

ANALIZA EKONOMICZNA



KANAKINUMAB (ILARIS®) W LECZENIU AUTOZAPALNYCH ZESPOŁÓW GORĄCZEK NAWROTOWYCH

Wersja 2.0



HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

ul. Starowiślna 17/3
31-038 Kraków
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32;
www.hta.pl

Projekt zakończono: 15 listopada 2021 r.

W dniu 6 czerwca 2022 r. analiza została uzupełniona zgodnie z pismem nr OT.4231.21.2022.TG.2 dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego.

[REDACTED]

Nazwiska ekspertów biorących udział w opracowaniu analizy do wiadomości AOTM i ewentualnych innych zainteresowanych urzędów dostępne u wykonawcy. Konflikt interesów ekspertów zewnętrznych nieznan.

Zgodnie z procedurami firmy HTA Consulting analizę poddano wewnętrznej kontroli jakości w następujących obszarach:

[REDACTED]

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach, jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Novartis Poland Sp. z o.o.

ul. Marynarska 15,
02-674 Warszawa

Zamawiającego reprezentowali:

[REDACTED]

Spis treści

STRESZCZENIE	7
1. WPROWADZENIE	9
1.1. Cel	9
1.2. Uzasadnienie metodyki analizy.....	10
2. METODYKA	11
2.1. Technika analityczna.....	11
2.2. Struktura modelu	11
2.3. Populacja docelowa	12
2.4. Porównywane interwencje	12
2.5. Perspektywa analizy	12
2.6. Horyzont czasowy analizy.....	13
2.7. Efekty zdrowotne.....	13
2.8. Koszty.....	14
2.9. Dyskontowanie	14
2.10. Korekta połowy cyklu	15
2.11. Analiza wrażliwości	15
3. DANE ŹRÓDŁOWE	16
3.1. Charakterystyka populacji.....	16
3.2. Efektywność interwencji	19
3.3. Użyteczności stanów zdrowia	20
3.4. Dawkowanie	20
3.4.1. Dawkowanie KAN	21
3.4.2. Dawkowanie ANA	32
3.4.3. Wastage.....	39
3.5. Koszty.....	41
3.5.1. Koszty leków	41
3.5.2. Koszty podania	42
3.5.3. Koszt kwalifikacji i monitorowania terapii	43
4. WYNIKI	45
■ ■■	45

Indeks skrótów

ANA	Anakinra
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
CADTH	Kanadyjska agencja oceny technologii medycznych (<i>The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)
CAPS	Okresowe zespoły zależne od kriopiryny (<i>Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CINCA	Przewlekły niemowlęcy zespół neurologiczno-skórno-stawowy (<i>Chronic Infantile Neurological, Cutaneous, Articular Syndrome</i>)
crFMF	Oporna na kolchicynę rodzinna gorączka śródziemnomorska (<i>Colchicine-resistant Familial Mediterranean Fever</i>)
CUR	Współczynnik kosztów-użyteczności (<i>Cost-Utility Ratio</i>)
EQ-5D	Kwestionariusz oceny jakości życia (<i>EuroQol 5D</i>)
FCAS	Indukowany zimnem zespół autoimmunologiczny (<i>Familial Cold Autoinflammatory Syndrome</i>)
FCU	Rodzinna pokrzywka indukowana zimnem (<i>Familial Cold Urticaria</i>)
FMF	Rodzinna gorączka śródziemnomorska (<i>Familial Mediterranean Fever</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HIDS	Zespół hiperimmunoglobulinemii D (<i>Hyperimmunoglobulin D syndrome</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (<i>Health Technology Assessment</i>)
KAN	Kanakinumab
MKD	Niedobór kinazy mewalonowej (<i>Mevalonate kinase deficiency</i>)
MWS	Zespół Muckle'a-Wellsa (<i>Muckle-Wells Syndrome</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia

NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	Brytyjska agencja oceny technologii medycznych (<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>)
NOMID	Noworodkowa zapalna choroba wieloukładowa (<i>Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease</i>)
nRCT	Badania eksperymentalne bez randomizacji (<i>Non-randomized clinical trial</i>)
Q4W	Co 4 tygodnie (<i>every 4 weeks</i>)
Q8W	Co 8 tygodni (<i>every 8 weeks</i>)
QALY	Lata życia skorygowane jakością (<i>Quality-Adjusted Life Years</i>)
RCT	Randomizowane badanie kliniczne (<i>Randomized Controlled Trial</i>)
RWD	Badania przeprowadzone w rzeczywistej praktyce klinicznej (<i>Real World Data</i>)
TNF	Czynnik martwicy nowotworów (<i>Tumor Necrosis Factor</i>)
TRAPS	Gorączka okresowa związana z defektem receptora dla czynnika martwicy nowotworów (<i>TNF receptor associated periodic syndrome</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (<i>World Health Organization</i>)
ZGN	Zespół gorączek nawrotowych

Streszczenie

■ Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności kanakinumabu (Ilaris®) w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania w terapii w leczeniu dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z wybranymi autozapalnymi zespołami gorączek nawrotowych (ZGN).

■ Metodyka

Przeprowadzenie analizy ekonomicznej poprzedzono analizą kliniczną i analizą problemu decyzyjnego. W ramach tych analiz został zdefiniowany problem decyzyjny, ustalono komparatory oraz oceniono skuteczność i bezpieczeństwo terapii kanakinumabem (KAN) oraz komparatora (anakinry, ANA).

Populację docelową stanowią dorośli, młodzież i dzieci w wieku 2 lat i starszych z następującymi autozapalnymi ZGN:

- okresowe zespoły zależne od kriopiryny (CAPS), w tym:
 - zespół Muckle-Wellsa (MWS),
 - noworodkowa zapalna choroba wieloukładowa (NOMID) / przewlekły niemowlęcy zespół neurologiczno-skórno-stawowy (CINCA),
 - ostra postać rodzinnego, indukowanego zimnem zespołu autoimmunologicznego (FCAS) / rodzinna pokrzywka indukowana zimnem (FCU) z objawami innymi niż pokrzywka wysypka skórna wywołana zimnem;
- gorączka okresowa związana z defektem receptora dla czynnika martwicy nowotworów (TRAPS);
- zespół hiperimmunoglobulinemii D (HIDS) / niedobór kinazy mewalonowej (MKD);
- rodzinna gorączka śródziemnomorska (FMF) po nieskuteczności leczenia maksymalną tolerowaną dawką kolchicyny.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-konsekwencji, ze względu na brak możliwości wykazania przewagi lub równoważności porównywanych interwencji w ramach analizy klinicznej. W ramach analizy porównano koszty terapii KAN i ANA w rocznym horyzoncie czasowym oraz zestawiono efekty kliniczne wraz z oceną przeżycia skorygowanego jakością (QALY).

W analizie uwzględniono koszty leków, koszty podania i monitorowania terapii. Dane kosztowe zaczerpnięto z aktualnych przetargów i zarządzeń Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ). Koszty leków określono uwzględniając schematy dawkowania zgodne z ChPL i praktyką kliniczną. Szczegółowe założenia dotyczące dawkowania określono na podstawie badań klinicznych, danych NFZ oraz ankiet przeprowadzonych wśród ekspertów klinicznych. Charakterystyki populacji obejmujące odsetki pacjentów z poszczególnymi zespołami, odsetki dzieci i dorosłych oraz dane dotyczące masy ciała określono na podstawie danych z ankiet oraz danych Głównego Urzędu Statystycznego. Dane dotyczące użyteczności stanów zdrowia uwzględniono na podstawie dostępnych danych literaturowych zidentyfikowanych w ramach systematycznego przeglądu literatury.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego. Zakres prezentowanych rezultatów obliczeń obejmuje: oczekiwane przeżycie skorygowane jakością (QALY), koszty leczenia pacjenta (z podziałem na kategorie), współczynniki kosztów-użyteczności (CUR) oraz cenę progową dla KAN. Oceny niepewności uzyskiwanych wyników dokonano za pomocą jednokierunkowych analiz wrażliwości.

■ Wyniki

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

■ Wnioski końcowe

[Redacted text block]

1. Wprowadzenie

1.1. Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności kanakinumabu (Ilaris®) w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania w terapii w leczeniu dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z wybranymi autozapalnymi zespołami gorączek nawrotowych (ZGN).

Analizę przeprowadzono zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparator, wyniki / punkty końcowe):

Populacja

Dorośli, młodzież i dzieci w wieku 2 lat i starszych z następującymi ZGN (zgodnie z ChPL):

- okresowe zespoły zależne od kriopiryny (CAPS), w tym:
 - zespół Muckle-Wellsa (MWS),
 - noworodkowa zapalna choroba wieloukładowa (NOMID) / przewlekły niemowlęcy zespół neurologiczno-skrórno-stawowy (CINCA),
 - ostra postać rodzinnego, indukowanego zimnem zespołu autoimmunologicznego (FCAS) / rodzinna pokrzywka indukowana zimnem (FCU) z objawami innymi niż pokrzywkowa wysypka skórna wywołana zimnem;
- gorączka okresowa związana z defektem receptora dla czynnika martwicy nowotworów (TRAPS);
- zespół hiperimmunoglobulinemii D (HIDS) / niedobór kinazy mewalonowej (MKD);
- rodzinna gorączka śródziemnomorska (FMF) po nieskuteczności leczenia maksymalną tolerowaną dawką kolchicyny.

Interwencja

KAN w dawce zgodnej z ChPL

Komparatory

ANA w schemacie dawkowania zgodnym z ChPL [2]. W przypadku podawania ANA poza wskazaniami rejestracyjnymi (TRAPS, HIDS/MKD) schemat dawkowania zgodny z praktyką kliniczną.

Punkty końcowe

- lata życia skorygowane jakością (QALY),

- koszty terapii wyrażone w polskich złotych (zł),
- współczynniki kosztów-użyteczności (CUR),
- cena progowa wyrażona jako cena zbytu netto.

1.2. Uzasadnienie metodyki analizy

Analiza ekonomiczna została poprzedzona analizą efektywności klinicznej, w ramach której odnaleziono badania randomizowane (*randomized clinical trial*, RCT), badania eksperymentalne bez randomizacji (nRCT) oraz badania RWD (*real world data*) dla KAN i ANA. Odnalezione badania nie pozwalają na przeprowadzenie porównania między interwencjami i w konsekwencji brak jest możliwości wykazania wyższości KAN nad ANA lub równorzędności porównywanych leków.

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [3] analiza ekonomiczna standardowo powinna składać się z analizy użyteczności kosztów lub analizy efektywności kosztów. W przypadku stwierdzenia w ramach analizy klinicznej równorzędności klinicznej porównywanych technologii medycznych lub gdy różnice między nimi nie są istotne klinicznie należy przeprowadzić analizę minimalizacji kosztów. W przypadku braku możliwości opracowania analizy użyteczności kosztów, efektywności kosztów lub minimalizacji kosztów dopuszcza się przeprowadzenie jedynie analizy konsekwencji kosztów.

W świetle powyższych spostrzeżeń niniejszą analizę przeprowadzono w formie analizy konsekwencji kosztów.

W ramach opracowanej analizy klinicznej nie zidentyfikowano badań randomizowanych porównujących bezpośrednio KAN z ANA. W konsekwencji, w świetle rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych [4] zachodzą okoliczności art. 13 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [1]. W konsekwencji, w analizie wyznaczono współczynniki CUR oraz ceny progowe, przy których współczynniki CUR dla KAN i ANA są równe.

2. Metodyka

2.1. Technika analityczna

W ramach opracowanej analizy klinicznej nie zidentyfikowano opublikowanych badań klinicznych pozwalających na porównanie skuteczności i bezpieczeństwa interwencji ocenianej z komparatorami. W związku z tym, analizę przeprowadzono w formie analizy kosztów-konsekwencji (por. rozdz. 1.2). W analizie tej zestawione zostają koszty i korzyści związane ze stosowaniem terapii bez przeprowadzenia analizy inkrementalnej. Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia [4], w ramach analizy wyznaczono współczynniki kosztów-użyteczności (CUR, ang. *cost-utility ratio*):

$$CUR_L = \frac{\text{koszt}_L}{QALY_L}$$

Za opcję najbardziej opłacalną w analizie opartej na wartości współczynników CUR przyjmuje się interwencję, dla której CUR ma najmniejszą wartość.

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia [4], cena progowa w analizie kosztów-konsekwencji opartej na wynikach CUR określona jest jako cena zbytu netto za opakowanie ocenianego leku, przy której wartość współczynnika CUR dla ocenianej interwencji jest nie wyższa od wartości współczynnika CUR dla komparatora.

2.2. Struktura modelu

Analizę przeprowadzono jako analizę kosztów-konsekwencji w rocznym horyzoncie czasowym (por. rozdz. 1.2 i 2.6).

Obliczenia przeprowadzono odstępując od modelowania kosztów i efektów w czasie na rzecz oszacowania rocznego kosztu stosowania porównywanych interwencji oraz rocznej wartości QALY dla pacjentów stosujących KAN i ANA. Podejście takie podyktowane jest brakiem możliwości przeprowadzenia wiarygodnego modelowania efektów zdrowotnych w czasie (ze względu na ograniczenia w zakresie dostępnych danych klinicznych). Ponadto ze względu na brak możliwości przeprowadzenia porównania bezpośredniego lub pośredniego porównywanych interwencji, w przypadku przeprowadzenia modelowania konieczne byłoby przyjęcie jednakowych założeń w odniesieniu do efektywności KAN i ANA. W konsekwencji wnioski wynikające z tak przeprowadzonego modelowania byłyby zbieżne z wnioskami uzyskanymi zestawiając roczne koszty i efekty interwencji – modelowanie prowadziło do multiplikacji wyników rocznych, przy czym krotność takiej multiplikacji byłaby jednakowa dla KAN i ANA.

Roczne koszty określono na podstawie przyjętych założeń dotyczących średniego dawkowania KAN i ANA, kosztów jednostkowych leków oraz innych kategorii kosztowych uwzględnionych w analizie (por. rozdz. 2.8). Roczne wartości QALY określono na podstawie przeprowadzonego przeglądu systematycznego użyteczności. Na podstawie oszacowanych kosztów i QALY wyznaczono wartości CUR i cenę progową KAN.

2.3. Populacja docelowa

Populację docelową analizy stanowią dorośli, młodzież i dzieci w wieku 2 lat i starszych z następującymi ZGN (zgodnie z ChPL):

- okresowe zespoły zależne od kriopiryny (CAPS), w tym:
 - zespół Muckle-Wellsa (MWS),
 - noworodkowa zapalna choroba wieloukładowa (NOMID) / przewlekły niemowlęcy zespół neurologiczno-skróno-stawowy (CINCA),
 - ostra postać rodzinnego, indukowanego zimnem zespołu autoimmunologicznego (FCAS) / rodzinna pokrzywka indukowana zimnem (FCU) z objawami innymi niż pokrzywkowa wysypka skórna wywołana zimnem;
- gorączka okresowa związana z defektem receptora dla czynnika martwicy nowotworów (TRAPS);
- zespół hiperimmunoglobulinemii D (HIDS) / niedobór kinazy mewalonowej (MKD);
- rodzinna gorączka śródziemnomorska (FMF) po nieskuteczności leczenia maksymalną tolerowaną dawką kolchicyny.

2.4. Porównywane interwencje

W ramach analizy dokonano porównania terapii z zastosowaniem KAN z ANA. Dawkowanie leków określono uwzględniając zapisy ChPL oraz dane z praktyki klinicznej (badań klinicznych, danych NFZ i ankiet przeprowadzonych wśród ekspertów klinicznych). Szczegóły przyjętych założeń przedstawiono w rozdziale 3.4.

Szczegółowy opis porównywanych interwencji przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego [5].

2.5. Perspektywa analizy

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia). Zgodnie z wytycznymi AOTMiT możliwe jest uwzględnienie tylko perspektywy płatnika, gdy nie dochodzi do współpłacenia pacjentów za leki lub gdy jest ono znikome. Ze względu na sposób finansowania interwencji ocenianej i komparatorów (program lekowy) koszty z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów są tożsame z kosztami z perspektywy płatnika publicznego.

2.6. Horyzont czasowy analizy

Analizę przeprowadzono w rocznym horyzoncie czasowym.

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. W przypadku porównania KAN i ANA brak jest dowodów pozwalających na zróżnicowanie tych interwencji. Modelowanie przebiegu choroby w długim horyzoncie przy założeniu jednakowych wartości parametrów w obu porównywanych ramionach (z wyjątkiem parametrów kosztowych związanych z cenami leków i różnicami w zakresie kosztów podania) nie stanowiłoby wartości dodanej względem zestawienia kosztów i efektów w rocznym horyzoncie czasowym – wyniki długofalowego modelowania dla porównywanych interwencji stanowiłyby w tym przypadku wielokrotności wyniku uzyskanego w rocznym horyzoncie, przy czym krotność tego wyniku byłaby jednakowa w obydwu ramionach. W konsekwencji tak przeprowadzone modelowanie prowadziłyby do jednakowych wniosków, jak analiza przeprowadzona w rocznym horyzoncie czasowym.

W świetle powyższych spostrzeżeń można wnioskować, że przyjęcie rocznego horyzontu czasowego jest zgodne z wytycznymi AOTMiT.

2.7. Efekty zdrowotne

Uwzględnione w analizie klinicznej efekty obejmowały:

- odpowiedź na leczenie,
- zaostrzenia/nawrót choroby,
- ocenę aktywności (nasilenia) choroby (wynik ogólny),
- powikłania odległe / zmiany narządowe (w tym: rozwój amyloidozy, utrata słuchu, utrata wzroku, zmiany w ośrodkowym układzie nerwowym),
- ogólną ocenę lekarza, pacjenta/opiekuna,
- zmianę stężenia markerów zapalnych,
- jakość życia.

W niniejszej analizie zestawiono efekty zdrowotne zgodnie z wynikami analizy klinicznej, przy czym ze względu na mnogość uwzględnionych punktów końcowych oraz charakter analizy klinicznej (ze względu na stwierdzone różnice pomiędzy poszczególnymi badaniami odstąpiono od kumulacji poszczególnych wyników badań i nie przeprowadzono porównania pośredniego interwencji względem komparatora), przedstawione zestawienie obejmuje jedynie wyniki w zakresie odpowiedzi na leczenie z badań RWD, w których uwzględnione były zarówno KAN, jak i ANA.

Ponadto, zgodnie z wytycznymi AOTMiT analiza konsekwencji kosztów nie powinna ograniczać się do konsekwencji zdrowotnych przedstawionych tylko w postaci wyniku zdrowotnego wyrażonego w jednostkach naturalnych uwzględnionych w badaniach klinicznych, lecz powinna uwzględniać QALY,

LY i inne istotne w danym kontekście wyniki zdrowotne. W związku z powyższym w ramach oceny efektów zdrowotnych oszacowano również roczne wartości QALY. Użyteczności uwzględnione w tym celu w analizie określono na podstawie przeprowadzonego systematycznego przeszukania baz danych. Szczegółowy opis przeprowadzonych przeszukań przedstawiono w rozdz. 3.3 oraz w aneksie A.1.2.

2.8. Koszty

W analizie uwzględniono wyłącznie koszty bezpośrednie medyczne. Wyodrębniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków,
- koszty podania,
- koszty kwalifikacji i monitorowania terapii.

Źródła danych kosztowych uwzględnionych w analizie zawarto w tabeli poniżej (Tabela 1).

Tabela 1.
Podsumowanie źródeł danych kosztowych wykorzystanych w analizie

Kategoria	Źródło danych
Koszty leków	Cena KAN – informacja uzyskana od Zamawiającego, Cena ANA – przetargi, obwieszczenie MZ [6–8]
Koszty podania	Zarządzenie Nr 162/2020/DGL – tekst ujednoczony [9]
Koszty kwalifikacji i monitorowania terapii	Zarządzenie Nr 162/2020/DGL – tekst ujednoczony [9]

W analizie nie uwzględniono innych kosztów związanych z opieką nad pacjentami z populacji docelowej. Biorąc pod uwagę brak dowodów na wyższość którejkolwiek z porównywanych interwencji, koszty takie mają charakter nieróżniący.

Ponadto nie uwzględniono kosztów zdarzeń niepożądanych. W analizie klinicznej ze względu na różnice w badaniach odstąpiono od kumulacji ich wyników, zatem brak jest możliwości przyjęcia precyzyjnych danych dotyczących częstości występowania tych zdarzeń. Dodatkowo, ze względu na brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego trudno wnioskować o zależnościach względnych pomiędzy porównywanymi interwencjami w zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych.

Szczegółowy opis kosztów uwzględnionych w analizie przedstawiono w rozdziale 3.4.

2.9. Dyskontowanie

Horyzont czasowy analizy ekonomicznej wynosi 1 rok, w związku z czym odstąpiono od dyskontowania efektów zdrowotnych i kosztów.

2.10. Korekta połowy cyklu

W niniejszej analizie nie uwzględniono korekty połowy cyklu, ze względu na przyjętą metodykę analizy oraz uwzględniony roczny horyzont czasowy analizy.

2.11. Analiza wrażliwości

Parametry uwzględnione w modelu mogą podlegać zmianom w zależności od rozrzutu i niepewności oszacowań danych wejściowych. W związku z tym w ramach analizy przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości dla parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością, natomiast odstąpiono od przeprowadzenia probabilistycznej analizy wrażliwości, ze względu na przyjętą metodykę analizy (zestawienie kosztów i konsekwencji wnioskowanej terapii w porównaniu z komparatorem w rocznym horyzoncie czasowym).

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości przetestowano zmienność wyników modelu w zależności od zmiany wartości parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością. Zbadano przy tym wpływ na wyniki założeń dotyczących:

- dawkowania interwencji,
- miejsca podania interwencji.

Opis scenariuszy rozważanych w jednokierunkowych analizach wrażliwości, zakres zmienności poszczególnych parametrów oraz uzyskane wyniki przedstawiono w rozdziale 5.

3. Dane źródłowe

3.1. Charakterystyka populacji

W analizie określono charakterystyki populacji obejmujące:

- odsetki dzieci i dorosłych,
- odsetki poszczególnych ZGN w populacji docelowej,
- średnią masę ciała pacjentów w grupach odpowiadających schematom dawkowania KAN i ANA.

Dane dotyczące charakterystyki populacji w zakresie odsetków dzieci i dorosłych oraz odsetków poszczególnych ZGN zaczerpnięto z ankiet przeprowadzonych wśród ekspertów (wyniki ankiet zaprezentowano w analizie BIA dla wnioskowanej technologii [10]).

Odsetki dzieci i dorosłych wyznaczono, korzystając z danych dotyczących liczby pacjentów obecnie leczonych ANA w populacji docelowej w ramach programu lekowego B.86 w okresie ostatnich 12 miesięcy ([REDACTED]), natomiast odsetki poszczególnych ZGN otrzymano, korzystając z liczby aktualnie leczonych pacjentów, podzielonych według szczegółowych wskazań ([REDACTED]).

[REDACTED]

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

a) [REDACTED]

[REDACTED]

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

Dawkowanie KAN jest częściowo zależne od masy ciała (u pacjentów o masie ciała poniżej 40 kg, por. rozdz. 3.4.1), zatem na potrzeby obliczeń niezbędne było wyznaczenie średniej masy ciała dla pacjentów poniżej 40 kg (w podziale na grupy od 7,5 kg do 15 kg, od 15 kg do 40 kg, od 7,5 kg do

40 kg – por. Tabela 11 w rozdz. 3.4.1). W celu wyznaczenia średniej masy ciała, posłużono się danymi pochodzącymi z raportu GUS „Stan zdrowia ludności Polski w 2019 r.” [11] (Tabela 4). Na potrzeby wyznaczenia średniej masy ciała w poszczególnych grupach wybrano tylko te wartości masy ciała, które mieszczą się w odpowiednich przedziałach i obliczono średnią arytmetyczną (Tabela 5).

Tabela 4.
Średnia masa ciała dzieci w zależności od wieku – dane GUS

Wiek	Średnia masa ciała [kg]
1 rok	11,2
2 lata	13,7
3 lata	16,3
4 lata	18,1
5 lat	20,1
6 lat	23,3
7 lat	26,4
8 lat	29,8
9 lat	32,7
10 lat	36,8
11 lat	41,8

Tabela 5.
Średnia masa ciała dzieci w poszczególnych grupach określających dawkowanie KAN

Parametr	Średnia masa ciała [kg] ^a
Średnia masa ciała dla podgrupy od 7,5 kg do 15 kg	12,5
Średnia masa ciała dla podgrupy od 15 kg do 40 kg	25,4
Średnia masa ciała dla podgrupy od 7,5 kg do 40 kg	22,8

a) średnia masa ciała wyliczona na podstawie danych z Tabela 4

Dodatkowo, na podstawie opinii ekspertów dotyczącej pacjentów leczonych obecnie ANA, określono odsetki pacjentów w populacji docelowej znajdujących się w poszczególnych przedziałach masy ciała (Tabela 6).

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

W poniższej tabeli przedstawiono oszacowane na podstawie powyższych danych (por. [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED]) udziały poszczególnych grup pacjentów w populacji docelowej określające dawkowanie KAN (Tabela 7).

Tabela 7.
Podział populacji docelowej na grupy określające dawkowanie KAN

Zespół	Masa ciała – przedział	Masa ciała – średnia	Udział w populacji docelowej
CAPS	7,5-15 kg	12,5 kg	■
	15-40 kg	25,4 kg	■
	>40 kg	Nie dotyczy	■
FMF	≤40 kg	22,8 kg	■
	>40 kg	Nie dotyczy	■
TRAPS	≤40 kg	22,8 kg	■
	>40 kg	Nie dotyczy	■
HIDS/MKD	≤40 kg	22,8 kg	■
	>40 kg	Nie dotyczy	■

Na potrzeby określenia średnich dawek ANA w analizie niezbędne było określenie również średniej masy ciała dla dzieci leczonych ANA (por. rozdz. 3.4.2). W tym celu posłużono się danymi pozyskanymi z przeprowadzonej wśród ekspertów ankiety. [REDACTED]

[REDACTED] Należy mieć na uwadze, że wykorzystano różne źródła danych przy określaniu masy ciała dla pacjentów leczonych KAN i ANA, co stanowi ograniczenie analizy. Podejście takie spowodowane jest koniecznością określenia średnich wartości w różnych grupach (w przypadku KAN w grupach określonych zakresami masy ciała, w przypadku ANA w grupie dzieci). Niemniej jednak, biorąc pod uwagę, że w analizie podstawowej dawkowanie ANA określono niezależnie od masy ciała (na podstawie danych NFZ, por. rozdz. 3.4.2) wyznaczone średnie wartości masy ciała dla ANA mają zastosowanie jedynie w scenariuszach analizy wrażliwości dla dawkowania. W konsekwencji opisane ograniczenie nie ma wpływu na wnioskowanie w analizie.

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	■
[REDACTED]	■
[REDACTED]	■
[REDACTED]	■

W poniższej tabeli przedstawiono oszacowane na podstawie powyższych danych (por. [REDACTED], [REDACTED]) udziały poszczególnych grup pacjentów w populacji docelowej określające dawkowanie ANA (Tabela 9).

Tabela 9.

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

3.2. Efektywność interwencji

Uwzględnione w analizie klinicznej efekty obejmowały:

- odpowiedź na leczenie,
- zaostrzenia/nawrót choroby,
- ocenę aktywności (nasilenia) choroby (wynik ogólny),
- powikłania odległe / zmiany narządowe (w tym: rozwój amyloidozy, utrata słuchu, utrata wzroku, zmiany w ośrodkowym układzie nerwowym),
- ogólną ocenę lekarza, pacjenta/opiekuna,
- zmianę stężenia markerów zapalnych,
- jakość życia.

W analizie klinicznej odstąpiono od kumulacji poszczególnych wyników badań i nie przeprowadzono porównania pośredniego interwencji względem komparatora ze względu na stwierdzone różnice pomiędzy poszczególnymi badaniami.

Zgodnie z wnioskami z analizy klinicznej na podstawie odnalezionych badań, można wnioskować, że zarówno KAN, jak i ANA, stanowią skuteczne i bezpieczne terapie w przedmiotowych zespołach gorączek nawrotowych, w szczególności w posiadających największą bazę dowodową CAPS i crFMF, przy czym na podstawie dostępnych dowodów naukowych nie jest możliwe wnioskowanie o przewadze któregoś z leków nad drugim.

Wyniki badań wskazują na korzystny profil bezpieczeństwa KAN i ANA. Do najczęściej obserwowanych zdarzeń niepożądanych podczas terapii tymi lekami należały infekcje, niekiedy o

charakterze ciężkim. Terapia z zastosowaniem ANA częściej niż KAN powodowała reakcje w miejscu podania.

W niniejszej analizie zestawiono efekty zdrowotne zgodnie z wynikami analizy klinicznej, przy czym ze względu na mnogość uwzględnionych punktów końcowych oraz charakter analizy klinicznej przedstawione zestawienie obejmuje jedynie wyniki w zakresie odpowiedzi na leczenie.

3.3. Użyteczności stanów zdrowia

W analizie nie uwzględniono modelowania i przechodzenia pacjentów pomiędzy stanami zdrowia. W konsekwencji poszukiwano wartości użyteczności odzwierciedlającej „średni” stan zdrowia pacjentów z autozapalnymi ZGN. Należy mieć przy tym na uwadze, że biorąc pod uwagę brak dowodów pozwalających na stwierdzenie wyższości którejkolwiek z porównywanych interwencji przyjęto, że wartość użyteczności stanu zdrowia przeciętnego pacjenta z autozapalnymi ZGN jest jednakowa niezależnie od stosowanego leczenia (KAN lub ANA). W konsekwencji wartość użyteczności przyjęta do obliczeń nie ma wpływu na wnioskowanie w analizie i została określona jedynie w celu spełnienia formalnych wymogów określonych w ramach rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych oraz wytycznych AOTMiT [4].

W celu określenia wartości użyteczności stanów zdrowia pacjentów z autozapalnymi ZGN dokonano systematycznego przeglądu bazy PubMed [12]. Zastosowaną strategię wyszukiwania przedstawiono w aneksie (rozdz. A.1.2).

W ramach wyszukiwania odnaleziono publikację Mulders-Manders 2018 [13], w której raportowano wartości użyteczności przy użyciu kwestionariusza EQ-5D-5L. Do badania włączono 24 pacjentów z CAPS z Holandii, spośród których 14 wypełniło kwestionariusz EQ-5D (wszyscy ci pacjenci stosowali leczenie KAN).

Wartość użyteczności stanu zdrowia podczas leczenia KAN raportowana w publikacji Mulders-Manders 2018 wyniosła 0,769 (Tabela 10). Wartość tę przyjęto w analizie.

Tabela 10.
Użyteczności stanów zdrowia – dane przyjęte w analizie

Parametr	Wartość użyteczności
Jakość życia mierzona kwestionariuszem EQ-5D	0,769

3.4. Dawkowanie

W celu określenia dawkowania KAN i ANA wykorzystano następujące źródła danych:

- badania włączone do analizy klinicznej,

- dane NFZ,
- ankiety przeprowadzone wśród ekspertów klinicznych.

3.4.1. Dawkowanie KAN

W poniższej tabeli przedstawiono dawkowanie zgodne z ChPL dla KAN [14] (Tabela 11).

Tabela 11.
Dawkowanie KAN – ChPL

Wskazanie	Dawkowanie
CAPS	<p>Zalecana początkowa dawka KAN wynosi: Dorośli, młodzież i dzieci w wieku ≥ 4 lat:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 150 mg u pacjentów z masą ciała > 40 kg • 2 mg/kg mc. u pacjentów z masą ciała ≥ 15 kg i ≤ 40 kg • 4 mg/kg mc. u pacjentów z masą ciała $\geq 7,5$ kg i < 15 kg <p>Dzieci w wieku 2 do < 4 lat:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 4 mg/kg mc. u pacjentów z masą ciała $\geq 7,5$ kg <p>Dawkę podaje się co osiem tygodni.</p> <p>W przypadku pacjentów stosujących dawkę początkową 150 mg lub 2 mg/kg mc., gdy po 7 dniach od rozpoczęcia leczenia nie wystąpi zadowalająca odpowiedź kliniczna (zanik wysypki i innych uogólnionych objawów stanu zapalnego), można rozważyć podanie drugiej dawki 150 mg lub 2 mg/kg mc. KAN. Jeśli w ten sposób zostanie osiągnięta pełna odpowiedź na leczenie, należy stosować schemat leczenia większą dawką: 300 mg lub 4 mg/kg mc. co 8 tygodni. Jeśli w ciągu 7 dni od podania tej zwiększonej dawki nie zostanie uzyskana zadowalająca odpowiedź kliniczna na leczenie, można rozważyć podanie trzeciej dawki KAN wynoszącej 300 mg lub 4 mg/kg mc. Jeśli po tej dawce zostanie uzyskana pełna odpowiedź, należy rozważyć utrzymanie schematu leczenia większymi dawkami-wynoszącymi 600 mg lub 8 mg/kg mc. podawanymi co 8 tygodni, na podstawie indywidualnej oceny klinicznej.</p> <p>Jeśli u pacjentów otrzymujących dawkę początkową 4 mg/kg mc., w ciągu 7 dni od rozpoczęcia leczenia nie zostanie uzyskana zadowalająca odpowiedź kliniczna, można rozważyć podanie drugiej dawki KAN wynoszącej 4 mg/kg mc. Jeśli po tej dawce zostanie uzyskana pełna odpowiedź, należy rozważyć utrzymanie schematu leczenia większymi dawkami-wynoszącymi 8 mg/kg mc. co 8 tygodni, na podstawie indywidualnej oceny klinicznej.</p>
FMF, TRAPS, HIDS/MKD	<p>Zalecana dawka początkowa KAN to:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 150 mg u pacjentów z masą ciała > 40 kg • 2 mg/kg mc. u pacjentów z masą ciała $\geq 7,5$ kg i ≤ 40 kg <p>Dawkę tę podaje się co cztery tygodnie.</p> <p>Jeśli nie osiągnięto zadowalającej odpowiedzi klinicznej po 7 dniach od rozpoczęcia leczenia, można rozważyć podanie drugiej dawki KAN w wysokości 150 mg lub 2 mg/kg mc. Jeśli następnie wystąpi pełna odpowiedź na leczenie, należy utrzymać zintensyfikowany schemat dawkowania 300 mg (lub 4 mg/kg mc. u pacjentów ważących ≤ 40 kg) co 4 tygodnie.</p>

Biorąc pod uwagę schemat dawkowania KAN opierający się na precyzyjnie określonych wielkościach dawek (w miligramach lub w miligramach na kilogram masy ciała) oraz na możliwości eskalacji dawki w przypadku braku zadowalającej odpowiedzi klinicznej, dawkowanie KAN w analizie określono na podstawie raportowanych w badaniach lub wskazanych w ankietach odsetków pacjentów stosujących poszczególne poziomy dawkowania (tj. dawkę początkową lub dawkę podwyższoną 2- lub 4-krotnie).

3.4.1.1. Dane z badań klinicznych

Na potrzeby określenia średniego dawkowania KAN przeanalizowano dane raportowane w badaniach włączonych do analizy klinicznej [15]. W analizie klinicznej uwzględniono 49 badań dla KAN, w tym 2

badania RCT, 9 badań nRCT i 38 badań RWD. W poniższej tabeli (Tabela 12) zestawiono badania, w których podano informację o odsetkach pacjentów stosujących poszczególne dawki KAN lub informację o średniej dawce KAN stosowanej przez pacjentów.

Dane przeanalizowano w podziale na poszczególne ZGN oraz w podziale na pacjentów z masą ciała poniżej lub powyżej 40 kg. W części badań klinicznych stosowano dawkowanie niezgodne z zapisami ChPL dla KAN (wyższa dawka na podanie lub wydłużone odstępy między podaniami). W niniejszej analizie uwzględniono jedynie takie badania, w których początkowe dawkowanie KAN było zgodne z ChPL, natomiast dopuszczono możliwość odstępstw od ChPL w toku leczenia pacjenta w zależności od odpowiedzi. Badania, w których dawkowanie prowadzone było niezgodnie z ChPL od rozpoczęcia terapii, najczęściej uwzględniało podania leku co 8 tygodni we wskazaniach, dla których zgodnie z ChPL powinno być prowadzone co 4 tygodnie. Przyczyną takich odstępstw był najprawdopodobniej fakt prowadzenia leczenia przed 2018 rokiem, tj. w okresie, gdy KAN był zarejestrowany jedynie w zespole CAPS (w którym podania następują w 8-tygodniowych odstępach) i wskazanie to mogło stanowić jedyną referencję odnośnie do schematu dawkowania.

Tabela 12.
Dawkowanie KAN – dane z badań klinicznych

Badanie	Wskazanie	Masa ciała	Wiek - średnia (zakres)	Liczba pacjentów ^a	Odsetek pacjentów stosujących dawkę				
					150 mg lub 2 mg/kg	300 mg lub 4 mg/kg	450 mg lub 3 mg/kg	600 mg lub 8 mg/kg	>600 mg lub > 8 mg/kg
Badania RCT									
CLUSTER [16]	FMF	≤ 40 kg > 40 kg	22,5 ^b (SD=15)	31	68%	32%	–	–	–
	TRAPS	≤ 40 kg > 40 kg	21 ^b (SD=19,2)	22	50%	50%	–	–	–
	HIDS/MKD	≤ 40 kg > 40 kg	13 (SD=8,5)	37	49%	51%	–	–	–
Badania nRCT									
Kuemmerle-Deschner 2011 [17]	CAPS	≤ 40 kg	4-75	29	Średnia dawka = 5,3 mg/kg				
		> 40 kg		136	Średnia dawka = 201,7 mg				
Kuemmerle-Deschner 2011a [18]	CAPS	≤ 40 kg > 40 kg	30,9 ^b (SD=18,43)	165	78%	16%	–	5%	–
Imagawa 2013 [19]	CAPS	≤ 40 kg > 40 kg	14,8 ^b (SD=11,4) 14 ^c (2-48)	18	28%	17%	28%	28%	–
Brogan 2019 [20]	CAPS	≤ 40 kg	31 ^c (1-59)	17	35%	35%	6%	6%	18%
Brik 2014 [21]	FMF	≤ 40 kg	9,5 ^c (6,8-14,9)	7	71%	29%	–	–	–
Gul 2015 [22]	FMF	> 40 kg	22 ^c (12-34)	9	100%	0%	–	–	–
Gattorno 2017 [23]	TRAPS	≤ 40 kg > 40 kg	34,6 ^b (7-77,8)	20	90%	10%	–	–	–
Badania RWD									
Russo 2014 [24]	CAPS	≤ 40 kg	6,3 ^c (4,4-13,6)	10	40%	30%	10%	20%	–
Rejestr ENVOL [25]	CAPS	≤ 40 kg	27,1 ^c (2,1-64)	9	Średnia dawka = 6 mg/kg				
		> 40 kg		59	Średnia dawka = 180 mg				

Badanie	Wskazanie	Masa ciała	Wiek - średnia (zakres)	Liczba pacjentów ^a	Odsetek pacjentów stosujących dawkę				
					150 mg lub 2 mg/kg	300 mg lub 4 mg/kg	450 mg lub 3 mg/kg	600 mg lub 8 mg/kg	>600 mg lub > 8 mg/kg
Kuemmerle-Deschner 2016 [26]	CAPS	≤ 40 kg	25 ^c (2-76)	27	44%	41%	–	4%	11%
		> 40 kg		41	78%	20%	–	2%	0%
Akar 2016 [27]	FMF	> 40 kg	36,2 ^b (18-68)	21	100%	0%	–	–	–
Ugurlu 2020 [28]	FMF	> 40 kg	43,6 ^b (SD=12,17)	17	88%	12%	–	–	–
Babaoglu 2020 [29]	FMF	> 40 kg	32 ^c (24-58)	23	91%	9%	–	–	–
Sozeri 2021 [30]	FMF	≤ 40 kg	< 18 lat	114 (94) ^d	98%	2%	–	–	–

a) liczba pacjentów z danej grupy wiekowej, dla których dostępne były dane dotyczące dawkowania

b) średni wiek

c) mediana wieku

d) do badania włączono 114 pacjentów, z czego 94 pacjentów rozpoczęło leczenie od dawki zgodnej z ChPL (2 mg/kg Q4W)

Ostatecznie w celu określenia średnich odsetków pacjentów stosujących poszczególne dawki KAN uwzględniono następujące badania:

- dla CAPS:
 - dla pacjentów o masie ciała ≤ 40 kg: 2 badania RWD (Russo 2014, Kuemmerle-Deschner 2016) i 2 badania nRCT (Kuemmerle-Deschner 2011, Brogan 2019),
 - dla pacjentów o masie ciała > 40 kg: 1 badanie RWD (Kuemmerle-Deschner 2016) i 1 badanie nRCT (Kuemmerle-Deschner 2011),
 - bez podziału względem masy ciała: 2 badania nRCT (Kuemmerle-Deschner 2011a, Imagawa 2013),
- dla FMF:
 - dla pacjentów o masie ciała ≤ 40 kg: 1 badanie RWD (Sozeri 2021), 1 badanie nRCT (Brik 2014),
 - dla pacjentów o masie ciała > 40 kg: 3 badania RWD (Akar 2016, Ugurlu 2020, Babaoglu 2020) i 1 badanie nRCT (Gul 2015),
 - bez podziału względem masy ciała: 1 badanie RCT (CLUSTER),
- dla TRAPS:
 - bez podziału względem masy ciała: 1 badanie nRCT (Gattorno 2017) i 1 badanie RCT (CLUSTER),
- dla HIDS/MKD:
 - bez podziału względem masy ciała: 1 badanie RCT (CLUSTER).

W dwóch odnalezionych badaniach dla CAPS (Kuemmerle-Deschner 2011 i rejestr ENVOL) raportowano średnie wielkości dawek stosowanych przez pacjentów. Niemniej jednak na potrzeby oszacowania kosztów KAN, konieczne jest precyzyjne określenie liczby zużytych fiolek (z uwzględnieniem niewykorzystanej części leku, por. rozdz. 3.4.3). Określenie dawkowania w odniesieniu do średnich wartości dawek nie pozwalają na tak precyzyjne określenie liczby zużytych fiolek, jak obliczenie oparte na odsetkach pacjentów stosujących poszczególne dawki. Ponadto dla ZGN innych niż CAPS nie zidentyfikowano badań raportujących dawkowanie poprzez średnie wartości. W konsekwencji zdecydowano o nieuwzględnieniu powyższych badań w analizie.

Ostatecznie na potrzeby analizy podstawowej uwzględniono w pierwszej kolejności dane z badań RWD jako obrazujące rzeczywistą praktykę kliniczną. W dalszej kolejności w przypadku braku badań RWD dla określonej grupy pacjentów lub zespołu uwzględniono badania nRCT lub RCT (w których dawkowanie odbywało się zgodnie z przyjętym protokołem badania). Dodatkowo rozważono wariant, w którym dla wszystkich zespołów przyjęto dane raportowane w badaniach RCT (z wyjątkiem zespołu CAPS, dla którego brak jest danych z badania RCT, przyjęto zatem wyniki z badań nRCT). Ponadto w pierwszej kolejności do analizy wybierano badania, z których możliwe było określenie dawkowania w podziale na grupy określone przez masę ciała (poniżej lub powyżej 40 kg). Dodatkowo, w przypadku CAPS nie odnaleziono badań, na podstawie których możliwe byłoby określenie dawkowania w grupie pacjentów stosujących jako początkową dawkę 4 mg/kg z możliwością jej eskalacji do 8 mg/kg.

Przyjęto zatem założenie, że odsetek pacjentów stosujących dawkę 8 mg/kg w tej grupie będzie taki jak odsetek stosujących tę dawkę spośród pacjentów stosujących jako początkową dawkę 2 mg/kg.

W poniższych tabelach zestawiono warianty dawkowania w oparciu o badania kliniczne przyjęte w analizie (Tabela 13, Tabela 14, Tabela 15).

Tabela 13.
Dawkowanie KAN – CAPS – badania kliniczne – dane przyjęte w analizie

Wariant	Dawka początkowa	Dawka początkowa x 2	Dawka początkowa x 4
CAPS: 7,5-15 kg			
	4 mg/kg Q8W	8 mg/kg Q8W	-
Wariant podstawowy (RWD)	82%	18%	-
Wariant alternatywny (nRCT)	74%	26%	-
CAPS: 15-40 kg			
	2 mg/kg Q8W	4 mg/kg Q8W	8 mg/kg Q8W
Wariant podstawowy (RWD)	43%	39%	18%
Wariant alternatywny (nRCT)	35%	38%	26%
CAPS: >40 kg			
	150 mg Q8W	300 mg Q8W	600 mg Q8W
Wariant podstawowy (RWD)	78%	20%	2%
Wariant alternatywny (nRCT)	73%	18%	9%

Tabela 14.
Dawkowanie KAN – FMF, TRAPS, HIDS/MKD – pacjenci z masą ciała poniżej 40 kg – badania kliniczne – dane przyjęte w analizie

Wariant	Dawka początkowa	Dawka początkowa x 2
	2 mg/kg Q4W	4 mg/kg Q4W
FMF: 7,5-40 kg		
Wariant podstawowy (RWD)	98%	2%
Wariant alternatywny (RCT)	68%	32%
TRAPS: 7,5-40 kg		
Wariant podstawowy (nRCT)	90%	10%
Wariant alternatywny (RCT)	50%	50%
HIDS/MKD: 7,5-40 kg		
Wariant podstawowy (nRCT)	49%	51%
Wariant alternatywny (RCT)	49%	51%

Tabela 15.
Dawkowanie KAN – FMF, TRAPS, HIDS/MKD – pacjenci z masą ciała powyżej 40 kg – badania kliniczne – dane przyjęte w analizie

Wariant	Dawka początkowa	Dawka początkowa x 2
	150 mg Q4W	300 mg Q4W
FMF: >40 kg		
Wariant podstawowy (RWD)	93%	7%
Wariant alternatywny (RCT)	68%	32%
TRAPS: >40 kg		
Wariant podstawowy (nRCT)	90%	10%
Wariant alternatywny (RCT)	50%	50%
HIDS/MKD: >40 kg		
Wariant podstawowy (nRCT)	49%	51%
Wariant alternatywny (RCT)	49%	51%

Ponadto w analizie uwzględniono możliwość wydłużenia odstępu między dawkami we wskazaniach, w których zgodnie z ChPL podania następują w odstępach 4-tygodniowych. Wydłużenie odstępów pomiędzy dawkami uwzględniono w 3 badaniach RWD dla FMF u pacjentów z masą ciała powyżej 40 kg (Tabela 16).

Tabela 16.
Wydłużenie odstępów między dawkami – odsetki pacjentów stosujących poszczególne schematy dawkowania – FMF, pacjenci o masie ciała powyżej 40 kg

Badanie	Odsetek pacjentów stosujących dany schemat dawkowania				
	Dawka podstawowa	Dawka podstawowa x2	Wydłużenie odstępu		
	150 mg Q4W	300 mg Q4W	150 mg Q6W	150 mg Q8W	150 mg >Q8W
Akar 2016	67%	0%	0%	24%	10%
Ugurlu 2020	65%	12%	0%	24%	0%
Babaoglu 2020	65%	9%	9%	17%	0%

Brak jest danych odnośnie wydłużenia odstępów w pozostałych grupach pacjentów i zespołach. W konsekwencji przeanalizowano wyniki badania CLUSTER (RCT) dla FMF, TRAPS i HIDS/MKD. Zgodnie z protokołem badania pacjenci rozpoczynali leczenie KAN od dawki początkowej 150 mg lub 2 mg/kg co 4 tygodnie, a następnie możliwa była eskalacja dawki do 300 mg lub 4 mg/kg, co stanowi dawkowanie zgodne z ChPL i zostało opisane w powyższych tabelach. Dodatkowo pacjenci, u których nie była konieczna eskalacja dawki, mogli zostać w ramach kolejnej fazy badania ponownie zrandomizowani do grupy KAN lub placebo i stosować podania co 8 tygodni. Na koniec 24-tygodniowego okresu obserwacji oceniono utrzymanie odpowiedzi u takich pacjentów (okres od 24. do 40. tygodnia badania CLUSTER). W niniejszej analizie przyjęto założenie, że w praktyce klinicznej wydłużenie dawki mogłoby dotyczyć pacjentów niewymagających eskalacji dawki, a odsetek takich

pacjentów, u których odstępy między podaniami byłyby wydłużone, odpowiadały odsetkowi pacjentów z badania CLUSTER, u których wydłużenie odstępu nie spowodowało nawrotu choroby. Szczegółowe obliczenia odsetków takich pacjentów przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 17, Tabela 18).

Tabela 17.
Przeptyw pacjentów i skuteczne wydłużenie odstępu między podaniami KAN w badaniu CLUSTER

Parametr	FMF	TRAPS	HIDS/MKD
Liczba pacjentów stosujących KAN w badaniu	31	22	37
Liczba pacjentów wymagających eskalacji dawki (300 mg lub 4 mg/kg Q4W)	10	11	19
Liczba pacjentów poddanych ponownej randomizacji	19 (61%) ^a	9 (41%) ^a	13 (35%) ^a
Liczba pacjentów zrandomizowanych do KAN 150 mg lub 2 mg/kg Q8W	9	4	6
Liczba pacjentów stosujących KAN Q8W, u których nie wystąpił nawrót	7 (78%) ^b	3 (75%) ^b	3 (50%) ^b

a) procent względem liczby pacjentów w badaniu; b) procent względem liczby pacjentów zrandomizowanych do KAN 150 mg Q8W

Tabela 18.
Dawkowanie KAN – FMF, TRAPS, HIDS/MKD – pacjenci z wydłużonymi odstępami między podaniami – dane z CLUSTER

Schemat dawkowania	FMF	TRAPS	HIDS/MKD
150 mg lub 2 mg/kg Q4W (zgodne z ChPL)	20%	19%	31%
300 mg lub 4 mg/kg Q4W (eskalacja wg ChPL)	32%	50%	51%
150 mg lub 2 mg/kg Q8W (wydłużenie odstępu)	48% ^a	31% ^b	18% ^c

a) 61% * 78% (por. Tabela 17); b) 41% * 75% (por. Tabela 17); c) 35% * 50% (por. Tabela 17)

W niniejszej analizie wariant uwzględniający wydłużone odstępy w dawkowaniu rozważono w odniesieniu do podstawowego scenariusza dawkowania z badań klinicznych (por. Tabela 14, Tabela 15). W wariantcie tym uwzględniono zatem odsetki pacjentów wymagających eskalacji dawki zgodnie z wariantem podstawowym, natomiast pacjentów stosujących dawkę podstawową podzielono na grupy stosujące podania co 4 tygodnie lub co 8 tygodni, zachowując proporcję między tymi grupami oszacowaną na podstawie badania CLUSTER. W poniższej tabeli zestawiono odsetki pacjentów stosujących poszczególne schematy dawkowania w wariantcie uwzględniającym wydłużone odstępy (Tabela 19).

Tabela 19.
Dawkowanie KAN – FMF, TRAPS, HIDS/MKD – pacjenci z wydłużonymi odstępami między podaniami – dane przyjęte w analizie

Wariant	Bazowa	Eskalacja	Wydłużenie odstępu
	150 mg lub 2 mg/kg Q4W	300 mg lub 4 mg/kg Q4W	150 mg lub 2 mg/kg Q8W
FMF: 7,5-40 kg			
Wariant podstawowy	98%	2%	0%
Wariant z wydłużonymi odstępami	29%	2%	69%

Wariant	Bazowa	Eskalacja	Wydłużenie odstępu
	150 mg lub 2 mg/kg Q4W	300 mg lub 4 mg/kg Q4W	150 mg lub 2 mg/kg Q8W
TRAPS: 7,5-40 kg			
Wariant podstawowy	90%	10%	0%
Wariant z wydłużonymi odstępami	35%	10%	55%
HIDS/MKD: 7,5-40 kg			
Wariant podstawowy	49%	51%	0%
Wariant z wydłużonymi odstępami	31%	51%	18%
FMF: >40 kg			
Wariant podstawowy	93%	7%	0%
Wariant z wydłużonymi odstępami	28%	7%	66%
TRAPS: >40 kg			
Wariant podstawowy	90%	10%	0%
Wariant z wydłużonymi odstępami	35%	10%	55%
HIDS/MKD: >40 kg			
Wariant podstawowy	49%	51%	0%
Wariant z wydłużonymi odstępami	31%	51%	18%

3.4.1.2. Wyniki ankiet

Wyniki ankiet przeprowadzonych wśród ekspertów klinicznych w odniesieniu do przewidywanego dawkowania stosowanego u pacjentów leczonych KAN w programie lekowym zestawiono w poniższych tabelach (Tabela 20, Tabela 21)

[Redacted content]

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

[Redacted content]

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

3.4.1.3. Podsumowanie

W analizie podstawowej uwzględniono dawkowanie z badań klinicznych określone jako scenariusz podstawowy w rozdz. 3.4.1.1, tj. scenariusz opierający się maksymalnym zakresie na wynikach badań RWD. Takie podejście w największym stopniu odzwierciedla rzeczywistą praktykę kliniczną. W ramach analizy wrażliwości testowano następujące podejście:

- alternatywne dane z badań klinicznych określone jako wariant alternatywny w rozdz. 3.4.1.1 (dane z badań RCT dla FMF, TRAPS i HIDS/MKD oraz z badań nRCT dla CAPS) – scenariusz 1a,
- dane z ankiet przeprowadzonych wśród ekspertów – scenariusz 1b,
- scenariusz podstawowy zmodyfikowany o możliwość wydłużenia odstępów między podaniami u części pacjentów z FMF, TRAPS i HIDS/MKD na podstawie wyników badania CLUSTER – scenariusz 1c.

W poniższych tabelach zestawiono scenariusze dawkowania KAN uwzględnione w analizie (Tabela 22, Tabela 23, Tabela 24).

Tabela 22.
Dawkowanie KAN – CAPS – podsumowanie danych przyjętych w analizie

Scenariusz	Dawka początkowa	Dawka początkowa x 2	Dawka początkowa x 4
CAPS: 7,5-15 kg			
	4 mg/kg Q8W	8 mg/kg Q8W	
Analiza podstawowa	82%	18%	
Scenariusz 1a	74%	26%	
[REDAKOWANE]	■	■	
Scenariusz 1c	82%	18%	
CAPS: 15-40 kg			
	2 mg/kg Q8W	4 mg/kg Q8W	8 mg/kg Q8W
Analiza podstawowa	43%	39%	18%
Scenariusz 1a	35%	38%	26%
[REDAKOWANE]	■	■	■
Scenariusz 1c	43%	39%	18%
CAPS: >40 kg			
	150 mg Q8W	300 mg Q8W	600 mg Q8W
Analiza podstawowa	78%	20%	2%
Scenariusz 1a	73%	18%	9%
[REDAKOWANE]	■	■	■
Scenariusz 1c	78%	20%	2%

Tabela 23.
Dawkowanie KAN – FMF, TRAPS, HIDS/MKD – pacjenci z masą ciała poniżej 40 kg – podsumowanie danych przyjętych w analizie

Scenariusz	Bazowa	Eskalacja	Wydłużenie odstępu	
	2 mg/kg Q4W	4 mg/kg Q4W	2 mg/kg Q6W	2 mg/kg Q8W
FMF: 7,5-40 kg				
Analiza podstawowa	98%	2%	0%	0%
Scenariusz 1a	68%	32%	0%	0%
██████████	██	██	██	██
Scenariusz 1c	29%	2%	0%	69%
TRAPS: 7,5-40 kg				
Analiza podstawowa	90%	10%	0%	0%
Scenariusz 1a	50%	50%	0%	0%
██████████	██	██	██	██
Scenariusz 1c	35%	10%	0%	55%
HIDS/MKD: 7,5-40 kg				
Analiza podstawowa	49%	51%	0%	0%
Scenariusz 1a	49%	51%	0%	0%
██████████	██	██	██	██
Scenariusz 1c	31%	51%	0%	18%

Tabela 24.
Dawkowanie KAN – FMF, TRAPS, HIDS/MKD – pacjenci z masą ciała powyżej 40 kg – podsumowanie danych przyjętych w analizie

Scenariusz	Bazowa	Eskalacja	Wydłużenie odstępu	
	150 mg Q4W	300 mg Q4W	150 mg Q6W	150 mg Q8W
FMF: >40 kg				
Analiza podstawowa	93%	7%	0%	0%
Scenariusz 1a	68%	32%	0%	0%
██████████	██	██	██	██
Scenariusz 1c	28%	7%	0%	66%
TRAPS: >40 kg				
Analiza podstawowa	90%	10%	0%	0%
Scenariusz 1a	50%	50%	0%	0%
██████████	██	██	██	██
Scenariusz 1c	35%	10%	0%	55%
HIDS/MKD: >40 kg				
Analiza podstawowa	49%	51%	0%	0%
Scenariusz 1a	49%	51%	0%	0%
██████████	██	██	██	██

Scenariusz	Bazowa	Eskalacja	Wydłużenie odstępu	
	150 mg Q4W	300 mg Q4W	150 mg Q6W	150 mg Q8W
Scenariusz 1c	31%	51%	0%	18%

3.4.2. Dawkowanie ANA

Zgodnie z zapisami programu lekowego B.86 dawkę ANA należy dostosować indywidualnie dla danego pacjenta zgodnie z ChPL. W poniższej tabeli przedstawiono dawkowanie zgodne z ChPL dla ANA [2] (Tabela 25).

Tabela 25.
Dawkowanie ANA – ChPL

Wskazanie	Dawkowanie
CAPS	Zalecana dawka początkowa wynosi 1-2 mg/kg masy ciała na dobę.
	W przypadku CAPS o łagodnym nasileniu pacjenci są zwykle dobrze kontrolowani dzięki utrzymaniu zalecanej dawki początkowej (1 do 2 mg/kg masy ciała na dobę).
	Dawka podtrzymująca w przypadku CAPS o ciężkim przebiegu wynosi zazwyczaj 3-4 mg/kg masy ciała na dobę, można ją zwiększyć do maksymalnie 8 mg/kg masy ciała na dobę.
FMF	Zalecana dawka u pacjentów o masie ciała 50 kg lub większej to 100 mg na dobę.
	U pacjentów o masie ciała poniżej 50 kg należy podawać dawkę odpowiednią do masy ciała w zalecanej dawce wynoszącej 1-2 mg/kg masy ciała na dobę. U dzieci wykazujących niewystarczającą odpowiedź, dawkę można zwiększyć do maksymalnie 4 mg/kg masy ciała na dobę.
TRAPS, HIDS/MKD	Wskazanie pozarejestryjne

W przypadku zespołów TRAPS oraz HIDS/MKD nie określono dawkowania ANA w ChPL ze względu na pozarejestryjny charakter tych wskazań. [REDACTED]

Ze względu na sposób określenia dawkowania ANA w ChPL (jako zakresy dawek, np. 1-2 mg/kg) konieczne było określenie średnich wielkości dawek stosowanych w badaniach klinicznych oraz w rzeczywistej praktyce w Polsce.

3.4.2.1. Dane NFZ

W celu określenia średniej liczby ampułko-strzykawkę zużywanych dziennie przez pacjentów leczonych ANA przeanalizowano:

- dane dotyczące liczby pacjentów leczonych w programie B.86 w kolejnych miesiącach w celu określenia liczby pełnych rocznych terapii ANA w latach 2018-2020,
- dane dotyczące liczby sprzedanych opakowań ANA w latach 2018-2020.

Na podstawie danych ze statystyk NFZ [31] oszacowano liczbę pacjentów leczonych ANA w programie lekowym w kolejnych miesiącach w okresie od września 2017 roku do grudnia 2020 roku (Tabela 26), a więc uwzględniając najbardziej aktualne dostępne dane. Następnie oszacowano liczbę pełnych rocznych terapii jako średnią miesięczną liczbę pacjentów w programie w poszczególnych latach (Tabela 27).

Tabela 26.
Przepływ pacjentów w programie B.86 w latach 2017-2020

Miesiąc	Liczba pacjentów programie (skumulowana)	Liczba pacjentów wykluczonych z programu (skumulowana)	Liczba nowych pacjentów w miesiącu	Liczba pacjentów leczonych w programie
Październik 2017	5	0	5	5
Listopad 2017	10	0	5	10
Grudzień 2017	13	0	3	13
Styczeń 2018	14	0	1	14
Luty 2018	14	1	0	13
Marzec 2018	16	1	2	15
Kwiecień 2018	17	1	1	16
Maj 2018	18	1	1	17
Czerwiec 2018	19	1	1	18
Lipiec 2018	19	1	0	18
Sierpień 2018	21	1	2	20
Wrzesień 2018	21	2	0	19
Październik 2018	22	2	1	20
Listopad 2018	23	2	1	21
Grudzień 2018	24	2	1	22
Styczeń 2019	25	2	1	23
Luty 2019	25	2	0	23
Marzec 2019	26	2	1	24
Kwiecień 2019	28	2	2	26
Maj 2019	29	2	1	27
Czerwiec 2019	30	2	1	28
Lipiec 2019	31	2	1	29
Sierpień 2019	34	2	3	32
Wrzesień 2019	34	2	0	32
Październik 2019	37	2	3	35
Listopad 2019	37	3	0	34
Grudzień 2019	38	3	1	35
Styczeń 2020	41	3	3	38

Miesiąc	Liczba pacjentów programie (skumulowana)	Liczba pacjentów wykluczonych z programu (skumulowana)	Liczba nowych pacjentów w miesiącu	Liczba pacjentów leczonych w programie
Luty 2020	43	3	2	40
Marzec 2020	44	4	1	40
Kwiecień 2020	44	4	0	40
Maj 2020	45	4	1	41
Czerwiec 2020	47	5	2	42
Lipiec 2020	48	5	1	43
Sierpień 2020	49	5	1	44
Wrzesień 2020	50	6	1	44
Październik 2020	52	6	2	46
Listopad 2020	52	6	0	46
Grudzień 2020	53	6	1	47

Tabela 27.
Liczba pełnych rocznych terapii ANA w latach 2018-2020

Parametr	2018	2019	2020
Liczba pełnych rocznych terapii ANA	17,8	29,2	42,6

Ponadto określono liczbę sprzedanych opakowań ANA w okresie od września 2017 roku do grudnia 2020 roku. Należy mieć na uwadze, że w okresie do kwietnia 2017 roku dostępne były opakowania ANA zawierające 28 ampułko-strzykawkę, natomiast od maja 2019 roku finansowane są opakowania zawierające 7 ampułko-strzykawkę. Ze względu na ograniczenia w dostępności danych dla różnych okresów skompilowano w tym celu dane z różnych źródeł:

- dane zaczerpnięte z serwisu IkarPro [32] (dla okresu od września 2017 roku do grudnia 2018 roku, Tabela 28),
- statystyki NFZ dotyczące kwoty refundacji oraz średnią cenę realną ANA (opak. 28 amp.-strz.) na podstawie danych z 2019 roku (dla okresu od stycznia 2019 roku do kwietnia 2019 roku, Tabela 29),
- statystyki NFZ dotyczące kwoty refundacji oraz cenę realną ANA (opak. 7 amp. strz.) przyjętą w niniejszej analizie (dla okresu obowiązywania poprzedniej decyzji refundacyjnej dla ANA, tj. od maja 2019 roku do grudnia 2019 roku, Tabela 30),
- statystyki NFZ dotyczące kwoty refundacji oraz cenę realną ANA (opak. 7 amp.- strz.) przyjętą w niniejszej analizie (dla 2020 roku, Tabela 31).

Tabela 28.
Liczba sprzedanych opakowań ANA – wrzesień 2017–grudzień 2018

Parametr	09-12.2017	2018
Liczba sprzedanych opakowań ANA	37	248

Tabela 29.
Liczba sprzedanych opakowań ANA – styczeń-kwiecień 2019

Parametr	Wartość	Źródło / uzasadnienie
Kwota refundacji ANA – 01-03.2019	197 785 zł	IkarPro
Liczba sprzedanych opakowań ANA – 01-03.2019	54	IkarPro
Cena realna za opakowanie ANA ^a	3 662,68 zł	Oszacowanie na podstawie powyższych wartości (kwota refundacji / liczba opakowań)
Kwota refundacji ANA – 01-04.2019	362 605 zł	Statystyki NFZ
Liczba sprzedanych opakowań ANA – 01-04.2019	99	Oszacowanie na podstawie powyższych wartości (kwota refundacji / cena realna)

a) opakowanie 28 amp.-strz.

Tabela 30.
Liczba sprzedanych opakowań ANA – maj-grudzień 2019

Parametr	Wartość	Źródło / uzasadnienie
Kwota refundacji ANA – 05-12.2019	998 924 zł	Statystyki NFZ
Cena realna za opakowanie ANA ^a	902,43 zł	Rozdz. 3.5.1.2
Liczba sprzedanych opakowań ANA – 05-12.2019	1 107	Oszacowanie na podstawie powyższych wartości (kwota refundacji / cena realna)

a) opakowanie 7 amp.-strz.

Tabela 31.
Liczba sprzedanych opakowań ANA – 2020

Parametr	Wartość	Źródło / uzasadnienie
Kwota refundacji ANA – 2020	2 099 944 zł	Statystyki NFZ
Cena realna za opakowanie ANA ^a	902,43 zł	Rozdz. 3.5.1.2
Liczba sprzedanych opakowań ANA – 2020	2 327	Oszacowanie na podstawie powyższych wartości (kwota refundacji / cena realna)

a) opakowanie 7 amp.-strz.

W poniższej tabeli podsumowano liczby pełnych rocznych terapii oraz sprzedanych opakowań w kolejnych latach oraz oszacowano średnią liczbę ampułko-strzykawk ANA zużywaną w ramach pełnej rocznej terapii (Tabela 32). Liczba ta wyniosła 379, co oznacza że pacjenci średnio zużywali 1,04 ampułko-strzykawk dziennie.

Tabela 32.
Oszacowanie dziennego zużycia ampułko-strzykawk ANA

Parametr	2018	2019	2020	Średnia
Liczba pełnych rocznych terapii ANA	17,8	29,2	42,6	-

Parametr	2018	2019	2020	Średnia
Liczba sprzedanych opakowań (28 amp.-strz)	248	99	0	-
Liczba sprzedanych opakowań (7 amp.-strz)	0	1 107	2 327	-
Liczba sprzedanych ampułko-strzykawek	6 944	10 521	16 289	-
Liczba ampułko-strzykawek na roczną terapię	391	361	383	379

3.4.2.2. Wyniki ankiet

Wyniki ankiet przeprowadzonych wśród ekspertów klinicznych w odniesieniu do dawkowania stosowanego u pacjentów leczonych ANA w programie lekowym zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 33).

[Redacted Table]

3.4.2.3. Dane z badań klinicznych

Na potrzeby określenia średniego dawkowania ANA przeanalizowano dane raportowane w badaniach włączonych do analizy klinicznej [15]. W analizie klinicznej uwzględniono 32 badania dla ANA, w tym 1 badanie RCT, 2 badania nRCT i 29 badań RWD. W poniższych tabelach (Tabela 34, Tabela 35) zestawiono badania, w których podano informację o średniej dawce ANA stosowanej przez pacjentów lub zestawiono dane dotyczące poszczególnych pacjentów (wówczas w tabeli przedstawiono obliczoną średnią dawkę dla takich pacjentów). Dane przeanalizowano w podziale na poszczególne ZGN oraz w podziale na dzieci i dorosłych.

Tabela 34.
Dawkowanie ANA u dzieci – dane z badań klinicznych

Badanie	Wskazanie	Wiek	Liczba pacjentów ^a	Średnia dawka [mg/kg]
Badania nRCT				
Goldbach-Mansky 2006 [33]	CAPS	11 ^b (SD=4,4)	11 (w tym 3 pacjentów 18+)	3,1 (mediana)
Badania RWD				
Neven 2010 [34]	CAPS	0,25-19,8 14,75 ^c (6-19,8)	10	3,2
Mehr 2016 [35]	CAPS	12 ^c (4,9-29,7)	8	2,44
Lepore 2010 [36]	CAPS	12,1 ^b (2-43)	9	1,59
Sag 2020 [37]	FMF	11,47 ^b (SD=5,41)	34	1,93
Eroglu 2015 [38]	FMF	13,2 ^c (2-24)	11	2
Galeotti 2012 [39]	HIDS/MKD	3-30	9	2,5

a) liczba pacjentów w wieku poniżej 18 lat, dla których dostępne były dane dotyczące dawkowania

b) średni wiek

c) mediana wieku

Tabela 35.
Dawkowanie ANA u dorosłych – dane z badań klinicznych

Badanie	Wskazanie	Wiek	Liczba pacjentów ^a	Średnia dawka [mg]
Badania nRCT				
Ross 2008 [40]	CAPS	29-77	5	100
Badania RWD				
Akar 2016 [27]	FMF	36,2 ^b (18-68)	151	96,4%: 100
Cetin 2014 [41]	FMF	23 ^c (14-50)	20	100
Kohler 2018 [42]	FMF	>18	29	100
Kucuksahin 2017 [43]	FMF	20-49	24	100
Sahin 2020 [44]	FMF	32 ^c (17-60)	41	100
Ugurlu 2020a [28]	FMF	43,6 ^b (SD=12,17)	36	105,6
Ugurlu 2020b [45]	FMF	34,43 ^c (SD=9,68)	106	100
Sargin 2019 [46]	FMF	41,3 ^b (SD=10,7)	14	100
Pecher 2017 [47]	FMF	31 ^c (19-49)	13	100
Deshayes 2018 [48]	HIDS/MKD	18-44	10	100

a) liczba pacjentów w wieku powyżej 18 lat, dla których dostępne były dane dotyczące dawkowania

b) średni wiek

c) mediana wieku

W przypadku dzieci dawkowanie raportowano w badaniach w miligramach na kilogram masy ciała. Zidentyfikowano 3 badania RWD dla CAPS, 2 badania RWD dla FMF i 1 badanie RWD dla HIDS/MKD, w których podano informacje pozwalające na obliczenie średniej dawki. W badaniu nRCT (Goldbach-Mansky 2006) raportowano jedynie medianę dawki i nie określono jej oddzielnie w odniesieniu do dzieci i dorosłych, zatem badanie to pominięto w dalszych rozważaniach. Ostatecznie

średnie dawki ANA u dzieci dla poszczególnych zespołów określono jako średnie ważone z odnalezionych badań RWD (Tabela 36). Nie odnaleziono danych pozwalających na określenie średniej dawki stosowanej w zespole TRAPS.

W przypadku pacjentów dorosłych dawkowanie raportowano w miligramach. Większość odnalezionych badań dotyczyła zespołu FMF. Dane z badań wskazują, że poza pojedynczymi przypadkami u pacjentów dorosłych stosowana dawka wynosi 100 mg. Podobnie jak w przypadku dzieci nie zidentyfikowano danych dotyczących dawkowania ANA w zespole TRAPS u dorosłych.

Tabela 36.
Dawkowanie ANA – dane z badań klinicznych przyjęte w analizie

Grupa	Średnia dzienna dawka			
	CAPS	FMF	TRAPS	HIDS/MKD
Dzieci	2,44 mg/kg	1,95 mg/kg	bd	2,5 mg/kg
Dorośli	100 mg	100 mg	bd	100 mg

3.4.2.4. Podsumowanie

W analizie podstawowej uwzględniono dawkowanie określone na podstawie danych NFZ uwzględniające finansowanie przez NFZ pełnych wydanych opakowań (ampulek) ANA. Takie podejście odpowiada rzeczywistej praktyce klinicznej i odzwierciedlać będzie rzeczywiste koszty ponoszone przez płatnika. W ramach analizy wrażliwości testowano następujące założenia:

- dane z ankiet przeprowadzonych wśród ekspertów – scenariusz 2a,
- dane z badań klinicznych – scenariusz 2b.

Ze względu na brak danych w badaniach klinicznych dotyczących dawkowania ANA w zespole TRAPS w przypadku dorosłych przyjęto dawkowanie jak dla innych zespołów, tj. 100 mg dziennie, natomiast w przypadku dzieci przyjęto dawkowania proporcjonalne do zespołu FMF uwzględniając proporcję dawek między tymi zespołami na podstawie danych z ankiety (uwzględnionych w scenariuszu 2a)

W poniższej tabeli zestawiono warianty dawkowania ANA uwzględnione w analizie (Tabela 37).

Tabela 37.
Dawkowanie ANA – podsumowanie danych przyjętych w analizie

Wskazanie	Średnia dzienna dawka		
	Scenariusz podstawowy	Scenariusz 2a	Scenariusz 2b
Dzieci			
CAPS	1,04 ampułek	████████	2,44 mg/kg
FMF	1,04 ampułek	████████	1,95 mg/kg
TRAPS	1,04 ampułek	████████	1,74 mg/kg

Wskazanie	Średnia dzienna dawka		
	Scenariusz podstawowy	Scenariusz 2a	Scenariusz 2b
HIDS/MKD	1,04 ampułek	████████	2,50 mg/kg
Dorośli			
CAPS	1,04 ampułek	████████	100 mg
FMF	1,04 ampułek	████████	100 mg
TRAPS	1,04 ampułek	████████	100 mg
HIDS/MKD	1,04 ampułek	████████	100 mg

3.4.3. Wastage

Biorąc pod uwagę, że opakowanie KAN zawiera 150 mg substancji w 1 fiolece, która musi zostać zużyta natychmiast po otwarciu w przypadku niewykorzystania części leku podlega ona utylizacji. Taka sytuacja może wystąpić w przypadku pacjentów poniżej 40 kg, u których dawkowanie jest zależne od masy ciała. Podobna sytuacja zachodzi w przypadku dzieci stosujących ANA, gdzie 1 ampułka zawiera 100 mg leku, a dawkowanie zależne jest od masy ciała.

Zgodnie z zarządzeniem Prezesa NFZ Nr 162/2020/DGL (tekst ujednoczony) [9] „rozliczeniu podlegają podane lub wydane świadczeniobiorcy leki w ilościach stanowiących wielokrotność bądź ułamek poszczególnych pozycji w katalogu leków” oraz „świadczonodawca ma prawo rozliczyć tylko taką ilość leku, która została podana lub wydana świadczeniobiorcom, niewykorzystana część leku nie podlega rozliczeniu”. Oznacza to, że w przypadku wydawania leku pacjentowi do samodzielnego stosowania w warunkach domowych NFZ finansuje pełne wydane opakowania, natomiast w przypadku, gdy podanie następuje w warunkach ambulatoryjnych lub w hospitalizacji finansowaniu podlega jedynie wykorzystana część leku.

W konsekwencji w przypadku ANA, biorąc pod uwagę konieczność codziennego podania leku, jest on wydawany pacjentom, którzy następnie podają go sobie samodzielnie w warunkach domowych. To oznacza, że finansowaniu przez NFZ podlegają pełne ampułki (i pełne opakowania) ANA. W przypadku KAN podanie odbywa się w odstępach 4- lub 8- tygodniowych, zatem logistycznie możliwe jest podawanie leku w warunkach ambulatoryjnych lub szpitalnych. Niemniej jednak, biorąc pod uwagę brak konieczności tak częstych wizyt pacjentów (zgodnie z projektem programu lekowego dla KAN monitorowanie terapii odbywać się będzie co 3-6 miesięcy) oraz fakt, że aktualnie niemal wszyscy pacjenci leczeni są w 2 ośrodkach w Warszawie (zgodnie z danymi ze sprawozdania NFZ za IV kwartał 2020 roku 48 pacjentów rozliczonych zostało w województwie mazowieckim, 1 w województwie małopolskim i 1 w województwie pomorskim [49]) należy się spodziewać, że co najmniej część podań odbywać się będzie w warunkach domowych.



[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]



3.5. Koszty

3.5.1. Koszty leków

3.5.1.1. Koszt KAN

W analizie przyjęto, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji produktu Ilaris® preparat będzie finansowany w ramach istniejącego programu lekowego B.86 o odpowiednio zmienionych zapisach.

Cenę zbytu netto preparatu Ilaris® uzyskano od Wnioskodawcy. Urzędową cenę zbytu oraz cenę hurtową brutto obliczono przy zastosowaniu stawki VAT w wysokości 8% i marży hurtowej w wysokości 5%. Przyjęto, że finansowanie leczenia pacjentów odbywać się będzie w ramach nowej grupy limitowej. Szczegóły zamieszczono w analizie wpływu na budżet [10]. W poniższej tabeli podsumowano dane dotyczące przyjętej ceny KAN (█).

3.5.1.2. Koszt ANA

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2021 r. cena hurtowa brutto ANA wynosi 902,43 zł (Tabela 41) [8].

Tabela 41.
Cena ANA – obwieszczenie MZ

Opakowanie	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Limit finansowania
Kineret® 7 amp.-strz. 100 mg/0,67 ml	795,80 zł	859,46 zł	902,43 zł	902,43 zł

<https://ipczd.ezamawiajacy.pl/pn/ipczd/demand/notice/public/16978/details>

Dodatkowo, w celu uwzględnienia ewentualnych instrumentów dzielenia ryzyka dla ANA poszukiwano przetargów na zakup tej substancji czynnej. Zidentyfikowano 2 przetargi, z których wynika, że cena realna ANA jest zgodna z ceną z obwieszczenia MZ (Tabela 42).

Tabela 42.
Cena ANA – dane z przetargów

Szpital	Termin składania ofert	Wielkość przetargu	Przyjęta oferta (kwota brutto)	Cena za opakowanie
Wojskowy Instytut Medyczny [6]	5.05.2021	21 000 amp.-strz.	2 707 279,20 zł	902,43 zł
Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka” [7]	16.04.2021	1 372 opak.	1 238 129,02 zł	902,43 zł
Średnia ważona cena				902,43 zł

Biorąc pod uwagę zgodność ceny oficjalnej i realnej ANA w analizie uwzględniono cenę za opakowanie równą 902,43 zł (cena hurtowa brutto).

3.5.1.3. Koszt kolchicyny

Zgodnie z ChPL dla KAN i ANA u pacjentów z FMF w razie potrzeby KAN lub ANA należy podawać w skojarzeniu z kolchicyną. W badaniach dla populacji pacjentów z FMF opornym na kolchicynę włączonych do analizy klinicznej nie zaobserwowano różnic w wielkości dawek kolchicyny stosowanych u pacjentów leczonych KAN i ANA (Tabela 43). Ponadto kolchicyna nie jest finansowana przez NFZ, zatem jej koszt jest ponoszony jedynie przez pacjenta (nie dochodzi do współpłacenia za lek).

Tabela 43.
Dawkowanie kolchicyny – dane z badań

Badanie	Rodzaj badania	Interwencja	Dawka kolchicyny
CLUSTER [16]	RCT	KAN	1,5 do 3 mg/dzień
Ben-Zvi 2017 [50]		ANA	≥1,5 do ≤3 mg/dzień
Gul 2015 [22]	nRCT	KAN	1,5 do 2 mg/dzień
Brik 2014 [21]		KAN	≥1 do 2 mg/dzień
Berdeli 2019 [51]		KAN	1,5 do 2 mg/dzień
Yazilintas 2018 [52]	RWD	KAN	2 mg/dzień

W konsekwencji ze względu na zbliżone dawkowanie kolchicyny w badaniach dla KAN i ANA oraz brak refundacji leku, odstąpiono od uwzględnienia jej kosztów w niniejszej analizie.

3.5.2. Koszty podania

Koszty podania KAN i ANA określono na podstawie Zarządzenia Nr 162/2020/DGL (tekst ujednolicony) [9], w oparciu o obowiązujące wyceny procedur przedstawione w tabeli poniżej (Tabela 44).

Tabela 44.
Koszty podania – świadczenia

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu ^a	Koszt świadczenia
5.08.07.0000004	Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16	1 zł	108,16 zł

Ze względu na konieczność codziennego podania ANA pacjenci stosują lek samodzielnie w warunkach domowych. W konsekwencji założono, że koszty podania ANA wynoszą 0 zł, a recepty na lek wydawane są w ramach wizyt monitorujących odbywających się zgodnie z zapisami programu lekowego co 3-6 miesięcy.

W przypadku KAN przyjęto, że lek ten podawany będzie zarówno w warunkach domowych jak i ambulatoryjnych, zgodnie z założeniami opisanymi w rozdz. 3.4.3.

W poniższej tabeli zestawiono koszty podania przyjęte w analizie (Tabela 45).

Tabela 45.
Koszty podania przyjęte w analizie

Substancja	Grupa	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości (scenariusz 3a)	Analiza wrażliwości (scenariusz 3b)
ANA	Dorośli i dzieci	0 zł	0 zł	0 zł
KAN	Dorośli	32,45 zł	0 zł	108,16 zł
	Dzieci	54,08 zł	0 zł	108,16 zł

3.5.3. Koszt kwalifikacji i monitorowania terapii

Koszt kwalifikacji do programu lekowego B.86 określono na podstawie Zarządzenia Nr 162/2020/DGL (tekst ujednolicony) [9], w oparciu o obowiązującą wycenę świadczenia *Kwalifikacja do leczenia w programie lekowym oraz weryfikacja jego skuteczności*. Uwzględniony w analizie koszt kwalifikacji do leczenia w ramach programu lekowego przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 46).

Tabela 46.
Koszt kwalifikacji do leczenia w programie lekowym B.86

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu ^a	Koszt świadczenia
5.08.08.0000023	Kwalifikacja do leczenia w programie lekowym oraz weryfikacja jego skuteczności	338,00	1 zł	338,00 zł

Koszt monitorowania terapii ANA w ramach programu lekowego B.86 określono na podstawie Zarządzenia Nr 162/2020/DGL (tekst ujednolicony), w oparciu o obowiązującą wycenę procedury *Diagnostyka w programie leczenia wrodzonych zespołów autozapalnych*. Zgodnie z projektem

programu lekowego dla KAN monitorowanie terapii tym lekiem nie będzie różnić się od monitorowania terapii ANA. W konsekwencji przyjęto, że koszty monitorowania KAN będą zgodne z aktualnym kosztem monitorowania ANA. Uwzględniony w analizie koszt monitorowania leczenia przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 47).

Tabela 47.
Koszt monitorowania KAN i ANA

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu ^a	Koszt świadczenia
5.08.08.0000095	Diagnostyka w programie leczenia wrodzonych zespołów autozapalnych	1 375,80	1 zł	1 375,80 zł

4. Wyniki

4.1. Wyniki zdrowotne

W poniższych tabelach zestawiono wyniki zdrowotne w zakresie odpowiedzi na leczenie na podstawie badań RWD, w których uwzględniono KAN i ANA.

Tabela 48.
Odpowiedź na leczenie w badaniach RWD oceniających KAN i ANA (populacja CAPS)

Badanie	Zespół	Wiek w latach; średnia [zakres]	KAN			ANA		
			Dawka	OI [mies.]	n/N (%)	Dawka	OI [mies.]	n/N (%)
Ogólna odpowiedź na leczenie								
Vitale 2016 [53]	CAPS	33,9 (21,4)	150 mg q8w (39%) 150 mg q4w (18%) 150 mg q6w (10%) 4–5 mg/kg q4w (11%) ^a	bd	19/22 (86)	30–200 mg/dzień 2–4 mg/kg/dzień ^a	bd	18/18 (100)
Rossi-Semerano 2015 [54]	CAPS	25,9 ^b [4–66]	150 mg q8w 2–7 mg/kg q8w	bd	bd	100 mg/dzień 1–6 mg/kg/dzień	35 ^b	21/21 (100)
Caorsi 2013 [55]	CAPS	14,6 [8,7-38]	60–300 mg/kg q4w-q10w	12	12/13 (92)	20–100 mg/dzień	42 ^b	12/12 (100)
	CINCA				6/7 (86)			7/7 (100)
	CINCA/MWS				2/2 (100)			2/2 (100)
	MWS				4/4 (100)			3/3 (100)
Częściowa odpowiedź na leczenie								
Vitale 2016 [53]	CAPS	33,9 (21,4)	150 mg q8w (39%) 150 mg q4w (18%) 150 mg q6w (10%) 4–5 mg/kg q4w (11%) ^a	bd	3/22 (14)	30–200 mg/dzień 2–4 mg/kg/dzień ^a	bd	5/18 (28)
Rossi-Semerano 2015 [54]	CAPS	25,9 ^b [4–66]	150 mg q8w 2–7 mg/kg q8w	bd	bd	100 mg/dzień 1–6 mg/kg/dzień	35 ^b	6/21 (29)
Caorsi 2013 [55]	CAPS	14,6 [8,7-38]	60–300 mg/kg q4w-q10w	12	4/13 (31)	20–100 mg/dzień	42 ^b	6/12 (50)
	CINCA				3/7 (43)			5/7 (71)
	CINCA/MWS				1/2 (50)			1/2 (50)
	MWS				0/4 (0)			0/3 (0)
Dobra/całkowita odpowiedź na leczenie								
Kuemmerle-Deschner 2013 [56]	MWS	33,5 3–72	2 mg/kg q8w 150 mg q8w	50 ^b [23-110]	13/14 (93)	1–2 mg/kg/dzień 100 mg /dzień	52 ^b [23–115]	9/12 (75)

Badanie	Zespół	Wiek w latach; średnia [zakres]	KAN			ANA		
			Dawka	OI [mies.]	n/N (%)	Dawka	OI [mies.]	n/N (%)
Vitale 2016 [53]	CAPS	33,9 (21,4)	150 mg q8w (39%) 150 mg q4w (18%) 150 mg q6w (10%) 4–5 mg/kg q4w (11%) ^a	bd	16/22 (73)	30–200 mg/dzień 2–4 mg/kg/dzień ^a	bd	13/18 (72)
Rossi-Semerano 2015 [54]	CAPS	25,9 ^b [4–66]	150 mg q8w 2–7 mg/kg q8w	bd	bd	100 mg/dzień 1–6 mg/kg/dzień	35	15/21 (71)
Caorsi 2013 [55]	CAPS	14,6 [8,7–38]	60–300 mg/kg q4w-q10w	12	8/13 (62)	20–100 mg/dzień	42 ^b	6/12 (50)
	CINCA				3/7 (43)			2/7 (29)
	CINCA/MWS				1/2 (50)			1/2 (50)
	MWS				4/4 (100)			3/3 (100)
Brak odpowiedzi na leczenie								
Vitale 2016 [53]	CAPS	33,9 (21,4)	150 mg q8w (39%) 150 mg q4w (18%) 150 mg q6w (10%) 4–5 mg/kg q4w (11%) ^a	bd	3/22 (14)	30–200 mg/dzień 2–4 mg/kg/dzień ^a	bd	0/18 (0)
Rossi-Semerano 2015 [54]	CAPS	25,9 ^b [4–66]	150 mg q8w 2–7 mg/kg q8w	bd	bd	100 mg/dzień 1–6 mg/kg/dzień	35 ^b	0/21 (0)
Caorsi 2013 [55]	CAPS (CINCA, MWS)	14,6 [8,7–38]	60–300 mg/kg q4w-q10w	12	1/13 (8)	20–100 mg/dzień	42 ^b	0/12 (0)

a) Dawkowanie KAN i ANA dotyczy wszystkich pacjentów uwzględnionych w badaniu, w tym również z innymi niż analizowana jednostka chorobowa, nie przedstawiono danych dla poszczególnych zespołów chorobowych; b) Mediana [zakres]

Tabela 49.
Odpowiedź na leczenie w badaniach RWD oceniających KAN i ANA (populacja TRAPS)

Badanie	Wiek w latach; średnia [zakres] (SD)	KAN			ANA		
		Dawka	OI [mies.]	n/N (%)	Dawka	OI [mies.]	n/N (%)
Ogólna odpowiedź na leczenie							
Vitale 2016 [53]	39,2 (17,3)	150 mg q8w (39%) 150 mg q4w (18%) 150 mg q6w (10%) 4–5 mg/kg q4w (11%) ^a	bd	14/14 (100)	30–200 mg/dzień 2–4 mg/kg/dzień ^a	bd	20/21 (95)
Rossi-Semerano 2015 [54]	47,8 ^b [13–52]	150 mg q8w 2–7 mg/kg q8w → q4w (1 pt.)	6	1/1 (100)	100 mg/dzień 1–6 mg/kg/dzień	7 ^b	3/3 (100)
Vitale 2021 [57]	KAN: 37,1 (18,2); ANA: 45,3 (17,1)	<40 kg: 2–4 mg/kg q4w; ≥40 kg: 150–300 mg q4w ^c	27,5 ^e	16/16 (100)	<16 r.ż. w początkowej dawce: 2–4 mg/kg/dzień; ≥16 r.ż.: 100 mg/dzień ^d	27,5 ^e	21/26 (81)
Częściowa odpowiedź na leczenie							
Vitale 2016 [53]	39,2 (17,3)	150 mg q8w (39%) 150 mg q4w (18%) 150 mg q6w (10%) 4–5 mg/kg q4w (11%) ^a	bd	3/14 (21)	30–200 mg/dzień 2–4 mg/kg/dzień ^a	bd	5/21 (24)

Badanie	Wiek w latach; średnia [zakres] (SD)	KAN			ANA		
		Dawka	OI [mies.]	n/N (%)	Dawka	OI [mies.]	n/N (%)
Rossi-Semerano 2015 [54]	47,8 ^b [13–52]	150 mg q8w 2–7 mg/kg q8w → q4w (1 pt.)	6	0/1 (0)	100 mg/dzień 1–6 mg/kg/dzień	7 ^b	2/3 (67)
Vitale 2021 [57]	KAN: 37,1 (18,2); ANA: 45,3 (17,1)	<40 kg: 2–4 mg/kg q4w; ≥40 kg: 150–300 mg q4w ^c	27,5 ^e	1/16 (6)	<16 r.ż. w początkowej dawce: 2–4 mg/kg/dzień; ≥16 r.ż.: 100 mg/dzień ^d	27,5 ^e	4/26 (15)
Dobra/całkowita odpowiedź na leczenie							
Vitale 2016 [53]	39,2 (17,3)	150 mg q8w (39%) 150 mg q4w (18%) 150 mg q6w (10%) 4–5 mg/kg q4w (11%) ^a	bd	11/14 (79)	30–200 mg/dzień 2–4 mg/kg/dzień ^a	bd	15/21 (71)
Rossi-Semerano 2015 [54]	47,8 ^b [13–52]	150 mg q8w 2–7 mg/kg q8w → q4w (1 pt.)	6	1/1 (100)	100 mg/dzień 1–6 mg/kg/dzień	7 ^b	1/3 (33)
Vitale 2021 [57]	KAN: 37,1 (18,2); ANA: 45,3 (17,1)	<40 kg: 2–4 mg/kg q4w; ≥40 kg: 150–300 mg q4w ^c	27,5 ^e	15/16 (94)	<16 r.ż. w początkowej dawce: 2–4 mg/kg/dzień; ≥16 r.ż.: 100 mg/dzień ^d	27,5 ^e	17/26 (65)
Brak odpowiedzi na leczenie							
Vitale 2016 [53]	39,2 (17,3)	150 mg q8w (39%) 150 mg q4w (18%) 150 mg q6w (10%) 4–5 mg/kg q4w (11%) ^a	bd	0/14 (0)	30–200 mg/dzień 2–4 mg/kg/dzień ^a	bd	1/21 (5)
Rossi-Semerano 2015 [54]	47,8 ^b [13–52]	150 mg q8w 2–7 mg/kg q8w → q4w (1 pt.)	6	0/1 (0)	100 mg/dzień 1–6 mg/kg/dzień	7 ^b	0/3 (0)
Vitale 2021 [57]	KAN: 37,1 (18,2); ANA: 45,3 (17,1)	<40 kg: 2–4 mg/kg q4w; ≥40 kg: 150–300 mg q4w ^c	27,5 ^e	0/16 (0)	<16 r.ż. w początkowej dawce: 2–4 mg/kg/dzień; ≥16 r.ż.: 100 mg/dzień ^d	27,5 ^e	5/26 (19)

a) Dawkowanie KAN i ANA dotyczy wszystkich pacjentów uwzględnionych w badaniu, w tym również z innymi niż analizowana jednostkami chorobowymi, nie przedstawiono danych dla poszczególnych zespołów chorobowych; b) Mediana; c) Na początku okresu obserwacji KAN w dawkowaniu zgodnym z ChPL zaordynowano 94% pacjentów, na koniec okresu obserwacji 69% pacjentów przyjmowało KAN w dawce zgodnej z ChPL, 25% w dawce niższej, a 6% w wyższej dawce.; d) Na początku okresu obserwacji ANA, w dawkowaniu zgodnym z rekomendowanym dla pacjentów z RZS, zaordynowano 92% pacjentów (4% w dawce wyższej oraz 4% w dawce niższej niż rekomendowana), pod koniec okresu obserwacji proporcje te uległy zmianie: 77% pacjentów otrzymywało ANA w dawce zgodnej z przyjętą dla RZS, 19% w dawce niższej, a 4% w dawce zwiększonej; e) Mediana czasu leczenia wszystkich pacjentów (niezależnie od rodzaju przyjmowanego leku)

Tabela 50.
Odpowiedź na leczenie w badaniach RWD oceniających KAN i ANA (populacja HIDS/MKD)

Badanie	Wiek w latach; średnia [zakres]	KAN			ANA		
		Dawka	OI [mies.]	n/N (%)	Dawka	OI [mies.]	n/N (%)
Ogólna odpowiedź na leczenie							
Deshayes 2018 [48]	>16	150 mg q8w (4 pt.); 150 mg q6w / 300 mg q4w (1 pt.); 150 mg q8w / q4w / q3w (1 pt.); 150 mg q4w / q6w / q8w / q10w / doraźnie (1 pt.)	18 [4–60]	7/7 (100)	100 mg/dzień (7 pt.); 100 mg/dzień → 2x/tydz. (1 pt.); 100 mg/dzień → co 2. dzień (2 pt.)	16 [3-47]	8/10 (80)
Galeotti 2012 [39]	12,7 [3–30]	2–4 mg/kg q8w (5 pt.) 7 mg/kg q4-8w (1 pt.)	14 ^c [10–21]	6/6 (100)	1–5 mg/kg/dzień 2–3 mg/kg/3x/tydz. (2 pt.)	11 [2–72]	8/9 (89)
Rossi-Semerano 2015 [54]	9,5 [1–36]	150 mg q8w 2–7 mg/kg q8w → q4w (1 pt.)	26	6/6 (100)	100 mg/dzień 1–6 mg/kg/dzień	9	10/10 (100)
Częściowa odpowiedź na leczenie							
Deshayes 2018 [48]	>16	150 mg q8w (4 pt.); 150 mg q6w / 300 mg q4w (1 pt.); 150 mg q8w / q4w / q3w (1 pt.); 150 mg q4w / q6w / q8w / q10w / doraźnie (1 pt.)	18 [4–60]	4/7 (57) ^a	100 mg/dzień (7 pt.); 100 mg/dzień → 2x/tydz. (1 pt.); 100 mg/dzień → co 2. dzień (2 pt.)	16 [3-47]	5/10 (50)
Galeotti 2012 [39]	12,7 [3–30]	2–4 mg/kg q8w (5 pt.) 7 mg/kg q4-8w (1 pt.)	14 ^c [10–21]	3/6 (50)	1–5 mg/kg/dzień 2–3 mg/kg/3x/tydz. (2 pt.)	11 ^c [2–72]	7/9 (78)
Rossi-Semerano 2015 [54]	9,5 [1–36]	150 mg q8w 2–7 mg/kg q8w → q4w (1 pt.)	26	3/6 (50)	100 mg/dzień 1–6 mg/kg/dzień	9 ^c	7/10 (70)
Dobra/całkowita odpowiedź na leczenie							
Deshayes 2018 [48]	>16	150 mg q8w (4 pt.); 150 mg q6w / 300 mg q4w (1 pt.); 150 mg q8w / q4w / q3w (1 pt.); 150 mg q4w / q6w / q8w / q10w / doraźnie (1 pt.)	18 [4–60]	3/7 (43) ^b	100 mg/dzień (7 pt.); 100 mg/dzień → 2x/tydz. (1 pt.); 100 mg/dzień → co 2. dzień (2 pt.)	16 [3-47]	3/10 (30)
Galeotti 2012 [39]	12,7 [3–30]	2–4 mg/kg q8w (5 pt.) 7 mg/kg q4-8w (1 pt.)	14 ^c [10–21]	3/6 (50)	1–5 mg/kg/dzień 2–3 mg/kg/3x/tydz. (2 pt.)	11 ^c [2–72]	1/9 (11)
Rossi-Semerano 2015 [54]	9,5 [1–36]	150 mg q8w 2–7 mg/kg q8w → q4w (1 pt.)	26	3/6 (50)	100 mg/dzień 1–6 mg/kg/dzień	9 ^c	3/10 (30)
Brak odpowiedzi na leczenie							
Deshayes 2018 [48]	>16	150 mg q8w (4 pt.); 150 mg q6w / 300 mg q4w (1 pt.); 150 mg q8w / q4w / q3w (1 pt.); 150 mg q4w / q6w / q8w / q10w / doraźnie (1 pt.)	18 [4–60]	0/7 (0)	100 mg/dzień (7 pt.); 100 mg/dzień → 2x/tydz. (1 pt.); 100 mg/dzień → co 2. dzień (2 pt.)	16 [3-47]	2/10 (20)
Galeotti 2012 [39]	12,7 [3-30]	2–4 mg/kg q8w (5 pt.) 7 mg/kg q4-8w (1 pt.)	14 ^c [10–21]	0/6 (0)	1–5 mg/kg/dzień 2–3 mg/kg/3x/tydz. (2 pt.)	11 ^c [2–72]	1/9 (11)

Badanie	Wiek w latach; średnia [zakres]	KAN			ANA		
		Dawka	OI [mies.]	n/N (%)	Dawka	OI [mies.]	n/N (%)
Rossi-Semerano 2015 [54]	9,5 [1–36]	150 mg q8w 2–7 mg/kg q8w → q4w (1 pt.)	26	0/6 (0)	100 mg/dzień 1–6 mg/kg/dzień	9 ^c	0/10 (0)
Utrata skuteczności							
Deshayes 2018 [48]	>16	150 mg q8w (4 pt.); 150 mg q6w / 300 mg q4w (1 pt.); 150 mg q8w / q4w / q3w (1 pt.); 150 mg q4w / q6w / q8w / q10w / doraźnie (1 pt.)	18 [4–60]	1/7 (14)	100 mg/dzień (7 pt.); 100 mg/dzień → 2x/tydz. (1 pt.); 100 mg/dzień → co 2. dzień (2 pt.)	16 [3–47]	2/10 (20)

a) 3 pacjentów leczonych wcześniej ANA, terapia zmieniona na KAN z powodu braku/częściowej skuteczności i reakcji w miejscu podania; b) 1 pacjent leczony wcześniej ANA, terapia zmieniona na KAN z powodu braku skuteczności i występowania poważnych reakcji w miejscu podania; c) Mediana [zakres]

Tabela 51.
Odpowiedź na leczenie w badaniach RWD oceniających KAN i ANA (populacja crFMF)

Badanie	Wiek w latach; średnia [zakres]	KAN			ANA		
		Dawka	OI [mies.]	n/N (%)	Dawka	OI [mies.]	n/N (%)
Ogólna odpowiedź na leczenie							
Cetin 2014 [58]	23 ^a [14–50]	150 mg q8w	18 [4–25] ^a	8/8 (100)	100 mg/dzień	14 [4–36] ^a	11/12 (92%)
Eroglu 2015 [38]	13,2 ^a [2–24]	2 mg/kg q8w (2 pt.); 2–3 mg/kg q4–8w (2 pt.) 2 mg/kg q8–16w (1 pt.) 2 mg/kg q8–12w (1 pt.) 2 mg/kg/ 1 dawka (3 pt.)	1 dawka-30 mies.	9/9 (100) ^c 9/9 (100) ^d	1–5 mg/kg/dzień	8 ^a [4–60]	9/11 (82) ^c 4/4 (100) ^d
Kurt 2020 [59]	14 [8,5–16]	2–4 mg/kg q4w (max 150 mg q4w) → q8w (4 pt.)	bd	20/22 (91)	2–5 mg/kg/dzień	29,7 [8–60] ^a	8/11 (73)
Vitale 2016 [53]	41,8 (19,8)	150 mg q8w (39%) 150 mg q4w (18%) 150 mg q6w (10%) 4–5 mg/kg q4w (11%) ^b	bd	5/6 (83)	30–200 mg/dzień 2–4 mg/kg/dzień ^b	bd	25/32 (78)
Rossi-Semerano 2015 [54]	21,1 [6–61]	150 mg q8w 2–7 mg/kg q8w	28	4/4 (100)	100 mg/dzień 1–6 mg/kg/dzień /doraźnie (3 pt.)	13 ^a	12/13 (92)
Atas 2021 [60]	37,3 (10,9)	150 mg q4w (78%) q8w (11%), q12w (4%) 300 mg q4w (4%) 450 mg q4w (4%)	28 [6–57]	24/27 (89)	100 mg/dzień (48%) BID (4%), TID (1%), q2d (23%), q3d (9%), doraźnie (16%)	30 [1–108]	64/84 (76)
Dobra/całkowita odpowiedź na leczenie							
Kurt 2020 [59]	14 [8,5–16]	2–4 mg/kg q4w (max 150 mg q4w) → q8w (4 pt.)	bd	20/22 (91)	2–5 mg/kg/dzień	29,7 [8–60] ^a	6/11 (55)
Vitale 2016 [53]	41,8 (19,8)	150 mg q8w (39%) 150 mg q4w (18%) 150 mg q6w (10%) 4–5 mg/kg q4w (11%) ^b	bd	3/6 (50)	30–200 mg/dzień 2–4 mg/kg/dzień ^b	bd	14/32 (44)

Badanie	Wiek w latach; średnia [zakres]	KAN			ANA		
		Dawka	OI [mies.]	n/N (%)	Dawka	OI [mies.]	n/N (%)
Rossi-Semerano 2015 [54]	21,1 [6-61]	150 mg q8w 2-7 mg/kg q8w	28	2/4 (50)	100 mg/dzień 1-6 mg/kg/dzień /doraźnie (3 pt.)	13 ^a	6/13 (46)
Kohler 2009 [42]	bd	150 mg q8w	bd	2/2 (100)	100 mg/dzień (18 pt.) 100 mg/2x/dzień (1 pt.) 100 mg/3x/tydz. (7 pt.) 100 mg doraźnie (2 pt.)	bd	29/29 (100)
Kehribar 2021 [61]	31,2 (10,7)	150 mg q4w	bd ^e	16/18 (89)	100 mg/dzień	bd ^e	24/30 (80)
Częściowa odpowiedź na leczenie							
Kurt 2020 [59]	14 [8,5-16]	2-4 mg/kg q4w (max 150 mg q4w) → q8w (4 pt.)	bd	0/22 (0)	2-5 mg/kg/dzień	29,7 [8-60] ^a	2/11 (18)
Vitale 2016 [53]	41,8 (19,8)	150 mg q8w (39%) 150 mg q4w (18%) 150 mg q6w (10%) 4-5 mg/kg q4w (11%) ^b	bd	2/6 (33)	30-200 mg/dzień 2-4 mg/kg/dzień ^b	bd	11/32 (34)
Rossi-Semerano 2015 [54]	21,1 [6-61]	150 mg q8w 2-7 mg/kg q8w	28	2/4 (50)	100 mg/dzień 1-6 mg/kg/dzień /doraźnie (3 pt.)	13 ^a	6/13 (46)
Brak odpowiedzi na leczenie							
Cetin 2014 [58]	23 [14-50]	150 mg q8w	18 [4-25] ^a	0/8 (0)	100 mg/dzień	14 [4-36] ^a	1/12 (8)
Eroglu 2015 [38]	13,2 ^a [2-24]	2 mg/kg q8w (2 pt.); 2-3 mg/kg q4-8w (2 pt.) 2 mg/kg q8-16w (1 pt.) 2 mg/kg q8-12w (1 pt.) 2 mg/kg/ 1 dawka (3 pt.)	1 dawka- 30 mies.	0/9 (0) ^c	1-5 mg/kg/dzień	8 ^a [4-60]	2/11 (18) ^c
Kurt 2020 [59]	14 [8,5-16]	2-4 mg/kg q4w (max 150 mg q4w)	bd	2/22 (9)	2-5 mg/kg/dzień	29,7 [8-60]	3/11 (27)
Vitale 2016 [53]	41,8 (19,8)	150 mg q8w (39%) 150 mg q4w (18%) 150 mg q6w (10%) 4-5 mg/kg q4w (11%) ^b	bd	1/6 (17)	30-200 mg/dzień 2-4 mg/kg/dzień ^b	bd	7/32 (22)
Rossi-Semerano 2015 [54]	21,1 [6-61]	150 mg q8w 2-7 mg/kg q8w	28	0/4 (0)	100 mg/dzień 1-6 mg/kg/dzień /doraźnie (3 pt.)	13 ^a	1/13 (8)

a) Mediana [zakres]; b) Dawkowanie KAN i ANA dotyczy wszystkich pacjentów uwzględnionych w badaniu, w tym również z innymi niż analizowana jednostka chorobowa, nie przedstawiono danych dla poszczególnych zespołów chorobowych; c) Odpowiedź na podstawie wyniku AIDAI i zmiany stężenia markerów zapalnych; d) Odpowiedź na podstawie wyniku FMF50 oceniana na ostatniej wizycie, u 2 z 9 pacjentów leczonych KAN, pomimo spełnienia kryteriów odpowiedzi na leczenie ocenianej na podstawie FMF50 obserwowano aktywność choroby na podstawie wyniku AIDAI (>9 pkt) i zwiększonego stężenia CRP powyżej wartości prawidłowych; e) Okres interwencji KAN i ANA w badaniu wyniósł średnio 15 (8) mies., nie podano jednak informacji na temat okresu interwencji dla poszczególnych terapii

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

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

5. Analiza wrażliwości

5.1. Scenariusze analizy wrażliwości

Zestawienie scenariuszy jednokierunkowych analiz wrażliwości wraz z wartościami parametrów i uzasadnieniem zakresu zmienności przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 56). Wyniki analizy wrażliwości zestawiono w kolejnych podrozdziałach, na końcu przedstawiono podsumowanie i wnioski z tej analizy.

Tabela 56.
Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności
1a	Dawkowanie KAN (badania RWD, lub w przypadku braku – badania nRCT i RCT, Tabela 22, Tabela 23, Tabela 24)	Na podstawie badań RCT (dla FMF, TRAPS i HIDS/MKD) i nRCT (dla CAPS) (Tabela 22, Tabela 23, Tabela 24)	W analizie podstawowej uwzględniono w maksymalnym stopniu dane z badań RWD jako najlepiej odzwierciedlające rzeczywistą praktykę kliniczną, w analizie wrażliwości testowano alternatywne źródła danych.
1b		Na podstawie ankiet (Tabela 22, Tabela 23, Tabela 24)	
1c		Z uwzględnieniem możliwości wydłużenia odstępów między podaniami KAN (Tabela 22, Tabela 23, Tabela 24)	
2a	Dawkowanie ANA (dane NFZ, Tabela 37)	Dane z badań klinicznych (Tabela 37)	W analizie podstawowej uwzględniono dane NFZ jako odzwierciedlające rzeczywistą praktykę kliniczną w Polsce, w analizie wrażliwości testowano alternatywne źródła danych.
2b		Dane z ankiet (Tabela 37)	
3a	Miejsce podania KAN (Tabela 38)	Wszystkie podania w warunkach domowych (Tabela 38)	W analizie podstawowej przyjęto, że u części pacjentów podanie następować będzie w warunkach domowych, a u części w ambulatorium zgodnie z wynikiem ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów. W analizie wrażliwości testowano skrajne warianty.
3b		Wszystkie podania ambulatoryjnie (Tabela 38)	

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[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. Walidacja

6.1. Walidacja wewnętrzna

W celu ujawnienia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą obliczeń przeprowadzono systematyczne testowanie modelu. Przeanalizowano wyniki symulacji przy założeniu skrajnych wartości parametrów. Sprawdzone kod źródłowy pod kątem błędów syntaktycznych oraz przetestowano powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości parametrów wejściowych. Wszystkie błędy wykryte podczas walidacji wewnętrznej zostały poprawione.

6.2. Walidacja konwergencji

Walidacja konwergencji polega na porównaniu wyników modelowania z wynikami uzyskanymi w innych modelach dotyczących tego samego problemu i – w przypadku różnic – wyjaśnienia ich przyczyny.

W celu dokonania walidacji konwergencji przeprowadzono systematyczne przeszukanie baz informacji medycznej pod kątem opublikowanych analiz ekonomicznych. W wyniku przeprowadzonego przeszukania odnaleziono 3 analizy, z czego 1 to analiza CUA dla porównania z placebo (zatem nie stanowi punktu odniesienia dla niniejszej analizy), natomiast pozostałe 2 analizy przeprowadzono jako analizy minimalizacji kosztów (CMA). Wyniki zidentyfikowanych analiz CMA zostały zaczerpnięte zatem nie uwzględniono ich w ramach walidacji.

Ostatecznie w związku z brakiem analiz ekonomicznych umożliwiających porównanie z wynikami niniejszej analizy nie przeprowadzono walidacji konwergencji.

6.3. Walidacja zewnętrzna

Walidacja zewnętrzna odnosi się do zgodności wyników uzyskanych dzięki modelowaniu z zaobserwowanymi dowodami empirycznymi. Może ona polegać na porównaniu danych wyjściowych modelu z opublikowanymi wynikami wieloletnich badań obserwacyjnych.

Mając na uwadze przyjęty roczny horyzont analizy oraz metodykę analizy (brak modelowania efektów zdrowotnych), odstąpiono od przeprowadzenia walidacji zewnętrznej.

7. Podsumowanie i wnioski

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wnioski

[Redacted text block]

8. Ograniczenia

- Analiza ekonomiczna została przeprowadzona na podstawie wyników analizy efektywności klinicznej, w związku z czym wszystkie ograniczenia analizy klinicznej mają zastosowanie także w niniejszej analizie. W szczególności nie odnaleziono badań umożliwiających wykazanie wyższości (lub jej braku) dla którejkolwiek z porównywanych interwencji.
- W analizie nie przeprowadzono długoterminowego modelowania kosztów i efektów zdrowotnych. Niemniej jednak modelowanie w długim horyzoncie w sytuacji braku dowodów na występowanie różnic w efektach zdrowotnych prowadzioby do multiplikowania kosztów i efektów uzyskiwanych w horyzoncie 1 roku.
- Uwzględniono różne źródła danych dotyczące masy ciała w przypadku szacowania kosztów KAN i ANA, co jest spowodowane koniecznością określenia średniej masy ciała dla pacjentów w różnych grupach definiowanych poprzez wiek lub maksymalny poziom masy ciała.
- Dawkowanie KAN w analizie podstawowej określono na podstawie badań klinicznych uwzględniając przy tym w maksymalnym zakresie badania RWD. Nie odnaleziono jednak danych dotyczących dawkowania dla wszystkich grup pacjentów (w szczególności dla wszystkich typów ZGN) w badaniach tego typu, co skutkowało koniecznością przyjęcia danych z badań nRCT i RCT, które przeprowadzono zostały zgodnie z przyjętym protokołem, a zatem ze względu na brak możliwości elastycznego podejścia do pacjentów mogą odbiegać od rzeczywistej praktyki klinicznej. W szczególności wydaje się, że w badaniach RCT wyższe odsetki pacjentów wymagały eskalacji dawki w porównaniu do badań RWD. W tym kontekście przyjęcie części danych w oparciu o badania RCT stanowi podejście konserwatywne.
- W analizie podstawowej nie uwzględniono możliwości wydłużenia odstępu między dawkami KAN u pacjentów stosujących lek co 4 tygodnie, jako że możliwość taka nie została dopuszczona w ChPL. Przyjęte podejście stanowi założenie konserwatywne w świetle danych z badań obserwacyjnych wskazujących, że u części pacjentów odstępy te wydłużane są do 6 lub 8 tygodni.
- W analizie nie uwzględniono innych kategorii kosztowych niż te bezpośrednio związane z leczeniem w programie lekowym (leki, kwalifikacja, podanie i monitorowanie). W świetle braku dowodów na różnice w efektywności terapii inne koszty związane z opieką nad pacjentami stanowią koszt nieróżnicujący i nie wpływają na wnioskowanie z analizy.
- Istotnym założeniem analizy jest określenie miejsca podania KAN, zwłaszcza u pacjentów poniżej 40 kg. Założenie to przekłada się nie tylko na koszty podania leku, ale przede wszystkim na finansowanie niewykorzystanej jego części. W analizie przyjęto odsetki podań w domu i w ambulatorium na podstawie przeprowadzonej ankiety wśród ekspertów. Uwzględnione wartości

mają charakter przewidywań, zatem stanowią źródło niepewności w analizie. Wpływ przyjętego założenia przetestowano w analizie wrażliwości.

9. Dyskusja

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności KAN w porównaniu z ANA w terapii w leczeniu dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z następującymi autozapalnymi ZGN, w tym: CAPS, FMF, TRAPS, HIDS/MKD.

Analizę przeprowadzono w formie analizy kosztów konsekwencji w rocznym horyzoncie czasowym. Odnaleziono 2 inne analizy ekonomiczne, w których porównano KAN i ANA (w Polsce i w Australii), zostały one przeprowadzone jako analizy minimalizacji kosztów w horyzontach 8-tygodniowym i rocznym. W świetle braku dowodów na występowanie różnic między interwencjami modelowanie w dłuższym horyzoncie nie wpływałoby na wnioskowanie analizy i prowadziłyby do wielokrotnego sumowania jednakowych wartości kosztowych.

Kluczowymi parametrami wpływającymi na wnioskowanie z analizy ekonomicznej są parametry determinujące koszty porównywanych leków, w szczególności w zakresie stosowanej wielkości i częstości dawek oraz miejsca podania leków. Zarówno KAN, jak i ANA, są u części pacjentów dawkowane w zależności od masy ciała. Ponadto, w przypadku braku satysfakcjonującej odpowiedzi możliwa jest eskalacja dawki. W przypadku ANA rzeczywiste wydatki NFZ na lek są możliwe do precyzyjnego oszacowania na podstawie publikowanych danych i sprawozdań. W szczególności ANA wydawana jest pacjentom do domu, co oznacza, że finansowane są jej pełne opakowania. Ponadto dane NFZ [REDAKTOWANE] wskazują, że średnio zużywana jest 1 ampułka ANA dziennie. W przypadku KAN istnieje większa niepewność w aspekcie dawkowania oraz miejsca podania, a w konsekwencji również postępowania w zakresie niewykorzystanych części leku.

W celu oszacowania prognozowanych wielkości stosowanych dawek KAN konieczne było odwołanie się do badań klinicznych. W celu określenia ostatecznych założeń dokonano kompilacji danych z różnego rodzaju badań klinicznych (RWD, nRCT i RCT). W analizie podstawowej odzwierciedlono w maksymalnym dostępnym stopniu dane z badań RWD. Na podstawie porównania danych z badań RWD, nRCT i RCT dla wskazań, gdzie dostępne były dane z badań różnego typu (głównie w przypadku FMF) wydaje się, że w badaniach RCT większy odsetek pacjentów wymagał eskalacji dawkowania, co może oznaczać, że w przypadku wskazania HIDS/MKD, dla którego badania RCT stanowiły jedyne dostępne źródło dotyczące dawkowania, wielkości dawek zostały zawyżone. Ponadto, również prognozowane przez ekspertów odsetki pacjentów wymagających eskalacji dawki KAN [REDAKTOWANE]. W konsekwencji przyjęte założenia odnośnie dawkowania, choć oparte na najbardziej wiarygodnych dostępnych danych, można uznać za konserwatywne.

Istotnym elementem jest teoretyczna możliwość wydłużenie odstępu między podaniami KAN i ANA, co obserwowano w części badań klinicznych, gdzie u części pacjentów wydłużono odstęp dla podań KAN z 4 do 6 lub 8 tygodni, a dla ANA z podań codziennych do podawania co drugi dzień. Należy

mieć jednak na uwadze, że takie modyfikacje są niezgodne z ChPL dla leków (z wyjątkiem wskazań off-label dla ANA, tj. TRAPS i HIDS/MKD). W przypadku ANA, biorąc pod uwagę przyjęte założenie o średnim zużyciu ampułek na pacjenta w oparciu o dane NFZ, wartość ta obejmuje już ewentualne modyfikacje dawkowania w zakresie odstępów między podaniami. W przypadku KAN w analizie podstawowej przyjęto konserwatywnie i zgodnie z ChPL, że odstępy nie mogą być wydłużane, natomiast hipotetyczny scenariusz z uwzględnieniem dłuższych przerw między dawkami KAN testowano w ramach analizy wrażliwości.

Kolejnym istotnym elementem było określenie miejsca podania KAN. W przypadku ANA podanie odbywa się codziennie, więc lek jest wydawany pacjentom do samodzielnego stosowania w warunkach domowych. W przypadku KAN podania odbywają się co 4-8 tygodni, zatem możliwe byłoby podawanie leku w warunkach ambulatoryjnych. [REDACTED]

[REDACTED]. Należy mieć na uwadze, że założenie odnośnie do miejsca podania KAN przekłada się nie tylko na same koszty podania, ale w przypadku pacjentów o masie ciała poniżej 40 kg również na finansowanie niewykorzystanej części leku – w przypadku podania w domu niewykorzystana część finansowana będzie przez NFZ, natomiast w przypadku podań w ambulatorium – przez świadczeniodawcę.

Źródłem niepewności w analizie jest również oszacowanie średniej masy ciała u pacjentów, u których dawkowanie jest zależne od masy ciała. Biorąc pod uwagę niewielką liczebność populacji i podgrup z poszczególnymi ZGN, średnia masa ciała może odbiegać od średniej populacyjnej masy ciała w poszczególnych przedziałach określających dawkowanie i być istotnie zależna od wahań spowodowanych przez skrajne obserwacje. W tym kontekście warto zwrócić uwagę choćby na średnie masy ciała dzieci z poszczególnymi ZGN leczonych obecnie ANA, gdzie rozrzut jest znaczny i najprawdopodobniej nie wynika tylko ze specyfiki poszczególnych zespołów, ale również z bardzo małej liczby pacjentów ([REDACTED]).

10. Bibliografia

1. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696). Dostęp: <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=wdu20111220696> (25.5.2022).
2. Charakterystyka Produktu Leczniczego Kineret. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kineret-epar-product-information_pl.pdf (29.3.2021).
3. Wytyczne oceny technologii medycznych. AOTMiT 2016 Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf (31.3.2021).
4. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dostęp: <http://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20210000074&SessionID=495CE0027C3377556BFE00BECF68732CE608634> (3.2.2021).
5. ██████████ Analiza problemu decyzyjnego. Kanakinumab (Ilaris) w leczeniu autozapalnych zespołów gorączek nawrotowych. HTA Consulting 2021.
6. Wojskowy Instytut Medyczny. Dostawa produktów leczniczych i wyrobów medycznych. Numer postępowania 8/Apteka/2021-13/ZP/21. Dostęp: <https://wim.eb2b.com.pl/auction-result-publication.html> (3.11.2021).
7. Przetarg. ZP/CZD/016/21- Dostawa produktów leczniczych stosowanych w ramach programów lekowych - 12 pakietów. Dostęp: <https://ipczd.ezamawiajacy.pl/pn/ipczd/demand/notice/public/24745/details> (3.11.2021).
8. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2021 r. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-21-pazdziernika-2021-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-listopada-2021-r> (3.11.2021).
9. Zarządzenie Nr 162/2020/DGL - tekst ujednolicony w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu lekowe. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-1622020dgl-tekst-ujednolicony,7433.html> (3.11.2021).
10. ██████████ Analiza wpływu na budżet. Kanakinumab (Ilaris) w leczeniu autozapalnych zespołów gorączek nawrotowych. HTA Consulting 2021.
11. Stan zdrowia ludności Polski w 2019 r. Dostęp: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/zdrowie/zdrowie/stan-zdrowia-ludnosci-polski-w-2019-r,6,7.html>.
12. Home - PubMed - NCBI. Dostęp: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/> (4.5.2021).
13. Mulders-Manders CM, Kanters TA, Daele PLA van, Hoppenreijns E, Legger GE, Laar JAM van, Simon A, Hakkaart-van Roijen L. (2018) Decreased quality of life and societal impact of cryopyrin-associated periodic syndrome treated with canakinumab: a questionnaire based cohort study. *Orphanet J Rare Dis* 13(1):59.
14. Charakterystyka Produktu Leczniczego Ilaris. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ilaris-epar-product-information_pl.pdf (29.3.2021).
15. ██████████ Analiza kliniczna. Ilaris (kanakinumab) w leczeniu autozapalnych zespołów gorączek nawrotowych. HTA Consulting 2021.
16. De Benedetti F, Gattorno M, Anton J, Ben-Chetrit E, Frenkel J, Hoffman HM, Koné-Paut I, Lachmann HJ, Ozen S, Simon A, Zeff A, Calvo Penades I, Moutschen M, Quartier P, Kasapcopur O, i in. (2018) Canakinumab for the Treatment of Autoinflammatory Recurrent Fever Syndromes. *N Engl J Med* 378(20):1908–1919.
17. Kuemmerle-Deschner JB, Ramos E, Blank N, Roesler J, Felix SD, Jung T, Stricker K, Chakraborty A, Tannenbaum S, Wright AM, Rordorf C. (2011) Canakinumab (ACZ885, a fully human IgG1 anti-IL-1β mAb) induces sustained remission in pediatric patients with cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS). *Arthritis Res Ther* 13(1):R34.
18. Kuemmerle-Deschner JB, Hachulla E, Cartwright R, Hawkins PN, Tran TA, Bader-Meunier B, Hoyer J, Gattorno M, Gul A, Smith J, Leslie KS, Jimenez S, Morell-Dubois S, Davis N, Patel N, i in. (2011) Two-year results from an open-label, multicentre, phase III study evaluating the safety and efficacy of canakinumab in

- patients with cryopyrin-associated periodic syndrome across different severity phenotypes. *Annals of the Rheumatic Diseases* 70(12):2095–2102.
19. Imagawa T, Nishikomori R, Takada H, Takeshita S, Patel N, Kim D, Lheritier K, Heike T, Hara T, Yokota S. (2013) Safety and efficacy of canakinumab in Japanese patients with phenotypes of cryopyrin-associated periodic syndrome as established in the first open-label, phase-3 pivotal study (24-week results). *Clin Exp Rheumatol* 31(2):302–309.
 20. Brogan PA, Hofer M, Kuemmerle-Deschner JB, Koné-Paut I, Roesler J, Kallinich T, Horneff G, Calvo Penadés I, Sevilla-Perez B, Goffin L, Lauwerys BR, Lachmann HJ, Uziel Y, Wei X, Laxer RM. (2019) Rapid and Sustained Long-Term Efficacy and Safety of Canakinumab in Patients With Cryopyrin-Associated Periodic Syndrome Ages Five Years and Younger. *Arthritis Rheumatol* 71(11):1955–1963.
 21. Brik R, Butbul-Aviel Y, Lubin S, Ben Dayan E, Rachmilewitz-Minei T, Tseng L, Hashkes PJ. (2014) Canakinumab for the Treatment of Children With Colchicine-Resistant Familial Mediterranean Fever: A 6-Month Open-Label, Single-Arm Pilot Study: Concise Communication. *Arthritis & Rheumatology* 66(11):3241–3243.
 22. Gül A, Ozdogan H, Erer B, Ugurlu S, Kasapcopur O, Davis N, Sevgi S. (2015) Efficacy and safety of canakinumab in adolescents and adults with colchicine-resistant familial Mediterranean fever. *Arthritis Res Ther* 17(1):243.
 23. Gattorno M, Obici L, Cattalini M, Tormey V, Abrams K, Davis N, Speziale A, Bhansali SG, Martini A, Lachmann HJ. (2017) Canakinumab treatment for patients with active recurrent or chronic TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS): an open-label, phase II study. *Ann Rheum Dis* 76(1):173–178.
 24. Russo RAG, Melo-Gomes S, Lachmann HJ, Wynne K, Rajput K, Eleftheriou D, Edelsten C, Hawkins PN, Brogan PA. (2014) Efficacy and safety of canakinumab therapy in paediatric patients with cryopyrin-associated periodic syndrome: a single-centre, real-world experience. *Rheumatology* 53(4):665–670.
 25. Kone-Paut I, Quartier P, Fain O, Grateau G, Pillet P, Le Blay P, Bonnet F, Despert V, Stankovic-Stojanovic K, Willemin L, Quéré S, Reigneau O, Hachulla E. (2017) Real-World Experience and Impact of Canakinumab in Cryopyrin-Associated Periodic Syndrome: Results From a French Observational Study: Use of Canakinumab and Quality of Life in CAPS. *Arthritis Care & Research* 69(6):903–911.
 26. Kuemmerle-Deschner JB, Hofer F, Endres T, Kortus-Goetze B, Blank N, Weißbarth-Riedel E, Schuetz C, Kallinich T, Krause K, Rietschel C, Horneff G, Benseler SM. (2016) Real-life effectiveness of canakinumab in cryopyrin-associated periodic syndrome. *Rheumatology* 55(4):689–696.
 27. Akar S, Cetin P, Kalyoncu U, Karadag O, Sari I, Cinar M, Yilmaz S, Onat AM, Kisacik B, Erden A, Balkarli A, Kucuksahin O, Oner SY, Senel S, Tufan A, i in. (2018) Nationwide Experience With Off-Label Use of Interleukin-1 Targeting Treatment in Familial Mediterranean Fever Patients. *Arthritis Care Res* 70(7):1090–1094.
 28. Ugurlu S, Ergezen B, Egeli BH, Selvi O, Ozdogan H. (2020) Safety and efficacy of anti-interleukin-1 treatment in 40 patients, followed in a single centre, with AA amyloidosis secondary to familial Mediterranean fever. *Rheumatology* 59(12):3892–3899.
 29. Babaoglu H, Varan O, Kucuk H, Atas N, Satis H, Salman R, Ozturk MA, Goker B, Tufan A, Haznedaroglu S. (2020) Effectiveness of Canakinumab in Colchicine- and Anakinra-Resistant or -Intolerant Adult Familial Mediterranean Fever Patients: A Single-Center Real-Life Study. *J Clin Rheumatol* 26(1):7–13.
 30. Sözeri B, Sönmez HE, Karadağ ŞG, Bağlan E, Öztürk K, Çakan M, Demir F, Otar Yener G, Özdel S, Aktay Ayaz N. (2021) The feasibility of withdrawing canakinumab in paediatric colchicine-resistant familial Mediterranean fever patients. *Clin Exp Rheumatol* 39 Suppl 132(5):118–123.
 31. Statystyki NFZ. Dostęp: <https://statystyki.nfz.gov.pl/DrugPrograms> (3.11.2021).
 32. IkarPro. Dostęp: <https://ikarpro.pl/pl/#/> (15.4.2021).
 33. Goldbach-Mansky R, Dailey NJ, Canna SW, Gelabert A, Jones J, Rubin BI, Kim HJ, Brewer C, Zalewski C, Wiggs E, Hill S, Turner ML, Karp BI, Aksentijevich I, Pucino F, i in. (2006) Neonatal-onset multisystem inflammatory disease responsive to interleukin-1beta inhibition. *N Engl J Med* 355(6):581–592.
 34. Neven B, Marvillet I, Terrada C, Ferster A, Boddart N, Couloignier V, Pinto G, Pagnier A, Bodemer C, Bodaghi B, Tardieu M, Prieur AM, Quartier P. (2010) Long-term efficacy of the interleukin-1 receptor antagonist anakinra in ten patients with neonatal-onset multisystem inflammatory disease/chronic infantile neurologic, cutaneous, articular syndrome. *Arthritis Rheum* 62(1):258–267.
 35. Mehr S, Allen R, Boros C, Adib N, Kakakios A, Turner PJ, Rogers M, Zurynski Y, Singh-Grewal D. (2016) Cryopyrin-associated periodic syndrome in Australian children and adults: Epidemiological, clinical and treatment characteristics: Cryopyrin-associated periodic syndrome. *J Paediatr Child Health* 52(9):889–895.
 36. Lepore L, Paloni G, Caorsi R, Alessio M, Rigante D, Ruperto N, Cattalini M, Tommasini A, Zulian F, Ventura A, Martini A, Gattorno M. (2010) Follow-Up and Quality of Life of Patients with Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes Treated with Anakinra. *The Journal of Pediatrics* 157(2):310-315.e1.
 37. Sag E, Akal F, Atalay E, Akca UK, Demir S, Demirel D, Batu ED, Bilginer Y, Ozen S. (2020) Anti-IL1 treatment in colchicine-resistant paediatric FMF patients: real life data from the HELIOS registry. *Rheumatology* 59(11):3324–3329.

38. Eroglu FK, Beşbaş N, Topaloglu R, Ozen S. (2015) Treatment of colchicine-resistant Familial Mediterranean fever in children and adolescents. *Rheumatol Int* 35(10):1733–1737.
39. Galeotti C, Meinzer U, Quartier P, Rossi-Semerano L, Bader-Meunier B, Pillet P, Kone-Paut I. (2012) Efficacy of interleukin-1-targeting drugs in mevalonate kinase deficiency. *Rheumatology* 51(10):1855–1859.
40. Ross JB, Finlayson LA, Klotz PJ, Langley RG, Gaudet R, Thompson K, Churchman SM, McDermott MF, Hawkins PN. (2008) Use of Anakinra (Kineret) in the Treatment of Familial Cold Autoinflammatory Syndrome with a 16-Month Follow-Up. *J Cutan Med Surg* 12(1):8–16.
41. Cetin P, Sari I, Sozeri B, Cam O, Birlik M, Akkoc N, Onen F, Akar S. (2015) Efficacy of Interleukin-1 Targeting Treatments in Patients with Familial Mediterranean Fever. *Inflammation* 38(1):27–31.
42. Kohler BM, Lorenz H-M, Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Heidelberg University Hospital, Heidelberg, Germany, Blank N. (2018) IL1-blocking therapy in colchicine-resistant familial Mediterranean fever. *Eur J Rheumatol* 5(4):230–234.
43. Kucuksahin O, Yildizgoren MT, Ilgen U, Ates A, Kinikli G, Turgay M, Erten S. (2017) Anti-interleukin-1 treatment in 26 patients with refractory familial mediterranean fever. *Modern Rheumatology* 27(2):350–355.
44. Şahin A, Derin ME, Albayrak F, Karakaş B, Karagöz Y. (2020) Assessment of effectiveness of anakinra and canakinumab in patients with colchicine-resistant/unresponsive familial Mediterranean fever. *Adv Rheumatol* 60(1):12.
45. Ugurlu S, Ergezen B, Egeli BH, Selvi O, Ozdogan H. (2020) Anakinra treatment in patients with familial Mediterranean fever: a single-centre experience. *Rheumatology* 59(5):956–961.
46. Sargin G, Kose R, Senturk T. (2019) Anti-interleukin-1 treatment among patients with familial Mediterranean fever resistant to colchicine treatment. Retrospective analysis. *Sao Paulo Med. J.* 137(1):39–44.
47. Pecher A-C, Igney-Oertel A, Kanz L, Henes J. (2017) Treatment of familial Mediterranean fever with anakinra in patients unresponsive to colchicine. *Scandinavian Journal of Rheumatology* 46(5):407–409.
48. Deshayes S, Georgin-Lavialle S, Hot A, Durel C-A, Hachulla E, Rouanes N, Audia S, Le Gallou T, Quartier P, Urbanski G, Messer L, Klein S, Boysson H de, Biennu B, Grateau G, i in. (2018) Efficacy of Continuous Interleukin 1 Blockade in Mevalonate Kinase Deficiency: A Multicenter Retrospective Study in 13 Adult Patients and Literature Review. *J Rheumatol* 45(3):425–429.
49. 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. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-52021iv.6555.html> (15.4.2021).
50. Ben-Zvi I, Kukuy O, Giat E, Pras E, Feld O, Kivity S, Perski O, Bornstein G, Grossman C, Harari G, Lidar M, Livneh A. (2017) Anakinra for Colchicine-Resistant Familial Mediterranean Fever: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Arthritis & Rheumatology* 69(4):854–862.
51. Department of Pediatric Rheumatology, Ege University School of Medicine, Izmir, Turkey, Berdeli A, Senol O, Department of Biotechnology, Ege University School of Medicine, Izmir, Turkey, Talay G, Department of Pediatric Rheumatology, Ege University School of Medicine, Izmir, Turkey. (2019) Treatment of familial mediterranean fever with canakinumab in patients who are unresponsive to colchicine. *Eur J Rheumatol* 6(2):82–85.
52. Yazılıtaş F, Aydoğ Ö, Özlü SG, Çakıcı EK, Güngör T, Eroğlu FK, Gür G, Bülbül M. (2018) Canakinumab treatment in children with familial Mediterranean fever: report from a single center. *Rheumatol Int* 38(5):879–885.
53. Vitale A, Insalaco A, Sfriso P, Lopalco G, Emmi G, Cattalini M, Manna R, Cimaz R, Priori R, Talarico R, Gentileschi S, Marchi G de, Frassi M, Gallizzi R, Soriano A, i in. (2016) A Snapshot on the On-Label and Off-Label Use of the Interleukin-1 Inhibitors in Italy among Rheumatologists and Pediatric Rheumatologists: A Nationwide Multi-Center Retrospective Observational Study. *Front. Pharmacol.* 7(Article 380):1–18.
54. Rossi-Semerano L, Fautrel B, Wendling D, Hachulla E, Galeotti C, Semerano L, Touitou I, Koné-Paut I, MAIL1 (Maladies Auto-inflammatoires et Anti-IL-1) study Group on behalf of CRI (Club Rhumatisme et Inflammation). (2015) Tolerance and efficacy of off-label anti-interleukin-1 treatments in France: a nationwide survey. *Orphanet J Rare Dis* 10:19.
55. Caorsi R, Lepore L, Zulian F, Alessio M, Stabile A, Insalaco A, Finetti M, Battagliese A, Martini G, Bibalo C, Martini A, Gattorno M. (2013) The schedule of administration of canakinumab in cryopyrin associated periodic syndrome is driven by the phenotype severity rather than the age. *Arthritis Res Ther* 15(1):R33.
56. Kuemmerle-Deschner J, Wittkowski H, Tyrrell P, Koetter I, Lohse P, Ummenhofer K, Reess F, Handmann S, Koitschev A, Deuter C, Bialkowski A, Foell D, Benseler S. (2013) Treatment of Muckle-Wells syndrome: analysis of two IL-1-blocking regimens. *Arthritis Research & Therapy* 15(R64):.
57. Vitale A, Obici L, Cattalini M, Lopalco G, Merlini G, Ricco N, Soriano A, La Torre F, Verrecchia E, Insalaco A, Dagna L, Jaber MA, Montin D, Emmi G, Ciarcia L, i in. (2021) Biotechnological Agents for Patients With Tumor Necrosis Factor Receptor Associated Periodic Syndrome—Therapeutic Outcome and Predictors of Response: Real-Life Data From the AIDA Network. *Front. Med.* 8:668173.
58. Cetin P, Sari I, Sozeri B, Cam O, Birlik M, Akkoc N, Onen F, Akar S. (2015) Efficacy of interleukin-1 targeting treatments in patients with familial mediterranean Fever. *Inflammation* 38(1):27–31.

59. Kurt T, Aydın F, Nilüfer Tekgöz P, Sezer M, Uncu N, Çelikel Acar B. (2020) Effect of anti-interleukin-1 treatment on quality of life in children with colchicine-resistant familial Mediterranean fever: A single-center experience. *Int J Rheum Dis* 23(7):977–981.
60. Atas N, Eroglu G, Sodan H, Ozturk B, Babaoglu H, Satis H, Karadeniz H, Guler A, Salman R, Goker B, Ozturk M, Haznedaroglu S, Tufan A. (2021) Long-term safety and efficacy of anakinra and canakinumab in patients with familial Mediterranean fever: a single-centre real-life study with 101 patients. *Clin Exp Rheumatol* 39(Suppl. 132 (5)):30–36.
61. Kehribar DY, Ozgen M. (2021) The experience of interleukin-1 inhibition in patients with familial Mediterranean fever. *J. Exp. Clin. Med* 38(1):27–31.
62. Biuletyn Informacji Publicznej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Dostęp: <https://bipold.aotm.gov.pl/> (10.5.2021).
63. CADTH.ca. Dostęp: <https://cadth.ca/> (10.5.2021).
64. Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS) | Home. Dostęp: <https://www.pbs.gov.au/pbs/home> (10.5.2021).
65. ISPOR Presentations Database. Dostęp: <https://www.ispor.org/heor-resources/presentations-database/search> (10.5.2021).
66. NICE | The National Institute for Health and Care Excellence. CorporatePage, NICE Dostęp: <https://www.nice.org.uk/> (10.5.2021).
67. Scottish Medicines Consortium. Dostęp: <https://www.scottishmedicines.org.uk/> (10.5.2021).
68. Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Kineret® (anakinra) w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (ang. Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, CAPS) u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg, w warunkach polskich. Analiza ekonomiczna do zlecenia 169/2016. AOTMiT 2016 Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/169/AW/169_AW_3_OT.4350.16_2016_Kineret_CA_PS_16.09.13.pdf.
69. Duteil E, Cawston H, Bregman C, Mahieu N, Cariou C, Sion M, Duco J. Modelling For Rare Disease: Case Of Canakinumab in Periodic Fever Syndromes in France. Dostęp: <https://www.ispor.org/heor-resources/presentations-database/presentation/ispor-20th-annual-european-congress/modelling-for-rare-diseases-case-of-canakinumab-in-periodic-fever-syndromes-in-france>.
70. CANAKINUMAB, Powder for injection 150 mg with solvent Solution for injection 150 mg in 1 mL, Ilaris®, Novartis Pharmaceuticals Australia Pty Ltd. PBAC 2017 Dostęp: <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2017-11/files/canakinumab-psd-november-2017.pdf>.

		40
		40
		41
Tabela 41.	Cena ANA – obwieszczenie MZ	41
Tabela 42.	Cena ANA – dane z przetargów	42
Tabela 43.	Dawkowanie kolchicyny – dane z badań	42
Tabela 44.	Koszty podania – świadczenia	43
Tabela 45.	Koszty podania przyjęte w analizie	43
Tabela 46.	Koszt kwalifikacji do leczenia w programie lekowym B.86	43
Tabela 47.	Koszt monitorowania KAN i ANA	44
Tabela 48.	Odpowiedź na leczenie w badaniach RWD oceniających KAN i ANA (populacja CAPS)	45
Tabela 49.	Odpowiedź na leczenie w badaniach RWD oceniających KAN i ANA (populacja TRAPS)	46
Tabela 50.	Odpowiedź na leczenie w badaniach RWD oceniających KAN i ANA (populacja HIDS/MKD)	48
Tabela 51.	Odpowiedź na leczenie w badaniach RWD oceniających KAN i ANA (populacja crFMF)	49
		51
		51
		51
		51
Tabela 56.	Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości	52
		53
		53
Tabela 59.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku	66
Tabela 60.	Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych dotyczących badanej interwencji	69
Tabela 61.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie PubMed (w tym MEDLINE)	69
Tabela 62.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w pozostałych bazach informacji medycznej (AOTMiT, CADTH, PBAC, ISPOR, NICE, SMC)	70
Tabela 63.	Strategia wyszukiwania publikacji o jakości życia pacjentów z autozapalnymi ZGN w bazie PubMed (w tym MEDLINE)	72
Tabela 64.	Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji dotyczących użyteczności dotyczących badanej interwencji	73
Tabela 65.	Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego	75

Spis rysunków

Rysunek 1.	Schemat selekcji analiz ekonomicznych odnalezionych w ramach przeszukania baz informacji medycznej	71
Rysunek 2.	Schemat selekcji analiz dotyczących użyteczności odnalezionych w ramach przeszukania baz informacji medycznej	74

12. Zgodność z minimalnymi wymaganiami

Tabela 59.

Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
§ 2.	
Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Dane w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania ocenianych technologii są aktualne na dzień złożenia wniosku.
§ 5.1 Analiza ekonomiczna zawiera:	
1. analizę podstawową	Rozdz. 4
2. analizę wrażliwości	Rozdz. 2.11, 5
3. przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (...)	Rozdz. A.1.1, A.2
§ 5.2 Analiza podstawowa zawiera:	
1. zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych (...)	Rozdz. 4
2. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	Nie dotyczy (analiza kosztów konsekwencji)
3. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią – w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2;	Nie dotyczy (analiza kosztów konsekwencji)
4. oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy;	Nie dotyczy (analiza kosztów konsekwencji)
5. zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdz. 3
6. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdz. 2, 3
7. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich ka kulaacji i oszacowań (...)	Dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich ka kulaacji i oszacowań stanowi załącznik do niniejszej analizy.
§ 5.3	
W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (...)	Nie dotyczy
§ 5.4	
Dopuszcza się przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4.	Nie dotyczy

Wymaganie		Rozdział / Strona / Tabela
§ 5.5		
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...) oszacowania i ka kulacje (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	<ol style="list-style-type: none"> 1. z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka 2. bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka 	Rozdz. 4.2
§ 5.6		
Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:	<ol style="list-style-type: none"> 1. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia 2. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (...) 3. kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2. 	Rozdz. 4
§ 5.7		
Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania (...) powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.		Rozdz. 2.9
§ 5.8		
Jeżeli wartości (...) obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia (...).		Rozdz. 3.3, A.1.2
§ 5.9 Analiza wrażliwości zawiera:		
1. określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań		
2. uzasadnienie zakresów zmienności		Rozdz. 5
3. oszacowania (...) uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (...) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej		
§ 5.10 Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:		
1. z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych		Rozdz. 2.5
2. z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy		
§ 5.11		
Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.		Rozdz. 2.6
§ 5.12		
Do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, stosuje się przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4.		Rozdz. A.1.1, A.1.2.

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
§ 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:	
1. dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;	
2. wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	Rozdz. 10

Aneks A.

A.1. Strategie wyszukiwania

A.1.1. Analizy ekonomiczne

W celu odnalezienia analiz ekonomicznych, porównujących koszty oraz efekty zdrowotne stosowania kanakinumabu w leczeniu autozapalnych ZGN przeszukano bazy danych PubMed [12], a także strony internetowe wybranych agencji HTA:

- AOTMiT [62],
- CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) [63],
- PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*) [64],
- ISPOR (*International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*) [65],
- NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*) [66],
- SMC (*Scottish Medicines Consortium*) [67].

Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 60.
Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych dotyczących badanej interwencji

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
- Analizy ekonomiczne - Interwencja – KAN - Populacja z ZGN - Raportowane wielkości efektów zdrowotnych – QALY, LY w przypadku analizy kosztów-użyteczności / analizy kosztów-efektywności LUB analiza przeprowadzona w formie analizy minimalizacji kosztów	- Brak danych dotyczących efektów zdrowotnych w przypadku analizy kosztów-użyteczności / analizy kosztów-efektywności

Przeszukanie przeprowadzono w dniu 5 listopada 2021 roku. Szczegółowy opis zaimplementowanych strategii oraz wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach przedstawiono w poniższych tabelach (Tabela 61, Tabela 62).

Tabela 61.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie PubMed (w tym MEDLINE)

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
#1	("Periodic fever" AND (syndromes OR syndrome)) OR (Autoinflammatory AND (disease OR diseases OR syndrome OR syndromes OR fever))	5 217
#2	"Cryopyrin Associated Periodic Syndromes"[MeSH Terms]	505

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	
		Odnalezionych	Włączonych do analizy
#3	(Cryopyrin Associated Periodic Syndromes) OR (Cryopyrin-Associated Periodic Syndrome) OR (Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes) OR CAPS OR Cryopyrinopathy OR Cryopyrinopathies	13	447
#4	(Familial Cold Autoinflammatory Syndrome) OR (Familial Cold-Induced Autoinflammatory Syndrome) OR (Familial Cold Induced Autoinflammatory Syndrome) OR FCAS1 OR (Familial Cold Autoinflammatory Syndrome 1) OR FCAS OR (Familial Cold Urticaria) OR (Familial Cold Urticarias)	1	897
#5	(Muckle-Wells Syndrome) OR (Muckle Wells Syndrome) OR MWS	2	323
#6	(Chronic, Infantile, Neurological, Cutaneous, Articular Syndrome) OR CINCA OR (CINCA Syndrome)	1	383
#7	(Infantile Onset Multisystem Inflammatory Disease) OR (Neonatal Onset Multisystem Inflammatory Disease) OR (Multisystem Inflammatory Disease, Neonatal-Onset) OR NOMID	7	770
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #5 OR #6 OR #7	20	411
#9	"Periodic fever, familial, autosomal dominant"	1	08
#10	"TRAPS" OR (familial Hibernian fever) OR (TNF receptor associated periodic syndrome) OR (Periodic syndrome associated with tumor necrosis factor receptor 1) OR (Tumor necrosis factor receptor associated periodic syndrome)	21	958
#11	#9 OR #10	21	958
#12	"familial Mediterranean fever"[MeSH Terms]	3	884
#13	(familial Mediterranean fever) OR MEF OR FMF OR (familial paroxysmal polyserositis) OR (recurrent polyserositis) OR MEFV	11	338
#14	#12 OR #13	11	338
#15	"Mevalonate kinase deficiency"[MeSH Terms]	2	32
#16	(Mevalonate kinase deficiency) OR (mevalonic aciduria) OR MKD OR MVA	5	163
#17	mevalonicaciduria OR HIDS OR HyperIgD OR (Hyperimmunoglobulin D syndrome) OR (Hiper IgD periodic fever syndrome)	6	60
#18	#15 OR #16 OR #17	5	380
#19	#8 OR #11 OR #14 OR #18	56	862
#20	Canakinumab OR Ilaris OR ACZ885 OR ACZ-885 OR (ACZ 885) OR C541220 OR L04AC08 OR (anti-human interleukin 1beta) OR (human clone ACZ885 heavy chain V region)	9	63
#21	economic* OR economical OR economics OR economic OR cost-benefit OR "cost benefit" OR cost-consequences OR "cost consequences" OR cost-minimisation OR "cost minimisation" OR cost-minimization OR "cost minimization" OR cost-effectiveness OR "cost effectiveness" OR cost-utility OR "cost utility" OR "decision tree" OR "Markov model" OR "DES" OR "discrete event simulation" OR "discrete-event simulation" OR "economic review" OR "cost analysis" OR "costs analysis" OR "pharmacoeconomic evaluation" OR "pharmacoeconomic model" OR "pharmacoeconomic models" OR cost-effectiveness OR cost-utility OR CEA OR CUA OR "budget impact" OR BIA OR Markov OR "decision tree" OR economic* or cost*	2	261 023
#22	#19 AND #20 AND #21	26	
Data przeszukania: 5 listopada 2021			

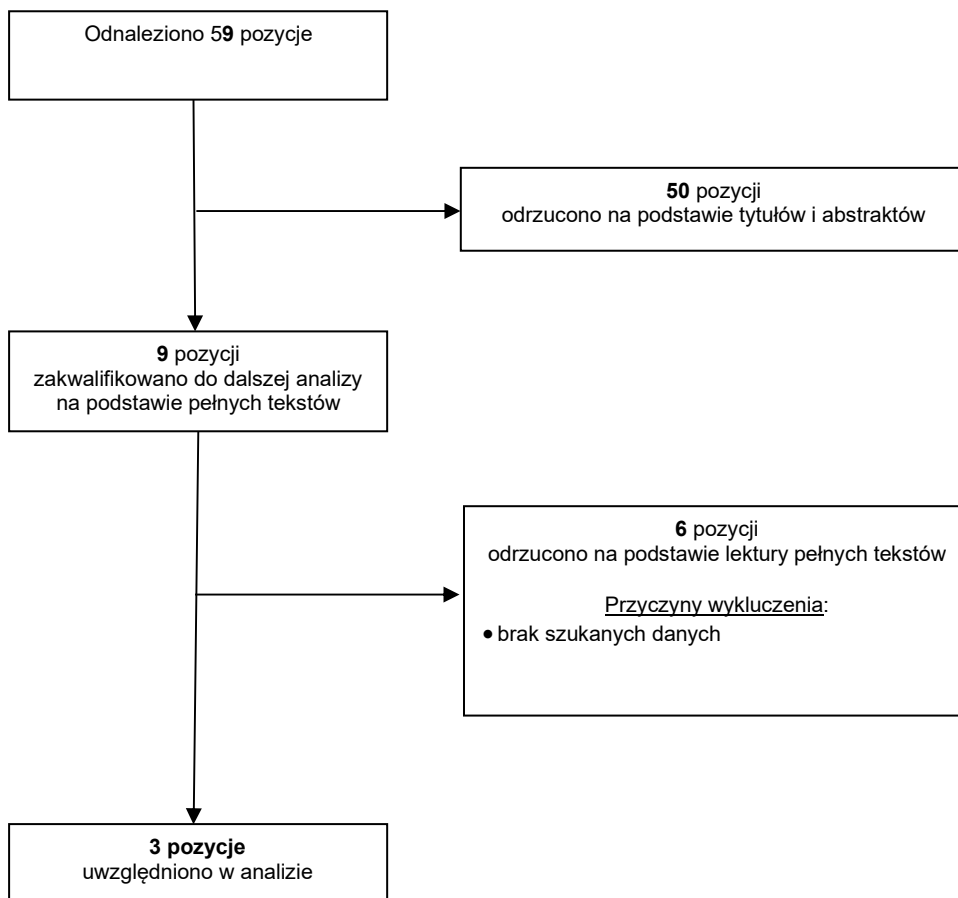
Tabela 62. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w pozostałych bazach informacji medycznej (AOTMiT, CADTH, PBAC, ISPOR, NICE, SMC)

Agencja	Zapytanie / słowo klucz	Liczba rekordów	
		Odnalezionych	Włączonych do analizy
AOTMiT	Szukaj: kanakinumab	1	1
CADTH	Search: canakinumab Result type: Reports	3	0

Agencja	Zapytanie / słowo klucz	Liczba rekordów	
		Odnalezionych	Włączonych do analizy
PBAC	Search: canakinumab	8	1
ISPOR	Keyword: canakinumab	5	1
NICE	Search: canakinumab Document type: health technology assessment	10	0
SMC	Canakinumab	6	0
Łącznie		33	3
Data przeszukania: 5 listopada 2021			

W wyniku przeprowadzonego przeszukania wspomnianych baz danych odnaleziono łącznie 59 publikacje (26 w bazie Pubmed i 33 w innych bazach). Po dokonaniu wstępnej selekcji odnalezionych doniesień naukowych na podstawie tytułów i abstraktów, do analizy pełnych tekstów zakwalifikowano 5 pozycji. Ostatecznie do analizy włączono 3 publikacje (AOTMiT 2016 [68], Duteil 2017 [69] i PBAC 2017 [70]). Schemat selekcji publikacji przedstawiono na poniższym rysunku (Rysunek 1).

Rysunek 1.
Schemat selekcji analiz ekonomicznych odnalezionych w ramach przeszukania baz informacji medycznej



A.1.2. Użyteczności

W celu odnalezienia danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia chorych z autozapalnymi ZGN przeprowadzono systematyczne przeszukanie bazy PubMed (w tym MEDLINE) [12]. Przeszukanie przeprowadzono w dniu 5 listopada 2021 roku. Zastosowaną strategię przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 63).

Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia chorych z autozapalnymi ZGN zaprezentowano w kolejnej tabeli (Tabela 64).

Tabela 63.
Strategia wyszukiwania publikacji o jakości życia pacjentów z autozapalnymi ZGN w bazie PubMed (w tym MEDLINE)

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
#1	("Periodic fever" AND (syndromes OR syndrome)) OR (Autoinflammatory AND (disease OR diseases OR syndrome OR syndromes OR fever))	5 217
#2	"Cryopyrin Associated Periodic Syndromes"[MeSH Terms]	505
#3	(Cryopyrin Associated Periodic Syndromes) OR (Cryopyrin-Associated Periodic Syndrome) OR (Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes) OR CAPS OR Cryopyrinopathy OR Cryopyrinopathies	13 447
#4	(Familial Cold Autoinflammatory Syndrome) OR (Familial Cold-Induced Autoinflammatory Syndrome) OR (Familial Cold Induced Autoinflammatory Syndrome) OR FCAS1 OR (Familial Cold Autoinflammatory Syndrome 1) OR FCAS OR (Familial Cold Urticaria) OR (Familial Cold Urticarias)	897
#5	(Muckle-Wells Syndrome) OR (Muckle Wells Syndrome) OR MWS	2 323
#6	(Chronic, Infantile, Neurological, Cutaneous, Articular Syndrome) OR CINCA OR (CINCA Syndrome)	1 383
#7	(Infantile Onset Multisystem Inflammatory Disease) OR (Neonatal Onset Multisystem Inflammatory Disease) OR (Multisystem Inflammatory Disease, Neonatal-Onset) OR NOMID	770
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #5 OR #6 OR #7	20 411
#9	"Periodic fever, familial, autosomal dominant"	108
#10	"TRAPS" OR (familial Hibernian fever) OR (TNF receptor associated periodic syndrome) OR (Periodic syndrome associated with tumor necrosis factor receptor 1) OR (Tumor necrosis factor receptor associated periodic syndrome)	21 958
#11	#9 OR #10	21 958
#12	"familial Mediterranean fever"[MeSH Terms]	3 884
#13	(familial Mediterranean fever) OR MEF OR FMF OR (familial paroxysmal polyserositis) OR (recurrent polyserositis) OR MEFV	11 338
#14	#12 OR #13	11 338
#15	"Mevalonate kinase deficiency"[MeSH Terms]	232
#16	(Mevalonate kinase deficiency) OR (mevalonic aciduria) OR MKD OR MVA	5 163
#17	mevalonicaciduria OR HIDS OR HyperIgD OR (Hyperimmunoglobulin D syndrome) OR (Hiper IgD periodic fever syndrome)	660
#18	#15 OR #16 OR #17	5 380
#19	#8 OR #11 OR #14 OR #18	56 862
#20	Canakinumab OR Ilaris OR ACZ885 OR ACZ-885 OR (ACZ 885) OR C541220 OR L04AC08 OR (anti-human interleukin 1beta) OR (human clone ACZ885 heavy chain V region)	963
#21	Anakinra OR Kineret OR (Interleukin 1 Receptor Antagonist Protein) OR Antril	6 645
#22	#20 OR #21	7 258

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
#23	eq-5d OR "eq 5d" OR euroqol OR "short form survey" OR "short form 36" OR "short-form 36" OR sf-36 OR "sf 36" OR sf-6d OR "sf 6d" OR tto OR "time trade off" OR "standard gamble" OR "health utility index" OR HUI	64 812
#24	#19 AND #22 AND #23	6

Data przeszukania: 5 listopada 2021

Tabela 64.

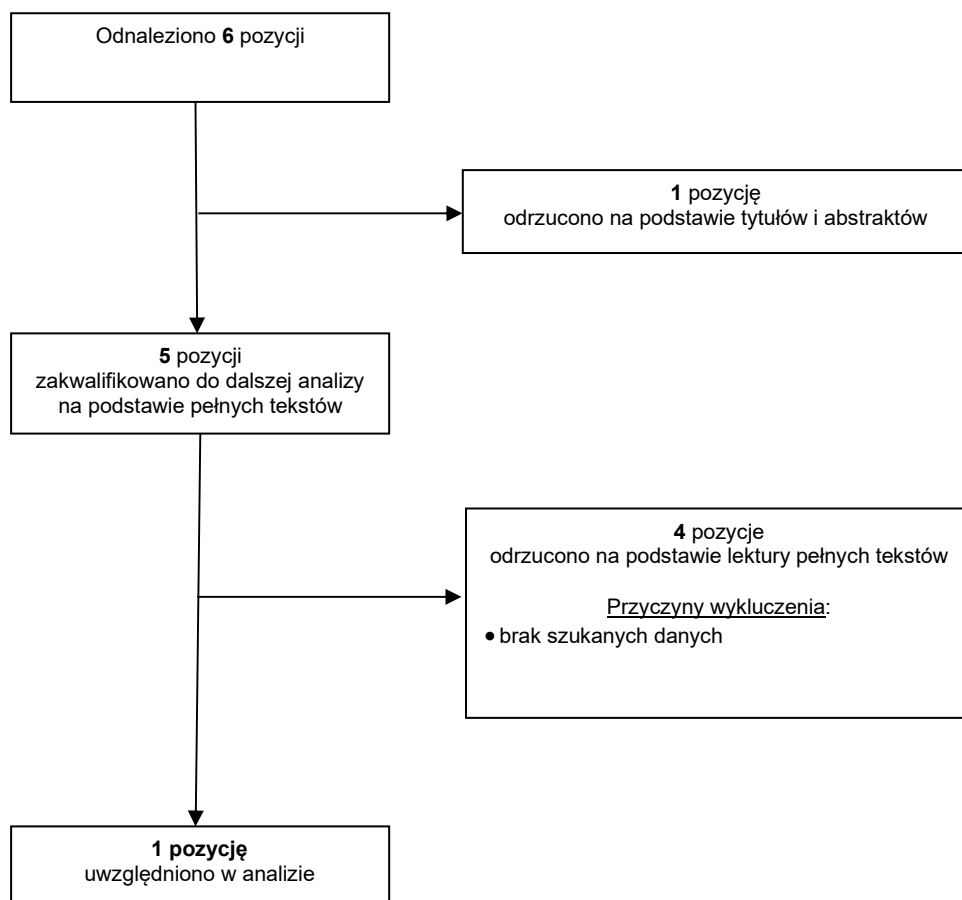
Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji dotyczących użyteczności dotyczących badanej interwencji

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> - Raportowanie danych o jakości życia - Wykorzystanie zwalidowanych kwestionariuszy (EQ-5D, SF-35, SF-6D, HUI lub metoda handlowania czasem lub metoda loterii) - Pacjenci z autozapalnymi ZGN. 	<ul style="list-style-type: none"> - Brak danych dotyczących użyteczności.

W wyniku przeszukania bazy PubMed odnaleziono 6 publikacji. Po dokonaniu wstępnej selekcji odnalezionych doniesień naukowych na podstawie tytułów i abstraktów przeprowadzono selekcję w oparciu o pełne teksty publikacji. Do analizy na poziomie pełnych tekstów dopuszczono 5 prac.

Finalnie w analizie uwzględniono dane pochodzące z 1 publikacji, której wyniki opisano w rozdziale (rozd. 3.3). Schemat selekcji publikacji przedstawiono na poniższym rysunku (Rysunek 2).

Rysunek 2.
Schemat selekcji analiz dotyczących użyteczności odnalezionych w ramach przeszukania baz informacji medycznej



A.2. Odnalezione analizy ekonomiczne

Tabela 65.
Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego

Autor, rok	Populacja	Interwencje oceniane/komparator	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy, długość cyklu	Państwo, Perspektywa analizy	Wyniki	Stopa dyskontowa
AOTMiT 2016 [68]	CAPS	KAN ANA	Analiza minimalizacji kosztów	8 tygodni	Polska, Perspektywa płatnika publicznego	bd (wyniki zaccernione)	-
Duteil 2017 [69]	crFMF, TRAPS, MKD	KAN BSC (<i>best supportive care</i>)	Drzewo decyzyjne + model Markowa	Dożywotni (80 lat)	Francja, perspektywa wspólna	FMF-rc: canakinumab vs BSC LY: 23,7 vs 20,9 QALY: 20,0 vs 16,8 MKD: canakinumab vs BSC LY: 24,5 vs 22,1 QALY: 22,4 vs 19,3 TRAPS: canakinumab vs BSC LY: 22,7 vs 20,4 QALY: 19,7 vs 16,7	-
PBAC 2017 [70]	CAPS	KAN ANA	Analiza minimalizacji kosztów	1 rok	Australia	bd (wyniki zaccernione)	-