



---

**Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego  
decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania  
produktu leczniczego Sylvant® (siltuksymab) w leczeniu  
dorosłych pacjentów z wieloogniskową chorobą Castlemana  
niezakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV)  
ani ludzkim wirusem opryszczki-8 (HHV-8)**

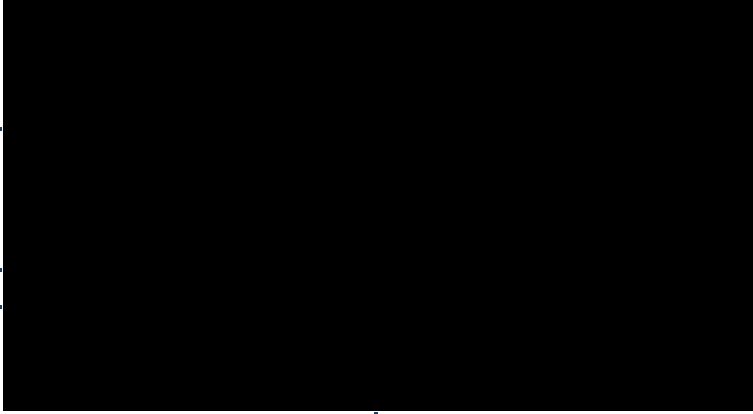
**ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA**



Wersja 1.1

Kraków, czerwiec 2020 (aktualizacja: lipiec 2020)

## LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY

<b>Analizę ekonomiczną opracowało (nazwa firmy, dane kontaktowe)</b>	Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Spółka komandytowa Os. Mozarta 1/29, 31 - 232 Kraków e-mail: centrumhta@centrumhta.com telefon: 0 607 345 792	
<b>Autorzy analizy ekonomicznej</b>	<b>Imię i nazwisko</b>	<b>Wkład pracy</b>
		
<b>Analiza ekonomiczna została wykonana na zlecenie i sfinansowana przez (nazwa firmy, dane kontaktowe)</b>	EUSA Pharma (UK) Limited Breakspear Park, Breakspear Way, Hemel Hempstead HP2 4TZ Wielka Brytania	
<b>Konflikt interesów</b>	Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów innych niż wynikających z prowadzonej działalności Centrum HTA	

---

**SPIS TREŚCI**

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU .....	4
KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY .....	5
STRESZCZENIE .....	6
1. CEL ANALIZY WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA .....	10
2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET .....	10
2.1. OCENIANA TECHNOLOGIA I SPOSÓB JEJ FINANSOWANIA .....	11
2.2. PERSPEKTYWA ANALIZY .....	16
2.3. HORYZONT CZASOWY ANALIZY .....	16
2.4. SCENARIUSZE PORÓWNYWANE I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY .....	17
2.5. CHARAKTERYSTYKA I LICZEBNOŚĆ ANALIZOWANEJ POPULACJI .....	21
2.6. ANALIZA WPŁYWU NA SKUTKI ZDROWOTNE .....	26
2.7. KOSZTY UWZGLĘDNIONE W OPRACOWANIU .....	26
2.8. METODY ESTYMACJI WYNIKÓW ANALIZY W UJĘCIU POPULACYJNYM .....	30
2.9. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI I WYKAZ PARAMETRÓW ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET .....	31
3. WYNIKI ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET .....	35
3.1. AKTUALNE WYDATKI Z BUDŻETU PŁATNIKA PUBLICZNEGO .....	35
3.2. WARIANT „PRAWDOPODOBNY”, „MINIMALNY” I „MAKSYMALNY” .....	36
3.3. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI .....	44
4. ANALIZA ZUŻYTYCH ZASOBÓW .....	53
5. ANALIZA WPŁYWU NA EFEKTY ZDROWOTNE .....	54
6. ANALIZA WPŁYWU NA ORGANIZACJĘ UDZIELANIA ŚWIADCZEŃ ZDROWOTNYCH .....	54
7. ASPEKTY ETYCZNE I SPOŁECZNE .....	54
8. OGRANICZENIA ANALIZY .....	56
9. DYSKUSJA .....	57
10. WNIOSKI KOŃCOWE .....	58
11. OCENA ZAPOTRZEBOWANIA NA ANALIZĘ RACJONALIZACYJNĄ .....	59
12. BIBLIOGRAFIA .....	60
13. SPIS TABEL .....	65
14. SPIS RYSUNKÓW .....	66
15. OCENA SPEŁNIENIA WYMOGÓW FORMALNYCH ANALIZY .....	67

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Sylvant® (siltuksymab) w leczeniu dorosłych pacjentów z wieloogniskową chorobą Castlemana niezakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) ani ludzkim wirusem opryszczki-8 (HHV-8).



## INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU

Akronim / skrót	Interpretacja (pełna nazwa)
<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>BIA</b>	ang. <i>Budget Impact Analysis</i> ; Analiza wpływu na budżet
<b>BSC</b>	ang. <i>Best supportive care</i> ; Najlepsza opieka wspomagająca
<b>CI</b>	ang. <i>Confidence Interval</i> ; Przedział ufności
<b>HHV-8</b>	ang. <i>Human herpesvirus 8</i> ; Ludzki herpeswirus-8; wirus opryszczki-8, herpeswirus związany z mięsakiem Kaposiego
<b>HIV</b>	ang. <i>Human immunodeficiency virus</i> ; Ludzki wirus niedoboru odporności
<b>LCI</b>	ang. <i>Lower Confidence Interval</i> ; Dolna granica przedziału ufności
<b>MCD</b>	ang. <i>Multicentric Castleman's disease</i> ; Wieloogniskowa choroba Castlemana
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>Perspektywa płatnika publicznego</b>	Perspektywa płatnika publicznego, tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń medycznych ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia)
<b>Perspektywa wspólna</b>	Perspektywa płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (perspektywa płatnika za świadczenia medyczne)
<b>PICO</b>	ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome</i> ; Populacja, interwencja, porównanie, wynik
<b>■</b>	■
<b>UCI</b>	ang. <i>Upper Confidence Interval</i> ; Górna granica przedziału ufności

## KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY

- I. Przeprowadzona analiza pozwoliła ocenić wpływ na system ochrony zdrowia w Polsce podjęcia decyzji dotyczącej finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Sylvant® w leczeniu dorosłych pacjentów z HIV-negatywną HHV-8-negatywną wieloogniskową chorobą Castlemana (MCD). Uwzględniono sugerowaną cenę zbytu netto wnioskowanej technologii [redacted] oraz ceny refundowanych leków określone na podstawie na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia obowiązującego od 1 lipca 2021 roku [37] lub średniego kosztu leków w kwietniu 2021 roku [104]. Założono refundację wnioskowanej technologii w nowej grupie limitowej (lek bezpłatny dla świadczeniobiorcy), w ramach programu lekowego.
- II. Przeprowadzono wielokierunkową ocenę liczebności populacji docelowej uwzględniając dostępne wskaźniki epidemiologiczne oraz [redacted]. W analizie podstawowej wykorzystano dane uzyskane w formie [redacted] [76]. Ustalono, że liczba osób chorych mogących rozpocząć leczenie wnioskowaną technologią w programie lekowych wyniesie: [redacted].
- III. W ramach analizy wpływu na budżet ustalono, że koszt refundacji produktu leczniczego Sylvant® stosowanego w proponowanym programie lekowym wyniesie (koszt samego leku): [redacted]

Wyniki analizy wpływu na budżet świadczą, że finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych będzie wymagać dodatkowych nakładów finansowych (różnica w całkowitych wydatkach z budżetu NFZ) na poziomie:

- IV. Wyniki przeprowadzonej analizy wrażliwości potwierdziły przedstawione wnioski i założenia niniejszej analizy. Największy wpływ na wyniki analizy odnotowano w przypadku zmiany: założeń i źródeł informacji na temat liczebności populacji pacjentów. Określona w ramach analizy wrażliwości maksymalna wysokość dodatkowych nakładów finansowych wyniosła [redacted]. Niemniej jednak wyniki te są nierealistyczne, gdyż zostały uzyskane przy uwzględnieniu mało wiarygodnych wskaźników epidemiologicznych występowania MCD określonych na podstawie analizy medycznych baz danych z USA, bez klinicznego potwierdzenia diagnozy MCD [56]).
- V. Refundacja ceny wnioskowanej technologii w analizowanym wskazaniu zapewni stosowanie jedynej, skutecznej opcji terapeutycznej wśród pacjentów z analizowanej populacji. Wzrost liczby pacjentów korzystających z leczenia siltuksymabem, przy uwzględnieniu wyższej skuteczności klinicznej tej opcji terapeutycznej, przełoży się na ogólną poprawę wyników zdrowotnych wśród tej grupy chorych. Zgodnie z wynikami niniejszej analizy ustalono, że korzyści kliniczne stosowania siltuksymabu wymagać będą [redacted]. Refundacja leku Sylvant® nie będzie więc stanowić istotnego obciążenia budżetu płatnika publicznego.

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Sylvant® (siltuksymab) w leczeniu dorosłych pacjentów z wieloogniskową chorobą Castlemana niezakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) ani ludzkim wirusem opryszczki-8 (HHV-8).



## STRESZCZENIE

### CEL ANALIZY

Celem analizy była ocena wpływu na system ochrony zdrowia podjęcia decyzji finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Sylvant® (siltuksymab) w leczeniu dorosłych pacjentów z wieloogniskową chorobą Castlemana niezakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) ani ludzkim wirusem opryszczki-8 (HHV-8).

### METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY

Zgodnie z wymogami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) sprecyzowano kontekst niniejszego etapu oceny technologii medycznych. Schemat PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, porównanie, wynik [osobno: efekt zdrowotny określony na podstawie badań klinicznych i punkt końcowy analizy wpływu na budżet]) [1] niniejszej analizy przedstawia się następująco:

- populację stanowili dorośli chorzy na wieloogniskową chorobę Castlemana (ang. *Multicentric Castleman's disease, MCD*), niezakażeni ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) ani ludzkim wirusem opryszczki-8 (HHV-8) (P),
- wnioskowaną technologię stanowiło stosowanie produktu leczniczego Sylvant® (siltuksymab) wraz z najlepszą opieką wspomagającą (BSC) (I),
- wnioskowaną technologię porównano ze stosowaniem samej standardowej opieki (schemat „placebo”) (C),
- w opracowaniu uwzględniono różnice w efektach klinicznych stosowania wnioskowanej technologii i komparatorów pod postacią: prawdopodobieństwa uzyskania długotrwałej odpowiedzi na leczenie, czasu do niepowodzenia terapii, czasu przeżycia całkowitego i ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych – uwzględniono konsekwencje kosztowe różnej skuteczności klinicznej porównywanych opcji terapeutycznych zgodnie z wynikami modelu opisanego w analizie ekonomicznej [107] (O),
- wyniki niniejszej analizy wpływu na budżet zaprezentowano w ujęciu wszystkich pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku pod postacią: liczebności populacji pacjentów, o której mowa w §6 ust. 1 i 2 Rozporządzenia [3], aktualnych wydatków na leczenie pacjentów z analizowanej populacji oraz prognozowanych wydatków na 2 lata refundacji wnioskowanej technologii, zgodnie z zapisami Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3] (por. rozdział 2.4.).

Uwzględniono sugerowaną przez Wnioskodawcę cenę zbytu netto produktu leczniczego Sylvant® na poziomie [REDACTED]

W opracowaniu założono refundację wnioskowanej technologii w programie lekowym, w nowej grupie limitowej. Na podstawie art. 14 ustawy o refundacji [30] określono, że wnioskowana technologia będzie wydawana pacjentowi bezpłatnie.

W ramach analizy porównano nakłady finansowe z perspektywy płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń medycznych) ponoszone w ramach opieki nad pacjentami z analizowanej populacji w przypadku braku działań mających na celu rozszerzenie dostępu do wnioskowanej technologii (*status quo*, „scenariusz istniejący”; brak finansowania leku Sylvant® ze środków publicznych w ramach programu lekowego) oraz wysokość tych nakładów w sytuacji finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych („nowy scenariusz”; por. rozdział 2.4.).

Ze względu na bardzo zbliżone wyniki analizy z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorców (perspektywy wspólnej), w ramach analizy podstawowej przedstawiono wyniki analizy z perspektywy płatnika publicznego; wyniki analizy z perspektywy wspólnej przedstawiono w analizie wrażliwości.

W ramach analizy wpływu na budżet uwzględniono trzy warianty oceny liczebności populacji docelowej: wariant najbardziej prawdopodobny, wariant „minimalny” i wariant „maksymalny”.

Przy ocenie skrajnych wariantów uwzględniono zakres niepewności parametrów wpływających na liczebność populacji docelowej – zarówno w ramach scenariusza istniejącego jak i scenariusza nowego.

Przeprowadzono wielokierunkową ocenę liczebności populacji docelowej uwzględniając dostępne wskaźniki epidemiologiczne występowania MCD w innych krajach oraz [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Ustalono, że liczba osób chorych mogących rozpocząć leczenie wnioskowaną technologią w programie lekowych wyniesie: [REDAKTOWANE]

Analizowany problem decyzyjny dotyczył choroby rzadkiej. Siltuksymab jest pierwszym lekiem, który uzyskał rejestrację w leczeniu pacjentów z MCD w UE i USA na podstawie wyników międzynarodowego, randomizowanego, podwójnie zaślepionego i kontrolowanego badania klinicznego (pierwszego i jedyne dotychczas randomizowanego badania klinicznego dla chorych na MCD) [59], [75]. Siltuksymab został zarejestrowany jako sierocy produkt leczniczy w leczeniu MCD w UE 30 listopada 2007 roku. Ponieważ nie ma innych zarejestrowanych opcji leczenia do zastosowania w MCD, nie ma złotego standardu leczenia MCD, a zatem nie istnieją żadne inne opcje leczenia o udowodnionej skuteczności klinicznej w leczeniu pacjentów z analizowanej populacji. Tym samym wnioskowana technologia będzie pierwszą i jedyną zarejestrowaną w analizowanym wskazaniu technologią lekową dostępną pacjentom z analizowanej populacji. Na tej podstawie przyjęto, że w nowym scenariuszu wszyscy pacjenci z analizowanej populacji będą rozpoczynać stosowanie siltuksymabu w przypadku spełnienia kryteriów kwalifikacji do proponowanego programu lekowego.

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego medycznych baz danych [41]. W ramach niniejszej analizy wpływu na budżet przy ocenie wydatków z budżetu płatnika publicznego wykorzystano założenia, wartości parametrów wejściowych i wyniki modelu decyzyjnego szczegółowo opisanego na etapie Analizy ekonomicznej [107].

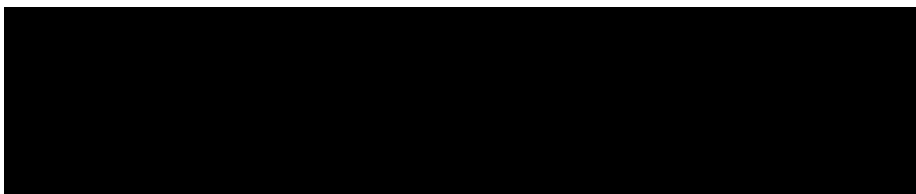
Przeprowadzona analiza wpływu na system ochrony zdrowia decyzji dotyczącej finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych, zgodna jest z Wytycznymi AOTMiT dla przeprowadzania ocen technologii lekowych [1] oraz spełnia minimalne wymagania Ministra Zdrowia przedstawione w rozporządzeniu [3].

## WYNIKI I WNIOSKI

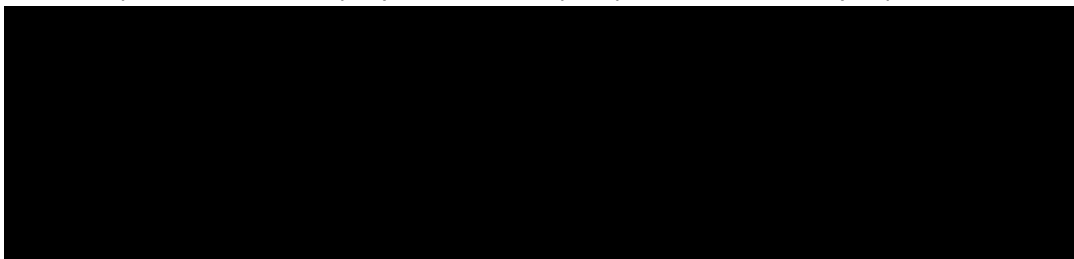
Wyniki przeprowadzonej analizy wpływu na budżet wskazują, że podjęcie pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Sylvant® w leczeniu dorosłych pacjentów z HIV-negatywną i HHV-8-negatywną MCD [REDAKTOWANE]

W ramach analizy wpływu na budżet ustalono, że koszt refundacji produktu leczniczego Sylvant® stosowanego w analizowanym wskazaniu wyniesie (koszt samego leku): [REDAKTOWANE]

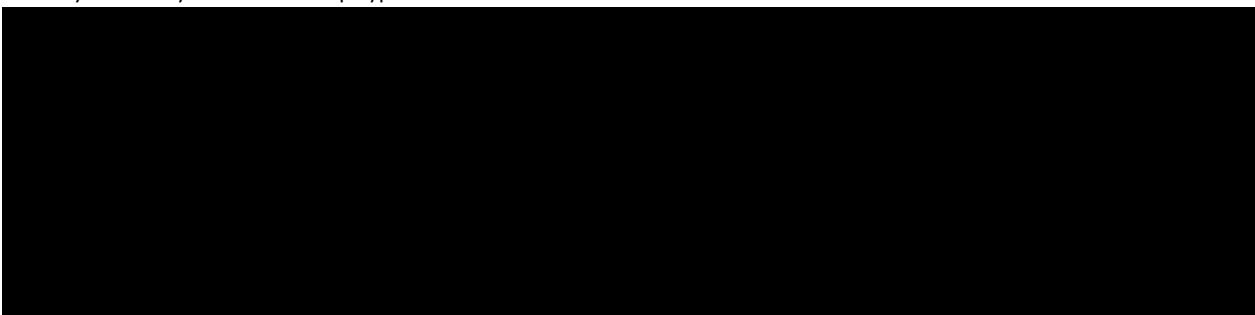
Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Sylvant® (siltuksymab) w leczeniu dorosłych pacjentów z wieloogniskową chorobą Castlemana niezakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) ani ludzkim wirusem opryszczki-8 (HHV-8).



Wyniki analizy wpływu na budżet świadczą, że finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych będzie wymagać dodatkowych nakładów finansowych (różnica w całkowitych wydatkach z budżetu NFZ) na poziomie:



Wyniki przeprowadzonej analizy wrażliwości potwierdziły przedstawione wnioski i założenia niniejszej analizy. Największy wpływ na wyniki analizy odnotowano w przypadku:



Zmiana pozostałych parametrów i założeń spowodowała zmianę wyników analizy podstawowej w zakresie



Niemniej jednak wyniki te są nierealistyczne, gdyż zostały uzyskane przy uwzględnieniu mało wiarygodnych wskaźników epidemiologicznych występowania MCD określonych na podstawie analizy medycznych baz danych z USA, bez klinicznego potwierdzenia diagnozy MCD [56]).

Siltuksymab jest pierwszym lekiem zarejestrowanym w leczeniu pacjentów z MCD. Jego skuteczność oceniono na podstawie wyników międzynarodowego, randomizowanego, podwójnie zaślepionego i kontrolowanego badania klinicznego (pierwszego i jedyne dotychczas randomizowanego badania klinicznego dla chorych na MCD) [59], [75].

Dostępne dowody naukowe wskazują na poprawę wyników zdrowotnych dorosłych pacjentów z MCD, niezakażonych HIV i HHV-8 w wyniku stosowania siltuksymabu [41]. Wyniki modelowania przeprowadzonego w analizie ekonomicznej [107] świadczą, że stosowanie wnioskowanej technologii w ww. wskazaniu spowoduje (wyniki niezdyskontowane): przedłużenie życia bez niepowodzenia leczenia średnio o 5,3 lat; wzrost odsetka pacjentów, u których wystąpi długotrwała odpowiedź na leczenie o około 34%, w wyniku zastosowania wnioskowanej technologii; wzrost średniego okresu trwania odpowiedzi na leczenie w przeliczeniu na każdego pacjenta rozpoczynającego leczenie o 5 lat. Wspomniane efekty przełożą się na przedłużenie dalszego życia pacjentów z analizowanej populacji średnio o 12,9 lat.



---

Refundacja ceny wnioskowanej technologii zapewni stosowanie jedynej skutecznej opcji terapeutycznej wśród pacjentów z MCD – będzie więc odpowiedzią na niezaspokojone dotychczas potrzeby medyczne pacjentów z tą rzadką chorobą. Wzrost liczby pacjentów korzystających z leczenia siltuksymabem, przy uwzględnieniu wysokiej skuteczności klinicznej tej opcji terapeutycznej, przełoży się na ogólną poprawę wyników zdrowotnych wśród pacjentów z HIV-negatywną, HHV-8-negatywną MCD.

Zgodnie z wynikami niniejszej analizy ustalono, że wszystkie wymienione wyżej korzyści kliniczne wymagać będą dodatkowych nakładów finansowych NFZ. [REDACTED]

[REDACTED]

## 1. CEL ANALIZY WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA

Celem analizy była ocena wpływu na system ochrony zdrowia podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Sylvant® (siltuksymab) w leczeniu dorosłych pacjentów z wieloogniskową chorobą Castlemana niezakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) ani ludzkim wirusem opryszczki-8 (HHV-8).

## 2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET

Zgodnie z wymogami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) sprecyzowano kontekst niniejszego etapu oceny technologii medycznych. Schemat PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, porównanie, wynik – osobno: efekt zdrowotny określony na podstawie badań klinicznych i punkt końcowy analizy wpływu na budżet) [1] niniejszej analizy przedstawia się następująco:

- populację stanowili dorośli chorzy na wieloogniskową chorobę Castlemana (ang. *Multicentric Castleman's disease, MCD*), niezakażeni ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) ani ludzkim wirusem opryszczki-8 (HHV-8) (P),
- wnioskowaną technologię stanowiło stosowanie produktu leczniczego Sylvant® (siltuksymab) wraz z najlepszą opieką wspomagającą (BSC) (I),
- wnioskowaną technologię porównano ze stosowaniem samej standardowej opieki (schemat „placebo”) (C),
- w opracowaniu uwzględniono różnice w efektach klinicznych stosowania wnioskowanej technologii i komparatorów pod postacią: prawdopodobieństwa uzyskania długotrwałej odpowiedzi na leczenie, czasu do niepowodzenia terapii, czasu przeżycia całkowitego i ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych – uwzględniono konsekwencje kosztowe różnej skuteczności klinicznej porównywanych opcji terapeutycznych zgodnie z wynikami modelu opisanego w analizie ekonomicznej [107] (O),
- wyniki niniejszej analizy wpływu na budżet zaprezentowano w ujęciu wszystkich pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku pod postacią: liczebności populacji pacjentów, o której mowa w §6 ust. 1 i 2 Rozporządzenia [3], aktualnych wydatków na leczenie pacjentów z analizowanej populacji oraz prognozowanych wydatków na 2 lata refundacji wnioskowanej technologii, zgodnie z zapisami Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3] (por. rozdział 2.4.).

W ramach analizy porównano nakłady finansowe z perspektywy płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń medycznych) ponoszone w ramach opieki nad pacjentami z analizowanej populacji w przypadku braku działań mających na celu rozszerzenie dostępu do wnioskowanej technologii (*status quo*, „scenariusz istniejący”; brak finansowania leku Sylvant® ze środków publicznych) oraz wysokość tych nakładów w sytuacji finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych („nowy scenariusz”; por. rozdział 2.4.).

W ramach analizy wpływu na budżet uwzględniono trzy warianty oceny zakresu wpływu refundacji ceny ocenianego produktu na budżet płatnika publicznego i liczebności populacji docelowej: wariant najbardziej prawdopodobny, wariant minimalny i wariant maksymalny.

Przy ocenie skrajnych wariantów uwzględniono zakres niepewności parametrów wpływających na liczebność populacji docelowej i zużycie zasobów medycznych zarówno w ramach scenariusza istniejącego jak i scenariusza nowego.

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego medycznych baz danych przygotowanego przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. komandytowa [41]. Przy ocenie wydatków z budżetu płatnika publicznego, w ramach niniejszej analizy wpływu na budżet wykorzystano wartości parametrów, założenia i wyniki modelu decyzyjnego, szczegółowo opisanego na etapie Analizy ekonomicznej [107].

W niniejszej analizie wykorzystano ogólnie akceptowalne metody biostatystyczne i epidemiologiczne [1]-[29], [34], [35].

Przeprowadzona analiza wpływu na system ochrony zdrowia decyzji dotyczącej finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych zgodna jest z Wytycznymi AOTMiT dla przeprowadzania ocen technologii lekowych [1] oraz spełnia minimalne wymagania Ministra Zdrowia przedstawione w rozporządzeniu [3].

## **2.1. OCENIANA TECHNOLOGIA I SPOSÓB JEJ FINANSOWANIA**

Firma EUSA Pharma (UK) Limited wnioskuje o objęcie refundacją produktu leczniczego Sylvant® w ramach części B Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych („Leki refundowane w programach lekowych”) umożliwiające stosowanie wnioskowanej technologii w leczeniu dorosłych pacjentów z wieloogniskową chorobą Castlemana, niezakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) ani ludzkim wirusem opryszczki-8 (HHV-8) [40].

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Sylvant® (siltuksymab) w leczeniu dorosłych pacjentów z wieloogniskową chorobą Castlemana niezakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) ani ludzkim wirusem opryszczki-8 (HHV-8).



W opracowaniu uwzględniono refundację wnioskowanej technologii w nowej grupie, gdyż nie istnieje opcjonalna technologia refundowana, a wnioskowana technologia jest jedyną opcją terapeutyczną zarejestrowaną w analizowanym wskazaniu (lek sierocy) [37].

Refundacja w nowej grupie zgodna jest z zapisami art. 15 ust. 2 i 3 ustawy o refundacji [30].

Na podstawie art. 14 ust 1 pkt 1 ustawy o refundacji [30] określono, że wnioskowana technologia będzie wydawana pacjentowi bezpłatnie do wysokości limitu finansowania jako lek stosowany w programie lekowym.

Uwzględniono sugerowaną przez Wnioskodawcę cenę zbytu netto produktu leczniczego Sylvant® na poziomie [REDACTED]

Wnioskowaną technologię stanowiło stosowanie produktu leczniczego Sylvant® w leczeniu HIV-negatywnej, HHV-8-negatywnej MCD.

Zgodnie z projektem badań klinicznych zidentyfikowanych w Analizie klinicznej [41] przyjęto stosowanie wnioskowanej technologii wraz z najlepszą opieką wspomagającą obejmującą podstawowe interwencje w leczeniu objawów MCD (leki przeciwgorączkowe, leki przeciwhistaminowe, leki przeciwbólowe, leczenie infekcji, transfuzje, leczenie reakcji związanych z podaniem leku, kortykosteroidy).

W opracowaniu uwzględniono stosowanie siltuksymabu w dawce 11 mg/kg masy ciała podawanej we wlewie dożylnym trwającym 1 godzinę co około 21 dni, do momentu wystąpienia niepowodzenia leczenia (zgodnie z definicją z badania MCD2001 [59], [75] i charakterystyką produktu leczniczego [58]) lub zgonu pacjenta, jeżeli wystąpi przed niepowodzeniem leczenia.

W badaniach MCD2001 i MCD2002 u większości pacjentów siltuksymab był podawany co około 21 dni. Jednak w niektórych przypadkach leczenie było opóźnione, a niektórzy pacjenci stosowali siltuksymab co 6 tygodni w miejsce standardowego cyklu o długości 3 tygodni. Średni odstęp między kolejnymi podaniami u pacjentów z ramienia siltuksymabu podczas badania MCD2001 i MCD2002 (pacjenci z grupy placebo, którzy przeszli na leczenie siltuksymabu zostali wykluczeni) wynosił 24,23 dni (SD, 8,24; mediana, 21 dni, zakres: od 14 do 143 dni).

Było 11 pacjentów (spośród 52 z co najmniej 2 podaniami siltuksymabu), którzy stosowali siltuksymab co 6 tygodni pod koniec obserwacji w badaniach klinicznych. Wśród tych pacjentów, 6 osiągnęło trwałą

odpowieź ze strony guza i objawów, podczas gdy 5 miało stabilną chorobę jako najlepszy stan w obrębie pierwszorzędownego punktu końcowego badania MCD2001.

Wśród tych pacjentów średni odstęp między kolejnymi podaniami po rozpoczęciu 6-tygodniowych cykli wynosił:

- 42,70 dni (SD, 8,04; mediana, 42 dni, zakres: 35 do 143 dni) wśród pacjentów z trwałą odpowiedzią na leczenie;
- 42,35 dni (SD, 2,44; mediana, 42 dni, zakres: 36 do 57 dni) wśród pacjentów bez trwałej odpowiedzi na leczenie.

Ci pacjenci przeszli na 6-tygodniowy cykl leczenia po:

- 33,5 podaniach siltuksymabu (SD, 3,45; mediana, 33 podań, zakres: 29 do 38 podań) – pacjenci z trwałą odpowiedzią na leczenie;
- 35,8 podaniach siltuksymabu (SD, 10,11; mediana, 34 podań, zakres: 26 do 51 podań) – pacjenci bez trwałej odpowiedzi na leczenie.

W analizie uwzględniono ww. informacje – przyjęto, że: 33,3% (6 z 18) pacjentów z trwałą odpowiedzią przejdzie na stosowanie siltuksymabu co 6 tygodni po około 33 podaniach leku oraz 14,7% (5 z 34) pacjentów bez trwałej odpowiedzi przejdzie na stosowanie siltuksymabu co 6 tygodni po około 35 podaniach leku.

Uwzględnienie tego aspektu pozwoliło skorelować obserwowane efekty kliniczne z zużyciem wnioskowanej technologii oraz pozwoli na symulację zużycia wnioskowanej technologii w praktyce klinicznej, w której pacjenci z analizowanej populacji w przypadku znacznej redukcji objawów choroby odstawiają lek na dłuższe okresy lub przyjmują go z niższą częstotliwością.

Ze względu na horyzont czasowy niniejszej analizy (2 lata, tj.) ww. zmiana długości cyklu leczenia nie miała istotnego wpływu na wyniki analizy.

Średni odstęp między kolejnymi podaniami u pacjentów, którzy stosowali 3-tygodniowy cykl leczenia pod koniec okresu obserwacji i u pozostałych pacjentów (pacjentów, którzy stosowali 6-tygodniowy cykl leczenia pod koniec okresu obserwacji) przed rozpoczęciem 6-tygodniowych cykli wynosił:

- 22,07 dni (SD, 5,34; mediana, 21 dni, zakres: od 14 do 82 dni) – pacjenci z trwałą odpowiedzią na leczenie;
- 21,41 dni (SD, 3,16; mediana, 21 dni, zakres: od 14 do 56 dni) – pacjenci bez trwałej odpowiedzi na leczenie.

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Sylvant® (siltuksymab) w leczeniu dorosłych pacjentów z wieloogniskową chorobą Castlemana niezakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) ani ludzkim wirusem opryszczki-8 (HHV-8).



W opracowaniu uwzględniono także dyskontynuację leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Zgodnie z wynikami badań MCD2001 [59], [75] i MCD2002 [60] zjawisko to jest bardzo rzadkie. Wśród pacjentów z badania MCD2001 stosujących siltuksymab (pacjenci z grupy badanej oraz pacjenci z grupy kontrolnej po *cross-over*) wystąpiły tylko 3 dyskontynuacje leczenia tylko z powodu zdarzeń niepożądanych (w tym wśród pacjentów po *cross-over*)<sup>†</sup> w sumarycznym okresie leczenia wynoszącym około 224,2 osobolet terapii (średni współczynnik występowania wynoszący około 0,013 zdarzenia na rok terapii).

W opracowaniu uwzględniono tylko 2 przypadki przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych (1 podczas fazy podwójnie zaślepionej badania MCD2001 i 1 po zakończeniu tej fazy).

W badaniu MCD2001 raportowano w sumie 12 dyskontynuacji siltuksymabu z powodu działań niepożądanych podczas fazy podwójnie ślepej próby. Jednak większość tych zdarzeń miała miejsce w momencie spełnienia kryteriów TF (większość objawów MCD można zaklasyfikować jako zdarzenia niepożądane). Dlatego w analizie uwzględniono tylko zdarzenia bez wcześniejszego lub konkurującego TF.

Co więcej uwzględniono jedynie zaprzestanie leczenia z powodu działań niepożądanych obserwowanych w badaniach klinicznych siltuksymabu u pacjentów z ramienia siltuksymabu badania MCD2001 – jedno zdarzenie w 2 cyklu 21-dniowym okresu obserwacji obniżające przeżycie na terapii o współczynnik 0,0189<sup>‡</sup> oraz jedno zdarzenie w 32 cyklu 21-dniowym okresu obserwacji obniżające przeżycie na terapii o współczynnik 0,0323.

Średni okres trwania terapii został określony na podstawie wyników modelu analizy ekonomicznej [107]. Ze względu na horyzont czasowy BIA wynoszący 2 lata (por. rozdział 2.3.), w niniejszej analizie wykorzystano okres stosowania wnioskowanej technologii obserwowany w badaniach MCD2001 [59], [75] i MCD2002 [60] i w okresie kontynuacji obserwacji pacjentów z tych badań [61].

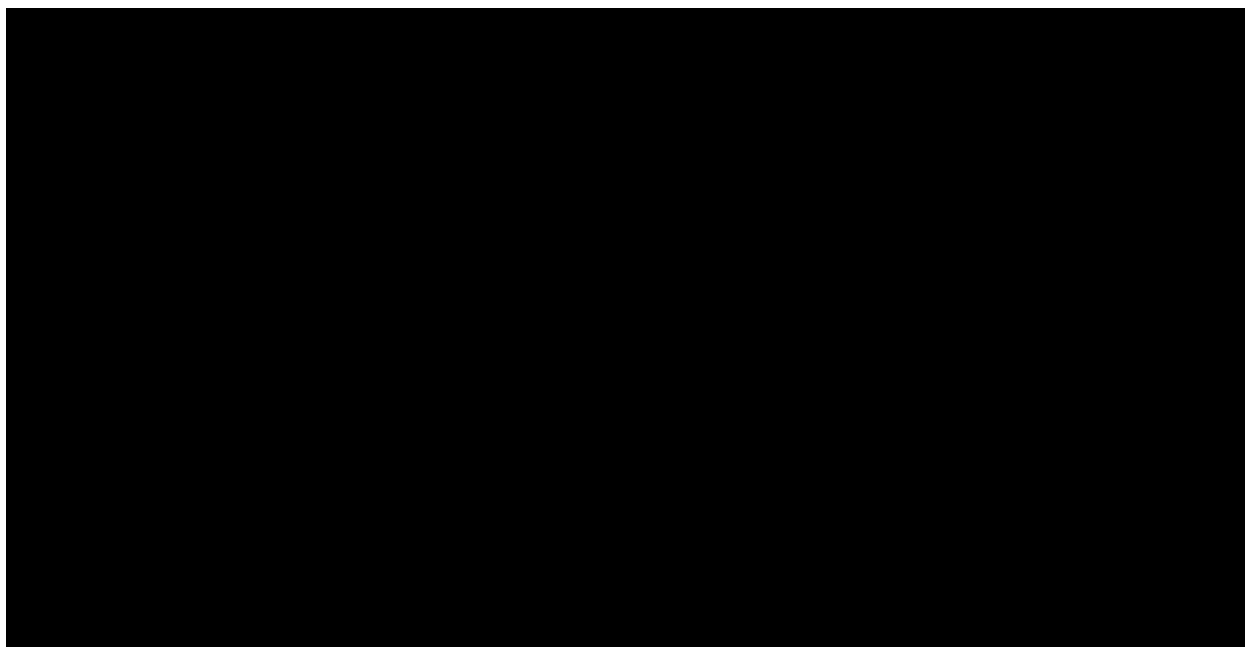
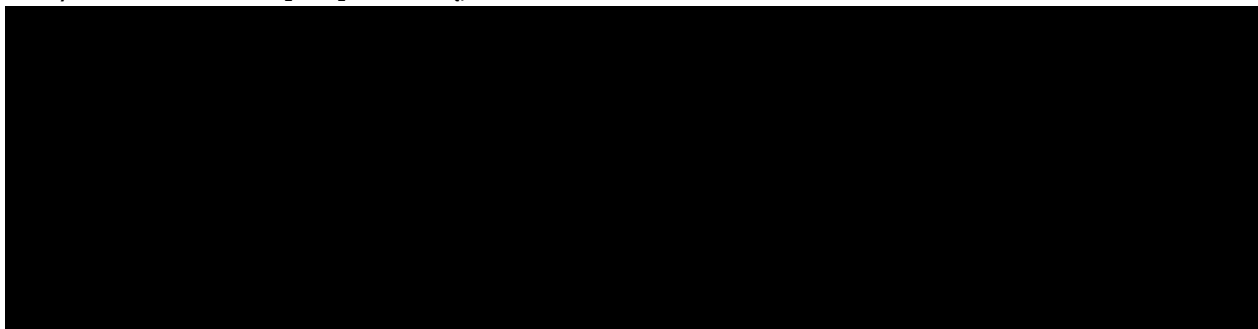
---

<sup>†</sup> W badaniu klinicznym MCD2001 u 12 osób z grupy siltuksymabu raportowano odstawienie leku z powodu zdarzeń niepożądanych przy ocenie bezpieczeństwa leczenia. Niemniej jednak jako podstawowy powód dyskontynuacji leczenia u większości tych pacjentów podano niepowodzenie leczenia; tylko jeden pacjent zakończył leczenie siltuksymabem w fazie podwójnie zamaskowanej badania MCD2001 z powodu zdarzenia niepożądanego [59]. Powyższe potencjalne rozbieżności wynikają z faktu, iż u danego pacjenta niepowodzenie leczenia dotyczyć może objawów MCD kwalifikowanych również jako zdarzenia niepożądane (np. anemia). Co więcej u pacjenta z nasileniem istniejących objawów MCD lub pojawieniem się nowych istotnych objawów MCD (kryteria niepowodzenia leczenia), występować może również radiologiczna progresja choroby. Taki pacjent wówczas kwalifikowany był jako kończący leczenie z powodu progresji choroby.

<sup>‡</sup> Iloraz liczby zdarzeń i liczby pacjentów „*at-risk*” stanowiący czynnik kalkulacji estymatorów Kaplan-Meier.

Tym samym w analizie wpływu na budżet wykorzystano nieekstrapolowane dane, które odzwierciedlały wartości estymatorów Kaplan-Meier dla czasu do uzyskania odpowiedzi, czasu do wystąpienia niepowodzenia leczenia oraz czasu przeżycia całkowitego<sup>§</sup>.

Wyniki modelowania [107] świadczą, że:



Szczegółowe informacje na temat wnioskowanej technologii zamieszczono w Analizie problemu decyzyjnego [40].

---

<sup>§</sup> Ze względu na złożoną strukturę danych, uwzględniających wiele stanów oraz obecność konkurujących zdarzeń (np. wystąpienie odpowiedzi, zgonu przed niepowodzeniem leczenia lub niepowodzenia leczenia z jednego stanu) w modelu analizy ekonomicznej nie uwzględniono bezpośrednio estymatorów Kaplan-Meier (dane te przy założeniu odcięcia obserwacji w przypadku innych zdarzeń zawyżałyby prawdopodobieństwo przejść między stanami); uwzględniono tylko dane pod postacią skumulowanego hazardu każdego z możliwych przejść między stanami modelu Markowa, z korektą względem sumarycznego ryzyka konkurencyjnych zdarzeń zaproponowaną przez Ades i wsp. [64] – szczegóły w analizie ekonomicznej [104].

---

## 2.2. PERSPEKTYWA ANALIZY

Analizowany problem decyzyjny dotyczy objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny dla produktu Sylvant® w ramach części B Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [40] (por. rozdział 2.1.).

Proponowany sposób refundacji nie uwzględnia współpłacenia świadczeniobiorcy (specjalistyczny, nowatorski i przełomowy lek stosowany w programie lekowym) [30].

W ramach analizy ekonomicznej wykazano, że wyniki z perspektywy płatnika publicznego są tożsame z wynikami z perspektywy wspólnej. Koszt inkrementalny stosowania wnioskowanej technologii i „placebo” różnił się pomiędzy rozpatrywanymi perspektywami ekonomicznymi o około 0,08% w horyzoncie czasowym 50 lat; koszt całkowity wnioskowanej technologii różnił się o około 0,12%, a koszt „placebo” – o około 1,22% [107].

Mając powyższe na uwadze, zgodnie z Wytycznymi dla przeprowadzania ocen technologii medycznych, opublikowanymi przez AOTMiT [1], niniejsza analiza wpływu na budżet została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych; Narodowego Funduszu Zdrowia; NFZ).

Wyniki z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorców przedstawiono w analizie wrażliwości.

## 2.3. HORYZONT CZASOWY ANALIZY

W analizie wpływu na budżet dokonuje się oceny wpływu danej technologii medycznej na jednoroczny budżet opieki zdrowotnej w czasie kilku lat następujących po podjęciu decyzji o finansowaniu ze środków publicznych nowej technologii, zazwyczaj do ustalenia się równowagi na rynku lub co najmniej w ciągu pierwszych 2 lat od daty rozpoczęcia finansowania danej technologii medycznej ze środków publicznych [1].

Punkt początkowy niniejszej analizy obejmuje pierwszy rok, w którym będzie możliwe stosowanie refundowanego leku Sylvant® w ramach scenariusza nowego (przy założeniu pozytywnej decyzji Ministra Zdrowia dotyczącej objęcia refundacją wnioskowanej technologii i inicjalizacji proponowanego programu lekowego).



Ustalono, że ze względu na brak jakichkolwiek opcjonalnych technologii lekowych, które posiadają dowody naukowe potwierdzające ich skuteczność, moment stabilizacji analizowanego rynku powinien wystąpić bardzo szybko. Wnioskowana technologia powinna być stosowana u wszystkich pacjentów spełniających kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego od momentu identyfikacji pacjentów z analizowanej populacji.

Na tej podstawie przyjęto, że horyzont czasowy niniejszej analizy będzie obejmował okres pierwszych 2 lat obowiązywania pozytywnej decyzji refundacyjnej Ministra Zdrowia (tj. dwa pełne lata po roku wpisania wnioskowanej technologii do Wykazu i uruchomienia programu lekowego), przy czym już od pierwszego roku wszyscy pacjenci z analizowanej populacji będą włączani do proponowanego programu lekowego.

Zasadność przyjęcia 2-letniego okresu potwierdzają informacje w art. 11. ust. 3 pkt. 3 Ustawy o refundacji [30] świadczące, iż pozytywne rozpatrzenie wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny dla produktu Sylvant<sup>®</sup>, stosowanego w analizowanym wskazaniu, będzie obowiązywać przez 2 lata od decyzji Ministra Zdrowia.

Tym samym w ramach analizy wpływu na budżet refundacji ceny leku Sylvant<sup>®</sup> w analizowanym wskazaniu przeprowadzono symulację wysokości nakładów finansowych z jednorocznego budżetu płatnika publicznego i wydatków świadczeniobiorców (analiza wrażliwości) w horyzoncie 2 lat. Przeprowadzono ocenę konsekwencji finansowych dla kolejnych lat obserwacji w odniesieniu do porównywanych ze sobą możliwych scenariuszy („nowy scenariusz” vs „scenariusz istniejący”) w okresie 2 pierwszych lat obowiązywania pozytywnej decyzji Ministra Zdrowia, przy corocznej ocenie wydatków z budżetu płatnika publicznego.

#### **2.4. SCENARIUSZE PORÓWNYWANE I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY**

W ramach analizy porównano wydatki z budżetu płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń medycznych) i portfeli świadczeniobiorców (w analizie wrażliwości) ponoszone w ramach opieki nad pacjentami z analizowanej populacji w przypadku braku działań mających na celu rozszerzenie dostępu do wnioskowanej technologii (*status quo*, „scenariusz istniejący”; brak finansowania produktu Sylvant<sup>®</sup> w programie lekowym) oraz wysokość tych nakładów w sytuacji finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych w proponowanym programie lekowym („nowy scenariusz”).

Analizowany problem decyzyjny dotyczył choroby rzadkiej [40], dotyczącej kilkudziesięciu chorych w Polsce. Siltuksymab jest pierwszym lekiem, który uzyskał rejestrację w leczeniu pacjentów z MCD w UE

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Sylvant® (siltuksymab) w leczeniu dorosłych pacjentów z wieloogniskową chorobą Castlemana niezakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) ani ludzkim wirusem opryszczki-8 (HHV-8).



i USA na podstawie wyników międzynarodowego, randomizowanego, podwójnie zaślepionego i kontrolowanego badania klinicznego (pierwszego i jedyne dotychczas randomizowanego badania klinicznego dla chorych na MCD) [59], [75]. Siltuksymab został zarejestrowany jako sierocy produkt leczniczy w leczeniu MCD w UE 30 listopada 2007 roku. Ponieważ nie ma innych zarejestrowanych opcji leczenia do zastosowania w MCD, nie ma złotego standardu leczenia MCD, a zatem nie istnieją żadne inne opcje leczenia o udowodnionej skuteczności klinicznej w terapii pacjentów z analizowanej populacji. Wnioskowaną technologię (stosowaną z BSC) porównano ze stosowaniem samej BSC (schemat „placebo”) – dotyczy wszystkich pacjentów z Polski. W przypadku opublikowania nowych danych w przyszłości umożliwiono w modelu uwzględnienie tocilizumabu jako schematu stosowanego we wnioskowanym wskazaniu. [REDACTED]

[REDACTED] w opracowaniu przyjęto, że stosowanie tocilizumabu nie będzie zastępowane przez wnioskowaną technologię ze względu na brak wykorzystania w Polsce (0% w leczeniu pacjentów z analizowanej populacji). Co więcej ocena efektów i kosztów leczenia tocilizumabem jest w chwili obecnej nie możliwa do przeprowadzenia, gdyż nie zidentyfikowano danych klinicznych umożliwiających włączenie tocilizumabu do modelu [107]. Niemniej jednak model dołączony do opracowania zawiera moduł umożliwiający to porównanie w przypadku dostępności odpowiednich danych klinicznych w przyszłości oraz wzrostu wykorzystania tego leku w Polsce.

[REDACTED] Do potencjalnych opcji leczenia zaliczyć można różne schematy chemioterapii, rytuksymab w monoterapii lub w połączeniu z chemioterapią i talidomid. Terapie te obecnie są dostosowywane indywidualnie do każdego pacjenta i zazwyczaj podawane są przez ograniczony okres (przez ograniczoną z góry liczbę cykli) nie stanowią więc miarodajnych opcji terapeutycznych umożliwiających co najmniej stabilizację choroby, co wyraża się poprzez brak rejestracji tych opcji terapeutycznych w analizowanym wskazaniu i braku wiarygodnych dowodów klinicznych skuteczności. Niemniej jednak zwykle stosuje się je w ostateczności jako próba poprawy rokowania pacjenta w sytuacji braku dostępu do siltuksymabu.

Z tych powodów głównym komparatorem dla wnioskowanej technologii jest sama BSC, która w znacznym stopniu odzwierciedla grupę kontrolną badania MCD2001 (placebo + BSC).

Na uwagę zasługują, że w badaniu MCD2001 większość pacjentów z grupy badanej bardzo szybko doświadczyła niepowodzenia leczenia i rozpoczęła leczenie z wykorzystaniem kolejnych opcji terapeutycznych (u większości stosowano siltuksymab, [REDACTED])

Powyższe może oznaczać, że uwzględniony komparator z badania klinicznego MCD2001 odzwierciedla istniejącą praktykę kliniczną, z niewielkim przesunięciem w czasie momentu inicjalizacji indywidualnego

leczenia opartego na rytuksymabie, chemioterapii i/lub talidomidzie – wyniki komparatora „placebo” modelu ekonomicznego, w którym pominięto stosowanie siltuksymabu po niepowodzeniu leczenia odzwierciedlać więc mogą konsekwencje zdrowotne i koszty aktualnego leczenia pacjentów z analizowanej populacji w Polsce.

Z drugiej strony, brak dowodów naukowych potwierdzających skuteczność opcji terapeutycznych opartych na rytuksymabie, chemioterapii i/lub talidomidzie może świadczyć, że stosowanie tych opcji w miejsce wnioskowanej technologii będzie wiązać się z takimi samymi efektami klinicznymi jak stosowanie placebo.

Komparatory dla wnioskowanej technologii rozważono przy uwzględnieniu zaleceń klinicznych, istniejącej praktyki klinicznej w Polsce, zarejestrowanych wskazań do stosowania preparatów tocilizumabu (w leczeniu MCD zarejestrowany tylko w Japonii; brak rejestracji w Europie i USA), dostępności dowodów naukowych potwierdzających ich skuteczność kliniczną w leczeniu MCD oraz zbliżonego mechanizmu działania do wnioskowanej technologii. Szczegóły dotyczące wnioskowanej technologii i wyboru komparatorów przedstawiono w przeprowadzonej przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. komandytowa Analizie problemu decyzyjnego [40].

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
Zgodnie z informacjami uzyskanymi od Wnioskodawcy i AOTMiT [REDACTED]  
[REDACTED]

żyjących w Polsce w wariacie najbardziej prawdopodobnym; por. rozdział 2.5.2.). Pacjenci ci zostali uwzględnieni w scenariuszu istniejącym, przy czym założono, że koszt terapii u tych pacjentów jest ponoszony przez płatnika publicznego na takim samym poziomie jak w przypadku nowego scenariusza [REDACTED]

Co więcej, mając na uwadze uwzględnienie wnioskowanej technologii w procedurze ratunkowego dostępu do świadczeń w chwili obecnej [76], w opracowaniu przyjęto, że w scenariuszu istniejącym (zakładającym brak realizacji proponowanego programu lekowego) [REDACTED] diagnozowanych w kolejnych latach analizy stosować będzie siltuksymab w ramach tej procedury.

Przedstawione powyżej opcje („placebo”, siltuksymab w programie ratunkowego dostępu do technologii lekowych) uwzględniono w ramach niniejszego opracowania – przyjęto ich stosowanie w scenariuszu istniejącym.

W ramach nowego scenariusza założono, że zmiana statusu refundacyjnego wnioskowanej technologii spowoduje wzrost jej wykorzystania w miejsce tych opcji.

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Sylvant® (siltuksymab) w leczeniu dorosłych pacjentów z wieloogniskową chorobą Castlemana niezakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) ani ludzkim wirusem opryszczki-8 (HHV-8).



W przypadku refundacji, wnioskowana technologia będzie pierwszą i jedyną zarejestrowaną w analizowanym wskazaniu technologią lekową dostępną dla pacjentów w Polsce. Na tej podstawie przyjęto, że w nowym scenariuszu wszyscy pacjenci z analizowanej populacji będą rozpoczynać stosowanie siltuksymabu w przypadku spełnienia kryteriów kwalifikacji do proponowanego programu lekowego.

Mając na uwadze wyniki Analizy klinicznej [41] oraz założenia Analizy ekonomicznej [107], w niniejszej analizie przyjęto różną skuteczność i bezpieczeństwo stosowania wnioskowanej technologii oraz „placebo”.

Zestawienie założeń porównywanych scenariuszy przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 1. Zestawienie założeń porównywanych scenariuszy.**

	Scenariusz istniejący ( <i>status quo</i> )	Nowy scenariusz
<b>Dostępne opcje</b>	Siltuksymab (program ratunkowego dostępu) u 25%, „placebo”	Siltuksymab w programie lekowym u 100%
<b>Stosowanie siltuksymabu</b>	Tak, tylko w programie ratunkowego dostępu	Tak, u wszystkich w programie lekowym
<b>Inne różnice</b>	Brak	

W ramach niniejszej analizy wpływu na system ochrony zdrowia przedstawiono:

- liczebność populacji, o której mowa w §6 ust. 1 i 2 rozporządzenia [3] (por. rozdział 2.5.),
- ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy, zgodnie z §6 ust. 4 rozporządzenia [3] (prognoza opisana jako „scenariusz istniejący”, *status quo*),
- ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy, zgodnie z §6 ust. 5 rozporządzenia [3] (prognoza opisana jako „nowy scenariusz”),
- oszacowanie różnicy między ww. prognozami, zgodnie z §6 ust. 6 rozporządzenia [3],
- zgodnie z §6 ust. 7 rozporządzenia [3], przedstawiono również prognozy i różnice w ich wartościach dla dwóch skrajnych scenariuszy wielkości populacji docelowej (warianty opisane jako „minimalny” i „maksymalny”).

W ramach niniejszej analizy podjęto również próbę oszacowania aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje, zgodnie z §6 ust. 3 rozporządzenia [3].

## 2.5. CHARAKTERYSTYKA I LICZEBNOŚĆ ANALIZOWANEJ POPULACJI

### 2.5.1. CHARAKTERYSTYKA ANALIZOWANEJ POPULACJI

Zarejestrowane wskazanie do stosowania ocenianego produktu obejmuje leczenie dorosłych pacjentów z wieloogniskową chorobą Castlemana niezakażonych HIV ani HHV-8 [58].

Tym samym populację niniejszej analizy stanowili dorośli pacjenci z wieloogniskową chorobą Castlemana niezakażeni HIV ani HHV-8.

W opracowaniu uwzględniono wyniki modelu Analizy ekonomicznej [107]. Tym samym pośrednio uwzględniono charakterystyki populacji docelowej wykorzystane w modelowaniu. Przeprowadzone na etapie Analizy ekonomicznej [107] modelowanie opierało się na wieku pacjenta, strukturze płci, wielkości masy ciała i powierzchni ciała, które uwzględniono w celu kalkulacji specyficznego dla analizowanej populacji ryzyka zgonu (wpływa na długość stosowania porównywanych interwencji) oraz wysokości zużycia zasobów medycznych, w tym wnioskowanej technologii.

**Tabela 2. Charakterystyki pacjentów włączonych do badania MCD2001 [59], [75].**

	Wartość
<b>Wiek (w latach)</b>	45,5 (SD 13,4)
<b>Odsetek mężczyzn</b>	65,8% (N=79)
<b>Masa ciała w kg</b>	72,0 (SD 17,6)
<b>Powierzchnia ciała w m<sup>2</sup></b>	1,8 (SD 0,3)
<b>Odsetek pacjentów z podtypem histologicznym: naczyniowo-szklistym / plazmatyczno-komórkowym / mieszanym</b>	33% / 23% / 44%

Zgodnie z opinią ekspertów klinicznych przedstawione powyżej charakterystyki w przybliżeniu odpowiadają charakterystykom pacjentów z analizowanej populacji z Polski [76].

Uwzględniono populację otwartą pacjentów – obserwacji poddawano zagregowaną grupę pacjentów wymagających leczenia MCD każdego roku horyzontu czasowego analizy.

Nie poddawano obserwacji każdego pacjenta osobno, gdyż brakuje wiarygodnych informacji umożliwiających przeprowadzenie tego typu analizy.

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Sylvant® (siltuksymab) w leczeniu dorosłych pacjentów z wielogniskową chorobą Castlemana niezakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) ani ludzkim wirusem opryszczki-8 (HHV-8).

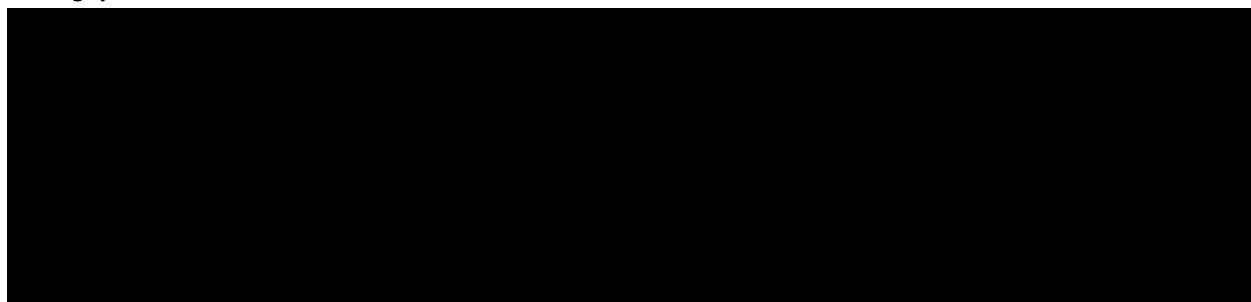


W pierwszej kolejności oceniono chorobowość stanu klinicznego wskazanego we Wniosku (liczbę pacjentów, którzy mogą rozpocząć stosowanie wnioskowanej technologii w pierwszym roku – zarówno pacjenci, u których zaistniał stan kliniczny wskazany we wniosku w danym roku, jak i pacjenci, u których ten stan występował również w latach poprzednich) i następnie określono roczną zapadalność na stan kliniczny wskazany we Wniosku (liczbę pacjentów, którzy mogą rozpocząć stosowanie wnioskowanej technologii w drugim i kolejnych latach).

Na podstawie liczby pacjentów mogących rozpocząć leczenie siltuksymabem w proponowanym programie każdego roku określono wydatki z budżetu płatnika publicznego i wydatki z portfeli świadczeniobiorców (tylko w analizie wrażliwości) przy uwzględnieniu danych wejściowych, założeń i wyników modelu Analizy ekonomicznej [107].

### **2.5.2. LICZEBNOŚĆ POPULACJI**

Przeprowadzono ocenę liczebności populacji pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku przy uwzględnieniu:



- opublikowanych wskaźników epidemiologicznych określonych na podstawie: danych z kart pacjentów leczonych w dwóch ośrodkach medycznych z USA (potwierdzone diagnozy MCD) [57] lub analizy medycznych baz danych z USA (niepotwierdzone klinicznie diagnozy MCD: identyfikacja przypadków na podstawie zużywanych zasobów medycznych i chorób współistniejących wśród chorych na limfadenopatię) [56] .

Analizowany problem decyzyjny dotyczy choroby rzadkiej, dla której nie są dostępne żadne w pełni wiarygodne dane pozwalające określić liczebność populacji. W ramach niniejszego opracowania wykorzystano wszystkie dostępne warianty oceny liczebności chorych, z preferencyjnym wykorzystaniem danych dotyczących Polski.

---

**2.5.2.1. LICZEBNOŚĆ POPULACJI, O KTÓREJ MOWA W § 6 UST. 1 PKT. 1 ROZPORZĄDZENIA [3]**

[REDACTED]

[REDACTED]

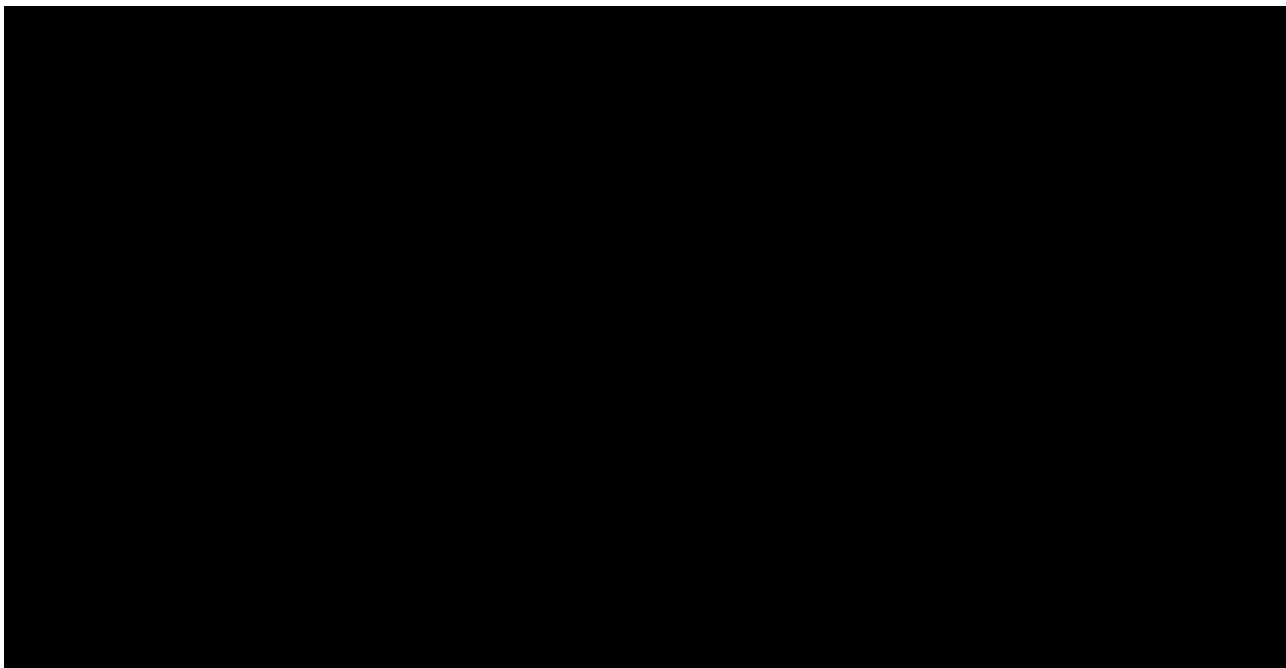
[REDACTED]

[REDACTED]

---

■ odpowiednia wydolność narządowa w badaniach laboratoryjnych, stan sprawności według ECOG 0–2, brak występowania chłoniaka w wywiadzie, brak występowania nowotworów złośliwych w wywiadzie (z wyjątkiem odpowiednio leczonego raka podstawnokomórkowego lub płaskonabłonkowego skóry, raka szyjki macicy in situ lub raka innego niż chłoniak, w przypadku, gdy pacjent był wolny od choroby co najmniej 3 lata), całkowita liczba neutrofilów  $\geq 1,0 \times 10^9/l$  oraz liczba płytek  $\geq 50 \times 10^9/l$

---



Przedstawiane dane dotyczące chorobowości uwzględniono w analizie podstawowej.

W ramach analizy wrażliwości uwzględniono liczebność populacji docelowej określoną na podstawie wskaźników epidemiologicznych występowania MCD w US [56], [57].

W badaniu [57] ustalono, że chorobowość MCD wynosi od 0,65 do 2,37 chorych na 1 mln osób w zależności od ośrodka. Wśród zdiagnozowanych chorych: 35 z 41 chorych nie było zakażonych HIV, 35 z 40 chorych nie było zakażonych HHV-8. Zapadalność określono na poziomie 0,15 chorych na 1 mln osobolat.

W badaniu [56] ustalono, że chorobowość MCD wynosi od 10 do 23 chorych na 1 mln osób w zależności od bazy danych. Zapadalność określono na poziomie od 5,1 do 5,7 chorych na 1 mln osobolat.

W celu określenia liczebności populacji pacjentów kwalifikujących się do proponowanego programu na podstawie danych z badań [56], [57] uwzględniono liczebność populacji generalnej Polski pod koniec 2018 roku (38411 tys.) [90] [REDACTED]

[REDACTED] jeżeli tych informacji nie zawierały publikacje [56], [57].

Wykorzystując wszystkie ww. dane określono potencjalną liczbę pacjentów z MCD kwalifikujących się do stosowania wnioskowanej technologii w Polsce. Wszystkie zidentyfikowane warianty oceny liczebności przedstawiono w tabeli poniżej.



**Tabela 3. Liczebność analizowanej populacji pacjentów.**

	Rok	Wariant prawdopodobny	Wariant minimalny	Wariant maksymalny
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
<b>Dane prezentowane przez Robinson 2014 (US)</b>	Rok 1 (chorobowość)	29	12	45
	Rok 2 (zapadalność)	3	3	3
<b>Dane prezentowane przez Munshi 2014 (US; niepotwierdzone klinicznie przypadki)</b>	Rok 1 (chorobowość)	111	67	155
	Rok 2 (zapadalność)	36	34	38

W ramach analizy podstawowej wykorzystano dane, które w najwyższym stopniu odzwierciedlają sytuację w całej Polsce – [REDAKTOWANE]. Pozostałe warianty, jako mniej prawdopodobne (uwzględniające opinie poszczególnych ekspertów, dotyczące innych warunków niż polskie i/lub uwzględniające przypadki niepotwierdzone klinicznie) zostały wykorzystane w analizie wrażliwości.

Ustalono, że liczba chorych na HIV-negatywną, HHV-8-negatywną MCD kwalifikujących się do proponowanego programu lekowego może wynosić: [REDAKTOWANE] w roku 2. (**liczebność populacji, o której mowa w § 6 ust. 1 pkt 1 lit. a i b rozporządzenia [3]**).

### **2.5.2.2. LICZEBNOŚĆ POPULACJI, O KTÓREJ MOWA W § 6 UST. 1 PKT. 2 ROZPORZĄDZENIA [3]**

Jak przedstawiono w rozdziale 2.4. w chwili obecnej w Polsce 3 pacjentów stosuje siltuksymab w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. [REDAKTOWANE]

W opracowaniu przyjęto, że odsetek wykorzystania siltuksymabu w scenariuszu istniejącym będzie wynosił [REDAKTOWANE] zarówno wśród pacjentów mogących zostać włączonych do programu w roku 1 jak i w roku 2. [REDAKTOWANE]

Podsumowując, w analizie podstawowej określono, że stosowanie wnioskowanej technologii w proponowanym programie lekowym w przypadku jej refundacji (liczebność populacji, o której mowa w

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Sylvant® (siltuksymab) w leczeniu dorosłych pacjentów z wieloogniskową chorobą Castlemana niezakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) ani ludzkim wirusem opryszczki-8 (HHV-8).



**§ 6 ust. 1 pkt 2 rozporządzenia [3])** wyniesie: [REDACTED]

[REDACTED]

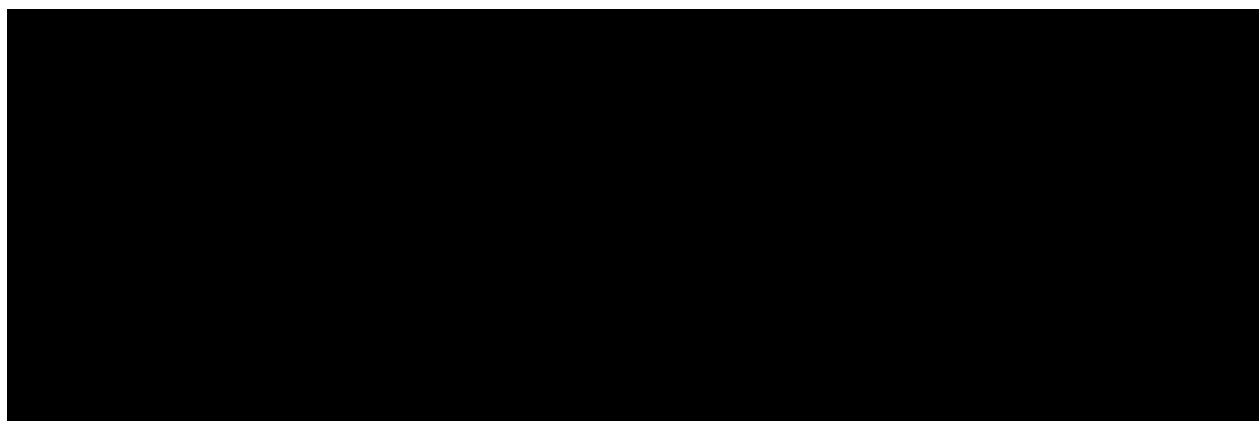
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

### **2.5.2.3. PODSUMOWANIE INFORMACJI NA TEMAT LICZEBNOŚCI POPULACJI**

Podsumowanie informacji na temat liczebności populacji docelowej, uwzględnionej w ramach analizy podstawowej przedstawiono w tabeli poniżej.



### **2.6. ANALIZA WPŁYWU NA SKUTKI ZDROWOTNE**

Nie przeprowadzono szczegółowej analizy wpływu na skutki zdrowotne w ujęciu populacyjnym.

### **2.7. KOSZTY UWZGLĘDNIONE W OPRACOWANIU**

W ramach niniejszego opracowania uwzględniono zasoby zużywane w trakcie stosowania porównywanych opcji leczenia dorosłych pacjentów z wieloogniskową chorobą Castlemana niezakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) ani ludzkim wirusem opryszczki-8 (HHV-8) w warunkach polskich.

Zasoby uwzględnione w analizie związane są przede wszystkim z kosztami z perspektywy płatnika publicznego i świadczeniobiorców. Zidentyfikowano koszty bezpośrednie medyczne, różniące porównywane schematy leczenia:

- koszt stosowania wnioskowanej technologii,

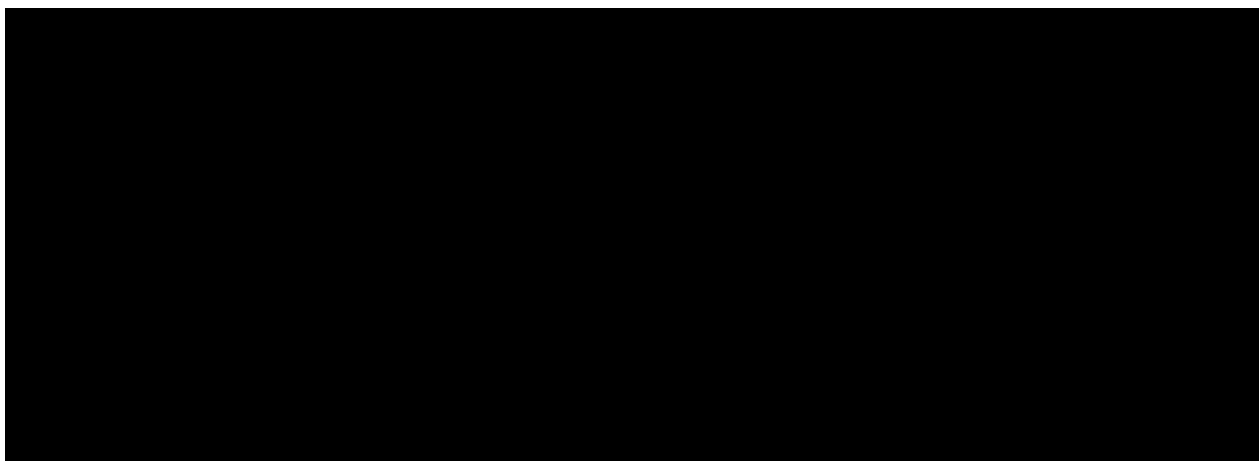
- koszt realizacji programu lekowego (pobytów związanych z podaniem leku i diagnostyką, ryczałtu za diagnostykę),
- koszt kolejnych linii leczenia,
- koszt leków BSC;
- koszt standardowej opieki uwzględniający koszt rutynowych konsultacji z lekarzem oraz badań diagnostycznych,
- koszt leczenia zdarzeń niepożądanych w trakcie leczenia.

Uwzględniono wszystkie kategorie kosztu i takie same założenia na etapie Analizy ekonomicznej [107].

Dane kosztowe zebrano w czerwcu 2020 roku z aktualizacją w lipcu 2021 roku.

Informacje na temat sugerowanego sposobu finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych przedstawiono w rozdziale 2.1. niniejszego opracowania.

W opracowaniu uwzględniono sugerowaną cenę wnioskowanej technologii (tabela poniżej).



W analizie podstawowej uwzględniono koszt wnioskowanej technologii obejmujący wyłącznie wykorzystaną część fiołki zgodnie z zasadami rozliczenia substancji czynnych w programach lekowych. W analizie wrażliwości testowano wpływ na wyniki uwzględnienia kosztu niewykorzystanej części fiołki [107].

Koszt refundowanych leków określono w ramach analizy podstawowej na podstawie: średniego kosztu mg niektórych substancji czynnych stosowanych w chemioterapii lub programach lekowych w kwietniu 2021 roku [104], aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia [37], danych na temat liczby zrefundowanych opakowań leków szpitalnych w okresie styczeń-marzec 2019 roku [47] lub 2020 roku [105] i danych dotyczących liczby sprzedanych opakowań leków ambulatoryjnych w 2020 roku [105]. Koszt jednostkowy refundowanych leków przedstawiono w tabeli poniżej.

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Sylvant® (siltuksymab) w leczeniu dorosłych pacjentów z wieloogniskową chorobą Castlemana niezakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) ani ludzkim wirusem opryszczki-8 (HHV-8).



**Tabela 6. Koszt jednostkowy leków refundowanych. Koszt w PLN.**

	Jednostka	Ceny z Obwieszczenia		Ceny średnie*	
		NFZ	Wspólna	NFZ	Wspólna
<i>Prednisonum</i>	1 mg	0,0455	0,0784	Nie dotyczy	Nie dotyczy
<i>Venlafaxinum</i>	1 mg	0,0070	0,0103	Nie dotyczy	Nie dotyczy
<i>Omeprazolom</i>	1 mg	0,0114	0,0289	Nie dotyczy	Nie dotyczy
<i>Furosemidum</i>	1 mg	0,0027	0,0054	Nie dotyczy	Nie dotyczy
<i>Cisplatinum</i>	1 mg	0,5219	0,5219	0,5219	0,5219
<i>Cyclophosphamidum</i>	1 mg	0,0577	0,0577	0,0558	0,0558
<i>Doxorubicinum</i>	1 mg	0,6426	0,6426	0,6426	0,6426
<i>Etoposidum</i>	1 mg	0,1588	0,1588	0,1588	0,1588
<i>Rituximabum</i>	1 mg	3,6057	3,6057	3,6057	3,6057
<i>Vincristini sulfas</i>	1 mg	26,0808	26,0808	25,1876	25,1876
<b>Preparaty zawierające żelazo</b>	1 tabletką	0,0000	1,5129**	Nie dotyczy	Nie dotyczy

\* analiza wrażliwości; \*\* średni koszt jednostki doustnej pod postacią inną niż syrop; dane Medycyny Praktycznej [38]

W analizie podstawowej uwzględniono koszty jednostkowe określone na podstawie średniego kosztu mg niektórych substancji czynnych stosowanych w chemioterapii lub programach lekowych w kwietniu 2021 roku [104] oraz w pozostałych przypadkach na podstawie cen i limitów leków z aktualnego obwieszczenia Ministra Zdrowia [37].

Koszt pozostałych świadczeń medycznych uwzględniony w opracowaniu przedstawiono poniżej.

**Tabela 7. Pozostałe kategorie kosztu jednostkowego.**

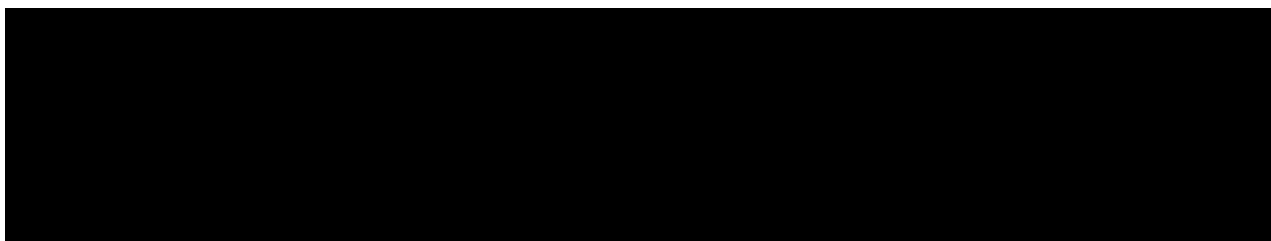
	Wycena w PLN z perspektywy NFZ (wspólnej)	Źródło
<b>5.08.07.0000003, Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu</b>	486,72	Katalog 1k Katalog świadczeń i zakresów – leczenie szpitalne – programy lekowe [94]
<b>5.08.08.0000113, Diagnostyka w programie leczenia nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) – leczenie adjuwantowe*</b>	1480	katalog 1l Katalog ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych [95]
<b>5.08.07.0000004, Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu</b>	108,16	Katalog 1k Katalog świadczeń i zakresów – leczenie szpitalne – programy lekowe [94]
<b>Thalidomide, 100 mg</b>	8,034	Katalog 1t – A. Katalog refundowanych substancji czynnych Część A: substancje czynne zawarte w lekach niedopuszczonych do obrotu na terytorium RP [96]
<b>Melphalan, 100 mg</b>	300,664	Katalog 1t – A. Katalog refundowanych substancji czynnych Część A: substancje czynne zawarte w lekach niedopuszczonych do obrotu na terytorium RP [96]

	Wycena w PLN z perspektywy NFZ (wspólnej)	Źródło
<b>Z01, 5.51.01.0021001, Kompleksowa diagnostyka onkologiczna</b>	3517	1a – katalog grup [97]
<b>S23, 5.51.01.0016023, Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od dawcy alternatywnego*</b>	262079	1a – katalog grup [97]
<b>5.30.00.0000012, W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu</b>	75	Katalog 5a Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych, grupy W i PPW [99]
<b>5.30.00.0000011, W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu</b>	44	Katalog 5a Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych, grupy W i PPW [99]
<b>5.03.00.0000117, TK: badanie trzech lub więcej okolic anatomicznych bez i ze wzmocnieniem kontrastowym</b>	564	Katalog 1b. KATALOG ZAKRESÓW AMBULATORYJNYCH ŚWIADCZEŃ DIAGNOSTYCZNYCH KOSZTOCHŁONNYCH (ASDK) [100]
<b>Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych – anemia</b>	2194,45	AOTMiT AWA nr ot.4331.67.2019 (Kisqali) [91], zaktualizowane CPI
<b>Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych – nadciśnienie</b>	100,14 (167,36)	AOTMiT AWA nr OT.4331.9.2019 (Tafinlar) [92], zaktualizowane CPI
<b>Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych – zmęczenie</b>	44	AOTMiT AWA nr ot.4331.67.2019 (Kisqali) [91] (W11)
<b>Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych – nudności</b>	760,27	AOTMiT AWA nr ot.4331.33.2019 (Ninlaro) [93] zaktualizowane CPI
<b>Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych – neutropenia</b>	6434,73	AOTMiT AWA nr ot.4331.67.2019 (Kisqali) [91] zaktualizowane CPI
<b>5.08.05.0000175, "Hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków"</b>	389,92	Katalog 1e Katalog świadczeń podstawowych (chemioterapii) [101]
<b>5.08.05.0000008, Okresowa ocena skuteczności chemioterapii</b>	270,4	Katalog 1j Katalog świadczeń wspomagających (chemioterapii 2019 - 180)

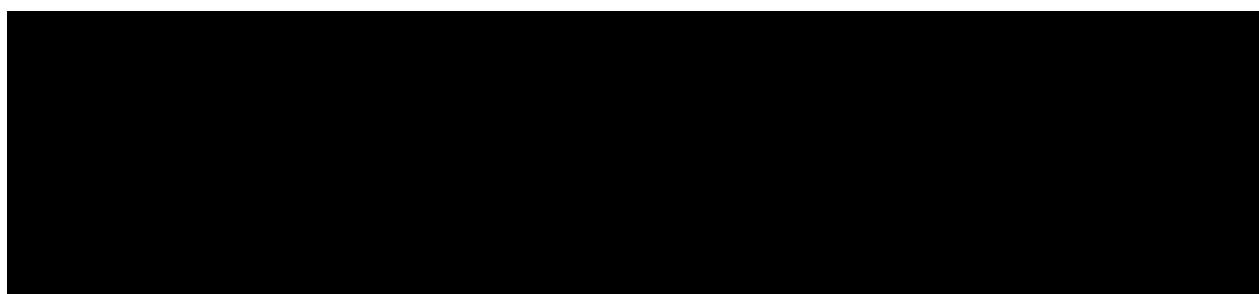
\* uwzględniono dla wnioskowanej technologii ze względu na zbliżony zakres i częstotliwość badań diagnostycznych w programie dla pacjentów z nowotworem podścieliska przewodu pokarmowego i proponowanym programie dla wnioskowanej technologii.

Przedstawione powyżej dane jednostkowe stanowiły bezpośrednie dane wejściowe modelu Analizy ekonomicznej [107]. Na podstawie przeprowadzonego modelowania uzyskano niezdyktowane, sumaryczne koszty w obrębie danej kategorii w przeliczeniu na pacjenta włączanego do obserwacji w modelu (tj. pacjenta rozpoczynającego leczenie z wykorzystaniem jednej z porównywanych opcji terapeutycznych).

Dane te przedstawiono poniżej.



Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Sylvant® (siltuksymab) w leczeniu dorosłych pacjentów z wieloogniskową chorobą Castlemana niezakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) ani ludzkim wirusem opryszczki-8 (HHV-8).



<b>Koszt leków BSC</b>		
<b>W 1. roku leczenia</b>	72,33	69,16
<b>W 2. roku leczenia</b>	68,59	45,72
<b>Koszt leków kolejnych linii</b>		
<b>W 1. roku leczenia</b>	13 081,74	24 924,86
<b>W 2. roku leczenia</b>	8 815,56	4 335,19
<b>Koszt opieki standardowej</b>		
<b>W 1. roku leczenia</b>	207,67	795,77
<b>W 2. roku leczenia</b>	331,16	460,21
<b>Inne koszty zależne od stanu</b>		
<b>W 1. roku leczenia</b>	0,00	0,00
<b>W 2. roku leczenia</b>	0,00	0,00
<b>Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych</b>		
<b>W 1. roku leczenia</b>	1 115,98	1 334,60
<b>W 2. roku leczenia</b>	731,53	389,92

W opracowaniu uwzględniono analogiczne założenia i dane wejściowe dla kosztów jak w przypadku Analizy ekonomicznej [107].

Opierając się na Wytycznych przeprowadzania ocen technologii medycznych [1], w ramach niniejszej analizy wpływu na budżet nie uwzględniono dyskontowania.

## **2.8. METODY ESTYMACJI WYNIKÓW ANALIZY W UJĘCIU POPULACYJNYM**

Zastosowana w niniejszej analizie metoda estymacji wyników w ujęciu populacyjnym uwzględnia obserwację rocznej liczby pacjentów, która pozwala określić sumaryczne zużycie danych zasobów lub sumaryczne koszty w ujęciu populacyjnym. W uproszczeniu, iloczyn liczby pacjentów w danym roku oraz rocznego zużycia danego zasobu medycznego i jego kosztu jednostkowego pozwala określić całkowite wydatki wśród pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku.

W pierwszej kolejności oceniono liczbę pacjentów mogących rozpocząć leczenie z wykorzystaniem porównywanych interwencji każdego roku należącego do horyzontu czasowego analizy i następnie

określono wydatki z budżetu płatnika publicznego przy uwzględnieniu danych wejściowych i wyników modelu Analizy ekonomicznej [107] (dane w rozdziale 2.7.).

Wykorzystano wyniki modelu Analizy ekonomicznej [107] pod postacią rocznego zużycia zasobów lub kosztu przypadającego na pacjenta rozpoczynającego leczenie z wykorzystaniem porównywanych interwencji. Przykładowo koszt wnioskowanej technologii określono dla pierwszych 12 miesięcy ( $Z_{1-12}$ ) oraz między 13 a 24 miesiącem ( $Z_{13-24}$ ) na podstawie modelu Analizy ekonomicznej [107]. Ww. dane przedstawiono w przeliczeniu na pacjenta rozpoczynającego leczenie na początku horyzontu czasowego analizy (dane uwzględniają zdarzenia wykluczające z leczenia, tj. niepowodzenie leczenia lub zgon).

Następnie dysponując informacjami na temat liczby pacjentów rozpoczynających leczenie wnioskowaną technologią każdego roku horyzontu czasowego analizy ( $P_{Rok\ 1}$ ,  $P_{Rok\ 2}$ ) określono sumaryczny koszt stosowania wnioskowanej technologii wśród wszystkich chorych zgodnie z algorytmem:

- w roku 1.:  $P_{Rok\ 1} \cdot Z_{1-12}$
- w roku 2.:  $P_{Rok\ 1} \cdot Z_{13-24} + P_{Rok\ 2} \cdot Z_{1-12}$ , itd.

Analogiczne obliczenia przeprowadzono dla pozostałych kategorii kosztów (por. dane w rozdziale 2.7.).

Na uwagę zasługuje fakt, że przedstawione obliczenia zakładają włączenie wszystkich pacjentów do programu na początku każdego kolejnego roku (w praktyce pacjent może być włączany do programu w każdym momencie). Brak uwzględnienia możliwości włączenia pacjentów do programu w każdym momencie roku zawyża wykorzystanie wnioskowanej technologii i tym samym może zawyżać obserwowane wydatki z budżetu NFZ na realizację scenariusza nowego w początkowych latach jego realizacji. Zastosowana metoda odzwierciedla więc konserwatywne podejście do rozważanego problemu decyzyjnego.

## **2.9. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI I WYKAZ PARAMETRÓW ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET**

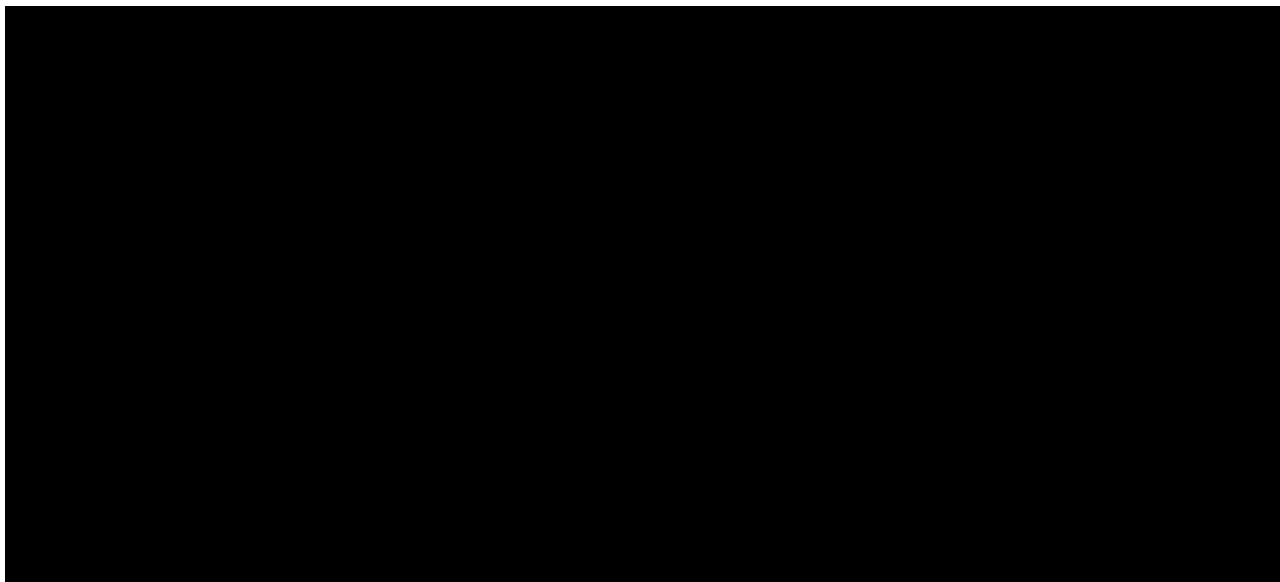
W ramach analizy podstawowej uwzględniono trzy warianty:

- „najbardziej prawdopodobny” („prawdopodobny”), uwzględniający realistyczne wartości parametrów dotyczących wielkości analizowanej populacji i wpływu refundacji wnioskowanej technologii na budżet płatnika publicznego,
- „minimalny”, uwzględniający skrajne założenia i wartości z zakresu niepewności parametrów dotyczących wielkości analizowanej populacji, generujące minimalne wydatki z budżetu,
- „maksymalny”, uwzględniający skrajne założenia i wartości zakresu niepewności parametrów dotyczących wielkości analizowanej populacji, generujące maksymalne wydatki z budżetu.

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Sylvant® (siltuksymab) w leczeniu dorosłych pacjentów z wielogniskową chorobą Castlemana niezakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) ani ludzkim wirusem opryszczki-8 (HHV-8).



Parametry poszczególnych wariantów zostały przedstawione w tabeli poniżej (szczegóły dotyczące parametrów oceny wielkości populacji zostały przedstawiono w rozdziale 2.5.).



Wspólne parametry wszystkich wariantów liczebności populacji docelowej przedstawiono w rozdziale 2.7.

W ramach analizy wrażliwości rozpatrywano scenariusze opisane w tabeli poniżej.

**Tabela 10. Opis scenariuszy analizy wrażliwości.**

Nr	Opis scenariusza	Wartość / założenie
SA_00	Analiza podstawowa, wariant prawdopodobny	
SA_01	Wariant minimalny	
SA_02	Wariant maksymalny	
SA_03	Wariant cen leków refundowanych	Ceny z obwieszczenia
SA_04		Średnie ceny w I kwartale 2019 roku / 2020 roku
SA_05	Perspektywa wspólna	
SA_06	Wariant oceny liczebności populacji docelowej	[REDACTED]
SA_07		Dane prezentowane przez Robinson 2014 (US)
SA_08		Dane prezentowane przez Munshi 2014 (US; niepotwierdzone klinicznie przypadki)
SA_09	Brak siltuksymabu (RDTL) w scenariuszu istniejącym	
SA_10	Wiek: 95% CI	42,5
SA_11		48,4
SA_12	% mężczyzn: 95% CI	0,6
SA_13		0,8
SA_14	Waga ciała: 95% CI	68,1



Nr	Opis scenariusza	Wartość / założenie
SA_15		75,9
SA_16	Powierzchnia ciała: 95% CI	1,8
SA_17		1,9
SA_18	Warianty oceny zużycia siltuksymabu	Uwzględniony koszt niewykorzystanej części fiołki (na podstawie CDF)
SA_19		Uwzględniony koszt niewykorzystanej części fiołki (na podstawie wagi pacjentów z MCD2001)
SA_20		Nieuwzględniony koszt niewykorzystanej części fiołki
SA_21	Zalecana częstotliwość podawania siltuksymabu (co 21 dni)	
SA_22	% z cyklem leczenia wydłużonym do 6 tygodni	95% LCI
SA_23		95% UCI
SA_24	Okres pomiędzy kolejnymi podaniami siltuksymabu	95% LCI
SA_25		95% UCI
SA_26	Moment wydłużenia cyklu do 6 tygodni	Min
SA_27		Max
SA_28	% pacjentów po TF bez kolejnych linii leczenia (tylko BSC): 95% CI	12,9%
SA_29		41,2%
SA_30	Liczba kolejnych linii leczenia: zakres	1,0
SA_31		5,0
SA_32	Wskaźnik odpowiedzi w grupie siltuksymabu: 95% CI	21,5%
SA_33		48,3%
SA_34	Wskaźnik odpowiedzi w grupie placebo: 95% CI	0,0%
SA_35		13,2%
SA_36	Wskaźnik występowania AE w grupie siltuksymabu	95% LCI
SA_37		95% UCI
SA_38	OR dla AE, siltuksymab vs placebo	95% LCI
SA_39		95% UCI
SA_40	Dyskontynuacja z powodu AE: uwzględniona	
SA_41	Dyskontynuacja z powodu AE: pominięta	
SA_42	Analiza TTF w grupie siltuksymabu	Dane z analizy rozszerzonej: MCD2001 i MCD2002
SA_43		Dane z MCD2001
SA_44	Brak etapu 1 dla TTF – parametryczne modele od początku horyzontu czasowego	
SA_45	Modele parametryczne TTF w grupie siltuksymabu: ze stanu „R”	Wykładniczy
SA_46		Weibull’a
SA_47		Gompertz’a
SA_48		Log-normalny
SA_49		Log-logistyczny
SA_50		Uogólniony gamma
SA_51	Modele parametryczne TTF w grupie siltuksymabu: ze stanu „NR”	Wykładniczy
SA_52		Weibull’a
SA_53		Gompertz’a
SA_54		Log-normalny
SA_55		Log-logistyczny
SA_56		Uogólniony gamma

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Sylvant® (siltuksymab) w leczeniu dorosłych pacjentów z wieloogniskową chorobą Castlemana niezakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) ani ludzkim wirusem opryszczki-8 (HHV-8).



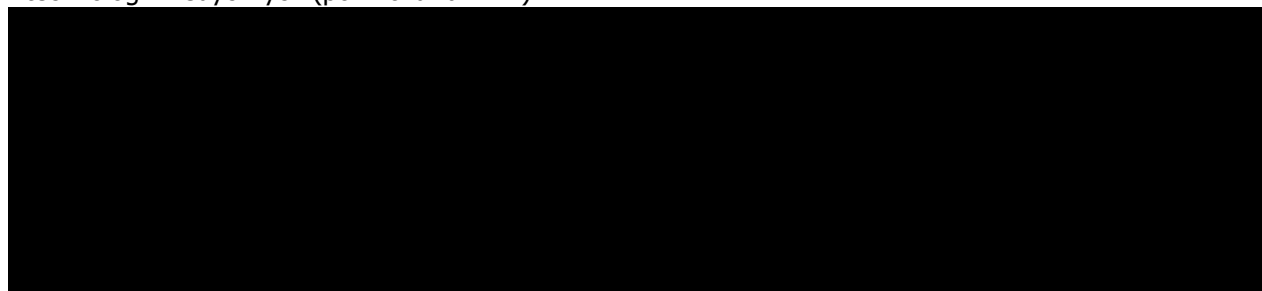
Nr	Opis scenariusza	Wartość / założenie
SA_57	Modele parametryczne TTF w grupie placebo: ze stanu „NR”	Wykładniczy
SA_58		Weibull’a
SA_59		Gompertz’a
SA_60		Log-normalny
SA_61		Log-logistyczny
SA_62		Uogólniony gamma
SA_63	Korekta zjawiska <i>cross-over</i>	Brak korekty
SA_64		Cenzura 18 pacjentów
SA_65		Cenzura 13 pacjentów
SA_66	Brak etapu 1 dla OS – parametryczne modele od początku horyzontu czasowego	
SA_67	Ekstrapolacja OS na podstawie Talat 2012 (w grupie placebo) i HR (w grupie siltuksymabu): opcjonalne modele OS dopasowane do danych Talat 2012	Wykładniczy
SA_68		Weibull’a
SA_69		Log-normalny
SA_70		Log-logistyczny
SA_71		Uogólniony gamma
SA_72	Ekstrapolacja OS na podstawie Talat 2012 (w grupie placebo) i HR (w grupie siltuksymabu)	
SA_73	Ekstrapolacja OS na podstawie modeli parametrycznych dopasowanych do danych z MCD2001: najlepsze modele wg AICc	
SA_74	Ekstrapolacja OS na podstawie modeli parametrycznych dopasowanych do danych z MCD2001:opcjonalne modele OS w grupie siltuksymabu	Wykładniczy
SA_75		Weibull’a
SA_76		Gompertz’a
SA_77		Log-normalny
SA_78		Log-logistyczny
SA_79		Uogólniony gamma
SA_80	Ekstrapolacja OS na podstawie modeli parametrycznych dopasowanych do danych z MCD2001:opcjonalne modele OS w grupie placebo	Wykładniczy
SA_81		Weibull’a
SA_82		Gompertz’a
SA_83		Log-normalny
SA_84		Log-logistyczny
SA_85		Uogólniony gamma
SA_86	Warianty wzrostu ryzyka zgonu ze stanu „pTF”	Wyższe ryzyko na podstawie Dong I wsp., 2018
SA_87		Wyższe ryzyko na podstawie badania mCD2001
SA_88		Takie same ryzyko
SA_89	Ryzyko zgonu osób z populacji generalnej Polski w trakcie etapu 2	uwzględnione
SA_90		pominięte
SA_91	HR dla ryzyka zgonu ze stanu “pTF” vs stany przed TF: 95% CI	0,18
SA_92		17,29
SA_93	Koszt BSC	-50,0%
SA_94		+50,0%
SA_95	Koszt kolejnych linii leczenia	-50,0%
SA_96		+50,0%
SA_97	Koszt opieki w stanie „R”	-50,0%
SA_98		+50,0%

Nr	Opis scenariusza	Wartość / założenie
SA_99	Koszt opieki w stanie „NR”	-50,0%
SA_100		+50,0%
SA_101	Koszt opieki w stanie „pTF”, <1 roku	-50,0%
SA_102		+50,0%
SA_103	Koszt opieki w stanie „pTF”, po 1 roku	-50,0%
SA_104		+50,0%
SA_105	Koszt zdarzeń niepożądanych	-50,0%
SA_106		+50,0%

### 3. WYNIKI ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET

#### 3.1. AKTUALNE WYDATKI Z BUDŻETU PŁATNIKA PUBLICZNEGO

Obecnie produkt leczniczy Sylvant® nie jest finansowany ze środków publicznych w analizowanym wskazaniu i tym samym składowa kosztów opieki nad pacjentami w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, uwzględniająca podawanie analizowanego produktu, nie występuje. Wnioskowana technologia może być wydawana niektórym pacjentom z analizowanej populacji w ramach ratunkowego dostępu do technologii medycznych (por. rozdział 2.4.).



Dane od Wnioskodawcy w zakresie sprzedaży opakowań Sylvant w okresie styczeń 2020 – czerwiec 2021 przedstawiono poniżej.

Tabela 11. Aktualna sprzedaż wnioskowanej technologii.

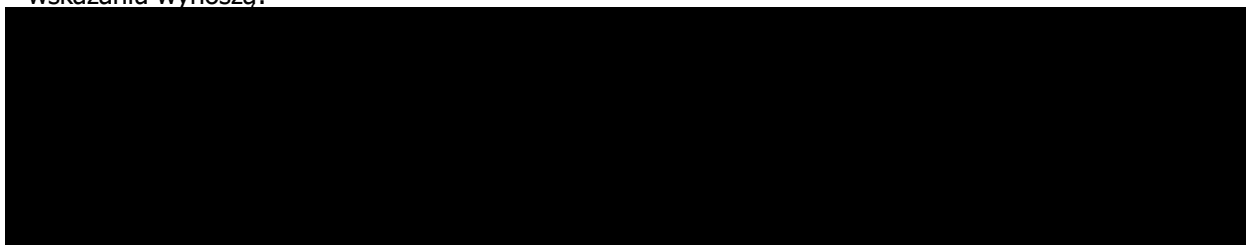
	Liczba sprzedanych opakowań Sylvant 100 mg
[REDACTED]	█
[REDACTED]	█
[REDACTED]	█
[REDACTED]	█
[REDACTED]	█
[REDACTED]	█
[REDACTED]	█
[REDACTED]	█
[REDACTED]	█

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Sylvant® (siltuksymab) w leczeniu dorosłych pacjentów z wielogniskową chorobą Castlemana niezakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) ani ludzkim wirusem opryszczki-8 (HHV-8).



	Liczba sprzedanych opakowań Sylvant 100 mg
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

Uwzględniając ww. dane określono, że aktualne wydatki na lek Sylvant stosowany w analizowanym wskazaniu wynoszą:

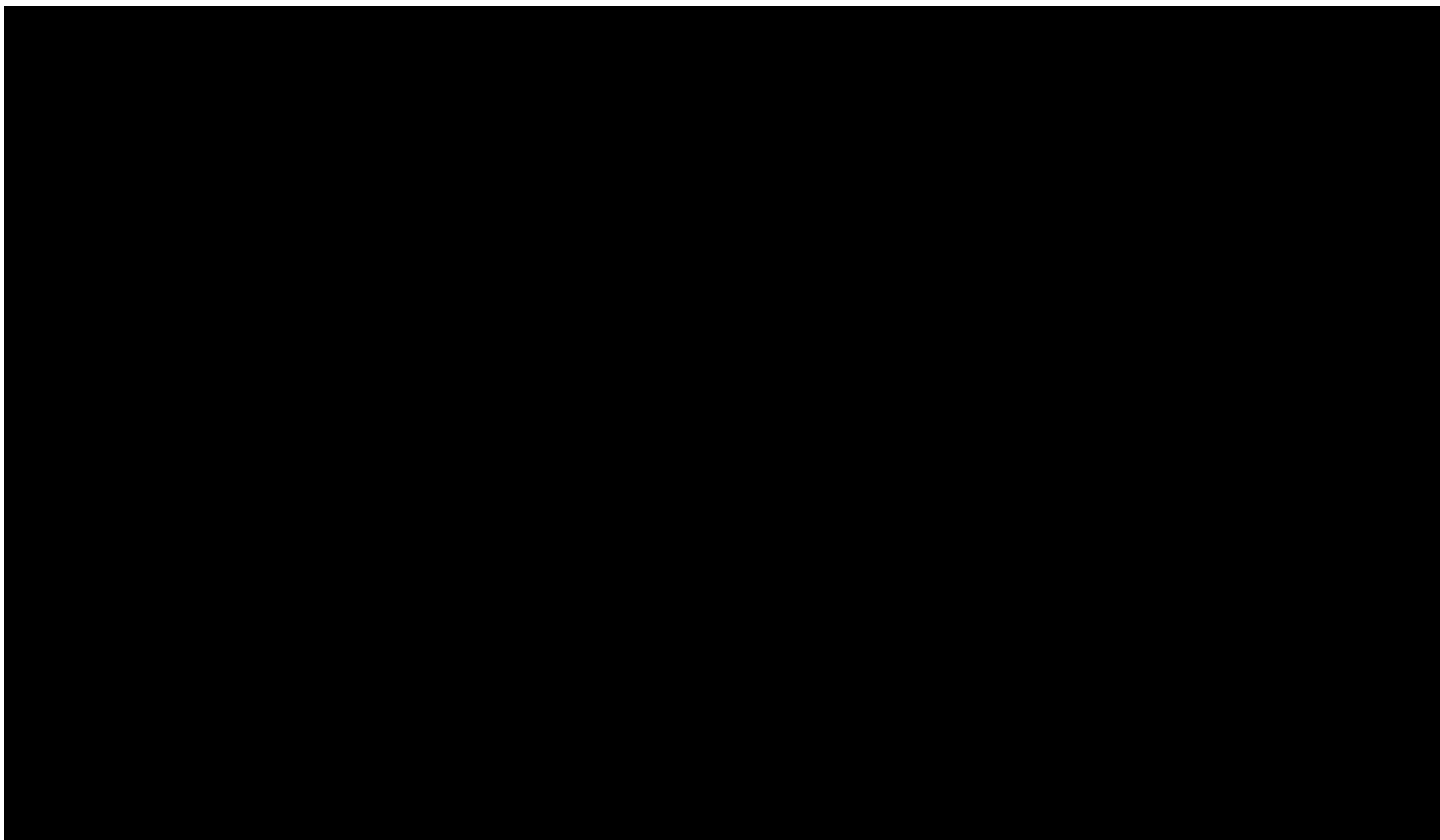


Nie są dostępne żadne inne informacje na temat aktualnych wydatków wśród chorych, którzy będą mogli stosować wnioskowaną technologię w przypadku jej refundacji.

Prognozy aktualnych wydatków na lata horyzontu czasowego analizy przedstawiono w kolejnym rozdziale (scenariusz istniejący).

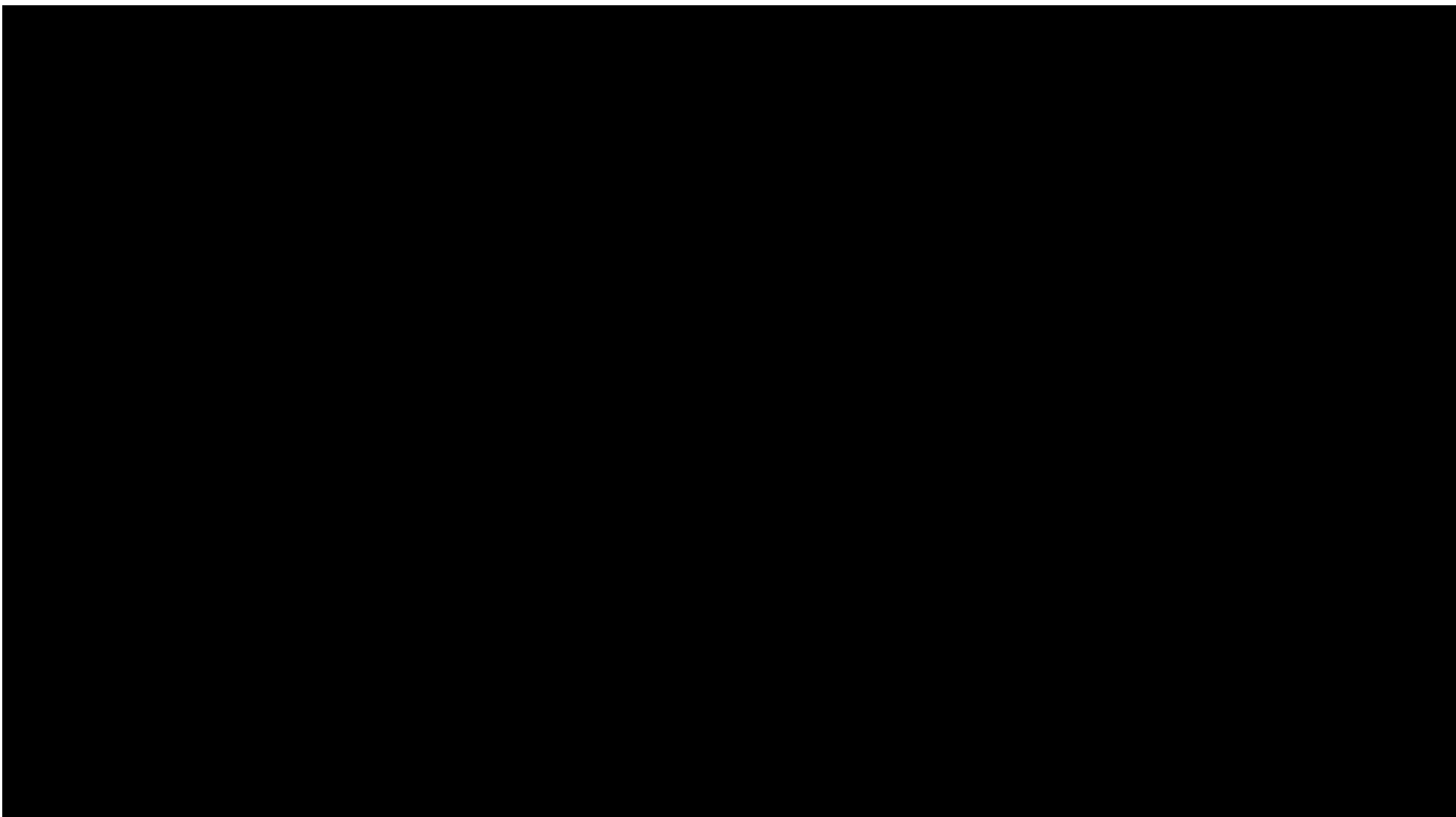
### 3.2. WARIANT „PRAWDOPODOBNY”, „MINIMALNY” I „MAKSYMALNY”

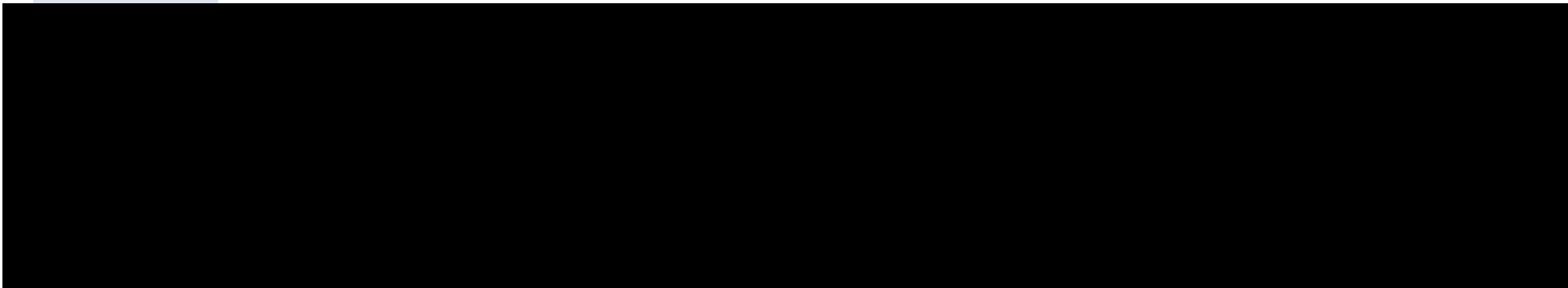
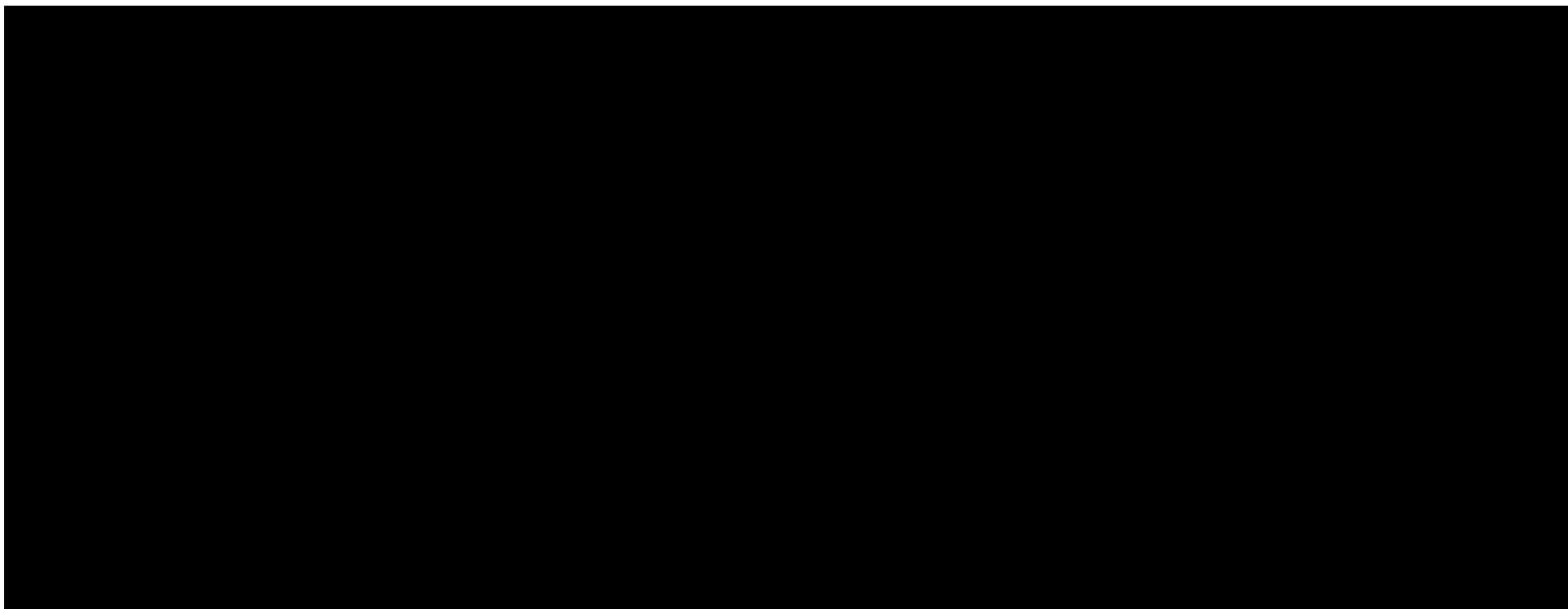
Wyniki analizy wpływu na budżet przedstawiono w tabeli poniżej.



Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Sylvant® (siltuksymab) w leczeniu dorosłych pacjentów z wielogniskową chorobą Castlemana niezakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) ani ludzkim wirusem opryszczki-8 (HHV-8).

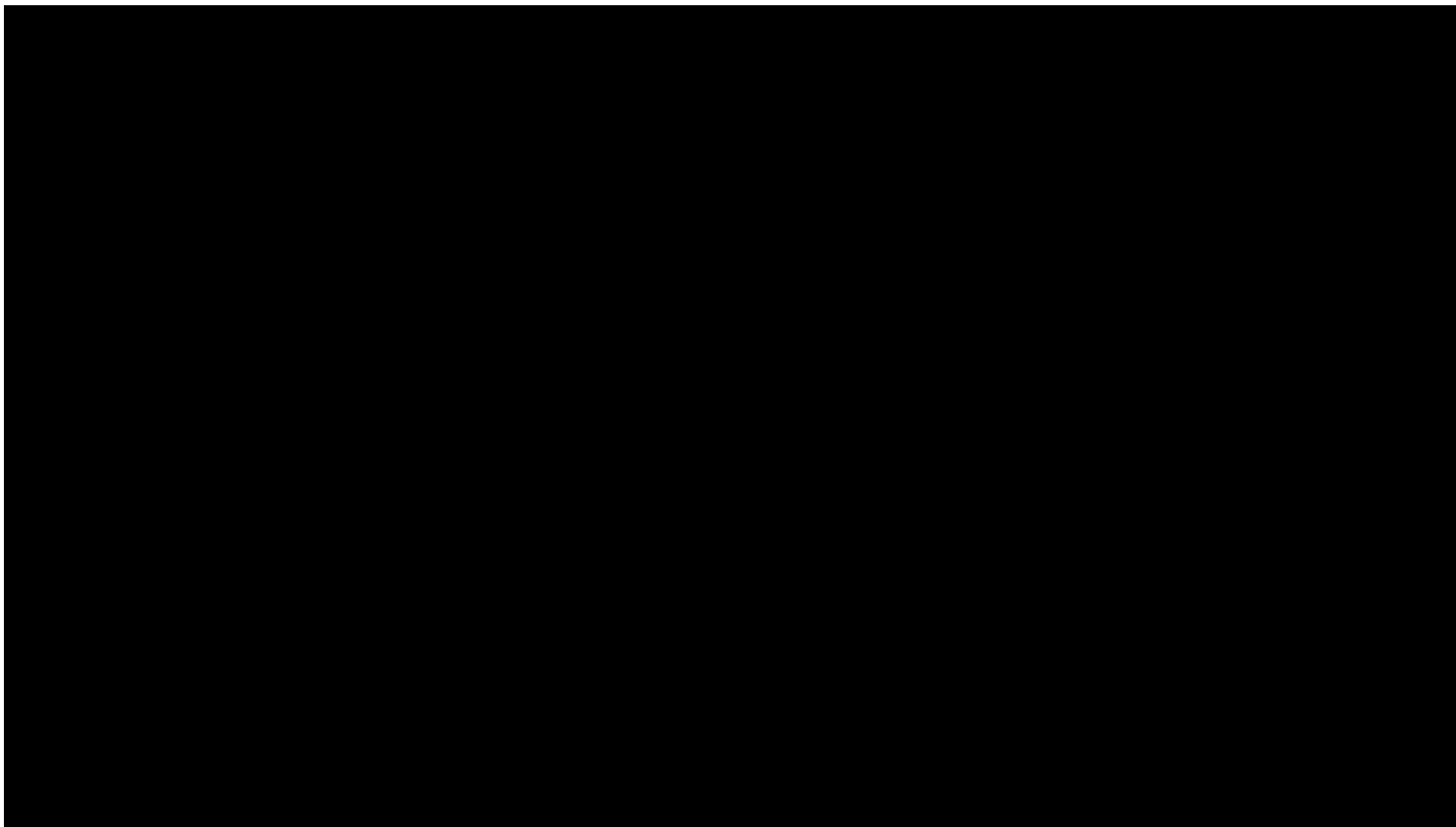
---



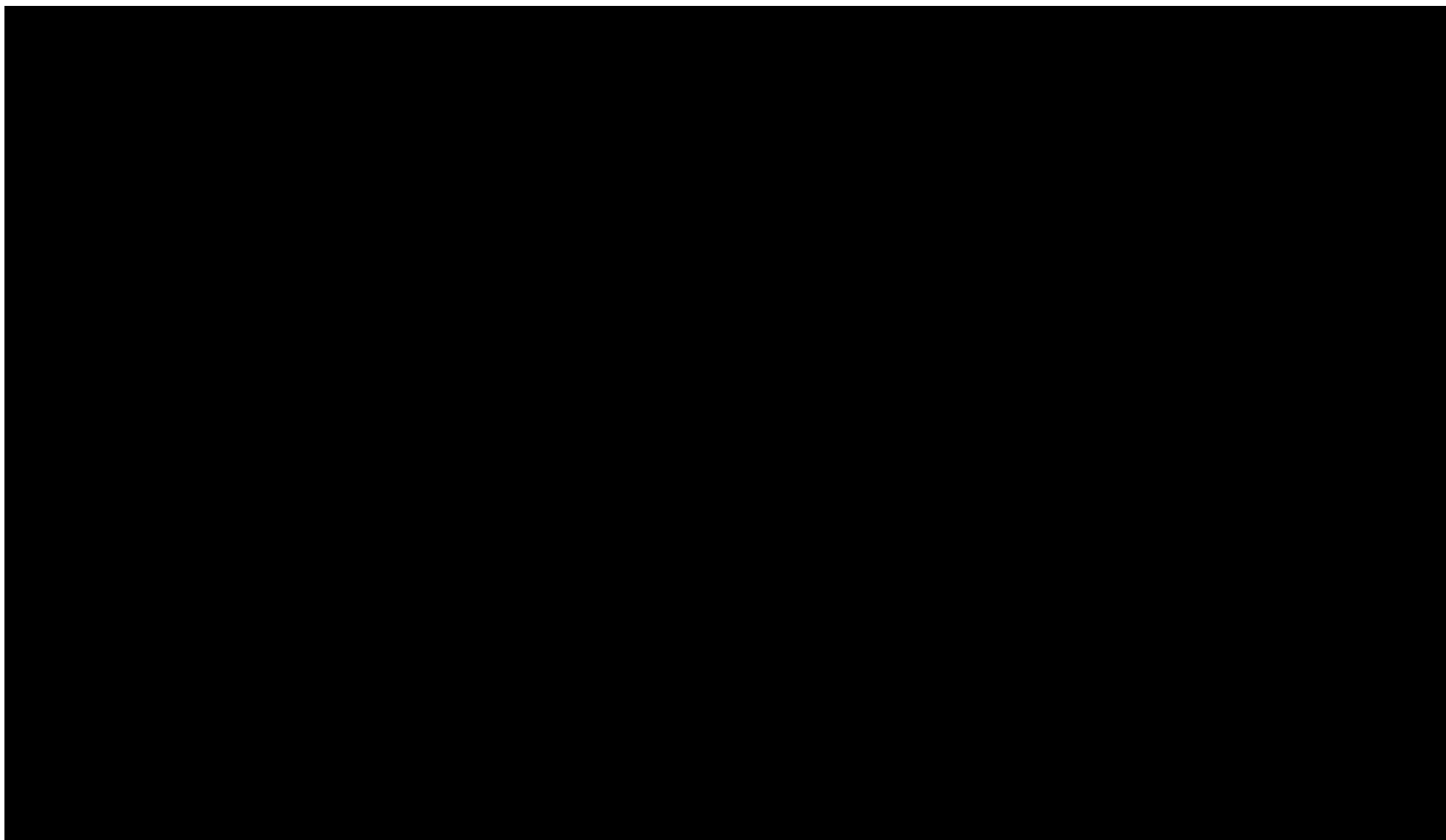


Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Sylvant® (siltuksymab) w leczeniu dorosłych pacjentów z wieloogniskową chorobą Castlemana niezakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) ani ludzkim wirusem opryszczki-8 (HHV-8).

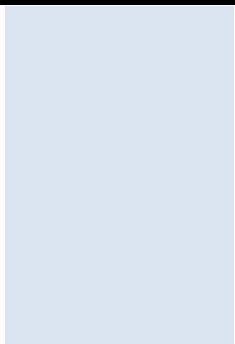
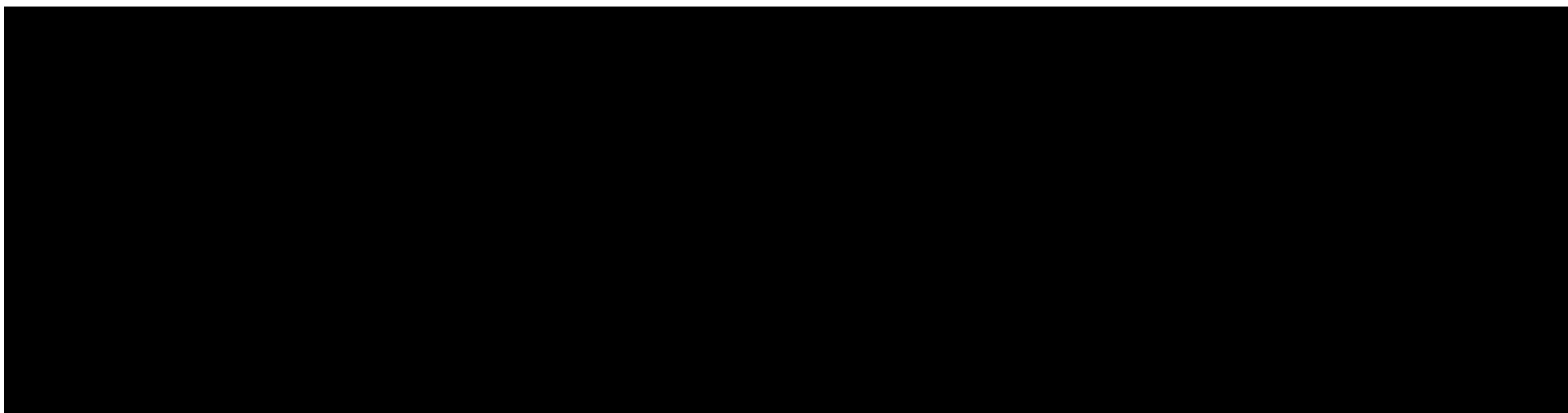
---







Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Sylvant® (siltuksymab) w leczeniu dorosłych pacjentów z wielogniskową chorobą Castlemana niezakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) ani ludzkim wirusem opryszczki-8 (HHV-8).



---

Wyniki przeprowadzonej analizy wpływu na budżet wskazują, że podjęcie pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Sylvant® w leczeniu dorosłych pacjentów z HIV-negatywną i HHV-8-negatywną MCD będzie [REDACTED]

W ramach analizy wpływu na budżet ustalono, że koszt refundacji produktu leczniczego Sylvant® stosowanego w analizowanym wskazaniu wyniesie (koszt samego leku):

[REDACTED]

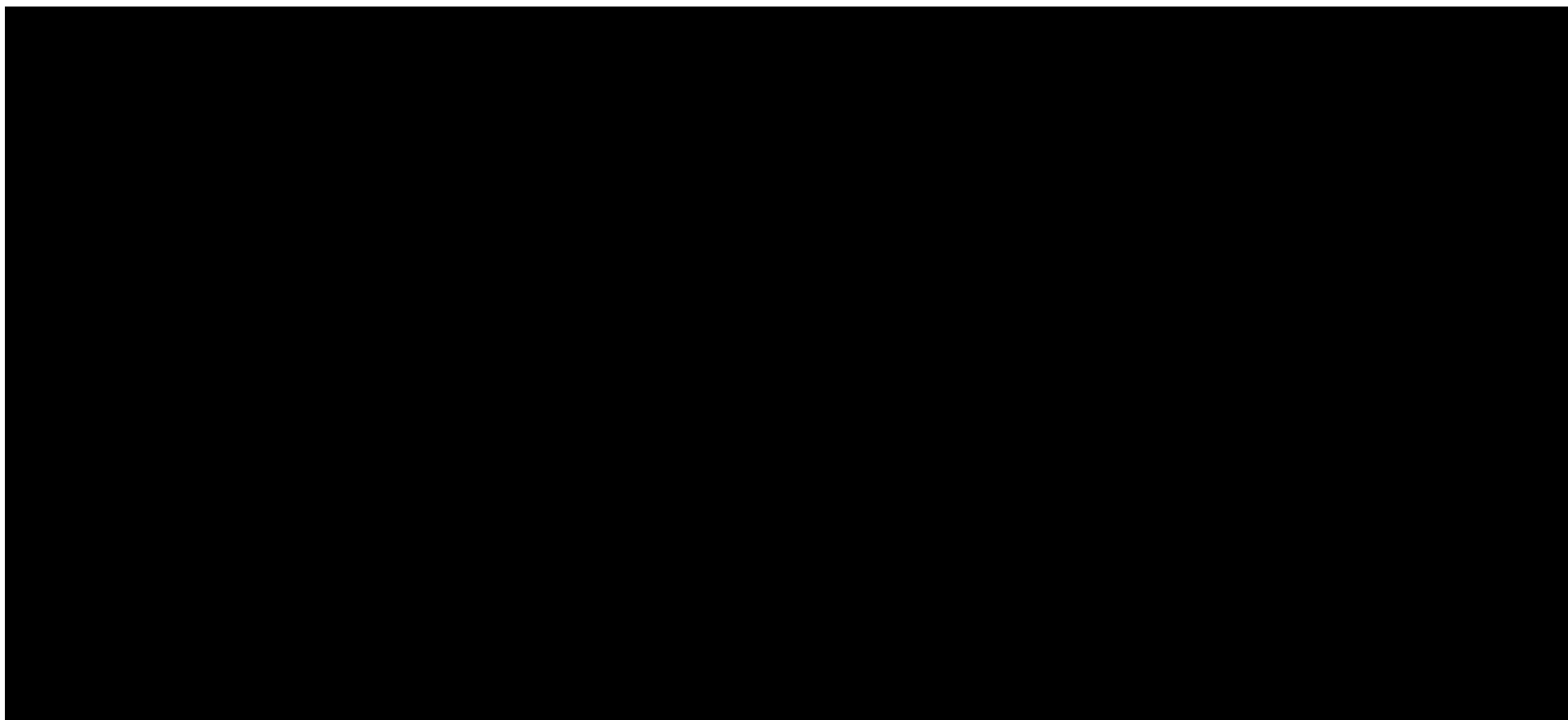
Wyniki analizy wpływu na budżet świadczą, że finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych będzie wymagać dodatkowych nakładów finansowych (różnica w całkowitych wydatkach z budżetu NFZ) na poziomie:

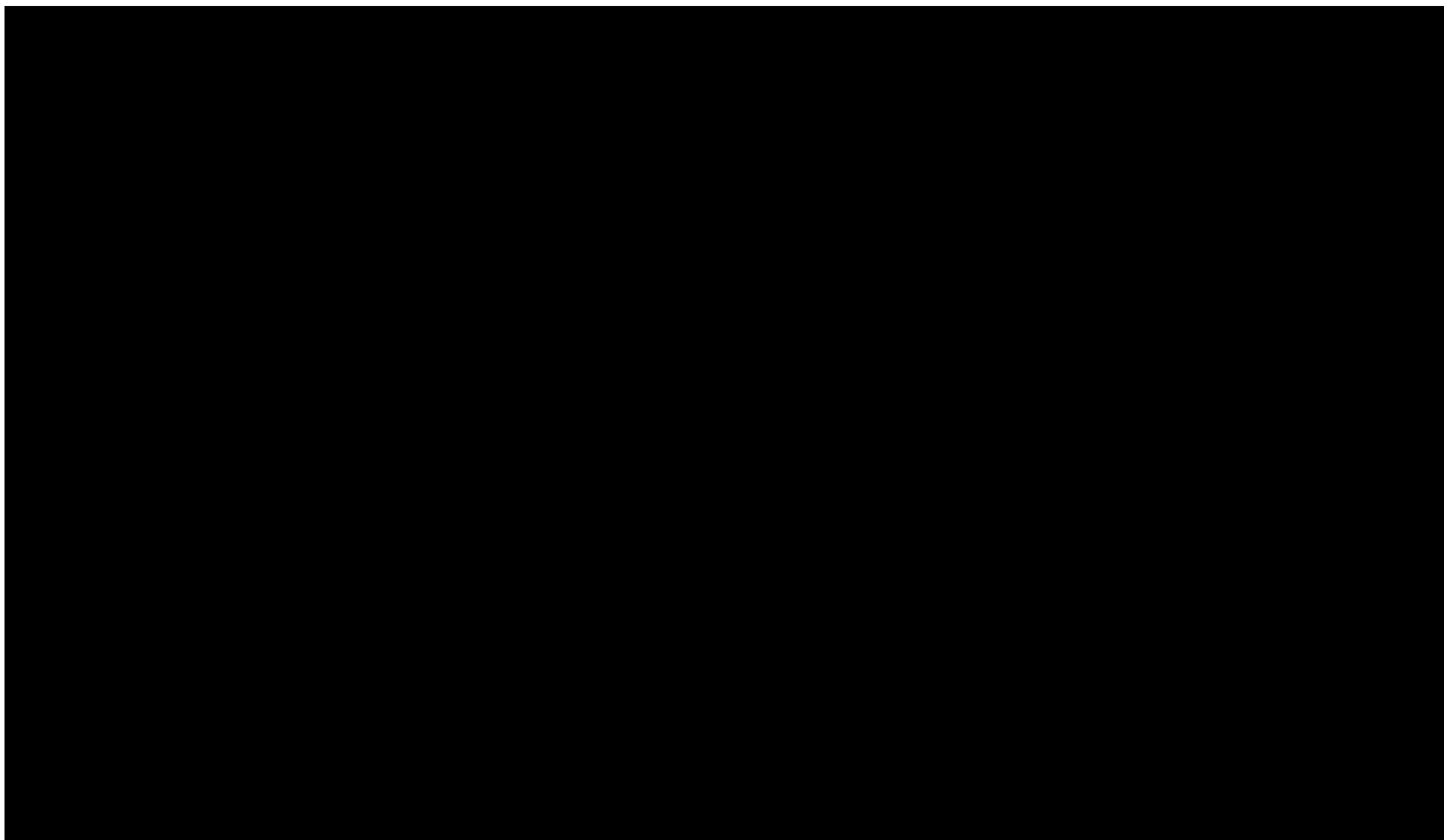
[REDACTED]

---

### **3.3. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI**

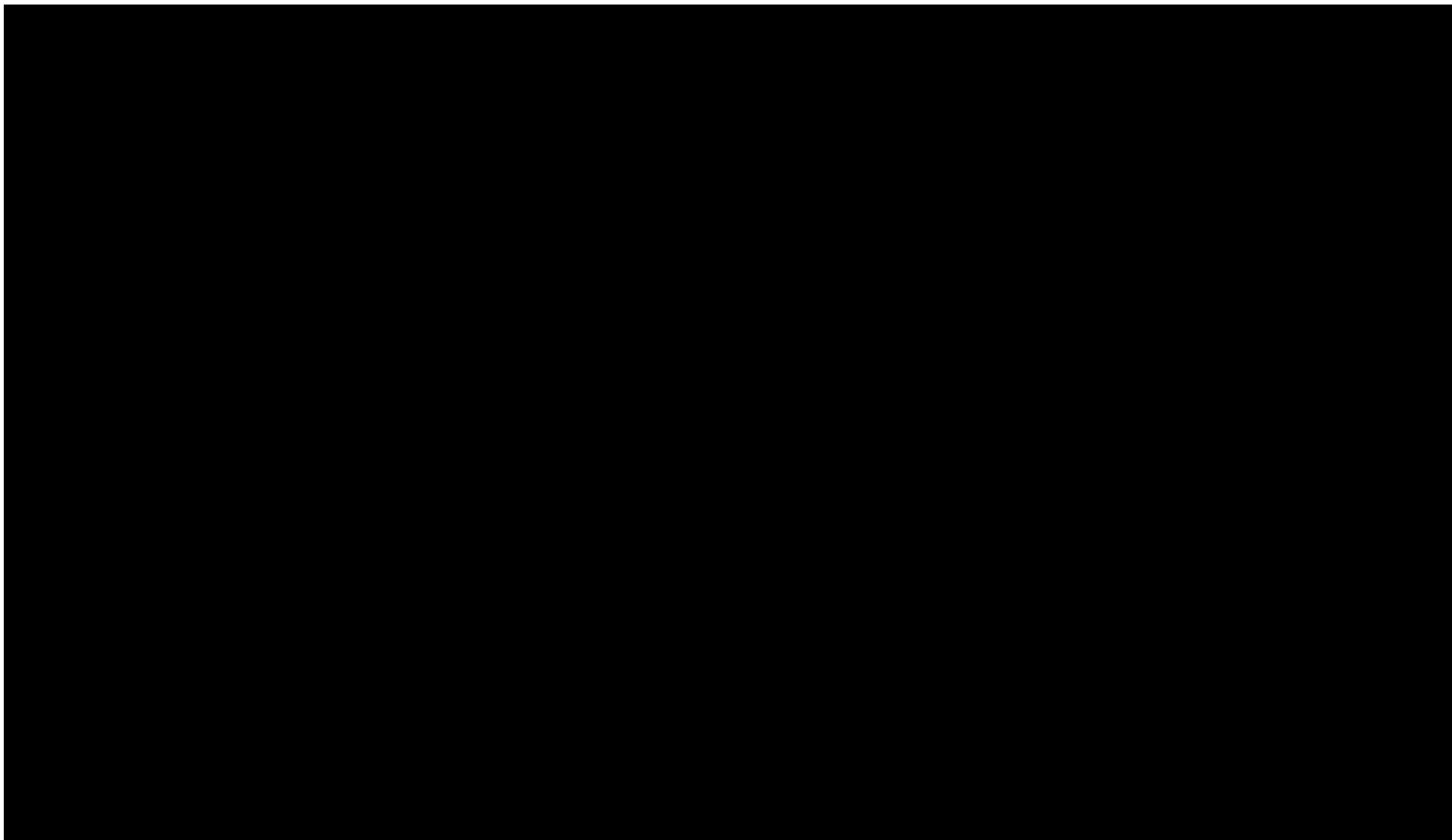
Wyniki analizy wrażliwości dla analizy wpływu na budżet przedstawiono w tabeli poniżej. Szczegółowe wyniki znajdują się w arkuszu „SA\_BIA” modelu dołączonego do opracowania.

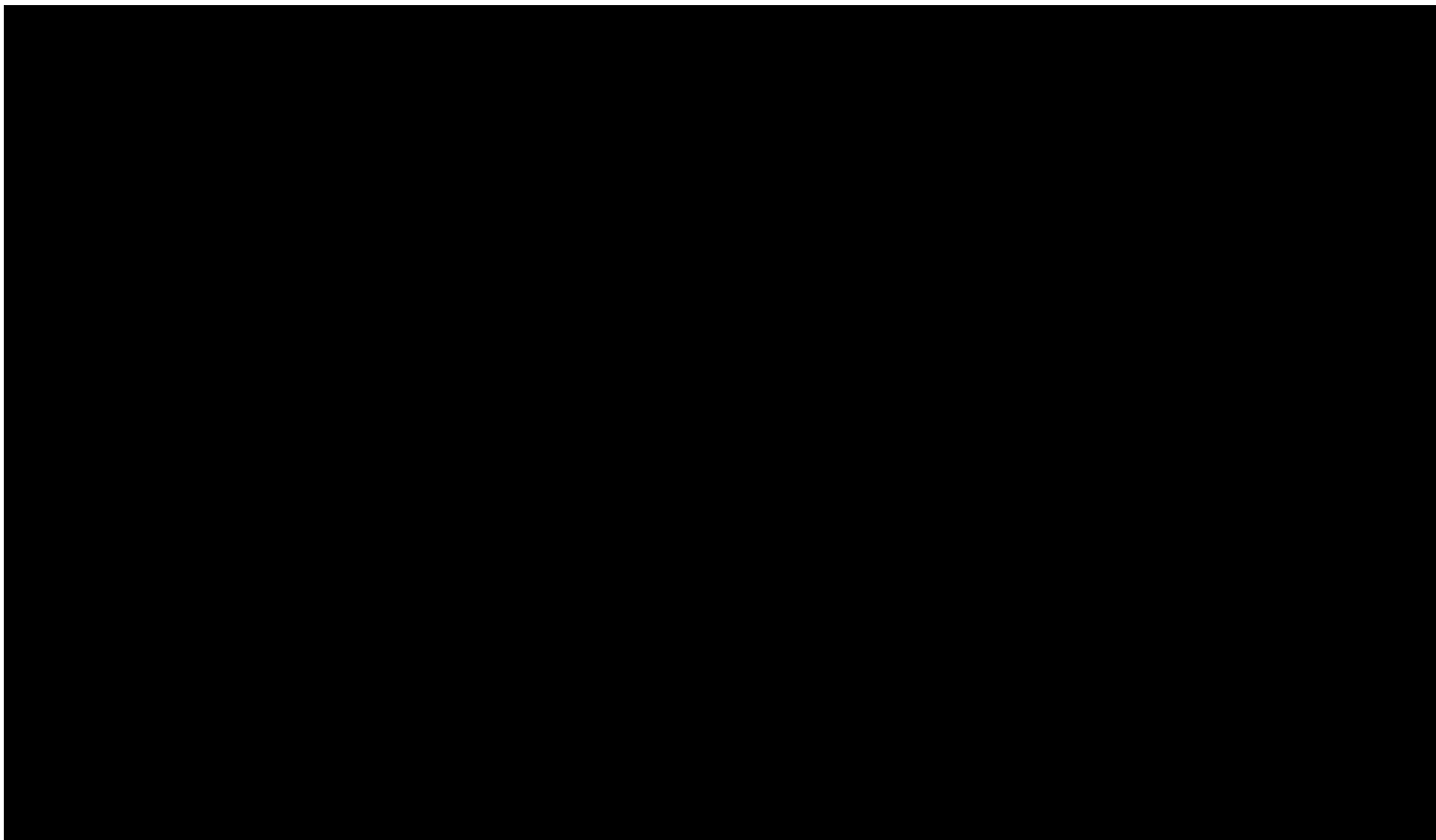




Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Sylvant® (siltuksymab) w leczeniu dorosłych pacjentów z wieloogniskową chorobą Castlemana niezakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) ani ludzkim wirusem opryszczki-8 (HHV-8).

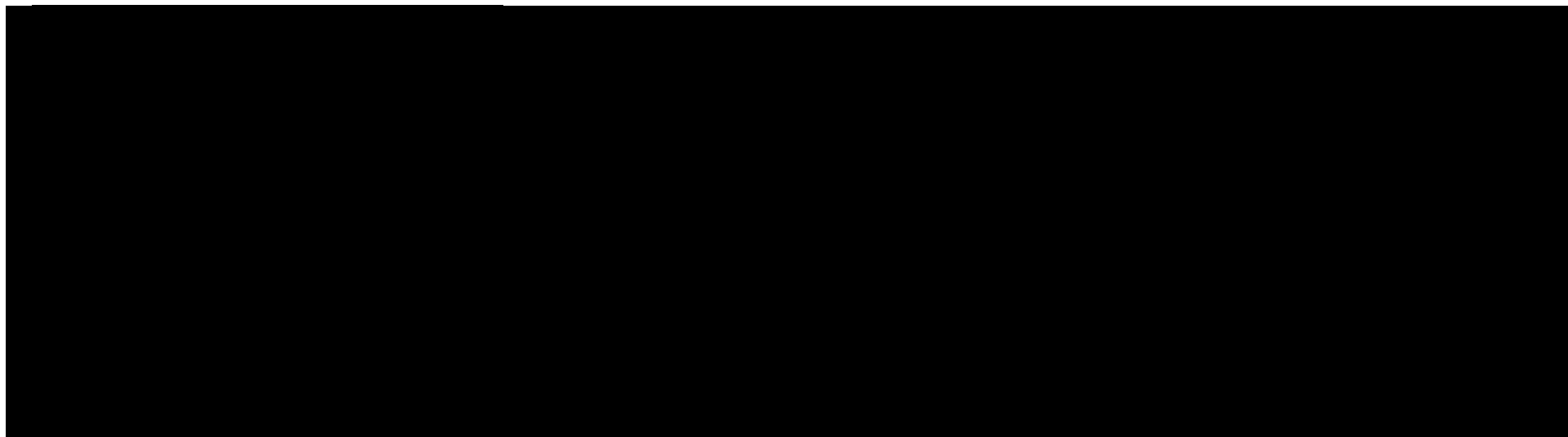
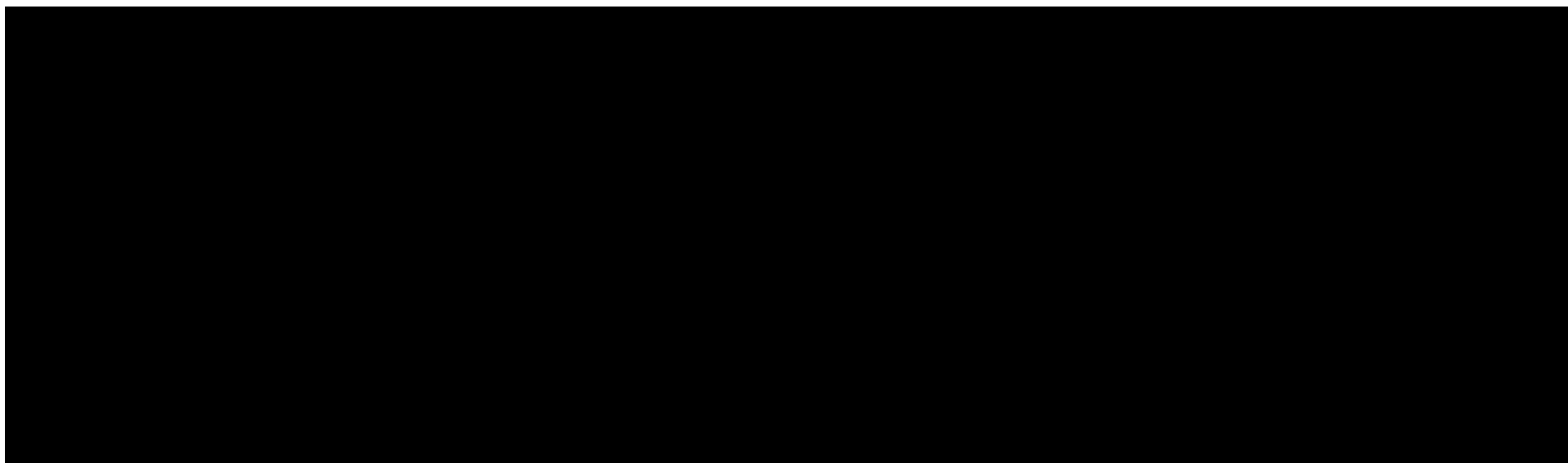
---



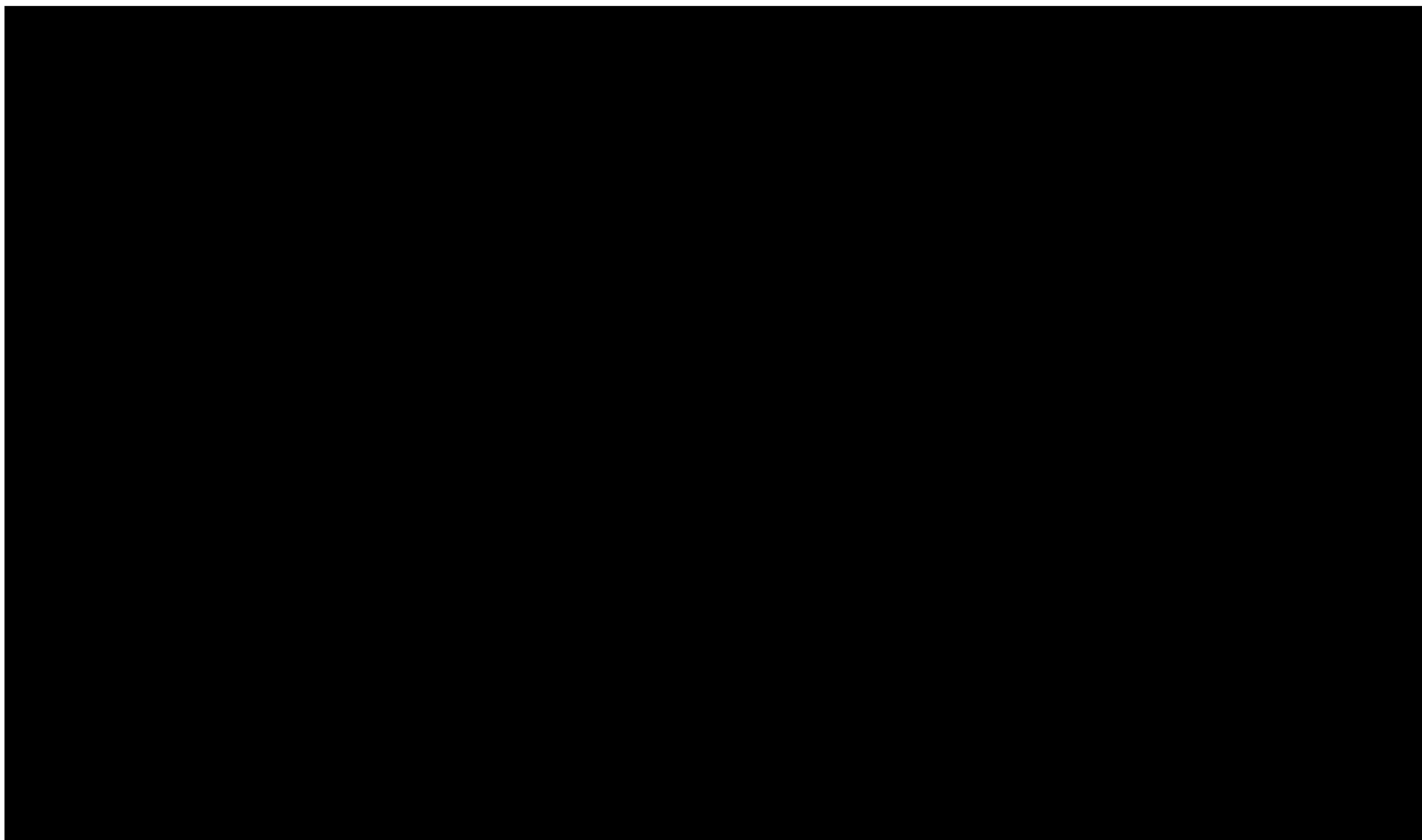


Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Sylvant® (siltuksymab) w leczeniu dorosłych pacjentów z wieloogniskową chorobą Castlemana niezakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) ani ludzkim wirusem opryszczki-8 (HHV-8).

---

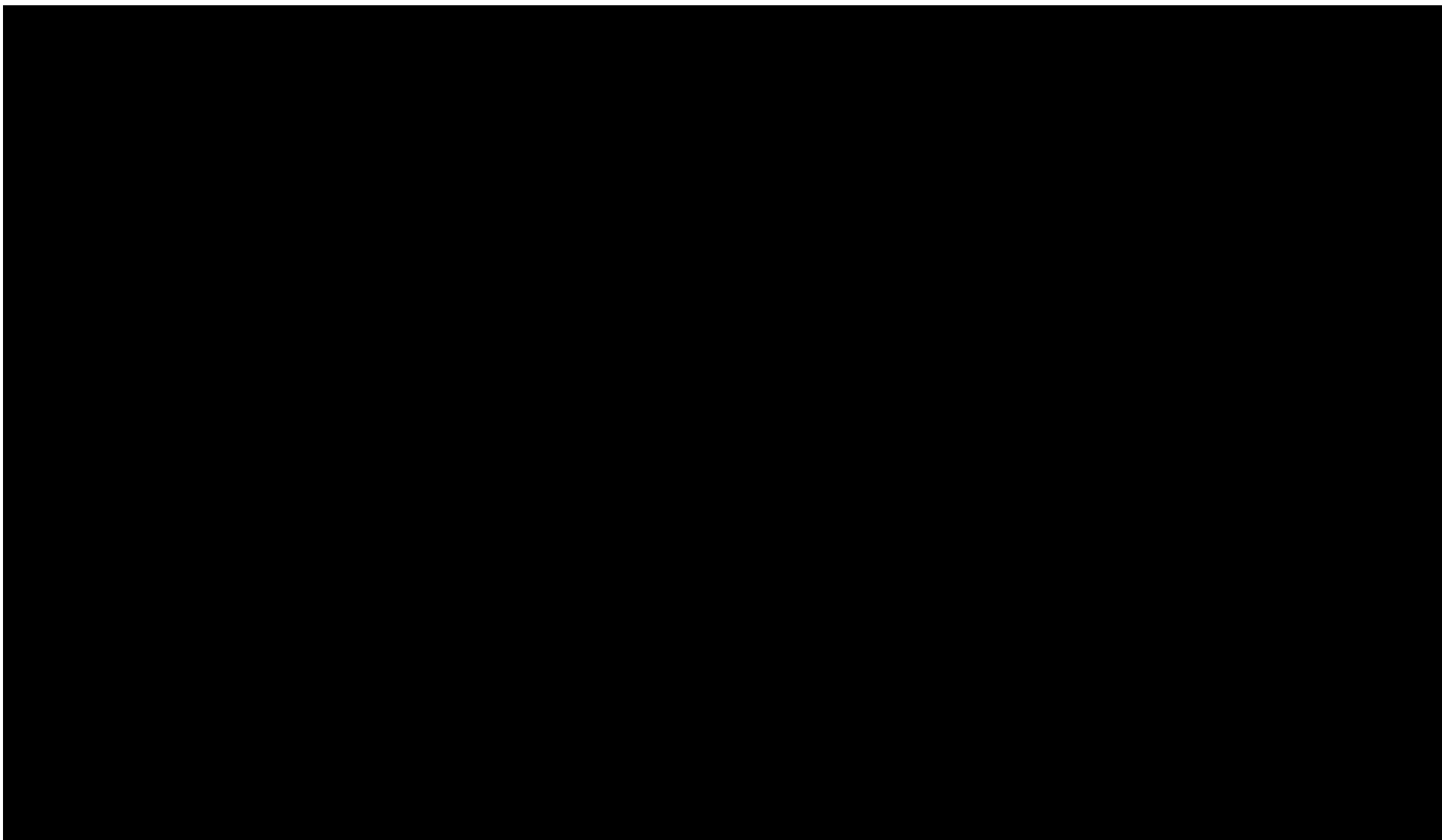


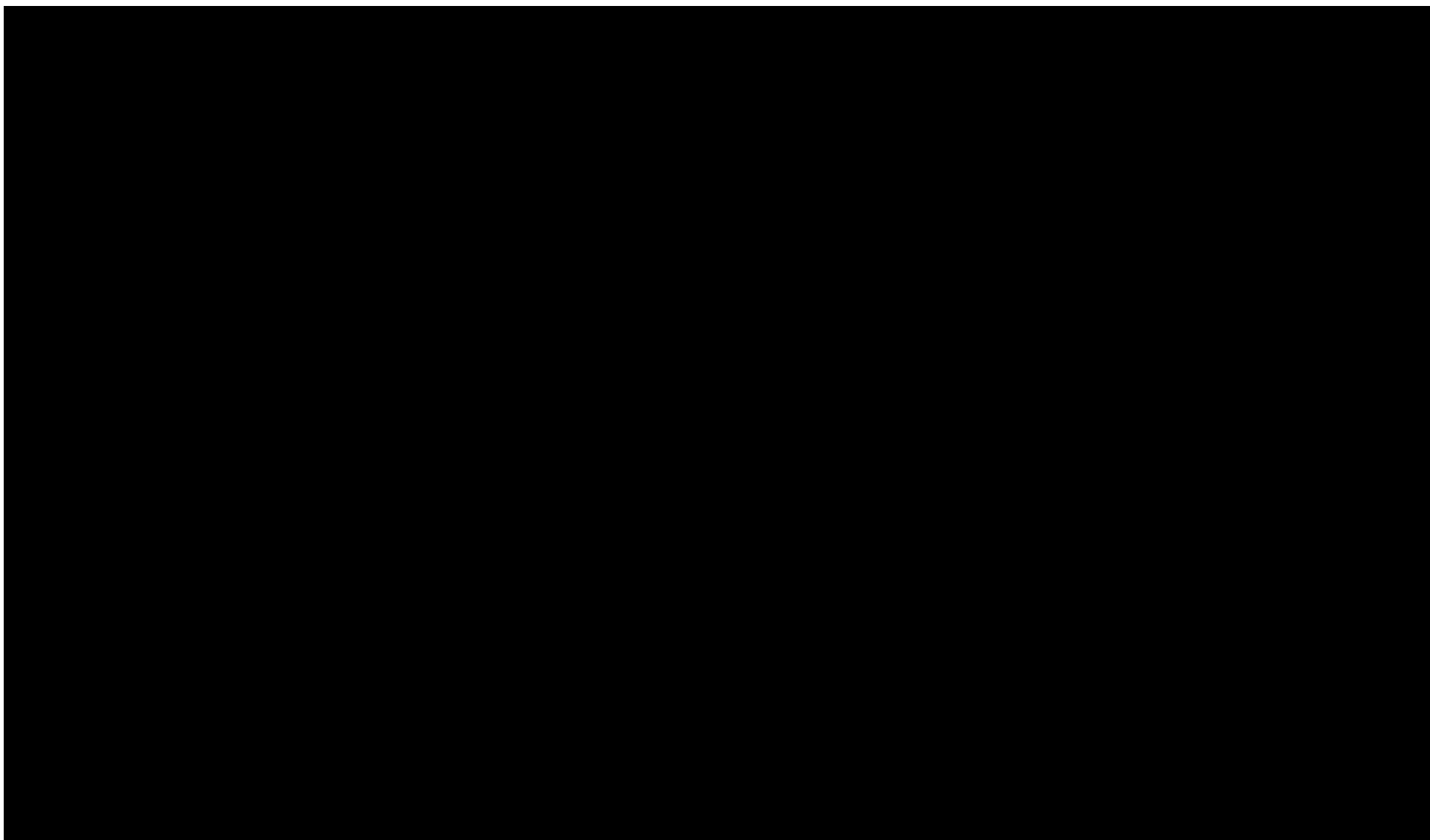




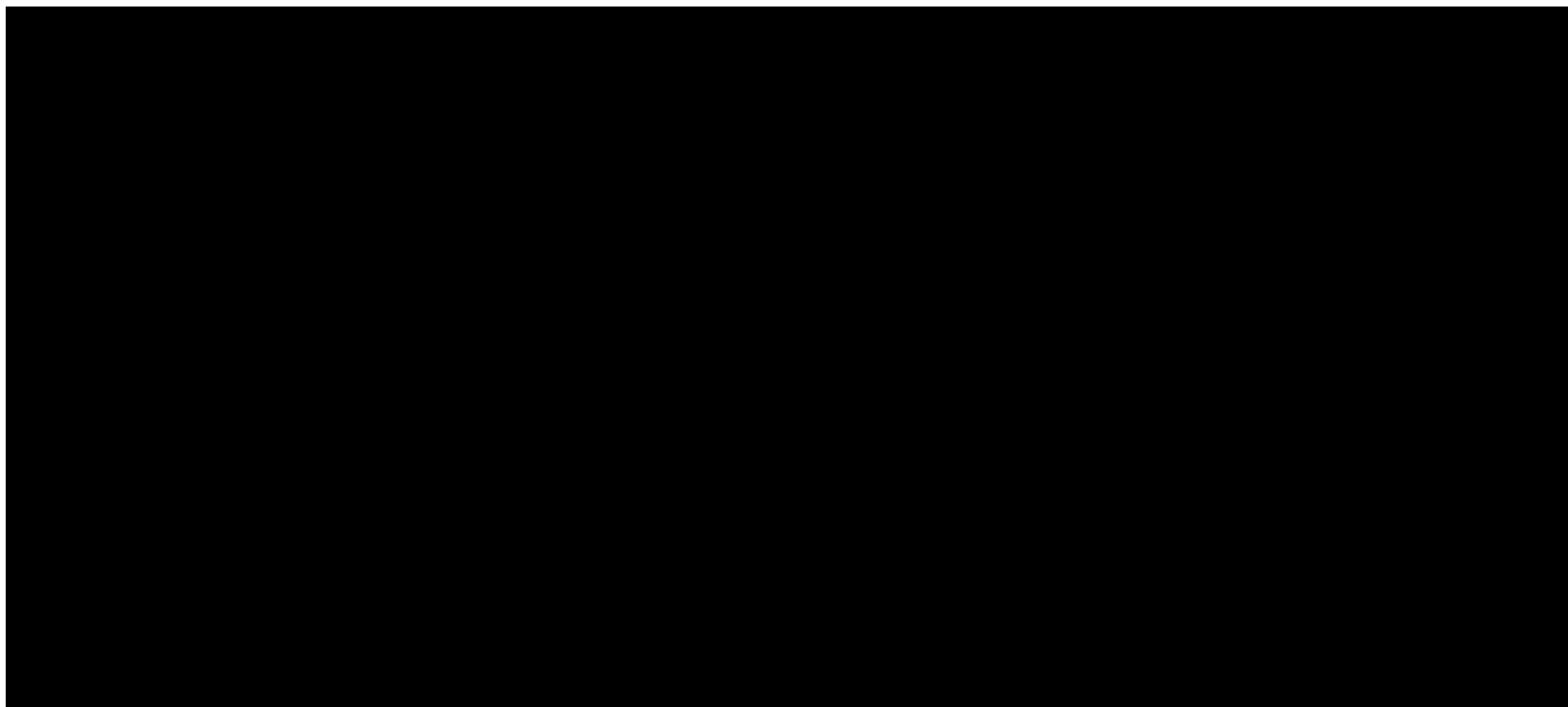
Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Sylvant® (siltuksymab) w leczeniu dorosłych pacjentów z wieloogniskową chorobą Castlemana niezakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) ani ludzkim wirusem opryszczki-8 (HHV-8).

---





Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Sylvant® (siltuksymab) w leczeniu dorosłych pacjentów z wielogniskową chorobą Castlemana niezakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) ani ludzkim wirusem opryszczki-8 (HHV-8).



Wyniki przeprowadzonej analizy wrażliwości potwierdziły przedstawione wnioski i założenia niniejszej analizy. Największy wpływ na wyniki analizy odnotowano w przypadku:

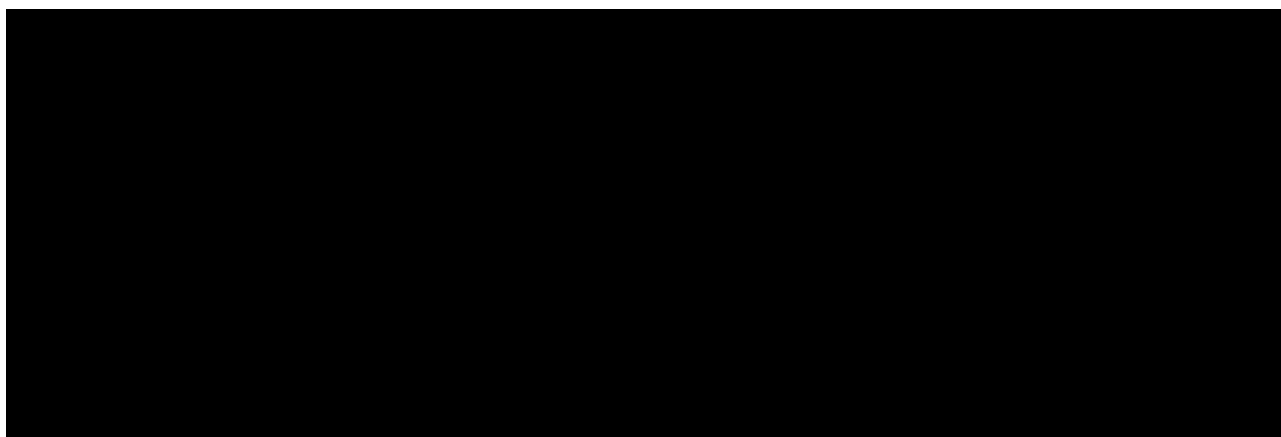
- uwzględnienia opcjonalnych, mniej wiarygodnych niż w analizie podstawowej, wariantów oceny liczebności populacji (zmiana wyników analizy podstawowej do +610%);
- zmiany długości okresu pomiędzy kolejnymi podaniami siltuksymabu (zmiana wyników analizy podstawowej w zakresie od -32% do +43%);
- pominięcia stosowania siltuksymabu w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (scenariusz istniejący; zmiana wyników analizy podstawowej do +34%);
- uwzględnienia kosztu niewykorzystanej części fiolki wnioskowanej technologii (zmiana wyników analizy podstawowej do +6,8%);

Zmiana pozostałych parametrów i założeń spowodowała zmianę wyników analizy podstawowej w zakresie od -5,6% do +5,5%.

Określona w ramach analizy wrażliwości maksymalna wysokość dodatkowych nakładów finansowych wyniosła [REDACTED] (wyniki uzyskane przy uwzględnieniu wskaźników epidemiologicznych występowania MCD określonych na podstawie analizy medycznych baz danych z USA, bez klinicznego potwierdzenia diagnozy MCD [56]).

#### **4. ANALIZA ZUŻYTYCH ZASOBÓW**

Poniżej przedstawiono informacje na temat estymowanego zużycia podstawowych zasobów medycznych (fiolek wnioskowanej technologii) w horyzoncie czasowym analizy.



Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Sylvant® (siltuksymab) w leczeniu dorosłych pacjentów z wieloogniskową chorobą Castlemana niezakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) ani ludzkim wirusem opryszczki-8 (HHV-8).



## **5. ANALIZA WPŁYWU NA EFEKTY ZDROWOTNE**

Nie przeprowadzono analizy wpływu na efekty zdrowotne.

## **6. ANALIZA WPŁYWU NA ORGANIZACJĘ UDZIELANIA ŚWIADCZEŃ ZDROWOTNYCH**

Wyniki niniejszej analizy wpływu na budżet świadczą, że finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych będzie się wiązać ze [REDACTED]

Stosowanie produktu Sylvant® w analizowanym wskazaniu nie nakłada szczególnych wymogów na pacjenta czy świadczeniodawcę. Stosowanie wnioskowanej technologii nie wymaga dodatkowego wyposażenia placówek medycznych (sprzęt, personel i inne). Ewentualne wymagania związane z analizowaną technologią medyczną są już spełnione przez placówki medyczne w Polsce obejmujące opieką medyczną pacjentów z analizowanej populacji.

Oceniana technologia obejmuje stosowanie produktu Sylvant® – uważa się, że decyzja o finansowaniu ze środków publicznych ocenianej technologii nie będzie wiązała się z dodatkowymi nakładami finansowymi ze strony Narodowego Funduszu Zdrowia z tytułu finansowania dodatkowych wymagań związanych z tą technologią medyczną (jak transport pacjenta do wysoko wyspecjalizowanego ośrodka medycznego, na wizyty czy badania związane z podawaniem ocenianego preparatu, finansowania zakupu dodatkowego sprzętu specjalistycznego, szkoleń pracowników służby zdrowia, itp.).

## **7. ASPEKTY ETYCZNE I SPOŁECZNE**

Analizowany problem decyzyjny dotyczył choroby rzadkiej. Siltuksymab jest pierwszym lekiem, który uzyskał rejestrację w leczeniu pacjentów z MCD w UE i USA na podstawie wyników międzynarodowego, randomizowanego, podwójnie zaślepionego i kontrolowanego badania klinicznego (pierwszego i jedyne dotychczas randomizowanego badania klinicznego dla chorych na MCD) [59], [75]. Siltuksymab został zarejestrowany jako sierocy produkt leczniczy w leczeniu MCD w UE 30 listopada 2007 roku.

W chwili obecnej, większość pacjentów z analizowanej populacji nie ma możliwości stosowania siltuksymabu.

Dostępne dowody naukowe wskazują na poprawę wyników zdrowotnych dorosłych pacjentów z MCD, niezakażonych HIV i HHV-8 w wyniku stosowania siltuksymabu [41]. Wyniki modelowania przeprowadzonego w analizie ekonomicznej [107] świadczą, że stosowanie wnioskowanej technologii w ww. wskazaniu spowoduje (wyniki niezdyskontowane): przedłużenie życia bez niepowodzenia leczenia średnio o 5,3 lat; wzrost odsetka pacjentów, u których wystąpi długotrwała odpowiedź na leczenie o około 34%, w wyniku zastosowania wnioskowanej technologii; wzrost średniego okresu trwania odpowiedzi na leczenie w przeliczeniu na każdego pacjenta rozpoczynającego leczenie o 5 lat. Wspomniane efekty przełożą się na przedłużenie dalszego życia pacjentów z analizowanej populacji średnio o 12,9 lat.

Refundacja ceny wnioskowanej technologii zapewni stosowanie jedynej skutecznej opcji terapeutycznej wśród pacjentów z MCD – będzie więc odpowiedzią na niezaspokojone dotychczas potrzeby medyczne pacjentów z tą rzadką chorobą. Wzrost liczby pacjentów korzystających z leczenia siltuksymabem, przy uwzględnieniu wysokiej skuteczności klinicznej tej opcji terapeutycznej, przełoży się na ogólną poprawę wyników zdrowotnych wśród pacjentów z HIV-negatywną, HHV-8-negatywną MCD.

Wykazano, że objęcie refundacją wnioskowanej technologii będzie wymagało [REDAKTOWANE] w przypadku zaakceptowania sugerowanego sposobu refundacji.

Dodatkowe efekty kliniczne po udostępnieniu pacjentom wnioskowanej technologii mogą przełożyć się na istotny wzrost poziomu satysfakcji z otrzymanej opieki medycznej zarówno wśród pacjentów z analizowanej populacji jak i wśród ich opiekunów.

Nie znaleziono aspektów ingerujących w prawo pacjenta czy w szeroko rozumiane prawa człowieka.

Finansowanie stosowania wnioskowanej technologii w analizowanym wskazaniu na rozważanych w opracowaniu zasadach spowoduje, że:

- żadne z grup pacjentów nie będą faworyzowane – korzyści dotyczą całej populacji pacjentów z analizowanym rozpoznaniem,
- niekwestionowany będzie równy dostęp do świadczenia wśród osób z analizowanej populacji.

Dostęp do ocenianej technologii medycznej będzie równy wśród osób, u których jest ona zalecana.

Pozytywna decyzja refundacyjna nie będzie powodować istotnych problemów społecznych.

Pozytywna decyzja o finansowaniu ocenianej technologii:

- zwiększy poziom satysfakcji pacjentów z analizowanej populacji z otrzymanej opieki medycznej ze względu na udostępnienie pacjentom skutecznej opcji terapeutycznej;

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Sylvant® (siltuksymab) w leczeniu dorosłych pacjentów z wieloogniskową chorobą Castlemana niezakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) ani ludzkim wirusem opryszczki-8 (HHV-8).



- nie grozi nieakceptowaniem postępowania pacjentów z analizowanej populacji;
- nie będzie powodować lub wpływać na stygmatyzację;
- nie będzie wywoływać lęku lub dylematów moralnych wśród pacjentów z analizowanej populacji, ich opiekunów oraz lekarzy prowadzących terapię;
- nie będzie stwarzać problemów społecznych dotyczących płci lub rodziny.

## 8. OGRANICZENIA ANALIZY

W ramach niniejszej analizy część parametrów określono na podstawie wyników modelowania opisanego w Analizie ekonomicznej [107]. Tym samym niektóre ograniczenia przeprowadzonego modelowania [107] dotyczą również niniejszej analizy wpływu na budżet.

Ograniczeniem związanym z oceną liczebności populacji pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku jest zarówno charakter uwzględnionych źródeł informacji jak i poczynione założenia w odniesieniu do oceny liczebności analizowanej populacji pacjentów. W ramach analizy wykorzystano dostępne informacje na temat liczebności populacji pacjentów wskazanych we wniosku. Niemniej jednak, przy braku wiarygodnych danych epidemiologicznych dotyczących populacji z Polski wykorzystano informacje uzyskane od ekspertów klinicznych. Sam fakt wykorzystania takich danych stanowi niewątpliwe ograniczenie niniejszej analizy. Niemniej jednak nie są dostępne bardziej wiarygodne źródła informacji na temat liczebności analizowanej populacji pacjentów w Polsce. Wynika to z faktu, iż MCD jest chorobą rzadką, dla której brakuje w znacznej mierze doniesień naukowych z zakresu epidemiologii i długoterminowych obserwacji.

Do ograniczeń należy również zaliczyć założenie analizy uwzględniające stosowanie wnioskowanej technologii od początku każdego roku, w którym dany pacjent został włączony. W opracowaniu uwzględniono korektę zużycia zasobów medycznych (w tym leków) względem dyskontynuacji leczenia w danym roku – wykorzystano wyniki modelowania [107] (por. rozdział 2.8.). Niemniej jednak, nie uwzględniono niższego zużycia zasobów medycznych wśród pacjentów rozpoczynających leczenie w innym terminie niż na początku każdego roku. W praktyce do proponowanego programu lekowego włączani będą pacjenci przez cały rok, nie tylko na początku. Pacjent włączony np. w czerwcu będzie generował koszty leczenia na poziomie około 50% kosztu generowanego przez pacjenta włączonego do programu 1 stycznia; w przypadku pacjenta włączonego na początku grudnia danego roku różnica ta będzie jeszcze wyższa (około 1/12 kosztu generowanego przez pacjenta włączonego do programu 1



stycznia). Oznacza to, że wyniki niniejszej analizy mogą zawiązać dodatkowe nakłady finansowe związane z realizacją programu w pierwszych latach.

## 9. DYSKUSJA

Przedmiotem opracowania była ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu Sylvant® stosowanego w leczeniu HIV-negatywnej, HHV-8-negatywnej MCD.

W ramach analizy wykorzystano opublikowane źródła informacji. W przypadku ich braku – informacje uzyskane od ekspertów klinicznych.

Szczegóły dotyczące ograniczeń uwzględnionych w opracowaniu źródeł informacji przedstawiono w rozdziałach: 2., 3., 5. i 12.3. analizy ekonomicznej [107] oraz w rozdziale 2. niniejszej analizy wpływu na budżet.

W chwili obecnej, stosowanie produktu Sylvant® nie jest finansowane ze środków publicznych. Nieliczni pacjenci mogą korzystać z wnioskowanej technologii jedynie w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Siltuksymab jest pierwszym lekiem zarejestrowanym w leczeniu pacjentów z MCD. Jego skuteczność oceniono na podstawie wyników międzynarodowego, randomizowanego, podwójnie zaślepionego i kontrolowanego badania klinicznego (pierwszego i jedynego dotychczas randomizowanego badania klinicznego dla chorych na MCD) [59], [75].

Dostępne dowody naukowe wskazują na poprawę wyników zdrowotnych dorosłych pacjentów z MCD, niezakażonych HIV i HHV-8 w wyniku stosowania siltuksymabu [41]. Wyniki modelowania przeprowadzonego w analizie ekonomicznej [107] świadczą, że stosowanie wnioskowanej technologii w ww. wskazaniu spowoduje (wyniki niezdyktowane): przedłużenie życia bez niepowodzenia leczenia średnio o 5,3 lat; wzrost odsetka pacjentów, u których wystąpi długotrwała odpowiedź na leczenie o około 34%, w wyniku zastosowania wnioskowanej technologii; wzrost średniego okresu trwania odpowiedzi na leczenie w przeliczeniu na każdego pacjenta rozpoczynającego leczenie o 5 lat. Wspomniane efekty przełożą się na przedłużenie dalszego życia pacjentów z analizowanej populacji średnio o 12,9 lat.

Refundacja ceny wnioskowanej technologii zapewni stosowanie jedynej skutecznej opcji terapeutycznej wśród pacjentów z MCD – będzie więc odpowiedzią na niezaspokojone dotychczas potrzeby medyczne pacjentów z tą rzadką chorobą. Wzrost liczby pacjentów korzystających z leczenia siltuksymabem, przy

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Sylvant® (siltuksymab) w leczeniu dorosłych pacjentów z wieloogniskową chorobą Castlemana niezakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) ani ludzkim wirusem opryszczki-8 (HHV-8).



uwzględnieniu wysokiej skuteczności klinicznej tej opcji terapeutycznej, przełoży się na ogólną poprawę wyników zdrowotnych wśród pacjentów z HIV-negatywną, HHV-8-negatywną MCD.

Zgodnie z wynikami niniejszej analizy ustalono, że wszystkie wymienione wyżej korzyści kliniczne wymagać będą dodatkowych nakładów finansowych NFZ. [REDACTED]

[REDACTED]

## 10. WNIOSKI KOŃCOWE

W ramach analizy wpływu na budżet ustalono, że koszt refundacji produktu leczniczego Sylvant® stosowanego w analizowanym wskazaniu wyniesie (koszt samego leku):

[REDACTED]

Wyniki analizy wpływu na budżet świadczą, że finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych będzie wymagać dodatkowych nakładów finansowych (różnica w całkowitych wydatkach z budżetu NFZ) na poziomie:

[REDACTED]

Wyniki przeprowadzonej analizy wrażliwości potwierdziły przedstawione wnioski i założenia niniejszej analizy. Największy wpływ na wyniki analizy odnotowano w przypadku zmiany założeń i źródeł informacji

na temat liczebności populacji pacjentów. [REDACTED]

[REDACTED] (wyniki uzyskane przy uwzględnieniu wskaźników epidemiologicznych występowania MCD określonych na podstawie analizy medycznych baz danych z USA, bez klinicznego potwierdzenia diagnozy MCD [56]).

Refundacja ceny wnioskowanej technologii w analizowanym wskazaniu zapewni stosowanie jedynej, skutecznej opcji terapeutycznej wśród pacjentów z analizowanej populacji. Wzrost liczby pacjentów korzystających z leczenia siltuksymabem, przy uwzględnieniu wyższej skuteczności klinicznej tej opcji terapeutycznej, przełoży się na ogólną poprawę wyników zdrowotnych wśród tej grupy chorych. Zgodnie z wynikami niniejszej analizy ustalono, że korzyści kliniczne stosowania siltuksymabu wymagać będą dodatkowych nakładów finansowych NFZ. [REDACTED]

## 11. OCENA ZAPOTRZEBOWANIA NA ANALIZĘ RACJONALIZACYJNĄ

Zgodnie z zapisami ustawy o refundacji [30], uzasadnienie wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku zawiera analizę racjonalizacyjną jedynie w przypadku, gdy analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

Wyniki przeprowadzonej analizy wpływu na budżet świadczą, iż finansowanie ze środków publicznych leku Sylvant® będzie [REDACTED] (por. rozdział 3.) w zakresie budżetu przeznaczanego na refundację.

Na tej podstawie przeprowadzono analizę racjonalizacyjną – analizę racjonalizacyjną przedstawiono w osobnym dokumencie.

## 12. BIBLIOGRAFIA

- [1] Wytuczne oceny technologii medycznych AOTMIT wersja 3.0, sierpień 2016. [www.aotm.gov.pl](http://www.aotm.gov.pl) (dostęp: marzec 2020).
- [2] Drummond MF, O'Brien B, Stoddart GL, Torrance GW: Metody badań ekonomicznych programów ochrony zdrowia. Via Media, Gdańsk. 2003.
- [3] Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego oraz wniosku o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego objętego refundacją (Dz.U. z 2012 r. poz. 388).
- [4] Gajewski P, Jaeschke R, Brożek J: Podstawy EBM, czyli medycyny opartej na danych naukowych dla lekarzy i studentów medycyny. Medycyna Praktyczna Kraków 2008.
- [5] Sheskin DJ: Handbook of parametric and nonparametric statistical procedures. 4th edition, Chapman & Hall/CRC, Boca Raton, 2007.
- [6] Newman SC: Biostatistical methods in epidemiology. John Wiley & sons, Inc, 2001.
- [7] Zeliaś A, Pawełek B, Wanat S: Prognozowanie ekonomiczne. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa, 2003.
- [8] Willian AR, Briggs AH: Statistical analysis of cost-effectiveness data. John Wiley & Sons, Ltd, 2007.
- [9] Cantor SB, Ganiats TG: Incremental cost-effectiveness analysis: the optimal strategy depends on the strategy set. J Clin Epidemiol. 1999 Jun;52(6):517-22.
- [10] O'Brien BJ, Briggs AH: Analysis of uncertainty in health care cost-effectiveness studies: An introduction to statistical issues and methods. Statistical Methods in Medical Research. 2002, Vol 11(6); pp 455-468.
- [11] Sonnenberg FA, Beck JR: Markov models in decision making: a practical guide. Med Decis Making 1993, 13: 322-329.
- [12] Miller DK, Homan SM: Determining transition probabilities: confusion and suggestions. Med Decis Making 1994;14:52-8.
- [13] Fleurence RL, Hollenbeak CS. Rates and probabilities in economic modelling: transformation, translation and appropriate application. Pharmacoeconomics. 2007;25(1):3-6.
- [14] Briggs AH, O'Brien JO, Blackhouse G: Thinking outside the box: recent advances in the analysis and presentation of uncertainty in cost-effectiveness studies. Annu Rev Public Health 2002. 23:377-401.
- [15] Tappenden P, Chilcott JB, Eggington S, Oakley J, McCabe C: Methods for expected value of information analysis in complex health economic models: developments on the health economics of interferon-b and glatiramer acetate for multiple sclerosis. Health Technol Assess 2004; 8(27).
- [16] Evans M, Hastings N and Peacock B: "Triangular Distribution." Ch. 40 in Statistical Distributions, 3rd ed. New York: Wiley, pp. 187-188, 2000.
- [17] Limpert E, Stahel WA and Abbt M: 2001. Lognormal distributions across the sciences: keys and clues. Bioscience 51 (5), 341-352.
- [18] Brennan A, Kharroubi S, O'Hagan A and Chilcott J (2007): Calculating Partial Expected Value Of Perfect Information Via Monte-Carlo Sampling Algorithms. Medical Decision Making, 27 (4). 448-470.
- [19] Sculpher M, Claxton K: Establishing the cost-effectiveness of new pharmaceuticals under conditions of uncertainty--when is there sufficient evidence? Value Health. 2005 Jul-Aug;8(4):433-46.
- [20] Briggs AH, Mooney CZ, Wonderling DE. 1999, Constructing confidence intervals for cost-effectiveness ratios: an evaluation of parametric and non-parametric techniques using Monte Carlo simulation. Statistics in Medicine; 18: 3245-62.
- [21] Johnson, N.; Kotz, S.; and Balakrishnan, N. Continuous Univariate Distributions, Vol. 1, 2nd ed. New York: Wiley, 1995.
- [22] Zethraeus N, Johannesson M, Jönsson B, Löthgren M, Tambour M. Advantages of using the net-benefit approach for analysing uncertainty in economic evaluation studies. Pharmacoeconomics. 2003;21(1):39-48
- [23] Berger ML, Binglefors K, Hedblom EC, Pashos CL, Torrance GW: Health Care Cost, Quality, and Outcomes: ISPOR Book of Terms. Lawrenceville, NJ: ISPOR, 2003.
- [24] Connock M, Hyde C, Moore D. Cautions regarding the fitting and interpretation of survival curves: examples from NICE single technology appraisals of drugs for cancer. Pharmacoeconomics. 2011 Oct;29(10):827-37. doi: 10.2165/11585940-000000000-00000.
- [25] Soares MO, Canto E Castro L. Continuous time simulation and discretized models for cost-effectiveness analysis. Pharmacoeconomics. 2012 Dec 1;30(12):1101-17. doi: 10.2165/11599380-000000000-00000.
- [26] Alan Hastings. Population Biology: Concepts and Models. Springer, 1997. ISBN 978-0-387-94853-9.
- [27] Hoyle MW, Henley W. Improved curve fits to summary survival data: application to economic evaluation of health technologies. BMC Med Res Methodol. 2011 Oct 10;11:139.
- [28] Ishak KJ, Kreif N, Benedict A, Muszbek N. Overview of Parametric Survival Analysis for Health-Economic Applications. Pharmacoeconomics. 2013, 31:663-675.

- [29] Krol M, Brouwer W, Rutten F. Productivity costs in economic evaluations: past, present, future. *Pharmacoeconomics*. 2013 Jul;31(7):537-49. doi: 10.1007/s40273-013-0056-3.
- [30] Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.
- [31] Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz.U. 2004 nr 210 poz. 2135 z późn. zm. (tekst ujednoczony).
- [32] Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto. Dz. U. Nr 114, poz. 1188 oraz z 2009 r. Nr 98, poz. 817 (tekst ujednoczony).
- [33] WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. [www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/) (ostatnia aktualizacja: marzec 2020).
- [34] Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, Augustovski F, Briggs AH, Mauskopf J, Loder E. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) statement. *Pharmacoeconomics*. 2013 May;31(5):361-7.
- [35] Trikalinos TA, Trow P, Schmid CH. Simulation-Based Comparison of Methods for Meta-Analysis of Proportions and Rates. Methods Research Report. (Prepared by the Tufts Medical Center Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-2007-10055- I.) AHRQ Publication No. 13(14)-EHC084-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; November 2013. [www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm](http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm).
- [36] Załącznik nr 1 obwieszczenia Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 29 października 2019 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2015–2017. M.P.2019.1040.
- [37] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 czerwca 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2021 r.
- [38] Katalog produktów leczniczych i wyrobów medycznych portalu „Medycyna Praktyczna”, [www.mp.pl](http://www.mp.pl) (ostatnia aktualizacja: marzec 2020).
- [39] Katalog leków OSOZ (Bazy Leków i Środków Ochrony Zdrowia KS-BLOZ udostępniona przez firmę Kamssoft), <https://ktomalek.pl/l/lek/szukaj> (ostatnia aktualizacja: marzec 2020).
- [40] Przygotowana przez Centrum HTA Analiza Problemu Decyzyjnego (APD). Kraków, marzec 2020 roku.
- [41] Przygotowana przez Centrum HTA Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań dla rozważanego problemu decyzyjnego. Kraków, marzec 2020 roku.
- [42] Komunikat DGL z 05-07-2018. Wielkość kwoty refundacji i ilość zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, narastająco od stycznia do grudnia 2017 r.; [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- [43] Komunikat DGL 23-03-2017. Wielkość kwoty refundacji i ilość zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, narastająco od stycznia do grudnia 2016 r.; [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl) (dane z komunikatu DGL z 14 cze 2017 dotyczą 2015 roku).
- [44] Center for the Evaluation of Value and Risk in Health. The Cost-Effectiveness Analysis Registry [Internet]. (Boston), Institute for Clinical Research and Health Policy Studies, Tufts Medical Center. Available from: [www.cearegistry.org](http://www.cearegistry.org) (ostatnia aktualizacja: listopad 2019).
- [45] Holko P. Search Embase.com for economic evaluations: translation of published OVID and PubMed query (Neyt M and Chalon PX. *Pharmacoeconomics*. 2013;31:1087-90). Jan 2014. DOI: 10.13140/RG.2.2.36545.66407.
- [46] Komunikat DGL z 23-03-2016. Wielkość kwoty refundacji i ilość zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, narastająco od stycznia do grudnia 2015 r.; [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- [47] Komunikat DGL z 11-06-2019. Wielkość kwoty refundacji i ilość zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, narastająco od stycznia do marca 2019 r.; [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- [48] Wartości stawek kapitałowych, porad i ryczałtów w POZ. Załącznik nr 1 do zarządzenia Nr 115/2019/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia, z dnia 30 sierpnia 2019 r.
- [49] Komunikat DGL z 25-06-2019. Wielkość kwoty refundacji i ilość zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, narastająco od stycznia do grudnia 2018 r.; [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- [50] El-Osta HE, Kurzrock R. Castleman's disease: from basic mechanisms to molecular therapeutics. *Oncologist*. 2011;16(4):497-511.
- [51] Neyt M, Chalon PX. Search MEDLINE for economic evaluations: tips to translate an OVID strategy into a PubMed one. *Pharmacoeconomics*. 2013 Dec;31(12):1087-90.

- [52] Glick H, Doshi J. Evaluating sampling uncertainty in cost-effectiveness analysis: statistical considerations in economic evaluations. ISPOR 16th Annual International Meeting, May 2011. <http://www.uphs.upenn.edu/dgimhsr/documents/3.ispor.uncertainty.052211.pdf>
- [53] Holko P. VBA function to estimate Fieller's method confidence intervals for incremental cost-effectiveness ratios (ICER) and confidence intervals for incremental net monetary benefit (INMB). 11/2016, Language: VBA Excel, DOI: 10.13140/RG.2.2.27988.40323
- [54] Stata Programs: Sampling Uncertainty for Cost-Effectiveness (Revised 07/21/15). <http://www.uphs.upenn.edu/dgimhsr/stat-cicer.htm> (ostatnia aktualizacja: listopad 2019).
- [55] van Rhee F, Stone K, Szmania S, Barlogie B, Singh Z. Castleman disease in the 21st century: an update on diagnosis, assessment, and therapy. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2010 Jul;8(7):486-98.
- [56] Munshi N, Mehra M, van de Velde H, Desai A, Potluri R, Vermeulen J. Use of a claims database to characterize and estimate the incidence rate for Castleman disease. *Leuk Lymphoma*. 2015 May;56(5):1252-60.
- [57] Robinson D Jr, Reynolds M, Casper C, Dispenzieri A, Vermeulen J, Payne K, Schramm J, Ristow K, Desrosiers MP, Yeomans K, Teltsch D, Swain R, Habermann TM, Rotella P, Van de Velde H. Clinical epidemiology and treatment patterns of patients with multicentric Castleman disease: results from two US treatment centres. *Br J Haematol*. 2014 Apr;165(1):39-48. [www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/sylvant](http://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/sylvant)

- [62] GUS. Trwanie życia w 2018 r. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2018-r-,2,13.html>
- [63] Talat N, Belgaumkar AP, Schulte KM. Surgery in Castleman's disease: a systematic review of 404 published cases. *Ann Surg*. 2012 Apr;255(4):677-84.
- [64] Ades AE, Mavranezouli I, Dias S, Welton NJ, Whittington C, Kendall T. Network meta-analysis with competing risk outcomes. *Value Health*. 2010 Dec;13(8):976-83.
- [65] Austin PC, Lee DS, Fine JP. Introduction to the Analysis of Survival Data in the Presence of Competing Risks. *Circulation*. 2016 Feb 9;133(6):601-9.
- [66] Lambert PC. The estimation and modelling of cause-specific cumulative incidence functions using time-dependent weights. *Stata J*. 2017 Mar;17(1):181-207.
- [67] Dyrektywa 2004/27/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 31 marca 2004 r. zmieniająca dyrektywę 2001/83/WE w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi. Dz.U. L 136 z 30.4.2004, str. 34–57.
- [68] EMA. Data exclusivity, market protection and paediatric rewards. Workshop for Micro, Small and Medium Sized Enterprises EMA. [www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Presentation/2013/05/WC500143122.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Presentation/2013/05/WC500143122.pdf)
- [69] US\$67 billion worth of biosimilar patents expiring before 2020. 20/01/2014. <http://www.gabionline.net/Biosimilars/General/US-67-billion-worth-of-biosimilar-patents-expiring-before-2020>.
- [70] IMS. Delivering on the Potential of Biosimilar Medicines. March 2016. [https://www.imshealth.com/files/web/IMSH%20Institute/Healthcare%20Briefs/Documents/IMS\\_Institute\\_Brief\\_March\\_2016.pdf](https://www.imshealth.com/files/web/IMSH%20Institute/Healthcare%20Briefs/Documents/IMS_Institute_Brief_March_2016.pdf).
- [71] Komunikat DGL z 25-07-2019. Wielkość kwoty refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, narastająco od stycznia do kwietnia 2019 r.; [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- [72] Noordzij M, Leffondré K, van Stralen KJ, Zoccali C, Dekker FW, Jager KJ. When do we need competing risks methods for survival analysis in nephrology? *Nephrol Dial Transplant*. 2013 Nov;28(11):2670-7.
- [73] Jones E, Epstein D, García-Mochón L. A Procedure for Deriving Formulas to Convert Transition Rates to Probabilities for Multistate Markov Models. *Med Decis Making*. 2017 Oct;37(7):779-789.
- [74] van Rhee F, Voorhees P, Dispenzieri A, Fosså A, Srkalovic G, Ide M, Munshi N, Schey S, Streetly M, Pierson SK, Partridge HL, Mukherjee S, Shilling D, Stone K, Greenway A, Ruth J, Lechowicz MJ, Chandrakasan S, Jayanthan R, Jaffe ES, Leitch H, Pemmaraju N, Chadburn A, Lim MS, Elenitoba-Johnson KS, Krymskaya V, Goodman A, Hoffmann C, Zinzani PL, Ferrero S, Terriou L, Sato Y, Simpson D, Wong R, Rossi JF, Nasta S, Yoshizaki K, Kurzrock R, Uldrick TS, Casper C, Oksenhendler E, Fajgenbaum DC. International, evidence-based consensus treatment guidelines for idiopathic multicentric Castleman disease. *Blood*. 2018 Nov 15;132(20):2115-2124.
- [75] van Rhee F, Wong RS, Munshi N, Rossi JF, Ke XY, Fosså A, Simpson D, Capra M, Liu T, Hsieh RK, Goh YT, Zhu J, Cho SG, Ren H, Cavet J, Bandekar R, Rothman M, Puchalski TA, Reddy M, van de Velde H, Vermeulen J, Casper C. Siltuximab for multicentric Castleman's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol*. 2014 Aug;15(9):966-

- [77] Dong Y, Zhang L, Nong L, Wang L, Liang Z, Zhou D, Fajgenbaum DC, Ren H, Li J. Effectiveness of rituximab-containing treatment regimens in idiopathic multicentric Castlemans disease. *Ann Hematol.* 2018 Sep;97(9):1641-1647.
- [78] Hoyle MW, Henley W. Improved curve fits to summary survival data: application to economic evaluation of health technologies. *BMC Med Res Methodol.* 2011 Oct 10;11:139.
- [79] Pierson SK et al. Natural History Study of Idiopathic Multicentric Castlemans Disease Identifies Effective Treatments for a Large Proportion of Patients but Treatment-Refractory Patients Remain. ASH Annual Meeting 2019. Includes information obtained via email.
- [80] Vernon M, Robinson D Jr, Trundell D, Ishak J, Jen MH, Brazier J. Deriving health utility values from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of siltuximab in subjects with multicentric Castlemans disease. *Curr Med Res Opin.* 2016 Jul;32(7):1193-200.
- [81] CADTH. Siltuximab (Sylvant) MCD – Final Economic Guidance Report. 2014. [https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr\\_siltuximab\\_sylvant\\_mcd\\_fn\\_egr.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_siltuximab_sylvant_mcd_fn_egr.pdf)
- [82] Golicki D, Niewada M. General population reference values for 3-level EQ-5D (EQ-5D-3L) questionnaire in Poland. *Pol Arch Med Wewn.* 2015;125(1-2):18-26.
- [83] Szturz P, Adam Z, Rehák Z, Koukalová R, Sprláková-Puková A, Michalka J, Smardová L, Volfová P, Lengerová M, Mayer J. [Castlemans disease: retrospective single-center study of therapeutic results in 10 patients]. *Klin Onkol.* 2013;26(2):124-34.
- [84] Melikyan AL, Egorova EK, Kovrigina AM, Subortseva IN, Gilyazitdinova EA, Karagyulyan SR, Silaev MA, Gemdzian EG, Savchenko VG. [Clinical and morphological features of different types of Castlemans disease]. *Ter Arkh.* 2015;87(7):64-71.
- [85] Seo S, Yoo C, Yoon DH, Kim S, Park JS, Park CS, Huh J, Suh C. Clinical features and outcomes in patients with human immunodeficiency virus-negative, multicentric Castlemans disease: a single medical center experience. *Blood Res.* 2014 Dec;49(4):253-8.
- [86] Dispenzieri A, Armitage JO, Loe MJ, Geyer SM, Allred J, Camoriano JK, Menke DM, Weisenburger DD, Ristow K, Dogan A, Habermann TM. The clinical spectrum of Castlemans disease. *Am J Hematol.* 2012 Nov;87(11):997-1002.
- [87] Shin DY, Jeon YK, Hong YS, Kim TM, Lee SH, Kim DW, Kim I, Yoon SS, Heo DS, Park S, Kim BK. Clinical dissection of multicentric Castlemans disease. *Leuk Lymphoma.* 2011 Aug;52(8):1517-22.
- [88] Liu AY, Nabel CS, Finkelman BS, Ruth JR, Kurzrock R, van Rhee F, Krymskaya VP, Kelleher D, Rubenstein AH, Fajgenbaum DC. Idiopathic multicentric Castlemans disease: a systematic literature review. *Lancet Haematol.* 2016 Apr;3(4):e163-75.
- [89] Wojtyła M, Piekarska A, Kunc M, Ptaszyński K, Biernat W, Zaucha JM, Waloszczyk P, Lisowski P, Kubisa B, Grodzki T. Clinicopathological comparison and therapeutic approach to Castlemans disease—a case-based review. *J Thorac Dis.* 2019 Nov;11(11):4859-4874.
- [90] GUS. Rocznik demograficzny 20019. [www.stat.gov.pl](http://www.stat.gov.pl)
- [91] AOTMiT AWA nr ot.4331.67.2019 (Kisqali)
- [92] AOTMiT AWA nr OT.4331.9.2019 (Tafinlar)
- [93] AOTMiT AWA nr ot.4331.33.2019 (Ninlaro)
- [94] Katalog 1k Katalog świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy zdrowotne (lekowe). Załącznik nr 1 do zarządzenia nr 29/2021/DGL Prezesa NFZ z dnia 11 lutego 2021 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- [95] Katalog 1l Katalog ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych. Załącznik nr 2 do zarządzenia nr 29/2021/DGL Prezesa NFZ z dnia 11 lutego 2021 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- [96] Katalog 1t - A. Katalog refundowanych substancji czynnych Część A: substancje czynne zawarte w lekach niedopuszczonych do obrotu na terytorium RP. Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 180/2019/DGL z dnia 31-12-2019 w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- [97] Katalog 1a - katalog grup. Załącznik nr 1 do Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 23/2020/DSOZ z dnia 28-02-2020 zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- [98] Uchwała Nr 22/2019/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 12.09.2019 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2019 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- [99] Katalog 5a Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych, grupy W i PPW. Załącznik nr 5 do Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 25/2020/DSOZ z dnia 28-02-2020 zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- [100] Katalog 1b. Katalog zakresów ambulatoryjnych świadczeń diagnostycznych kosztochłonnych (ASDK). Załącznik nr 1b do Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 182/2019/DSOZ z dnia 31-12-2019 w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- [101] Katalog 1e Katalog świadczeń podstawowych (chemioterapii). Załącznik nr 1 do Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 24/2020/DGL z dnia 28-02-2020 zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).

- 
- [102] Katalog 1j Katalog świadczeń wspomagających (chemioterapii). Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 180/2019/DGL z dnia 31-12-2019 w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- [103] Komunikat DGL z dnia 20-03-2020 w sprawie wielkości kwoty refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN (GTIN) lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN (GTIN) od stycznia do grudnia 2019 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- [104] NFZ. Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do kwietnia 2021 r. <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosc/aktualnosc-centrali/komunikat-dgl,8017.html>
- [105] Uchwała Nr 5/2021/III 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. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- [106] Komunikat dotyczący refundacji leków w 2020. Wielkość kwoty refundacji opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, narastająco od stycznia do grudnia 2020 r.; <https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/zdrowe-dane/zestawienia/komunikat-o-refundacji-aptecznej-programach-lekowych-i-chemioterapii-i-xii-2020>
- [107] Analiza ekonomiczna dla rozważanego problemu decyzyjnego. Kraków, lipiec 2021 roku.



---

### 13. SPIS TABEL

Tabela 1. Zestawienie założeń porównywanych scenariuszy.....	20
Tabela 2. Charakterystyki pacjentów włączonych do badania MCD2001 [59], [75].....	21
Tabela 3. Liczebność analizowanej populacji pacjentów.....	25
Tabela 4. Podsumowanie liczebności populacji pacjentów, uwzględnionej w ramach analizy podstawowej; wartości zaokrąglone do liczb całkowitych. W nawiasie podano liczebności określone w ramach skrajnych wariantów analizy podstawowej.....	26
Tabela 5. Kalkulacja cen i limitu produktu Sylvant®. Wartości zaokrąglone, w PLN. Nowa grupa limitowa.....	27
Tabela 6. Koszt jednostkowy leków refundowanych. Koszt w PLN.....	28
Tabela 7. Pozostałe kategorie kosztu jednostkowego.....	28
Tabela 8. Dodatkowe koszty związane ze stosowaniem uwzględnionej interwencji.....	29
Tabela 9. Charakterystyka wariantów wielkości populacji docelowej uwzględnionych w ramach analizy podstawowej.....	32
Tabela 10. Opis scenariuszy analizy wrażliwości.....	32
Tabela 11. Aktualna sprzedaż wnioskowanej technologii.....	35
Tabela 12. Wyniki analizy wpływu na budżet. Wartości w PLN. ██████████.....	37
Tabela 13. Wyniki analizy wpływu na budżet. Wartości w PLN. ██████████.....	39
Tabela 14. Wyniki analizy wrażliwości. ██████████.....	44
Tabela 15. Wyniki analizy wrażliwości. ██████████.....	48
Tabela 16. Liczba opakowań wnioskowanej technologii refundowana w ramach programu lekowego.....	53
Tabela 17. Ocena zgodności analizy wpływu na system ochrony zdrowia z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań oraz ocena metodyki analizy wpływu na budżet zgodna z kryteriami AOTMiT.....	67

## 14. SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Odsetek pacjentów kontynuujących leczenie siltuksymabem w rocznych interwałach. Na podstawie modelowania [107]. .....	15
Rysunek 2. Zakres chorobowości (rysunek po lewej) i zapadalności (rysunek po prawej) na stan kliniczny wskazany we Wniosku.....	23

## 15. OCENA SPEŁNIENIA WYMOGÓW FORMALNYCH ANALIZY

**Tabela 17. Ocena zgodności analizy wpływu na system ochrony zdrowia z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań oraz ocena metodyki analizy wpływu na budżet zgodna z kryteriami AOTMiT.**

Nr <sup>a</sup>	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie <sup>b</sup>	Uwagi
<b>Część I. Pytania związane z oceną spełnienia minimalnych wymagań</b>				
§ 2.	Czy informacje zawarte w analizie wpływu na budżet są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały: 2.4. – 2.8.	czerwiec 2020; część informacji przedstawiono w Analizie ekonomicznej
	Czy informacje w zakresie cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały: 2.1. i 2.7.	Aktualne Obwieszczenie Ministra Zdrowia (na 1 mar 2020 roku)
	Czy informacje w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały 2.6. i 2.8.	Aktualny przegląd systematyczny
	Czy przedstawiane w analizie wyniki przeglądów systematycznych (użyteczności, konwergencji wyników, itp.) są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	-	szczegóły w Analizie ekonomicznej
§ 6. ust 1.	Czy analiza wpływu na budżet zawiera:			
pkt 1 lit a	<ul style="list-style-type: none"> <li>oszacowanie rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana lub komentarz stwierdzający zgodność wskazanej populacji z populacją z pkt 1 lit b?</li> </ul>	TAK	Rozdział 2.5.2.; podsumowanie w rozdziale 2.5.2.3.	-
pkt 1 lit b	<ul style="list-style-type: none"> <li>oszacowanie rocznej liczebności populacji docelowej, wskazanej we wniosku?</li> </ul>	TAK	Rozdział 2.5.2.; podsumowanie w rozdziale 2.5.2.3.	-
pkt 1 lit c	<ul style="list-style-type: none"> <li>oszacowanie rocznej liczebności populacji w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana?</li> </ul>	TAK	Rozdział 2.5.2.; podsumowanie w rozdziale 2.5.2.3.	-
pkt 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy, lub decyzję o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy?</li> </ul>	TAK	Rozdział 2.5.2.; podsumowanie w rozdziale 2.5.2.3.	-
§ 6. ust 1. pkt 1 i 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>tabelkę ze wskazaniem rocznej liczebności populacji o której mowa w § 6. ust 1. pkt 1 i 2 rozporządzenia (informacje dla każdego roku horyzontu czasowego w tym zakresie)</li> </ul>	TAK	w rozdziale 2.5.2.3.	-
pkt 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów <u>w stanie klinicznym wskazanym we wniosku</u>, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje?</li> </ul>	TAK	Rozdział 3.1.	-

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Sylvant® (siltuksymab) w leczeniu dorosłych pacjentów z wieloogniskową chorobą Castlemana niezakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) ani ludzkim wirusem opryszczki-8 (HHV-8).



Nr <sup>a</sup>	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie <sup>b</sup>	Uwagi
pkt 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów <u>w stanie klinicznym wskazanym we wniosku</u>, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia <u>nie wyda decyzji o objęciu refundacją</u>, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy, lub decyzji o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy?</li> </ul>	TAK	Rozdział 3.2.	Prognoza opisana jako „scenariusz istniejący” lub <i>status quo</i>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>wyszczególnienie składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii ww. prognozy?</li> </ul>	TAK	Rozdział 3.2.	-
pkt 5	<ul style="list-style-type: none"> <li>ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia <u>wyda decyzję o objęciu refundacją</u>, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy, lub decyzję o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy?</li> </ul>	TAK	Rozdział 3.2.	Prognoza opisana jako „nowy scenariusz”; założono pozytywną decyzję w ramach tego scenariusza
	<ul style="list-style-type: none"> <li>wyszczególnienie składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii ww. prognozy?</li> </ul>	TAK	Rozdział 3.2.	-
pkt 6	<ul style="list-style-type: none"> <li>oszacowanie dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami, o których mowa w pkt 4 i 5 (<u>różnica w całkowitych wydatkach na pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku</u>)?</li> </ul>	TAK	Rozdział 3.2.	-
	<ul style="list-style-type: none"> <li>oszacowanie dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych związanych z refundacją ceny wnioskowanej technologii (<u>różnicę w wydatkach na refundację ceny wnioskowanej technologii</u>)?</li> </ul>	TAK	Rozdział 3.2.	-
pkt 7	<ul style="list-style-type: none"> <li><u>minimalny i maksymalny wariant oszacowania</u>, o którym mowa w pkt 6 – różnica pomiędzy prognozami, o których mowa w pkt 4 i 5 (<u>różnicy w całkowitych wydatkach na pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku</u>)?</li> </ul>	TAK	Rozdziały 3.3. i 3.4.	-
	<ul style="list-style-type: none"> <li><u>minimalny i maksymalny wariant oszacowania</u>, o którym mowa w pkt 6 – różnica pomiędzy prognozami, o których mowa w pkt 4 i 5 w zakresie wydatków dotyczących refundacji ceny wnioskowanej technologii (<u>różnicy w wydatkach na refundację ceny wnioskowanej technologii</u>)?</li> </ul>	TAK	Rozdziały 3.3. i 3.4.	-

Nr <sup>a</sup>	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie <sup>b</sup>	Uwagi
pkt 8	<ul style="list-style-type: none"> <li>zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie, których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5;</li> </ul>	TAK	Rozdziały 2. i 3., podsumowanie w tabelach 14-15.	Szczegóły dotyczące danych wejściowych w analizie ekonomicznej
pkt 9	<ul style="list-style-type: none"> <li>wyszczególnienie założeń, na podstawie, których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5?</li> </ul>	TAK	Rozdział 2., podsumowanie w rozdziale 2.9.	Część informacji przedstawiona w analizie ekonomicznej (nie duplikowano przedstawionych informacji)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>wyszczególnienie założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu?</li> </ul>	TAK	Rozdział 2.1.	-
pkt 10	<ul style="list-style-type: none"> <li>dokument elektroniczny, umożliwiający <u>powtórzenie</u> wszystkich kalkulacji, w wyniku, których uzyskano oszacowania, o których mowa w pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w pkt 4 i 5. oraz komentarz w raporcie stwierdzający obecność takiego dokumentu?</li> </ul>	TAK	Mowa o nim m.in. w rozdziale 2.5.	-
§ 6. ust 2.	Czy przeprowadzone oszacowania przeprowadzono w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet?	TAK	Rozdział 2.3.	-
§ 3. pkt 4.	Czy przeprowadzone oszacowania obejmują przewidywany przedział czasu wystarczający do ustalenia równowagi na rynku od zajścia zmiany wynikającej z wydania przez ministra właściwego do spraw zdrowia decyzji o objęciu refundacją?	TAK	Rozdział 2.3.	-
§ 3. pkt 4.	Czy przeprowadzone oszacowania obejmują przewidywany przedział czasu nie krótszy niż 2 lata?	TAK	Rozdział 2.3.	-
§ 6. ust 3.	Czy szacowania, o których mowa w ust. 1 pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, dokonano na podstawie oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2?	TAK	Rozdziały 2.5. i 2.8.	-
	Czy jeżeli nie było możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2, analiza wpływu na budżet zawiera <u>dotatkowy wariant</u> , w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane?	TAK	Rozdział 2.5.	-
§ 6. ust 1.	Czy opisano metody analizy w zakresie: rodzaju parametrów epidemiologicznych określających wielkość populacji (zapadalność vs. rozpowszechnienie), okresu generowania wyników zdrowotnych i kosztów (np. przesunięcie w czasie wynikające z takiego samego prawdopodobieństwa włączenia do obserwacji pacjentów), estymacji wyników BIA z uwzględnieniem wyników analizy ekonomicznej (wyniki w ujęciu populacyjnym na podstawie wyników modelowania kohortowego), jeżeli dotyczy?	TAK	Rozdziały 2.5., 2.6. i 2.8.	-

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Sylvant® (siltuksymab) w leczeniu dorosłych pacjentów z wielogniskową chorobą Castlemana niezakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) ani ludzkim wirusem opryszczki-8 (HHV-8).



Nr <sup>a</sup>	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie <sup>b</sup>	Uwagi
§ 6. ust 5.	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy?	TAK	Rozdział 2.1.	-
§ 6. ust 6.	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikację do wspólnej, istniejącej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia kryteriów, o których mowa w art. 15 ust. 2 i wymagania, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy.	TAK	Rozdział 2.1.	-
§ 3. pkt 7 i 9	Czy obliczenia przedstawione w analizie wpływu na budżet uwzględniają procedury medyczne możliwe do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku lub komentarz argumentujący brak takich procedur?	TAK	Rozdział 2.4.	-
§ 3. pkt 7 i 9	Czy obliczenia przedstawione w analizie wpływu na budżet uwzględniają refundowane na terenie Polski procedury medyczne możliwe do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku lub komentarz argumentujący brak takich procedur?	TAK	Rozdział 2.4.	-
§ 8.	Czy analiza zawiera:			

Nr <sup>a</sup>	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie <sup>b</sup>	Uwagi
pkt 1	<ul style="list-style-type: none"> <li>dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji?</li> </ul>	TAK	Rozdział 12.	-
pkt 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?</li> </ul>	TAK	Rozdział 2.;	-
<b>Część II. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet zgodna z kryteriami AOTM (wypełnia audytor/koordynator)</b>				
AWA	Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Rozdział 2.5.2.	-
AWA	Czy uzasadniono wybór horyzontu czasowego?	TAK	Rozdział 2.3.	-
AWA	Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały 2.4. i 2.7.	Szczegóły przedstawiono w analizie ekonomicznej;
AWA	Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Rozdziały 2.4. i 2.5.2.	-
AWA	Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Rozdziały 2.4. i 2.5.2.	-
AWA	Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	Rozdział 2.5.2.	-
AWA	Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	Rozdział 2.5.2.; 4.	-
AWA	Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Rozdział 2.1.	-
AWA	Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Rozdział 2.1.	-
AWA	Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Rozdziały 2.9. i 3.3.-3.5.	Analiza wartości skrajnych + analiza wrażliwości
AWA	Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	TAK	Rozdziały 2.7. i 3.5.	Szczegóły w analizie ekonomicznej
AWA	Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?	Nie dotyczy	Rozdział 3.	Por. informacje w Analizie racjonalizacyjnej
AWA	Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	TAK	-	Nie stwierdzono

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Sylvant® (siltuksymab) w leczeniu dorosłych pacjentów z wieloogniskową chorobą Castlemana niezakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) ani ludzkim wirusem opryszczki-8 (HHV-8).



Nr <sup>a</sup>	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie <sup>b</sup>	Uwagi
AWA	Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	TAK	-	Nie stwierdzono
<b>Część III. Dodatkowe pytania związane z oceną analizy opracowane m.in. na podstawie Wytycznych AOTM (wypełnia audytor/koordynator)</b>				
5.1.1. W.AOTM	Czy zdefiniowano charakter populacji (otwarta/zamknięta) i czy przedstawiono kryteria włączenia i wyłączenia poszczególnych pacjentów z analizy wpływu na budżet (generowania raportowanych kosztów i efektów)?	TAK	Rozdziały 2.5. i 2.8.	-
5.1.1. W.AOTM	Czy w przypadku współpłacenia przedstawiono koszty ponoszone przez pacjenta, ich wartości średnie, a w uzasadnionych przypadkach także zakres?	TAK	Rozdział 2.2.	-
5.1.1. W.AOTM	Czy analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy świadczeniobiorcy lub przedstawiono komentarz argumentujący brak tej perspektywy?	TAK	Rozdział 2.2.	-
5.1.2. W.AOTM	Czy uwzględniono horyzont czasowy wystarczający do ustalenia równowagi na rynku lub obejmujący co najmniej pierwsze 2 lata (tj. 24 miesiące) od daty rozpoczęcia finansowania danej technologii medycznej ze środków publicznych?	TAK	Rozdział 2.3.	-
5.1.3. W.AOTM	Czy zdefiniowano punkt początkowy analizy wpływu na budżet i czy przedstawiono wyniki oceny wpływu wnioskowanej technologii na jednoroczny budżet opieki zdrowotnej (podział horyzontu czasowego na okresy związane z planowanym budżetem płatnika publicznego)?	TAK	Rozdział 2.3.	-
5.1.3. W.AOTM	Czy przeprowadzono analizę wrażliwości?	TAK	Rozdział 2.9.	-
5.1.3. W.AOTM	Czy uwzględniono scenariusz przedstawiający aktualną praktykę („scenariusz istniejący”) oraz scenariusz przewidywany po wprowadzeniu nowej/usunięciu obecnie refundowanej technologii („scenariusz nowy”), koszty ww. scenariuszy oraz wyniki inkrementalne?	TAK	Rozdział 2.4.	-
5.1.4. W.AOTM	Czy uwzględniono źródła danych zgodne z opisem przedstawionym w rozdziale 5.1.4. Wytycznych oraz czy przedstawiono sposób ich wyszukiwania?	TAK	Rozdział 2.	-
5.1.5. W.AOTM	Czy wzięto pod uwagę możliwe zwiększenie liczebności populacji indukowane dostępnością nowej technologii na rynku?	TAK	Rozdziały 2.4., 2.5.	-



Nr <sup>a</sup>	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie <sup>b</sup>	Uwagi
5.1.5. W.AOTM	Czy liczebność populacji oceniono poprzez: (1) określenie rozpowszechnienia rozważanego stanu chorobowego, (2) oszacowanie liczby osób, dla których istniałyby wskazania do zastosowania technologii, (3) oszacowanie pozycji rynkowej technologii w poszczególnych wskazaniach na podstawie spodziewanego odsetka populacji, który będzie używać rozważanej technologii, w zestawieniu z częścią populacji, która będzie używać technologii opcjonalnych w danym wskazaniu?	TAK	Rozdziały 2.5. i 2.8.	-
5.1.5. W.AOTM	Czy skonstruowano alternatywne warianty do oceny liczebności populacji?	TAK	Rozdział 2.5.2.	-
5.1.6. W.AOTM	Czy opisano i uzasadniono założenia dotyczące „scenariusza istniejącego” oraz „scenariusza nowego”?	TAK	Rozdział 2.4.	-
5.1.7. W.AOTM	Czy zostało przeanalizowane stwierdzenie, że skalkulowane wydatki będą zauważalne w rzeczywistej praktyce?	TAK	Rozdział 3.2.	-
5.1.7. W.AOTM	Czy przedstawiono wyniki oceny zużycia poszczególnych świadczeń medycznych uwzględnionych w analizie?	TAK	Rozdział 3. i 4.	-
5.1.7. W.AOTM	Czy nie uwzględniono dyskontowania wraz z komentarzem uzasadniającym to podejście?	TAK	Rozdział 2.7.	-
5.1.7. W.AOTM	Czy w ocenie kosztów całkowitych uwzględniono: wydatki związane z ocenianą technologią, koszt dodatkowych nakładów w systemie ochrony zdrowia związanych z wdrożeniem ocenianej technologii, zmniejszenie nakładów związanych ze zmniejszonym stosowaniem dotychczasowych technologii w przypadku przejścia na ocenianą technologię, zmniejszenie kosztów związanych z oszczędnościami w zakresie innych świadczeń (np. redukcją hospitalizacji)?	TAK	Rozdziały 2.6., 2.7.	-
- W.AOTM	Czy przedstawiono komentarz związany z opisem warunków wprowadzenia wnioskowanej technologii i związanych z tym kosztów (potrzeba przeszkolenia personelu, opracowania nowych wytycznych klinicznych bądź zmiany zasad diagnostyki)?	TAK	Rozdział 6.	-
- W.AOTM	Czy przedstawiono wpływ rozważanej decyzji na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych (wydatki publiczne w sektorach innych niż ochrona zdrowia)?	TAK	Rozdział 6.	-
Czy przeanalizowano aspekty etyczne i społeczne rozważanej decyzji, w zakresie:				
5.2. W.AOTM	<ul style="list-style-type: none"> <li>kosztów lub wyników zdrowotnych dotyczących osób innych niż w stanie klinicznym wskazanym we wniosku (wpływy zewnętrzne)?</li> </ul>	TAK	Rozdział 7.	-
5.2. W.AOTM	<ul style="list-style-type: none"> <li>faworyzowania niektórych grup pacjentów na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej?</li> </ul>	TAK	Rozdział 7.	-
5.2. W.AOTM	<ul style="list-style-type: none"> <li>równego dostępu do wnioskowanej technologii przy jednakowych potrzebach?</li> </ul>	TAK	Rozdział 7.	-

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Sylvant® (siltuksymab) w leczeniu dorosłych pacjentów z wieloogniskową chorobą Castlemana niezakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) ani ludzkim wirusem opryszczki-8 (HHV-8).



Nr <sup>a</sup>	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie <sup>b</sup>	Uwagi
5.2. W.AOTM	<ul style="list-style-type: none"> <li>zakresu korzyści w odniesieniu do wielkości populacji (duża korzyść dla wąskiej grupy osób; korzyść mała, ale powszechna)?</li> </ul>	TAK	Rozdział 7.	-
5.2. W.AOTM	<ul style="list-style-type: none"> <li>niezaspokojonych dotychczas potrzeby grup społecznie upośledzonych?</li> </ul>	TAK	Rozdział 7.	-
5.2. W.AOTM	<ul style="list-style-type: none"> <li>odpowiedzi dla osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia?</li> </ul>	TAK	Rozdział 7.	-
5.2. W.AOTM	<ul style="list-style-type: none"> <li>generowania problemów społecznych (tj. poziomu satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej, akceptacji postępowania przez poszczególnych chorych, stygmatyzacji, lęku, dylematów moralnych, problemów dotyczących płci, problemów rodzinnych)</li> </ul>	TAK	Rozdział 7.	-
5.2. W.AOTM	<ul style="list-style-type: none"> <li>braku sprzeczności rozważanej decyzji z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi?</li> </ul>	TAK	Rozdział 7.	-
5.2. W.AOTM	<ul style="list-style-type: none"> <li>konieczności dokonania zmian w prawie/przepisach w wyniku podjęcia rozważanej decyzji?</li> </ul>	TAK	Rozdział 7.	-
5.2. W.AOTM	<ul style="list-style-type: none"> <li>oddziaływania rozważanej decyzji na prawa pacjenta lub prawa człowieka?</li> </ul>	TAK	Rozdział 7.	-
5.2. W.AOTM	<ul style="list-style-type: none"> <li>szczególnego podejścia do pacjenta, tj. konieczności szczególnego informowania pacjenta/opiekuna, potrzeby zapewnienia pacjentowi prawa do poszanowania godności i intymności oraz tajemnicy informacji z nim związanych oraz potrzeby uwzględniania indywidualnych preferencji, po przedstawieniu choremu/opiekunowi informacji w zakresie określonym w prawie?</li> </ul>	TAK	Rozdział 6. i 7.	-
5.2. W.AOTM	Czy podsumowanie analizy wpływu na system ochrony zdrowia przeprowadzono w oparciu o analizę SWOT?	Nie dotyczy	-	-
5.3. W.AOTM	Czy przedstawiono wnioski odnoszące się do celu analizy i będące bezpośrednio związane z uzyskanymi wynikami?	TAK	Rozdział 10.	-
5.1.10. W.AOTM	Czy przedstawiono dyskusję, w tym omówienie ograniczeń analizy?	TAK	Rozdział 8. i 9.	-

<sup>a</sup> fragment tekstu Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku ( Dz. U. Min. Zdr. 2012, poz. 388) do którego odnoszą się wskazane pytania; AWA – pytania zaczerpnięte z analiz weryfikacyjnych AOTMiT; W.AOTM – dodatkowe pytania zgodności analizy z Wytycznymi AOTMiT z 2016 roku; <sup>b</sup> numer rozdziału, tabeli, wykresu i/albo strony umożliwiający identyfikację fragmentu(ów) analizy odnoszącego(ych) się do wskazanego zagadnienia