leku Kineret (anakinra) stosowanego w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym, [REDACTED]
- Zał. 2. Analiza efektywności klinicznej dla leku Kineret (anakinra) stosowanego w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym, [REDACTED]
- Zał. 3. Analiza ekonomiczna dla leku Kineret (anakinra) stosowanego w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym, [REDACTED]
- Zał. 4. Analiza wpływu na system ochrony dla leku Kineret (anakinra) stosowanego w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym, [REDACTED]
- Zał. 5. Analiza racjonalizacyjna dla leku Kineret (anakinra) stosowanego w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym, [REDACTED]
- Zał. 6. Uzupelnienie – odpowiedź na uwagi przedstawione w piśmie OT.4231.35.2021.JM.2 dotyczącym niespełnienia wymagań minimalnych, Kraków, sierpień-wrzesień 2021 r.