



Ocena zasadności ekonomicznej 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)

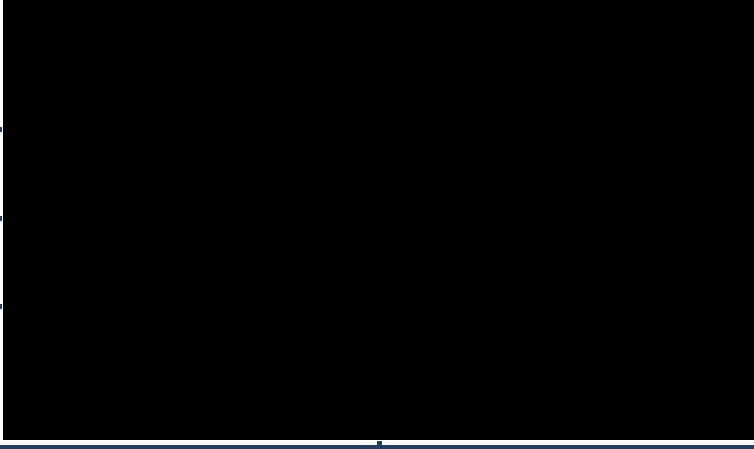
ANALIZA EKONOMICZNA



Wersja 1.1

Kraków, czerwiec 2020 (aktualizacja: lipiec 2021)

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY EKONOMICZNEJ

Analizę ekonomiczną opracowało (nazwa firmy, dane kontaktowe)	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	
Autorzy analizy ekonomicznej	Imię i nazwisko	Wkład pracy
		
Analiza ekonomiczna została wykonana na zlecenie i sfinansowana przez (nazwa firmy, dane kontaktowe)	EUSA Pharma (UK) Limited Breakspear Park, Breakspear Way, Hemel Hempstead HP2 4TZ Wielka Brytania	
Konflikt interesów	Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów innych niż wynikających z prowadzonej działalności Centrum HTA	

SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW I SKRÓTÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU	4
KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY	6
STRESZCZENIE.....	7
1. CEL ANALIZY EKONOMICZNEJ	11
2. PROBLEM DECYZYJNY	11
2.1. SPOSÓB FINANSOWANIA.....	12
2.2. PORÓWNYWANE INTERWENCJE	13
2.3. CHARAKTERYSTYKA POPULACJI DOCELOWEJ	19
2.4. UWZGLĘDNIONE EFEKTY ZDROWOTNE I WYBÓR ŹRÓDEŁ DANYCH KLINICZNYCH.....	22
3. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY EKONOMICZNEJ	35
3.1. STRATEGIA ANALITYCZNA.....	35
3.2. PERSPEKTYWA EKONOMICZNA	35
3.3. HORYZONT CZASOWY	36
3.4. TECHNIKA ANALITYCZNA I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY EKONOMICZNEJ	38
3.5. MODELOWANIE I OCENA WYNIKÓW ZDROWOTNYCH.....	39
3.6. OCENA KOSZTÓW	84
3.7. DYSKONTOWANIE.....	94
3.8. METODY ANALIZY WRAŻLIWOŚCI	95
3.9. WYKAZ PARAMETRÓW ANALIZY EKONOMICZNEJ.....	98
4. WYNIKI ANALIZY EKONOMICZNEJ	103
4.1. WYNIKI ANALIZY PODSTAWOWEJ.....	103
4.2. WYNIKI ANALIZY WRAŻLIWOŚCI	104
5. OGRANICZENIA NINIEJSZEJ ANALIZY	109
6. WALIDACJA WYNIKÓW NINIEJSZEGO OPRACOWANIA.....	112
6.1. WALIDACJA WEWNĘTRZNA	112
6.2. ZGODNOŚĆ WYNIKÓW NINIEJSZEJ ANALIZY Z WYNIKAMI OPUBLIKOWANYCH ANALIZ.....	112
6.3. WALIDACJA ZEWNĘTRZNA.....	113
7. Dyskusja	115
8. PODSUMOWANIE I WNIOSKI KOŃCOWE.....	116
9. BIBLIOGRAFIA	118
10. SPIS TABEL	123
11. SPIS RYSUNKÓW	125
12. ANEKS.....	127
12.1. JAKOŚĆ ŻYCIA PACJENTA Z ANALIZOWANEJ POPULACJI – WAGI UŻYTECZNOŚCI	127
12.2. PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY OPUBLIKOWANYCH ANALIZ EKONOMICZNYCH	132
12.3. BADANIE KWESTIONARIUSZOWE.....	139
12.4. WYNIKI ANALIZY WRAŻLIWOŚCI	145
12.5. OCENA SPEŁNIENIA WYMOGÓW FORMALNYCH ANALIZY	152

INDEKS AKRONIMÓW I SKRÓTÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU

Akronim / skrót	Interpretacja (pełna nazwa)
AE	ang. <i>Adverse Event</i> ; Zdarzenie niepożądane
AIC	ang. <i>Akaike information criterion</i> ; Kryterium informacyjne Akaikego
AICc	ang. <i>Akaike information criterion, corrected for small sample sizes</i> ; Kryterium informacyjne Akaikego skorygowane o niską wielkość próby
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BIC	ang. <i>Bayesian information criterion</i> ; Bayesowskie kryterium informacyjne Schwarza
BSC	ang. <i>Best supportive care</i> ; Najlepsza opieka wspomagająca
CI	ang. <i>Confidence Interval</i> ; Przedział ufności
CR	ang. <i>Complete Response</i> ; Całkowita odpowiedź
EMBASE	ang. <i>Excerpta Medica dataBASE</i> ; Baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych
HHV-8	ang. <i>human herpesvirus 8</i> ; Ludzki herpeswirus-8; wirus opryszczki – 8, herpeswirus związany z mięsakiem Kaposiego
HIV	ang. <i>Human immunodeficiency virus</i> ; Ludzki wirus niedoboru odporności
HR	ang. <i>Hazard Ratio</i> ; Ryzyko względne
ICER	ang. <i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i> ; Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (tu: inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności)
IQR	ang. <i>Interquartile range</i> ; Rozstęp międzykwartyłowy
LCI	ang. <i>Lower Confidence Interval</i> ; Dolna granica przedziału ufności
MCD	ang. <i>Multicentric Castleman's disease</i> ; Wieloogniskowa choroba Castlemana
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OR	ang. <i>Odds Ratio</i> ; Iloraz szans
OS	ang. <i>Overall Survival</i> ; Czas przeżycia całkowitego
Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa płatnika publicznego, tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń medycznych ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia)
Perspektywa wspólna	Perspektywa płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (perspektywa płatnika za świadczenia medyczne)
PICO	ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome</i> ; Populacja, interwencja, porównanie, wynik
PR	ang. <i>Partial Response</i> ; Częściowa odpowiedź
QALY	ang. <i>Quality-adjusted life years</i> ; Lata życia skorygowane o jakość
■	■
SA	ang. <i>Sensitivity Analysis</i> ; Analiza wrażliwości

Akronim / skrót	Interpretacja (pełna nazwa)
SD	ang. <i>Standard Deviation</i> ; Odchylenie standardowe
SD	ang. <i>Stable Disease</i> ; Choroba stabilna
SE	ang. <i>Standard Error</i> ; Błąd standardowy
TF	ang. <i>Treatment failure</i> ; Niepowodzenie leczenia
TTF	ang. <i>Time to treatment failure</i> ; Czas do wystąpienia niepowodzenia leczenia
UCI	ang. <i>Upper Confidence Interval</i> ; Górna granica przedziału ufności

KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY

- ❖ Oceniono zasadność ekonomiczną podjęcia decyzji dotyczącej finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Sylvant® w leczeniu dorosłych pacjentów z HIV-negatywną HHV-8-negatywną wieloogniskową chorobą Castlemana (MCD). Wnioskowaną technologię (podawaną z BSC) porównano ze stosowaniem samej najlepszej opieki wspomagającej (BSC; schemat „placebo”).
- ❖ Przeprowadzono analizę kosztów-efektywności w horyzoncie 50-letnim. W analizie uwzględniono sugerowaną cenę zbytu netto wnioskowanej technologii [redacted] oraz ceny refundowanych leków określone 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.
- ❖ W ramach analizy wykazano, że stosowanie leku Sylvant® w leczeniu HIV-negatywnej HHV-8-negatywnej MCD związane było względem samej BSC z:
 - istotnymi korzyściami klinicznymi (np. 4,69 dodatkowych lat życia skorygowanych o jakość, QALY); [redacted]
- ❖ Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała zadowalającą stabilność wniosków z analizy podstawowej – nie zaobserwowano zmiany wniosku względem analizy podstawowej. Największy wpływ na wyniki zaobserwowano w przypadku parametrów i założeń dotyczących dodatkowych korzyści klinicznych siltuksymabu względem komparatorów (OS, TTF, wzrost wagi użyteczności względem komparatorów) oraz parametrów określających wysokość zużycia wnioskowanej technologii (długość okresu pomiędzy kolejnymi podaniami leku). [redacted]
- ❖ Siltuksymab jest pierwszym lekiem zarejestrowanym w leczeniu pacjentów z MCD. Dostępne dowody naukowe wskazują na poprawę wyników zdrowotnych dorosłych pacjentów z MCD, niezakażonych HIV i HHV-8 w wyniku stosowania siltuksymabu [41]. Wyniki przeprowadzonego modelowania świadczą, że stosowanie siltuksymabu w ww. wskazaniu spowoduje (wyniki niezdyktowane): przedłużenie życia bez niepowodzenia leczenia średnio o 5,3 lat; odsetek pacjentów, u których wystąpi długotrwała odpowiedź na leczenie wzrośnie w wyniku zastosowania wnioskowanej technologii o około 34%; średni okres trwania odpowiedzi na leczenie w przeliczeniu na każdego pacjenta rozpoczynającego leczenie wzrośnie 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 więc możliwość stosowania jedynej skutecznej opcji terapeutycznej wśród pacjentów z MCD – będzie 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.

STRESZCZENIE

CEL ANALIZY

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia; NFZ) i perspektywy wspólnej (NFZ i świadczeniobiorcy) finansowania ze środków publicznych 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 punkt końcowy badań klinicznych uwzględniony w opracowaniu i punkt końcowy analizy ekonomicznej) [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 BSC (schemat „placebo”) (C),
- w opracowaniu uwzględniono różnice w efektach klinicznych stosowania porównywanych interwencji pod postacią: prawdopodobieństwa uzyskania trwałej odpowiedzi na leczenie ze strony guza i objawów, czasu do niepowodzenia terapii (ang. *Time to Treatment Failure, TTF*), czasu przeżycia całkowitego (ang. *Overall Survival, OS*) i ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych stopnia 3 lub wyższego (O),
- wyniki niniejszej analizy ekonomicznej zaprezentowano pod postacią: zdyskontowanej liczby lat życia skorygowanych o jakość (ang. *Quality-adjusted Life Years, QALY*), zdyskontowanego kosztu całkowitego, inkrementalnego współczynnika kosztów-efektywności (ang. *Incremental Cost-Effectiveness Ratio, ICER*) oraz cen zbytu netto ocenianego produktu, o których mowa w: § 5 ust 2 pkt 4 i § 5 ust 4 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3] (O).

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.

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [3] niniejszą analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy: płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych) oraz płatnika za świadczenia medyczne (z perspektywy rozszerzonej/wspólnej; perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz świadczeniobiorcy). Na podstawie dostępnych danych uznano, że wyniki z obydwu perspektyw ekonomicznych są tożsame (założenie zweryfikowane w ramach analizy wrażliwości) skutkiem czego w analizie podstawowej uwzględniono wyniki z perspektywy płatnika publicznego.

Uwzględniono koszty bezpośrednie medyczne różniące porównywane schematy leczenia.

Analizę przeprowadzono w dwóch wariantach: [REDACTED]

[REDACTED] Różnica pomiędzy ww. wariantami dotyczyła wyłącznie kosztu wnioskowanej technologii.

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) [REDACTED], [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. Tym samym wnioskowana technologia w przypadku refundacji będzie pierwszą i jedyną zarejestrowaną w analizowanym wskazaniu technologią lekową dostępną pacjentom z analizowanej populacji.

Eksperti kliniczni wskazali różne opcje leczenia pacjentów z analizowanej populacji, stosowane w chwili obecnej 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 leczenia), nie stanowią więc miarodajnych opcji terapeutycznych umożliwiających co najmniej stabilizację choroby, co wyraża się poprzez brak rejestracji tych opcji terapeutycznych w analizowanym wskazaniu i brak wiarygodnych dowodów klinicznych ich 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 odzwierciedla grupę kontrolną badania MCD2001 (placebo + BSC).

Tocilizumab był rozpatrywany jako dodatkowy, hipotetyczny komparator, gdyż został zarejestrowany we wnioskowanym wskazaniu w Japonii i cechuje się zbliżonym mechanizmem działania [40]. Niemniej jednak wyniki przeprowadzonej analizy klinicznej [41] potwierdziły brak wiarygodnych dowodów potwierdzających skuteczność tocilizumabu w leczeniu pacjentów z analizowanej populacji i na tej podstawie nie ma możliwości oceny podstawowych efektów klinicznych stosowania tocilizumabu w analizowanym wskazaniu (TTF, OS) – uniemożliwia to przeprowadzenie wiarygodnego porównania ekonomicznego. Dostępne dowody naukowe pozwalają jedynie na ocenę: nieznacznie wyższego odsetka trwałych odpowiedzi wśród pacjentów stosujących siltuksymab względem pacjentów stosujących tocilizumab (badanie obserwacyjne Pierson 2019 [79] opublikowane pod postacią plakatu) lub wyższej wagi użyteczności wśród pacjentów stosujących siltuksymab niż pacjentów stosujących tocilizumab (nieopublikowane dane z rejestru pacjentów z MCD o nazwie ACCELERATE).

Co więcej tocilizumab refundowany jest w Polsce wyłącznie w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego, idiopatycznego zapalenia stawów o agresywnym przebiegu [37]. Nie ma więc możliwości ustalenia ceny tocilizumabu stosowanego w analizowanym wskazaniu. [REDACTED]

Na podstawie przedstawionych powyżej aspektów, w niniejszym raporcie porównanie wnioskowanej technologii z tocilizumabem nie zostało przeprowadzone. Niemniej jednak model dołączony do opracowania zawiera moduł umożliwiający to porównanie w przypadku opublikowania dowodów naukowych potwierdzających skuteczność tocilizumabu we wnioskowanym wskazaniu.

Horyzont czasowy analizy kosztów-użyteczności ustalono na poziomie 50 lat. Jest to okres, w którym zdecydowana większość pacjentów z analizowanej populacji umrze (>99%). Uwzględniony okres jest dłuższy od oczekiwanej długości życia osoby z populacji ogólnej Polski, będącej w wieku równym średniemu wiekowi pacjentów włączonych do badania MCD2001 [REDACTED] [75] (33 lat). Niemniej jednak odzwierciedla strukturę wieku uczestników badania MCD2001, w którym 16 pacjentów (20,2%) było w wieku 31 lat lub młodszych (oczekiwana długość życia osoby z populacji ogólnej Polski będącej w tym wieku wynosi około 50 lat).

W opracowaniu zaadaptowano model Wnioskodawcy przygotowany na potrzeby ubiegania się o refundację (model globalny). Model został dostosowany do warunków polskich poprzez przystosowanie raportowania wyników do wymogów obowiązujących

w Polsce oraz uwzględnienie danych kosztowych i założeń modelowania odzwierciedlających warunki polskie (np. wysokość stóp dyskontowych, koszty jednostkowe leków, zależne od wieku i płci prawdopodobieństwo zgonu osób z populacji generalnej, zależne od wieku wagi użyteczności osób z populacji generalnej).

W ramach analizy zestawiono koszty i konsekwencje stosowania porównywanych technologii w dożywnym horyzoncie czasowym. Przeprowadzono analizę inkrementalną z kalkulacją inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności. Określone współczynniki porównano z progami opłacalności wynoszącym 155 514 PLN za dodatkowy rok życia skorygowany o jakość (trzykrotność produktu krajowego brutto *per capita* w latach 2016 – 2018).

Ze względu na fakt, iż w analizie podstawowej zidentyfikowano parametry należące do grona parametrów niepewnych, zbadano ich wpływ na wnioskowanie z analizy. Przeprowadzono analizę wrażliwości jednokierunkową, wielokierunkową oraz wartości skrajnych. W ramach analizy wrażliwości testowano również alternatywne źródła informacji oraz założenia dotyczące podstawowych aspektów modelowania. Zakres zmienności parametrów niepewnych ustalono na poziomie 95% przedziału ufności (CI) lub zakresu: minimum – maksimum w sytuacji braku 95% CI lub braku danych umożliwiających określenie 95% CI.

Przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości umożliwiającą ocenę zakresu zmienności punktów końcowych analizy ekonomicznej z wykorzystaniem metod nieparametrycznych.

Przeprowadzona analiza ekonomiczna zgodna jest z Wytycznymi AOTMiT dla przeprowadzenia ocen technologii lekowych [1] oraz spełnia minimalne wymagania Ministra Zdrowia przedstawione w Rozporządzeniu [3].

WYNIKI I WNIOSKI

W ramach analizy ustalono, że stosowanie produktu leczniczego Sylvant® w leczeniu HIV-negatywnej, HHV-8-negatywnej MCD, w horyzoncie 50 lat, związane było z (wyniki zdyskontowane):

- większą liczbą lat życia niż stosowanie „placebo” (o 7,51 lat);
- większą liczbą lat życia z odpowiedzią symptomatyczną i nowotworową niż stosowanie „placebo” (o 3,41 lat);
- większą liczbą lat życia bez niepowodzenia leczenia niż stosowanie „placebo” (o 3,70 lat);
- większą liczbą lat życia skorygowanych o jakość (QALY) niż stosowanie „placebo” (o 4,69 lat);

Stosowanie wnioskowanej technologii było związane z wyższym od progu opłacalności (155 514 PLN za dodatkowy QALY)

W ramach analizy wrażliwości nie zidentyfikowano przesłanek do zmiany wniosku w odniesieniu do analizy podstawowej – wykazano zadowalającą stabilność wniosków z analizy podstawowej, nie zaobserwowano zmiany wniosku względem analizy podstawowej w przypadku realizacji wszystkich 126 scenariuszy analizy wrażliwości.

Najwyższy wpływ na wyniki niniejszej analizy miały założenia dotyczące: długości horyzontu czasowego, założeń dotyczących ekstrapolacji OS pacjentów z porównywanych grup (warianty korekty OS w grupie kontrolnej wynikającej ze zjawiska *cross-over*, opcjonalne parametryczne modele przeżycia; alternatywny scenariusz ekstrapolacji uwzględniający dane z badania Talat 2012 [63] oraz HR dla OS w grupie siltuksymabu vs placebo określony na podstawie wyników badania MCD2001), długości okresu pomiędzy kolejnymi podaniami siltuksymabu, wariantu oceny wag użyteczności poszczególnych stanów klinicznych i założeń dotyczących ekstrapolacji TTF pacjentów z porównywanych grup (m.in. opcjonalne parametryczne modele przeżycia).

Ocena zasadności ekonomicznej 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).



Ogółem, zaobserwowano zmianę ICER w zakresie [redacted] wartości obserwowanej w analizie podstawowej.

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości ustalono, że [redacted]

W analizie ustalono, że stosowanie wnioskowanej technologii wiąże się z [redacted] Niemniej jednak przy ocenie wyników analizy ekonomicznej dla siltuksymabu należy mieć na uwadze:

- charakter wnioskowanej technologii (**lek sierocy, jedyny lek zarejestrowany w leczeniu MCD w Europie i USA**),
- charakter dostępnych dowodów naukowych potwierdzających skuteczność kliniczną siltuksymabu (jedyne randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne dotyczące chorych na MCD) i
- charakter analizowanej choroby (HIV-negatywna, HHV-8-negatywna MCD to schorzenie ultraradkie [1], z zachorowalnością nieprzekraczającą 1:50 000 osób i chorobowością nieprzekraczającą 700 chorych w Polsce, nawet przy najbardziej maksymalnych założeniach – por. informacje przedstawione w analizie wpływu na budżet [107]).

Dostępne dowody naukowe wskazują na poprawę wyników zdrowotnych dorosłych pacjentów z MCD, niezakażonych HIV i HHV-8, po zastosowaniu siltuksymabu [41]. Wyniki przeprowadzonego modelowania świadczą, że stosowanie siltuksymabu w miejsce samej BSC („placebo”) 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%;
- przedłużenie średniego okresu trwania odpowiedzi na leczenie w przeliczeniu na każdego pacjenta rozpoczynającego leczenie o około 5 lat.

Wspomniane efekty przełożą się na przedłużenie dalszego życia pacjentów z analizowanej populacji średnio o 12,9 lat.

Refundacja 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 w Polsce.

1. CEL ANALIZY EKONOMICZNEJ

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia; NFZ) i perspektywy wspólnej (NFZ i świadczeniobiorcy) finansowania ze środków publicznych 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. PROBLEM DECYZYJNY

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 punkt końcowy badań klinicznych uwzględniony w opracowaniu i punkt końcowy analizy ekonomicznej) [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 BSC (schemat „placebo”) (C),
- w opracowaniu uwzględniono różnice w efektach klinicznych stosowania porównywanych interwencji pod postacią: prawdopodobieństwa uzyskania trwałej odpowiedzi na leczenie ze strony guza i objawów, czasu do niepowodzenia terapii (ang. *Time to Treatment Failure, TTF*), czasu przeżycia całkowitego (ang. *Overall Survival, OS*) i ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych stopnia 3 lub wyższego (O),
- wyniki niniejszej analizy ekonomicznej zaprezentowano pod postacią: zdyskontowanej liczby lat życia skorygowanych o jakość (ang. *Quality-adjusted Life Years, QALY*), zdyskontowanego kosztu całkowitego, inkrementalnego współczynnika kosztów-efektywności (ang. *Incremental Cost-Effectiveness Ratio, ICER*) oraz cen zbytu netto ocenianego produktu, o których mowa w: § 5 ust 2 pkt 4 i § 5 ust 4 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3] (O).

2.1. SPOSÓB 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].

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

[REDACTED]

Podsumowanie uwzględnionego sposobu refundacji wnioskowanej technologii przedstawiono poniżej.

[REDACTED]

Podsumowanie przedstawionych powyżej aspektów refundacyjnych zamieszczono w Analizie wpływu na system ochrony zdrowia [107].

2.2. PORÓWNYWANE INTERWENCJE

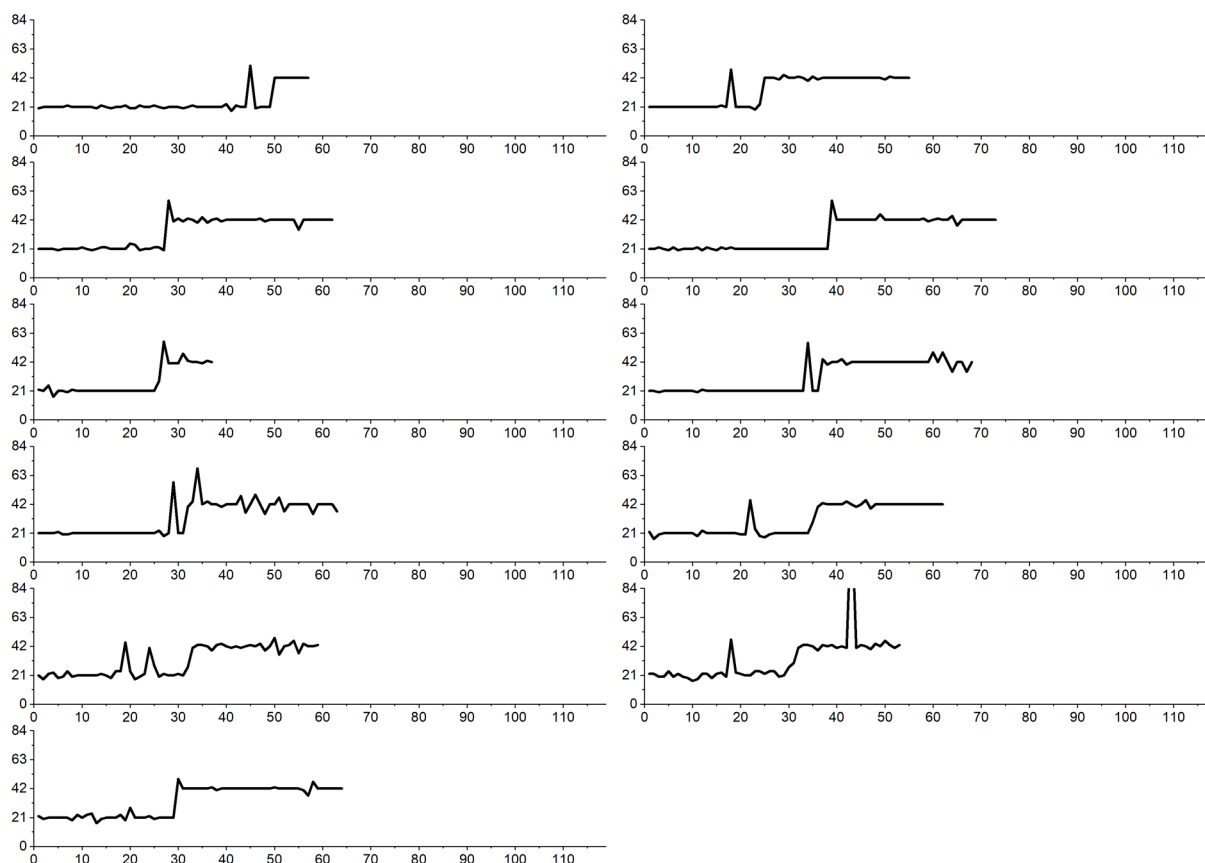
Wnioskowaną technologię stanowi produkt leczniczy Sylvant® (siltuksymab) stosowany w leczeniu HIV-negatywnej, HHV-8-negatywnej MCD. Zgodnie z projektem badań klinicznych zidentyfikowanych w Analizie klinicznej [41] przyjęto stosowanie wnioskowanej technologii wraz z najlepszą opieką wspomagającą obejmującą podstawowe interwencje w leczeniu objawów MCD (leki przeciwgorączkowe, leki przeciwhistaminowe, leki przeciwbólowe, leczenie infekcji, transfuzje, leczenie reakcji związanych z podaniem leku, kortykosteroidy; szczegóły w rozdziale 3.6.3.).

Siltuksymab zalecany jest w dawce 11 mg/kg masy ciała podawanej we wlewie dożylnym trwającym 1 godzinę co około 3 tygodnie, do momentu wystąpienia niepowodzenia leczenia (zgodnie z definicją z badania MCD2001 [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).

W przypadku 11 pacjentów (spośród 52 z co najmniej 2 podaniami siltuksymabu) stosowano siltuksymab co 6 tygodni pod koniec obserwacji w badaniach klinicznych (rysunek poniżej).

Wśród tych pacjentów, 6 osiągnęło trwałą odpowiedź ze strony guza i objawów, podczas gdy 5 miało stabilną chorobę jako najlepszy stan w obrębie pierwszorzędnego punktu końcowego badania MCD2001.



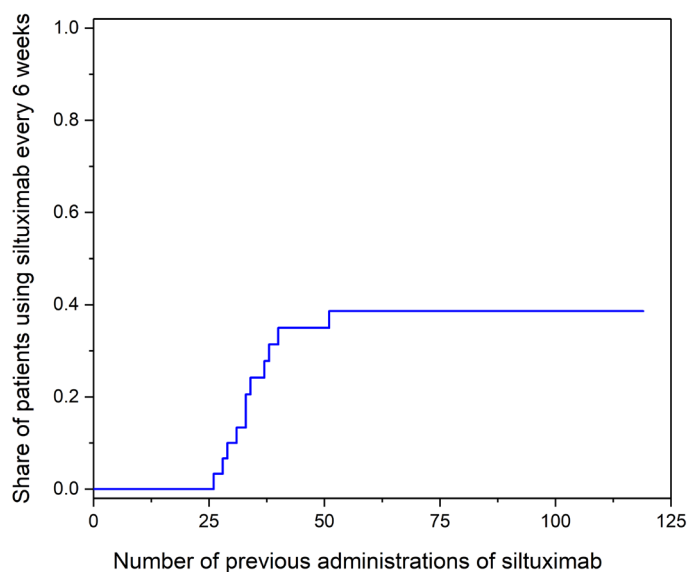
Rysunek 1. Okres między podaniami siltuksymabu w dniach (oś y) jako funkcja liczby wcześniejszych podań leku (oś x) wśród 11 pacjentów, którzy stosowali 6-tygodniowy cykl leczenia pod koniec okresu obserwacji.

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.

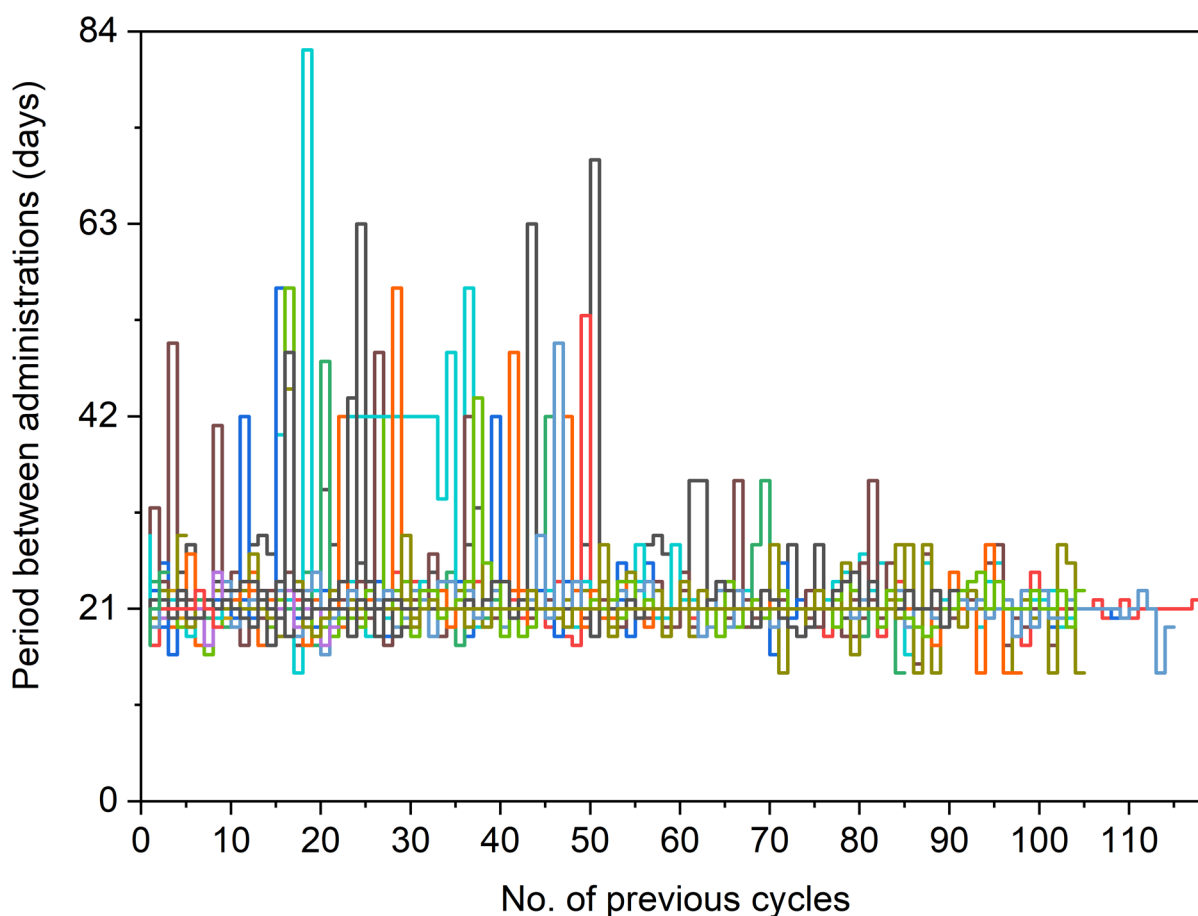


Rysunek 2. Krzywa Kaplan-Meiera dla czasu do rozpoczęcia podawania siltuksymabu co 6 tygodni.

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.

Odstępy między podaniami u innych pacjentów (cykle 3-tygodniowe leczenia siltuksymabem na koniec obserwacji w badaniach dla siltuksymabu) przedstawiono poniżej.



Rysunek 3. Okres między podaniami siltuksymabu w dniach (oś y) jako funkcja liczby wcześniejszych podań leczenia (oś x) wśród 41 pacjentów, którzy stosowali 3-tygodniowy cykl leczenia na koniec obserwacji.

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.

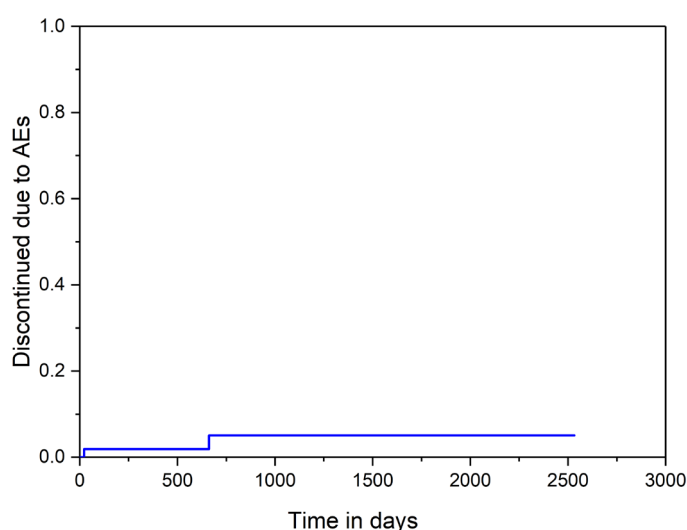
W opracowaniu uwzględniono także dyskontynuację leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Zgodnie z wynikami badań MCD2001 [59], [75] i MCD2002 [60] zjawisko to jest bardzo rzadkie. Wśród pacjentów z badania MCD2001 stosujących siltuksymab (pacjenci z grupy badanej oraz pacjenci z grupy kontrolnej po *cross-over*) wystąpiły tylko 3 dyskontynuacje leczenia tylko z powodu

zdarzeń niepożądanych (w tym wśród pacjentów po *cross-over*)* w sumarycznym okresie leczenia wynoszącym około 224,2 osobolat 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[†] oraz jedno zdarzenie w 32 cyklu 21-dniowym okresu obserwacji obniżające przeżycie na terapii o współczynnik 0,0323 (rysunek poniżej).



Rysunek 4. Krzywa Kaplan-Meier dla ryzyka dyskontynuacji leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych.

[Redacted text]

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.

[†] Iloraz liczby zdarzeń i liczby pacjentów „at-risk” stanowiący czynnik kalkulacji estymatorów Kaplan-Meier.

Założono, że przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych wpływa jedynie na koszty leczenia (zgodnie z podstawową analizą TTF z badania klinicznego – przy analizie TTF nie odrzucano pacjentów kończących leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych).

Nie ma wystarczających danych, aby skorelować przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych i ryzyka wystąpienia TF lub zgonu.

Analizowany problem decyzyjny dotyczył choroby ultrazadkiej [40], dotyczącej maksymalnie do kilkudziesięciu chorych w Polsce [107].

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 jedynego dotychczas randomizowanego badania klinicznego dla chorych na MCD) [59], [75]. Siltuksymab został zarejestrowany jako sierocy produkt leczniczy w leczeniu MCD w Unii Europejskiej 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.

Wśród pacjentów z analizowanej populacji stosuje się różne opcje leczenia, jeśli siltuksymab jest niedostępny. Należą do nich schematy chemioterapii, rytuksymab w monoterapii lub w połączeniu z chemioterapią i talidomid (por. opinie ekspertów wskazane w rozdziale 12.3.). Terapie te są obecnie dostosowywane indywidualnie do każdego pacjenta; większość terapii jest stosowana przez krótki okres (przez ograniczoną z góry liczbę cykli leczenia), a wszystkie stosuje się poza zarejestrowanymi wskazaniami, bez wiarygodnych dowodów klinicznych potwierdzających ich skuteczność. Niemniej jednak opcje te stosuje się w ostateczności, aby spróbować poprawić rokowanie pacjenta, jeśli siltuksymab jest niedostępny.

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

Wytyczne kliniczne dotyczące MCD wskazują również na tocilizumab jako opcję leczenia w przypadku braku dostępności siltuksymabu, ale o słabej jakości dowodów potwierdzających jego skuteczność [74]. W kwietniu 2005 roku tocilizumab został zarejestrowany jako lek sierocy w leczeniu HIV-negatywnej MCD przez Japońską Agencję Farmaceutyczną i Urządzeń Medycznych na podstawie badania obserwacyjnego bez grupy kontrolnej. Lek ten jednak nie uzyskał rejestracji w leczeniu MCD w innych krajach.

Biorąc pod uwagę podobny mechanizm działania, podobny schemat podawania i rejestrację do leczenia MCD w Japonii, tocilizumab rozpatrywano jako teoretyczny komparator dla wnioskowanej technologii.

Co więcej tocilizumab nie posiada wiarygodnych dowodów potwierdzających jego skuteczność w leczeniu pacjentów z analizowanej populacji i nie ma możliwości oceny podstawowych efektów klinicznych stosowania tocilizumabu w analizowanym wskazaniu (TTF, OS vs placebo lub vs siltuksymab) [41] – uniemożliwia to przeprowadzenie wiarygodnego porównania ekonomicznego. Dostępne dowody naukowe pozwalają jedynie na ocenę: nieznacznie wyższego odsetka trwałych odpowiedzi wśród pacjentów stosujących siltuksymab względem pacjentów stosujących tocilizumab (badanie obserwacyjne Pierson 2019 [79] opublikowane pod postacią plakatu) lub wyższej wagi użyteczności wśród pacjentów stosujących siltuksymab niż pacjentów stosujących tocilizumab (nieopublikowane dane z rejestru pacjentów z MCD o nazwie ACCELERATE).

Co więcej tocilizumab refundowany jest w Polsce wyłącznie w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego, idiopatycznego zapalenia stawów o agresywnym przebiegu [37]. Nie ma więc możliwości ustalenia ceny tocilizumabu stosowanego w analizowanym wskazaniu.

Na podstawie przedstawionych powyżej aspektów, w niniejszym raporcie porównanie wnioskowanej technologii z tocilizumabem nie zostało przeprowadzone. Niemniej jednak model dołączony do opracowania zawiera moduł umożliwiający to porównanie w przyszłości, w przypadku publikacji odpowiednich danych klinicznych dla tocilizumabu.

Tym samym wnioskowaną technologię (stosowaną z BSC) porównano ze stosowaniem samej BSC (schemat „placebo”).

Szczegóły dotyczące wnioskowanej technologii i wyboru komparatorów przedstawiono w przeprowadzonej przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. komandytowa Analizie problemu decyzyjnego [40].

2.3. CHARAKTERYSTYKA POPULACJI DOCELOWEJ

W opracowaniu uwzględniono charakterystyki pacjentów z analizowanej populacji włączonych do badania MCD2001 w celu kalkulacji specyficznego dla analizowanej populacji ryzyka zgonu oraz zużycia zasobów medycznych, w tym siltuksymabu.

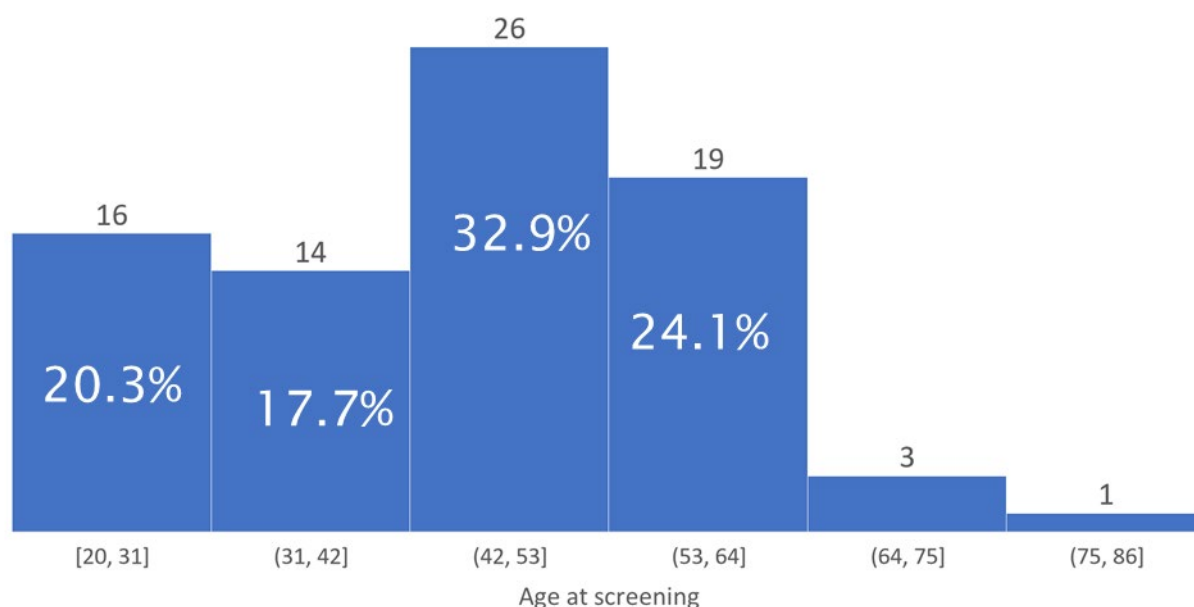
Charakterystyki pacjentów włączonych do badania MCD2001 przedstawiono poniżej.

Tabela 2. Charakterystyki pacjentów włączonych do MCD2001.

	Wartość
Wiek w latach	45,5 (SD 13,4)
Odsetek mężczyzn	65,8% (N=79)
Masa ciała w kg	72,0 (SD 17,6)
Powierzchnia ciała w m ²	1,8 (SD 0,3)
Odsetek pacjentów z podtypem histologicznym: nacyniowo-szklistym / plazmatyczno-komórkowym / mieszanym	33% / 23% / 44%
Odsetek pacjentów uprzednio leczonych systemowo	58,2%*

* leczenie systemowe obejmowało stosowanie przede wszystkim: kortykosteroidów (u 93,5% pacjentów), leków przeciwnowotworowych (63,0%) i/lub leków immunosupresyjnych (8,7%).

Strukturę wieku uczestników badania MCD2001 w momencie rozpoczęcia leczenia w programie przedstawiono poniżej.



Rysunek 5. Struktura wieku pacjentów włączonych do MCD2001.

W ramach analizy wrażliwości testowano wartość parametrów określających charakterystyki analizowanych pacjentów w zakresie dolnej i górnej granicy 95% przedziału ufności (wiek: 42,5-48,4 lat; masa ciała: 68,1-75,9 kg, powierzchnia ciała: 1,8-1,9 m²; odsetek mężczyzn: 55,1%-75,8%). Uwzględnione w analizie wrażliwości wartości poszczególnych parametrów odzwierciedlają zakres wartości tych parametrów obserwowany w badaniu MCD2001 [59].

Założono, że odsetek mężczyzn, masy ciała i powierzchni ciała będą stałe w całym horyzoncie czasowym modelu.

Dane dotyczące zmiany masy ciała były dostępne wśród 51 pacjentów włączonych do badania dla siltuksymabu. Podczas badania większość pacjentów doświadczyła przybierania na wadze, szczególnie podczas leczenia siltuksymabem (tabela poniżej).

Tabela 3. Średnia zmiana masy ciała podczas badania MCD2001 i badania MCD2002 według wyjściowej masy ciała (kolumny), ramienia i grupy wiekowej (rzędy)

	70 kg do 99 kg	40 kg do 69 kg	100+ kg	Wszyscy
Grupa siltuksymabu	+5,4 (n=16)	+9,1 (n=16)	+10 (n=2)	+7,8 (n=34)
<25 lat		+9,3 (n=4)		+9,3 (n=4)
26 do 33 lat	+8,2 (n=3)			+8,2 (n=3)
34 do 41 lat	+0,6 (n=4)	+5,2 (n=1)	+14,7 (n=1)	+2,5 (n=6)
42 do 49 lat	+5,9 (n=2)	+8,3 (n=3)		+7,4 (n=5)
50 do 57 lat	+7,9 (n=4)	+6,1 (n=4)	+0,1 (n=1)	+6,4 (n=9)
58 do 65 lat	+2 (n=1)	+11,8 (n=4)		+11,5 (n=5)
66 do 73 lat	+14,4 (n=1)			+14,4 (n=1)
74+ lat	+4 (n=1)			+4 (n=1)
Grupa placebo, przed <i>cross-over</i>	-1,3 (n=8)	+0,4 (n=6)	+5,3 (n=3)	+0,7 (n=17)
26 do 33 lat	+1 (n=3)	+3 (n=1)	-12,6 (n=1)	-1,5 (n=5)
42 do 49 lat	+0,8 (n=2)	+2,1 (n=2)	+17,9 (n=1)	+5,8 (n=5)
50 do 57 lat	-5,6 (n=1)		-0,2 (n=1)	-3,2 (n=2)
58 do 65 lat		-0,4 (n=3)		-0,4 (n=3)
66 do 73 lat	-1,5 (n=1)			-1,5 (n=1)
74+ lat	+0 (n=1)			+0 (n=1)
Grupa placebo, po <i>cross-over</i>	+1,8 (n=6)	+2 (n=1)	+0,8 (n=2)	+1,5 (n=9)
26 do 33 lat	+6,1 (n=2)	+2 (n=1)	+5,3 (n=1)	+5 (n=4)
42 do 49 lat	+1,7 (n=1)		-8,3 (n=1)	-1,9 (n=2)
50 do 57 lat	+3 (n=1)			+3 (n=1)
58 do 65 lat	-9,2 (n=1)			-9,2 (n=1)
66 do 73 lat	+1 (n=1)			+1 (n=1)
Wszyscy pacjenci	+3,8 (n=30)	+8,1 (n=23)	+4,3 (n=7)	+6 (n=60)

W dłuższych okresach obserwacji niektórzy pacjenci mogą przybrać na wadze (np. z powodu ustąpienia objawów MCD, szczególnie anemii) lub mogą stracić na wadze (np. z powodu starzenia się). Założono, że te aspekty się wzajemnie znoszą.

Szczegóły dotyczące liczebności analizowanej populacji w Polsce przedstawiono w Analizie wpływu na system ochrony zdrowia [107].

2.4. UWZGLĘDNIONE EFEKTY ZDROWOTNE I WYBÓR ŹRÓDEŁ DANYCH KLINICZNYCH

Na podstawie wyników przeprowadzonego przez Centrum HTA Sp. z o. o. OTM Sp. komandytowa przeglądu systematycznego badań klinicznych i opracowań wtórnych [41] ustalono, że:

- wnioskowana technologia jest istotnie bardziej skuteczna od schematu „placebo”, zgodnie z wynikami badania MCD2001;
- nie jest możliwe w pełni wiarygodne potwierdzenie przewagi klinicznej wnioskowanej technologii nad tocilizumabem, ponieważ:
 - nie zidentyfikowano danych klinicznych dotyczących tocilizumabu w populacji pacjentów zbliżonej do populacji polskiej;
 - zidentyfikowano jedno obserwacyjne badanie jednoramienne oceniające tocilizumab w leczeniu MCD pacjentów z populacji japońskiej (badanie Nishimoto i wsp. 2005);
 - nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących siltuksymab z tocilizumabem;
 - zidentyfikowano badanie obserwacyjne Pierson i wsp. [79] przedstawiające wyniki leczenia (odsetek odpowiedzi na leczenie) w oddzielnych grupach pacjentów, bez korekty ze względu na zmienne zakłócające, np. różne charakterystyki pacjentów lub choroby w momencie rozpoczęcia leczenia; brak danych dla tocilizumabu w zakresie TTF i OS).

Badanie MCD2001 wykazało, że leczenie siltuksymabem w porównaniu z placebo m.in.: istotnie zwiększa odsetek długotrwałych odpowiedzi na leczenie, poprawia jakość życia i wydłuża czas do niepowodzenia leczenia wśród pacjentów z analizowanej populacji [59].

Analiza danych OS z badania MCD2001 (obejmująca pacjentów włączonych do badania MCD2002) [61] wykazała korzystny trend w OS dla leczenia siltuksymabem, który ze względu na: małą wielkość próby, niską dojrzałość danych (tylko 11 zdarzeń) i efekt *cross-over* (18 z 26 pacjentów z grupy kontrolnej stosowało siltuksymab) nie mógł zostać jednoznacznie potwierdzony statystycznie (log-rank $p=0,359$). Jednakże niniejszy model wykorzystuje jedyne dostępne źródła informacji dotyczące pacjentów z analizowanej populacji w celu odzwierciedlenia wszystkich oczekiwanych efektów klinicznych leczenia siltuksymabem w długoterminowej perspektywie. Analiza zakłada, że potwierdzone dodatkowe efekty kliniczne leczenia siltuksymabem przełożą się na długoterminowy wzrost OS, ██████████

██████████ Oznacza to, że w celu uchwycenia wszystkich korzyści klinicznych wynikających z zastosowania siltuksymabu w analizie wykorzystano wszystkie dostępne dane, pomimo że niektóre źródła danych można uznać za źródła o niższej wiarygodności (np. dane dotyczące OS z badania MCD2001 ze względu na niską dojrzałość; dane dotyczące OS z badania Talat 2012 [63] ze względu na projekt badania – synteza wszystkich opublikowanych informacji na temat pacjentów z MCD: opisów przypadków i małych badań kohortowych;

szczegóły w rozdziale 3.5.4.). Niemniej jednak, ograniczenia dostępnych źródeł danych wynikają z charakteru analizowanego schorzenia (choroba ultrazadka).

Tym samym, przy ocenie skuteczności porównywanych opcji leczenia w analizie wykorzystano następujące punkty końcowe badań klinicznych: odsetek długotrwałych odpowiedzi (symptomatycznych oraz nowotworowych) na leczenie, czas do wystąpienia długotrwałej odpowiedzi na leczenie, czas do wystąpienia niepowodzenia leczenia (TTF) i czas przeżycia całkowitego (OS).

Z uwagi na charakter analizowanego schorzenia (HIV- negatywna, HHV-8- negatywna MCD to choroba ultrazadka) informacje na temat długookresowych wyników zdrowotnych pacjentów z MCD są ograniczone. Wyłącznie przegląd systematyczny przeprowadzony przez Talat i wsp. [63] i badania kliniczne dla siltuksymabu dotyczą okresów obserwacji przekraczających kilka lat [59], [60], [61]. Przy czym Talat i wsp. [63] uwzględnili opublikowane informacje z różnych okresów, dotyczące opisu przypadków i wyników małych badań kohortowych wśród pacjentów z szerszej populacji od uwzględnionej w niniejszej analizie (ogółem MCD). Wyłącznie badania dla siltuksymabu uwzględniają prospektywną ocenę wyników zdrowotnych pacjentów z analizowanej populacji w długoterminowej perspektywie.

Jako źródła danych z predefiniowanymi kryteriami włączenia i wyłączenia z leczenia oraz predefiniowanymi kryteriami oceny skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych opcji terapeutycznych, badania kliniczne dla siltuksymabu stanowią niewątpliwie najbardziej wiarygodne źródło informacji dotyczące pacjentów z analizowanej populacji.

Tym samym, niniejszy model został skonstruowany z maksymalnym wykorzystaniem danych z badań klinicznych dla siltuksymabu. W tym celu indywidualne dane kliniczne pacjentów zbierane w trakcie badań MCD2001, MCD2002 i w trakcie oceny *follow-up* zostały połączone i uzyskano dokładne dane w długoterminowej perspektywie dla każdego pacjenta włączonego do badania MCD2001.

Uzyskany zestaw danych stanowił podstawowe źródło informacji wykorzystanych przy tworzeniu modelu. Średnia długość obserwacji (MCD2001, MCD2002 i *follow-up* łącznie) pacjentów włączonych do badania MCD2001 wynosiła około 43,8 miesięcy (zakres: od 1,8 do 83,2 miesięcy). Odpowiadało to 288,5 osobolatom obserwacji pacjentów z obu ramion badania MCD2001.

Populacja pacjentów niniejszej analizy była zgodna z populacją uwzględnioną w badaniu MCD2001, tj. dorośli pacjenci z HIV negatywnym, HHV-8 negatywnym objawowym MCD.

Uwzględniono w modelu wszystkich pacjentów z badania MCD2001, niezależnie od linii leczenia (obecność wcześniejszego leczenia ogólnoustrojowego) i podtypu histologicznego.

W badaniu MCD2001 u żadnego z pacjentów z podtypem naczyniowo-szklistym nie uzyskano trwałej odpowiedzi. Jednak kluczowe punkty końcowe skuteczności w podgrupie pacjentów z podtypem naczyniowo-szklistym z badania MCD2001 wskazały na pozytywny efekt leczenia (tabela poniżej).

Tabela 4. Kluczowe punkty końcowe skuteczności u pacjentów z naczyniowo-szklistym podtypem MCD [75].

	Siltuximab (N=18) n (%)	Placebo (N=8) n (%)	Różnica %/ HR (95% CI)
Wskaźnik trwałej symptomatycznej i nowotworowej odpowiedzi wg badacza	3 (17%)	0 (0%)	17 (-26, 56)
Wskaźnik nowotworowej odpowiedzi wg badacza	4 (22%)	0 (0%)	22 (-20, 61)
Wskaźnik odpowiedzi hemoglobulinowej (wzrost ≥ 15 g/L)	8 (43%)	0 (0%)	43 (-23, 84)
Mediana czasu do TF, dni	206 days	70 days	HR=0,434 (0,166; 1,132)
Trwała odpowiedź symptomatyczna	3 (17%)	0 (0%)	17 (-26, 56)

NE, nie do oszacowania

Co więcej, 25% pacjentów włączonych do badania MCD2002 cechowało się podtypem naczyniowo-szklistym MCD (w tym 5 pacjentów wcześniej leczonych siltuksymabem w badaniu MCD2001).

Wszyscy pacjenci z badania MCD2001 z podtypem naczyniowo-szklistym utrzymali stabilną chorobę przez cały okres badania MCD2002, a jeden pacjent osiągnął całkowite ustąpienie objawów przez około 11 miesięcy. Wskazuje to, że nawet bez trwałej odpowiedzi w MCD2001, niektórzy pacjenci z podtypem naczyniowo-szklistym odnoszą korzyści z leczenia siltuksymabem.

W analizie podstawowej wszystkie dane dotyczące odsetka trwałych odpowiedzi, wag użyteczności TTF i OS określono na podstawie badań klinicznych dla siltuksymabu (MCD2001, MCD2002 i *follow-up*). W ramach analizy wrażliwości ww. dane walidowano przy wykorzystaniu opcjonalnych źródeł danych:

- danych OS z badania Talat 2012 – jedyne źródła informacji innego niż badania dla siltuksymabu z długim okresem obserwacji (do około 230 miesięcy) i wyższą dojrzałością danych OS (41 zdarzeń u 126 pacjentów); dane uwzględnione w poprzednim modelu dla wnioskowanej technologii [81];
- danych dotyczących wag użyteczności pacjentów z iMCD pochodzących z rejestru ACCELERATE.

Modelowanie efektów klinicznych stosowania porównywanych opcji leczenia przeprowadzono w dwóch etapach:

- etap 1 uwzględniający okres do ostatniego zdarzenia w badaniu MCD2001[‡];

[‡] Uwzględniono dane do ostatniego zdarzenia, gdyż niektórych pacjentów obserwowano przez znacznie dłuższy czas niż pozostałych ze względu na m.in. realizację badania MCD2002 dla pacjentów kontynuujących leczenie siltuksymabem. W analizie wrażliwości testowano wariant uwzględniający dane z badania do momentu zakończenia obserwacji ostatniego pacjenta włączonego do badania MCD2001. Niemniej jednak, ten scenariusz uwzględnia długie okresy obserwacji bez zdarzeń klinicznych

- etap 2: po ostatnim zdarzeniu w badaniu MCD2001 (etap ekstrapolacji danych na podstawie dopasowanych parametrycznych funkcji przeżycia i/lub danych zewnętrznych).

W pierwszym etapie oceniano prawdopodobieństwa przejść między stanami modelu na podstawie wyników zdrowotnych pacjentów w trakcie obserwacji w badaniach klinicznych dla siltuksymabu. W etapie drugim wdrożono procedury ekstrapolacji przy uwzględnieniu standardowych parametrycznych funkcji przeżycia (TTF, OS w analizie podstawowej) lub danych zewnętrznych (OS w analizie wrażliwości) w celu uzyskania prawdopodobieństw przejść między stanami modelu w horyzoncie dożywoźnym.

Uzasadnienie wykorzystania głównych źródeł danych przedstawiono poniżej.

Tabela 5. Główne źródła danych wykorzystane w modelu.

Źródło danych	Zakres wykorzystania	Uzasadnienie
Badanie MCD2001, badanie MCD2002 i obserwacja [59], [60], [61] oraz Vernon i wsp. 2016 [80]	<ul style="list-style-type: none"> • Charakterystyki pacjentów • Wskaźniki odpowiedzi (CR lub PR) • Czas do uzyskania odpowiedzi na etapie 1 • TTF podczas etapu 1 i 2 • OS podczas etapu 1 i 2 • Wagi użyteczności • wykorzystanie zasobów medycznych (leki BSC, siltuksymab, leki kolejnej linii) 	Kluczowe badania nad siltuksymabem; jedyne prospektywne, kontrolowane badanie MCD ze średnim okresem obserwacji 83,2 miesiąca (wśród pacjentów włączonych do badania MCD2001)
Talat i wsp. 2012 [63] (systematyczny przegląd opublikowanych informacji na temat pacjentów z MCD z synteza danych)	<ul style="list-style-type: none"> • Ekstrapolacja OS (analiza wrażliwości), etap 2 	Jedyne źródło informacji inne niż badania siltuksymabu z długim okresem obserwacji (do ok. 230 miesięcy) i wyższą dojrzałością danych OS (41 zdarzeń u 126 pacjentów); zastosowany w poprzednim modelu [81]
Dong i wsp., 2018 [77]	<ul style="list-style-type: none"> • Ekstrapolacja OS, etap 2 	Jedyne opublikowane źródło informacji dotyczące OS wśród pacjentów z TF i bez TF

2.4.1. TRWAŁA ODPOWIEDŹ NA LECZENIE ZE STRONY GUZA I OBJAWÓW

W modelu uwzględniono główny punkt końcowy oceny skuteczności z badania MCD2001, tj. trwałą odpowiedź ze strony guza i objawów na podstawie opinii niezależnej komisji. Badanie MCD2001 wykazało, że 34% pacjentów z grupy siltuksymabu uzyskało trwałą odpowiedź, w porównaniu do 0% pacjentów stosujących samą BSC (grupa placebo).

(od ostatniego zdarzenia w badaniu do odcięcia ostatniej obserwacji w badaniu), które wynikają przede wszystkim z niskiej liczby pacjentów włączonych do badań (konsekwencja charakteru analizowanej choroby).

Tabela 6. Wskaźnik długotrwałej nowotworowej i objawowej odpowiedzi na leczenie.

	Placebo	Siltuksymab
Całkowita odpowiedź	0/26 (0%)	1/53 (1,9%)
Częściowa odpowiedź	0/26 (0%)	17/53 (32,1%)
Odpowiedź ogółem	0/26 (0%)	18/53 (34,0%)
95% CI dla wskaźnika odpowiedzi, ogółem	0% do 13,2%	21,5% do 48,3%

W modelowaniu założono, że odpowiedź można uzyskać tylko podczas etapu 1 horyzontu czasowego (dane nieekstrapolowane, obserwowane w ramach badania MCD2001). Tym samym w modelu uwzględniono jedynie odpowiedzi obserwowane w badaniu MCD2001 i nie zakładano nowych trwałych odpowiedzi podczas dłuższych obserwacji.

Założenie to można uznać za konserwatywne, ponieważ w badaniu MCD2002 u większości pacjentów z badania MCD2001 zaobserwowano poprawę stanu zdrowia, a u 5 pacjentów po raz pierwszy w trakcie leczenia siltuksymabem zaobserwowano całkowitą odpowiedź na leczenie (wśród tych pacjentów: 2 utraciło CR po kilku wizytach, 2 miało CR pod koniec obserwacji w badaniu; 1 uzyskiwał i tracił CR kilka razy).

Założono, że pacjent z odpowiedzią na leczenie (całkowitą, CR lub częściową, PR) traci odpowiedź, gdy występuje u niego niepowodzenie leczenia (przechodzi do stanu „pTF”), zgodnie z definicją czasu trwania odpowiedzi na leczenie ze strony guza i objawów w badaniu MCD2001 [59].

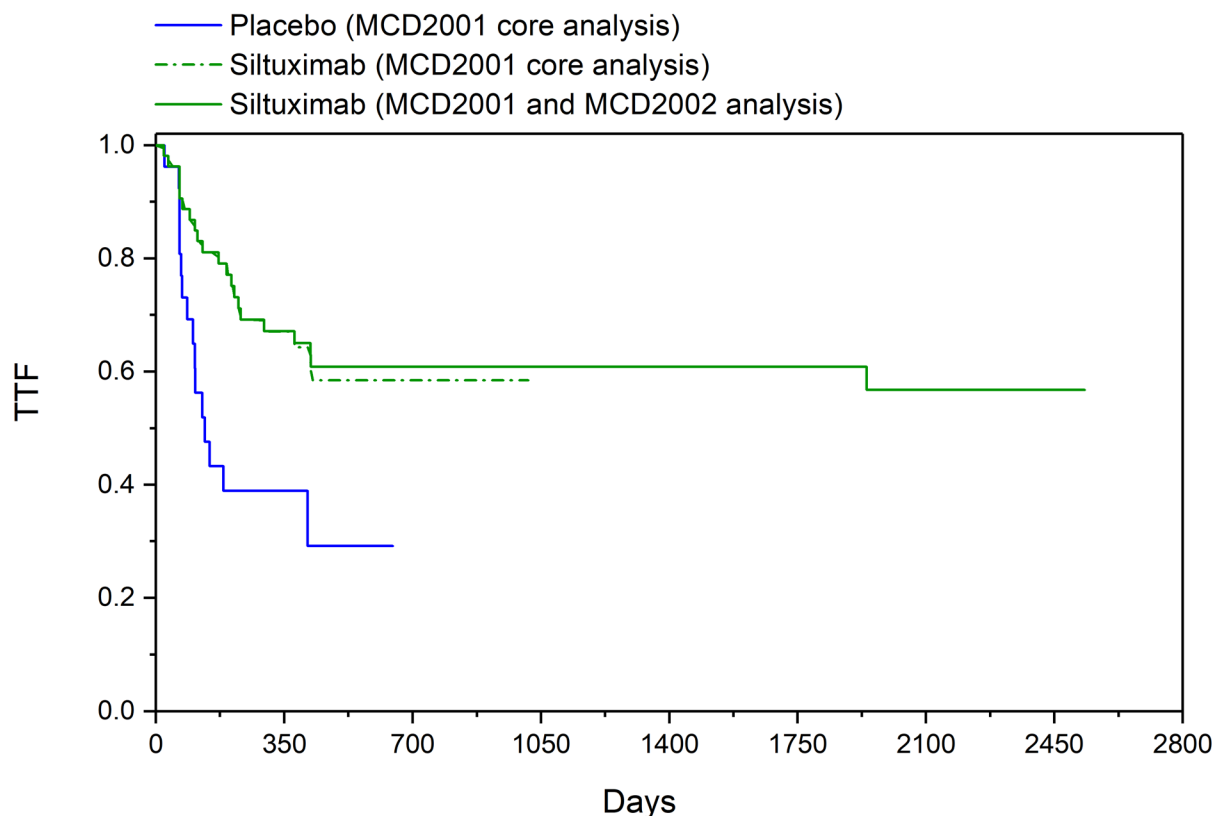
2.4.2. CZAS DO NIEPOWODZENIA LECZENIA (TTF)

W modelu przyjęto definicję niepowodzenia leczenia (TF) z badania MCD2001. W badaniu MCD2001 niepowodzenie leczenia zdefiniowano jako jedno zdarzenie z poniższych:

- trwały wzrost w stosunku do wartości wyjściowych objawów związanych z chorobą w stopniu ≥ 2 , utrzymujący się przez co najmniej trzy tygodnie pomimo BSC;
- wystąpienie jakichkolwiek nowych objawów w stopniu ≥ 3 pomimo BSC;
- trwałe (tj. co najmniej przez trzy tygodnie) pogorszenie stanu sprawności pacjenta (wzrost w stosunku do wartości wyjściowej w stanie sprawności wg ECOG o więcej niż 1 punkt) pomimo BSC;
- progresja radiologiczna zgodnie ze zmodyfikowanymi kryteriami Cheson'a;
- rozpoczęcie jakiegokolwiek innej terapii mającej na celu leczenie MCD [59].

Uwzględniono dwa warianty oceny TTF w grupie siltuksymabu: podstawową analizę badania MCD2001 (dane z fazy podwójnie zaślepionej badania MCD2001) i rozszerzoną analizę danych z badań MCD2001 i MCD2002.

W rozszerzonej analizie dodano informacje o niepowodzeniach leczenia podczas badania MCD2002 wśród pacjentów z grupy siltuksymabu badania MCD2001 (dodano 1 zdarzenie, progresja choroby).



Rysunek 6. Wykres Kaplan-Meier dla danych TTF.

Wykorzystanie danych z dwóch badań klinicznych może obniżyć wiarygodność oszacowań w wyniku nieprawidłowej selekcji pacjentów (np. jeżeli nie wszyscy pacjenci kwalifikujący się do kontynuacji leczenia są włączani do badania MCD2002), potencjalnego nienadzorowanego leczenia pomiędzy badaniami MCD2001 i MCD2002 oraz ze względu na odmienne definicje zdarzeń w badaniach MCD2001 i MCD2002. Tym samym analiza rozszerzona TTF została uwzględniona wyłącznie w analizie wrażliwości.

Czas między ostatnią dawką siltuksymabu w badaniu MCD2001 a włączeniem do badania MCD2002 wynosił średnio 48,3 dni (zakres: 27 do 82). W tym czasie pacjenci mogli otrzymywać analizowany lek, ale bez oficjalnego nadzoru. Dodatkowo, wśród 53 pacjentów z grupy siltuksymabu badania MCD2001:

- 28 zostało włączonych do badania MCD2002 (wszyscy poza 1 z trwałą odpowiedzią). Wśród tych pacjentów 27 zakończyło badanie MCD2002, a 1 przerwał leczenie siltuksymabem z powodu progresji choroby w trakcie badania MCD2002;
- 16 zakończyło leczenie siltuksymabem z powodu progresji choroby w trakcie badania MCD2001;
- 1 przerwał leczenie siltuksymabem z powodu zdarzenia niepożądanego (AE) po zakończeniu badania MCD2001;
- 2 zakończyło leczenie siltuksymabem z powodu decyzji lekarza lub AE (1 z nich spełniał kryteria TF) w trakcie badania MCD2001;
- 5 wycofało zgodę na udział w badaniu, a 1 został utracony z obserwacji (2 z nich spełniło kryteria TF).

Tym samym wśród 25 pacjentów z grupy siltuksymabu badania MCD2001, którzy nie zostali włączeni do badania MCD2002:

- 19 miało niepowodzenie leczenia w trakcie badania MCD2001;
- 2 zakończyło leczenie siltuksymabem bez wcześniejszego niepowodzenia leczenia;
- 4 wycofało zgodę na udział w badaniu.

Powyższe informacje wskazują, że prawie wszyscy pacjenci, u których możliwa była kontynuacja leczenia siltuksymabem zostali włączeni do badania MCD2002. Pozostałych 4 pacjentów (7,6%) mogłoby potencjalnie kontynuować leczenie siltuksymabem, ale wycofali się z badania – błąd selekcji można teoretycznie przypisać tylko tym pacjentom. Niemniej jednak z uwagi na niskie rozpowszechnienie choroby i wynikający z niego problem ze znalezieniem uczestników badania klinicznego, wskazany błąd selekcji należy uznać za niski i nie mający wpływu na końcowe wyniki oceny skuteczności klinicznej i kosztowej-efektywności wnioskowanej technologii. Tym samym uznano, że dane z analizy rozszerzanej TTF w grupie siltuksymabu stanowią wiarygodne źródło walidacji wyników niniejszego modelu uwzględniającego w analizie podstawowej źródło danych o najwyższej wiarygodności wewnętrznej (dane z fazy podwójnie zaślepionej badania MCD2001).

2.4.3. PRZEŻYCIE CAŁKOWITE (OS)

W ramach analizy stanowiącej kontynuację obserwacji pacjentów włączonych do badania MCD2001 zaobserwowano 11 zgonów: 6 (11,3%) w grupie siltuksymabu i 5 (19,2%) w grupie placebo.

W grupie siltuksymabu:

- wszystkie zgony wystąpiły po niepowodzeniu leczenia i zakończeniu stosowania siltuksymabu (po średnio 26,7 miesiącach od TF, zakres: 10 do 48,5 miesięcy);
- nie zmarł żaden z pacjentów, u których uzyskano trwałą odpowiedź na leczenie.

W grupie placebo:

- 2 zgony wystąpiły w fazie podwójnie zaślepionej badania MCD2001, po niepowodzeniu leczenia (33 i 216 dni po TF);
- 3 zgony wystąpiły po zakończeniu podwójnie zaślepionej fazy badania MCD2001: 1 zgon po TF (114 dni po TF) i 2 zgony bez uprzedniego niepowodzenia leczenia w trakcie badania MCD2001 (131 i 378 dni od ostatniego podania placebo w badaniu MCD2001).

Jednakże 18 z 26 pacjentów z grupy placebo rozpoczęło leczenie siltuksymabem:

- 13 pacjentów w trakcie badania MCD2001 (po niepowodzeniu leczenia; 10 z nich zostało włączonych do badania MCD2002);
- 5 pacjentów po zakończeniu badania MCD2001 (3 z nich zostało włączonych do badania MCD2002).

U tych pacjentów z grupy placebo, którzy stosowali leczenie siltuksymabem manifestowały się korzyści kliniczne tego leczenia [59], [60], [61]. Korzyści te mogły przełożyć się na wydłużone przeżycie. Z uwagi na wysoki wskaźnik rozpoczęcia leczenia siltuksymabem w grupie placebo (18/26, tj. 69%), wyniki zdrowotne wśród pacjentów, którzy przeszli na leczenie siltuksymabem, mogły znacznie podwyższyć estymatory Kaplan-Meier przeżycia całkowitego określone dla wszystkich pacjentów z grupy placebo. Tym samym dostępne dane OS są obciążone tzw. efektem *cross-over*.

Dostępne są różne metody statystyczne w celu poprawy estymatorów przeżycia całkowitego względem efektu *cross-over*: odcięcie obserwacji w momencie rozpoczęcia leczenia badanym lekiem, *Inverse Probability of Censoring Weighting*, *Rank Preserving Structural Failure Time Models* lub metody „dwuetapowe” oparte na regresji. Większości z tych metod nie udało się wykorzystać w celu korekty obserwowanego OS w grupie placebo w badaniu MCD2001 z powodu małej wielkości próby i niewielkiej liczby zdarzeń (w tym żadnych zgonów wśród pacjentów z grupy placebo, którzy przeszli na leczenie siltuksymabem). W niniejszym przypadku zastosowanie znalazła jedynie najprostsza metoda oparta na cenzurze obserwacji w momencie rozpoczęcia leczenia siltuksymabem.

Cenzura jako metoda korekty efektu *cross-over* jest zwykle postrzegana jako metoda ograniczona, a czasem wręcz niewiarygodna. Metoda zakłada, że pacjent z grupy kontrolnej w momencie rozpoczęcia leczenia badaną substancją (w czasie t) ma takie same rokowania po tym okresie jak pacjenci pozostający w grupie kontrolnej po tym okresie. Główne ograniczenie metody dotyczy błędu selekcji, który występuje, gdy prawdopodobieństwo rozpoczęcia leczenia badaną substancją w grupie kontrolnej zależy od rokowania pacjenta (np. gdy pacjenci z lepszym rokowaniem częściej przechodzą na lek badany niż pacjenci z niekorzystnym rokowaniem). Niemniej jednak niskie ryzyko błędu selekcji zostało potwierdzone przez podobną wyjściową charakterystykę pacjentów z grupy placebo, którzy rozpoczęli i

nie rozpoczęli leczenia siltuksymabem. Wydaje się, że pacjenci z grupy placebo, którzy rozpoczęli leczenie siltuksymabem, byli intensywniej leczeni przed włączeniem do badania MCD2001, częściej stosowali sterydy, ale mieli przede wszystkim inny podtyp MCD niż naczyniowo-szklisty (tabela poniżej).

Tabela 7. Charakterystyka pacjentów włączonych do grupy placebo badania MCD2001 wg statusu *cross-over*.

Czynniki ryzyka*	A. Pacjenci, którzy przeszli na leczenie siltuksymabem podczas badania MCD2001 (N=13)	B. Wszyscy pacjenci, którzy przeszli na leczenie siltuksymabem (N=18)	C. Pacjenci, którzy nie przeszli na leczenie siltuksymabem (N=8)	D. Pacjenci którzy nie przeszli na leczenie siltuksymabem podczas badania MCD2001 (N=13; 5 przeszło na leczenie siltuksymabem po badaniu)
Wiek początkowy, średnia (zakres)	45,4 (27 to 66)	47,2 (27 to 66)	48,8 (29 to 78)	50,0 (29 to 78)
Wiek >60 lat, %	23,1%	22,2%	12,5%	15,4%
Wiek >40 lat, %	61,5%	72,2%	62,5%	76,9%
Wiek >37 lat, %	61,5%	72,2%	75,0%	84,6%
Mężczyźni, %	92,3%	88,9%	75,0%	76,9%
Średnia liczba wcześniejszych terapii ogólnoustrojowych (zakres)	1,7 (0 to 6)	1,9 (0 to 6)	0,5 (0 to 2)	1,3 (0 to 5)
% z 1+ wcześniejszymi terapiami	69,2%	77,8%	37,5%	61,5%
Średnia liczba objawów MCD (zakres)	6,92 (1 to 10)	7,56 (1 to 19)	6,75 (2 to 11)	7,69 (2 to 19)
Drenaż płynu opłucnowego podczas badania	15,4%	11,1%	0%	0%
Podtyp naczyniowo-szklisty, %	30,8%	22,2%	50,0%	30,8%
Podtyp plazmatyczny, %	7,7%	16,7%	25,0%	30,8%
Podtyp mieszany, %	61,5%	61,10%	25,0%	38,4%
Średnia liczba lat od diagnozy (zakres)	2,65 (0,33 to 8,24)	3,44 (0,33 to 16,58)	1,47 (0,11 to 6,89)	3,02 (0,11 to 16,58)
Sterydy przy randomizacji, %	46,2%	44,4%	26,2%	15,4%
Biała rasa, %	53,8%	44,4%	37,7%	38,5%

* potencjalne czynniki ryzyka OS wg: Dispenzieri et al. 2012 [86], Liu et al. 2016 [88], Shin et al. 2011 [87], Zhang et al. 2016 (<https://www.nature.com/articles/srep23831>), Zhang et al. 2018 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5765290/pdf/CAS-109-199.pdf>), Yu et al. 2020 (<https://theoncologist.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1634/theoncologist.2019-0986>)

Przedstawione powyżej informacje mogą sugerować, że pacjenci z grupy placebo, którzy przeszli na stosowanie siltuksymabu cechowali się gorszymi rokowaniami niż pacjenci, którzy zrezygnowali z leczenia siltuksymabem (tylko porównanie grup A i D sugeruje podobne charakterystyki ogólne).

W grupie placebo badania MCD2001 18 z 26 pacjentów rozpoczęło leczenie siltuksymabem. Wśród pozostałych pacjentów:

- 5 zmarło (2 w fazie podwójnie zaślepionej i 3 po zakończeniu badania MCD2001, od 113 do 379 dni po ostatniej wizycie w ramach badania);
- 3 wycofało zgodę na udział w badaniu lub obserwacji po zakończeniu badania.

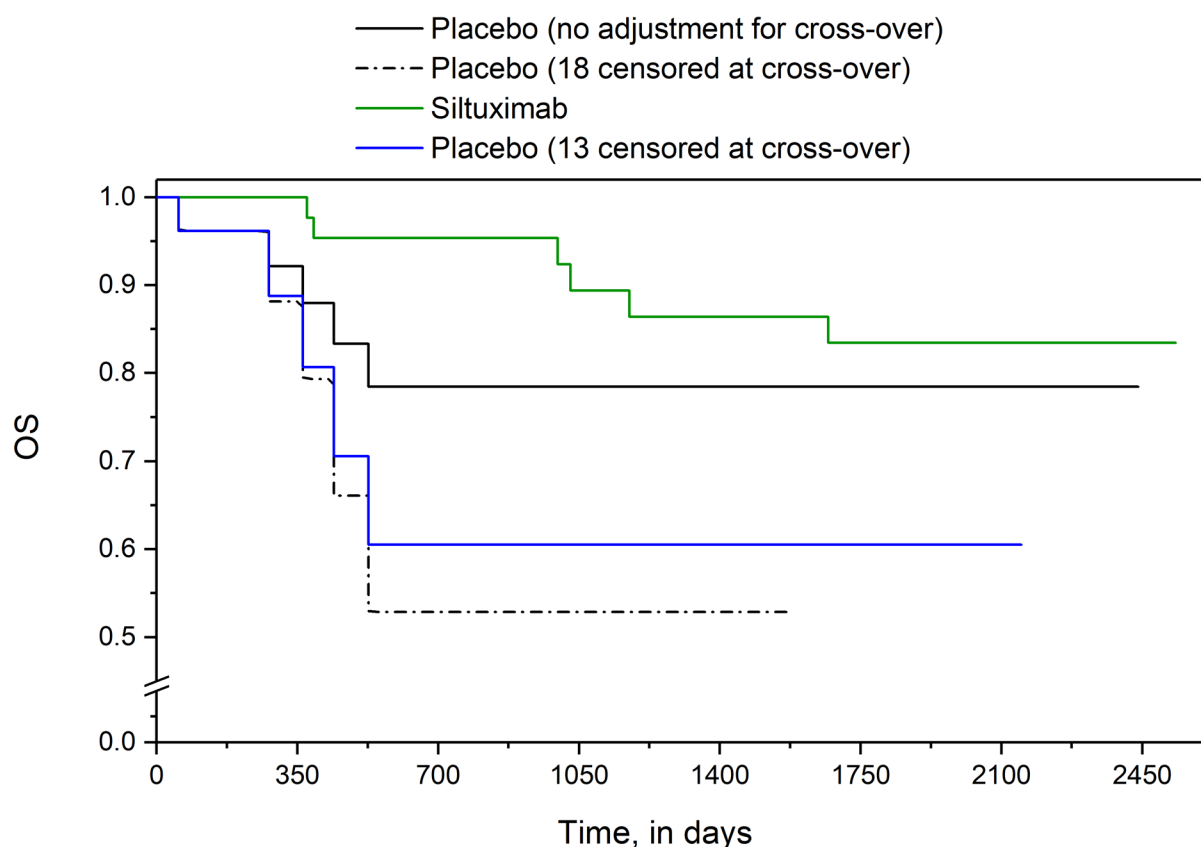
Spośród wszystkich pacjentów z grupy placebo błąd selekcji może dotyczyć do 6 pacjentów (3 zmarło po zakończeniu badania MCD2001 i 3 wycofało zgodę na udział), tj. $\leq 23,1\%$.

Jednak 13 z 18 pacjentów, rozpoczęło leczenie siltuksymabem po niepowodzeniu leczenia w trakcie badania MCD2001. 16 pacjentów z grupy kontrolnej spełniło kryteria niepowodzenia leczenia w trakcie badania MCD2001. Wśród tych pacjentów:

- 13 pacjentów rozpoczęło leczenie siltuksymabem;
- 2 pacjentów zmarło krótko po niepowodzeniu leczenia;
- 1 pacjent wycofał zgodę na udział w badaniu po około 1 miesiącu od randomizacji.

Tym samym, w przypadku efektu *cross-over* w trakcie fazy głównej badania MCD2001, błąd selekcji można przypisać maksymalnie 1 pacjentowi ($\leq 3,8\%$). Jest to dość niskie ryzyko, mając na uwadze charakter choroby, której dotyczy niniejszy problem decyzyjny (ultrazadka choroba) i problem ze znalezieniem uczestników badania z chorobą ultrazadką. Tym samym uznano, że ze względu na charakter choroby, niską liczbę uczestników badania dla wnioskowanej technologii i niską liczbę zdarzeń, w opracowaniu uwzględniono korektę efektu *cross-over* z wykorzystaniem metody opartej na cenzurze. Uznano, że najniższym błędem selekcji i zarazem najwyższą wiarygodnością może cechować się wariant uwzględniający korektę efektu *cross-over* wśród 13 pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie siltuksymabem w trakcie podstawowej fazy badania MCD2001.

Wpływ korekty efektu *cross-over* na krzywe Kaplan-Meier przeżycia całkowitego zaprezentowano poniżej.



Rysunek 7. Krzywe Kaplan-Meier dla OS z korektą efektu *cross-over*.

Korekta efektu *cross-over* miała duży wpływ na estymatory Kaplan-Meier przeżycia całkowitego, zmniejszając je po około 525 dniu o 20% (13 obserwacji ocenzurowanych) lub o prawie 30% (18 obserwacji ocenzurowanych).

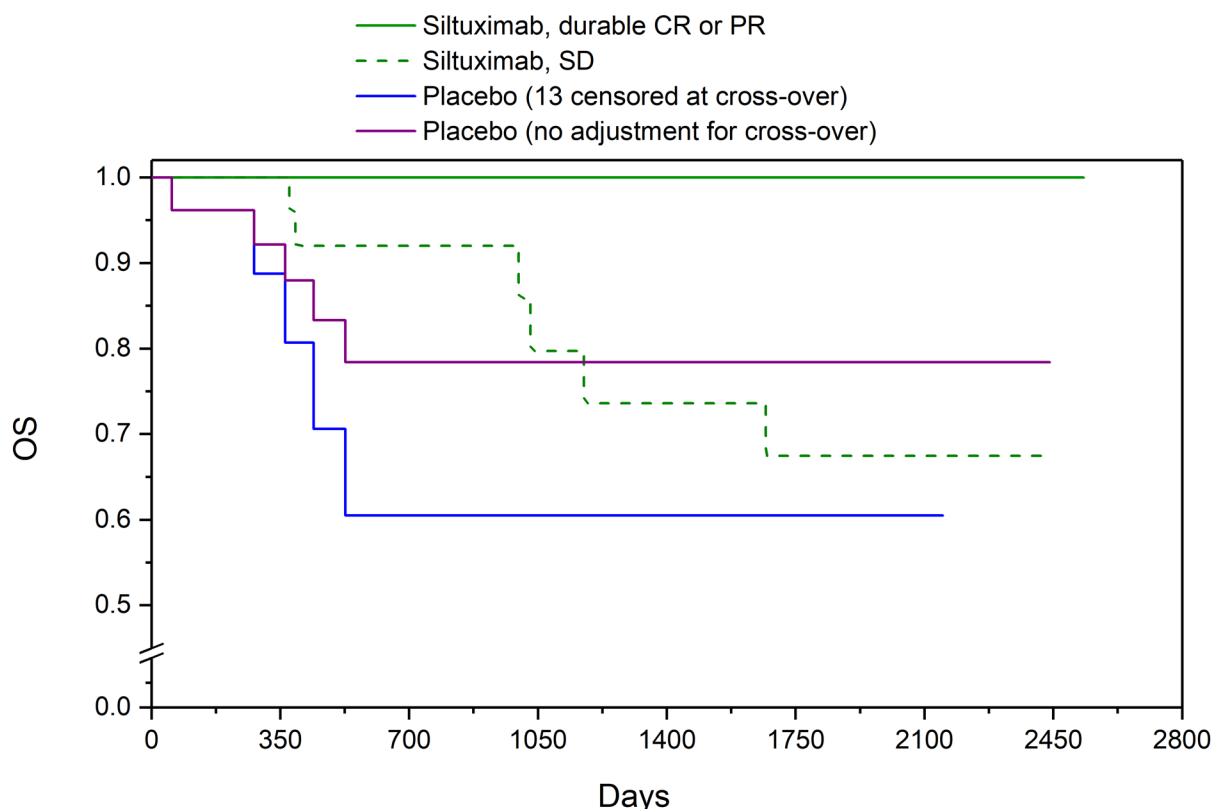
Wysoki wpływ korekty efektu *cross-over* na przeżycie całkowite pacjentów z badania MCD2001 oraz ocenę dodatkowej korzyści klinicznej wnioskowanej technologii uświadamiają również wyniki analizy Cox'a (tabela poniżej).

Tabela 8. Iloraz hazardów (HR) dla przeżycia całkowitego (OS).

	HR dla OS
Brak korekty efektu <i>cross-over</i>	0,58 (95% CI: 0,18 do 1,90)
18 obserwacji ocenzurowanych	0,13 (95% CI: 0,03 do 0,50)
13 obserwacji ocenzurowanych	0,25 (95% CI: 0,08 do 0,83)

Jak wspomniano wcześniej długotrwałe odpowiedzi na leczenie zaobserwowano wyłącznie w grupie badanej. Warto wspomnieć, że pacjenci z grupy siltuksymabu nieuzyskujący trwałej odpowiedzi mieli niższe estymatory Kaplan-Meier dla OS niż pacjenci z grupy placebo w przypadku braku korekty (rysunek 8). Niemniej jednak zdarzenie to jest mało prawdopodobne, gdyż nie ma dowodów, że siltuksymab

może zmniejszać całkowite przeżycie u pacjentów nieosiągających trwałej odpowiedzi i to długo po zakończeniu jego stosowania (wszystkie zgony w grupie badanej zaobserwowano średnio po około 2 latach od zakończenia leczenia siltuksymabem). Tą obserwację może jedynie wyjaśnić wyższy OS w grupie placebo wynikający ze stosowania siltuksymabu u większości pacjentów z grupy kontrolnej badania MCD2001.



Rysunek 8. Krzywe Kaplan-Meier dla OS w zależności od odpowiedzi na leczenie i korekty efektu *cross-over*.

W trakcie etapu 1 modelowania (tj. do ostatniej obserwacji pacjentów z badania MCD2001) do modelu zaimplementowano 3 warianty oceny przeżycia całkowitego w grupie placebo:

- brak korekty efektu *cross-over*;
- wszyscy pacjenci (18) ocenzurowani w momencie rozpoczęcia leczenia siltuksymabem;
- 13 pacjentów ocenzurowanych w momencie rozpoczęcia leczenia siltuksymabem (po TF, podczas badania MCD2001).

W celu zmniejszenia potencjalnego wpływu błędu selekcji na wyniki analizy (głównego ograniczenia zaproponowanej metody korekty efektu *cross-over*) i uchwycenia spodziewanej korzyści klinicznej ze stosowania siltuksymabu, w analizie podstawowej uwzględniono ostatni wariant oceny OS.

W takcie etapu 2 modelowania wykorzystano parametryczne modele przeżycia opracowane na podstawie danych pacjentów z badania dla wnioskowanej technologii lub pacjentów włączonych do badania Talat 2012 [63] (szczegóły w rozdziale 3.5.4.).

Dostępne dane z badań klinicznych siltuksymabu oraz dane z badania Talat 2012 [63] obejmowały zgonu z różnych przyczyn. Jednakże z powodu ograniczonej długości obserwacji w tych badaniach, wpływ starzenia się pacjentów na prawdopodobieństwo zgonu z przyczyn innych niż MCD prawdopodobnie nie został wychwycony. Z tego powodu w modelowaniu uwzględniono prawdopodobieństwo zgonu wśród osób z populacji ogólnej (tylko podczas etapu 2 modelowania, tj. po zakończeniu ostatniej obserwacji pacjenta włączonego do badania MCD2001).

W trakcie etapu 2 modelowania założono, że ryzyko zgonu wśród pacjentów z trwałą odpowiedzią jest takie samo jak ryzyko zgonu wśród pacjentów nieuzyskujących trwałej odpowiedzi na leczenie siltuksymabem. Brakuje danych ilościowych, które można wykorzystać do oceny redukcji ryzyka zgonu wśród pacjentów z trwałą odpowiedzią na leczenie (w badaniu MCD2001 nie odnotowano zgonów wśród tych pacjentów).

2.4.4. PROFIL BEZPIECZEŃSTWA PORÓWNYWANYCH OPCJI LECZENIA

W opracowaniu uwzględniono również różnice w bezpieczeństwie stosowania wnioskowanej technologii i „placebo” – uwzględniono poszczególne działania niepożądane stopnia 3 lub wyższego, które występowały z częstością wyższą niż 5% w grupie placebo lub grupie siltuksymabu, lub których częstość występowania w porównywanych grupach istotnie się różniła pomiędzy grupami [41].

Przedstawione kryteria spełniły następujące zdarzenia niepożądane:

- zmęczenie, anemia, nocne poty w trakcie badania MCD2001 [59], [75]
- nudności, neutropenia, nadciśnienie, zmęczenie w trakcie badania MCD2002 [60].

Z grona ww. zdarzeń niepożądanych wykluczono nocne poty, gdyż jest to typowy symptom MCD, nie generujący indywidualnie dodatkowego kosztu i nie wpływający bezpośrednio na jakość życia (potencjalny wpływ na jakość życia tego symptomu został uwzględniony w ramach oceny zależnych od stanów klinicznych wagach użyteczności; por. rozdział 3.5.8.).

3. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY EKONOMICZNEJ

3.1. STRATEGIA ANALITYCZNA

Strategia analityczna niniejszego opracowania uwzględnia wykonanie analizy ekonomicznej w oparciu o przeprowadzony *de novo* przegląd systematyczny medycznych baz danych w celu określenia efektywności analizowanej technologii lekowej.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego medycznych baz danych przygotowanego przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. komandytowa [41].

W ramach analizy efektywności klinicznej, po przeprowadzeniu przeglądu systematycznego medycznych baz danych, zakwalifikowano do analizy wybrane doniesienia naukowe, biorąc pod uwagę ich tematykę i wiarygodność, po czym zestawiono wyniki skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa dla poszczególnych procedur medycznych [41].

Ocena wiarygodności danych klinicznych została przeprowadzona zgodnie z zasadami Medycyny Opartej na Dowodach Naukowych (ang. *Evidence-Based Medicine*) [4].

W opracowaniu zaadaptowano model Wnioskodawcy przygotowany na potrzeby ubiegania się o refundację (model globalny). Model został dostosowany do warunków polskich poprzez przystosowanie raportowania wyników do wymogów obowiązujących w Polsce oraz uwzględnienie danych kosztowych i założeń modelowania odzwierciedlających warunki polskie (np. wysokość stóp dyskontowych, koszty jednostkowe leków, zależne od wieku i płci prawdopodobieństwo zgonu osób z populacji generalnej, zależne od wieku wagi użyteczności osób z populacji generalnej).

Wykorzystano ogólnie akceptowalne metody biostatystyczne i epidemiologiczne [1]-[29], [34], [35].

Przeprowadzona analiza ekonomiczna zgodna jest z Wytycznymi AOTMiT dla przeprowadzenia ocen technologii lekowych [1] oraz spełnia minimalne wymagania Ministra Zdrowia przedstawione w Rozporządzeniu [3].

3.2. PERSPEKTYWA EKONOMICZNA

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [3] niniejszą analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy:

- płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, NFZ) oraz

- płatnika za świadczenia medyczne (perspektywy rozszerzonej/wspólnej; perspektywy płatnika publicznego oraz świadczeniobiorcy).

Na podstawie dostępnych danych uznano, że wyniki z obydwu perspektyw ekonomicznych są tożsame (założenie zweryfikowane w ramach analizy wrażliwości). Skutkiem czego w analizie podstawowej uwzględniono wyniki z perspektywy płatnika publicznego.

W opracowaniu pominięto perspektywę społeczną, gdyż ewentualne kategorie kosztów pośrednich, mogących mieć znaczenie przy ocenie zasadności ekonomicznej stosowania wnioskowanej technologii w miejsce komparatorów nie zostały zmierzone w warunkach polskich (brak badań oceniających m.in. koszty pośrednie MCD w Polsce).

3.3. HORYZONT CZASOWY

Siltuksymab stosowany jest długotrwale, do zgonu, niepowodzenia leczenia lub nieakceptowalnych zdarzeń niepożądanych [40].

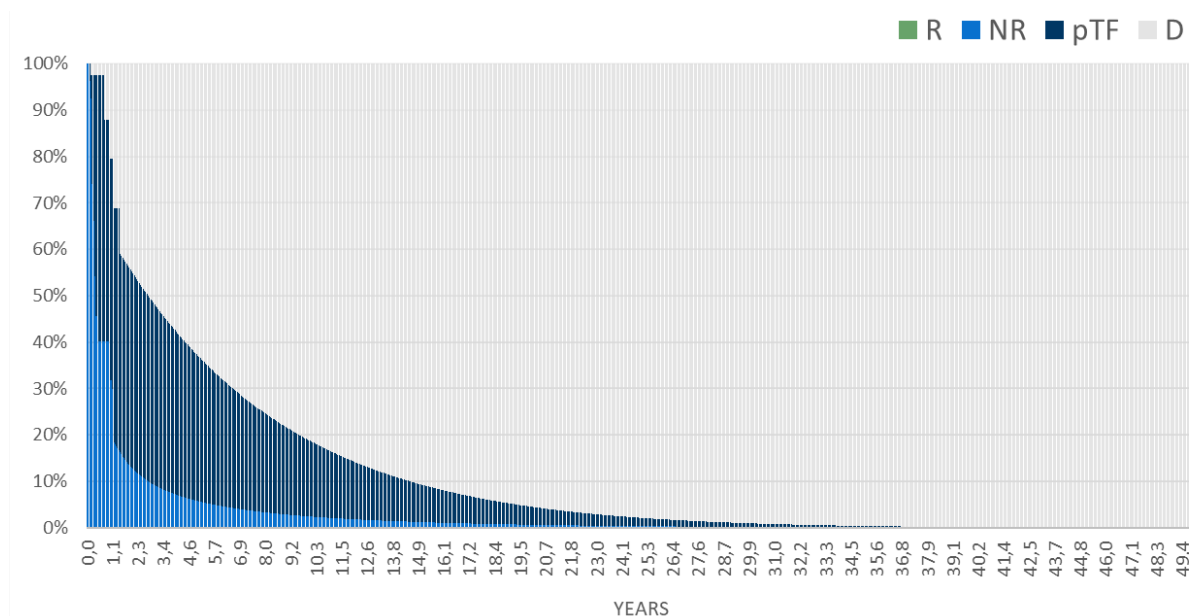
Dostępne dowody naukowe wskazują, że stosowanie wnioskowanej technologii z wysokim prawdopodobieństwem będzie związane z przedłużeniem życia chorych z analizowanej populacji (por. rozdział 2.4.).

Tym samym adekwatny horyzont czasowy dla rozważanego problemu decyzyjnego obejmuje okres do zgonu.

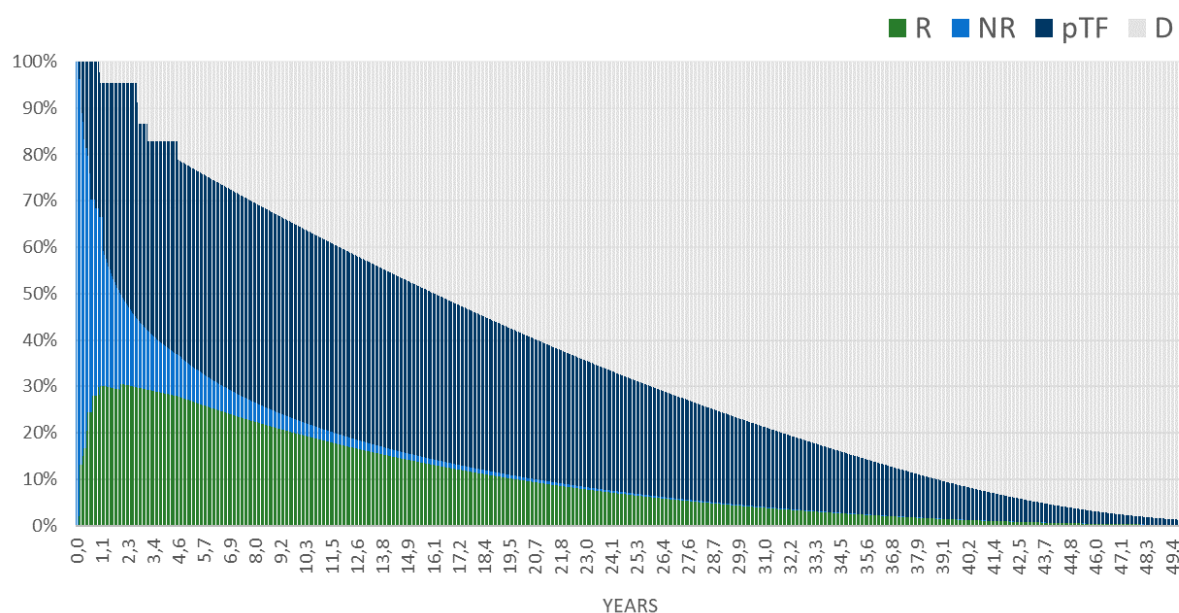
W celu pełnego uchwycenia wszystkich korzyści klinicznych siltuksymabu, w analizie podstawowej uwzględniono horyzont dożywotni. Długość horyzontu czasowego analizy podstawowej określono na podstawie pozostałej oczekiwanej długości życia osób z populacji ogólnej, będących w wieku pacjentów włączonych do MCD2001 oraz prognoz przeżycia całkowitego w obrębie modelu wskazujących na moment, w którym <1% wejściowej kohorty pacjentów pozostaje przy życiu.

Średnia oczekiwana długość życia osób z populacji ogólnej w średnim wieku pacjentów włączonych do badania MCD2001 (około 45 lat) wynosiła 33 lata [62].

Prognozy modelu w ramach analizy podstawowej świadczą, że około 23,1% pacjentów w grupie siltuksymabu i 1% pacjentów w grupie placebo żyje po 30 latach od rozpoczęcia leczenia. Punkt, w którym <1% wejściowej kohorty pacjentów pozostaje przy życiu określono na około 48 lat w analizie podstawowej (porównaj wykresy poniżej).



Rysunek 9. Odsetek pacjentów w każdym stanie klinicznym w horyzoncie czasowym analizy. Grupa placebo.



Rysunek 10. Odsetek pacjentów w każdym stanie klinicznym w horyzoncie czasowym analizy. Grupa siltuksymabu.

Grupa pacjentów poniżej 31 roku życia włączona do badania MCD2001 może być odpowiedzialna za przeżycie dłuższe niż 30 lat[§]. 16 z 79 pacjentów (20,3%) włączonych do badania MCD2001 było w wieku

[§] Jeżeli wszyscy pacjenci włączeni do badania MCD2001 byłoby w wieku równym średniemu wiekowi pacjentów faktycznie włączonych do badania (około 45 lat) liczba zgonów wśród uczestników badania prawdopodobnie byłaby wyższa; estymatory Kaplan-Meier w momencie zakończenia badania byłyby niższe, co pozwalałoby osiągnąć niższą oczekiwaną dalszą długość życia pacjentów. W takiej sytuacji horyzont 30-letni byłoby w zupełności wystarczający do uzyskania przeżycia na poziomie <1%.

31 lat lub młodszych (por. rozdział 2.3.). Wśród osób z populacji ogólnej Polski w tym wieku oczekiwana pozostała długość życia wynosi około 50 lat [62].

Na tej podstawie w analizie podstawowej uwzględniono horyzont czasowy 50 lat.

Model ma możliwość ustalenia horyzontu czasowego między 1 cyklem (21 / 365,25 roku, tj. 0,575 roku) a 57,49 lat. W analizie wrażliwości testowano długość horyzontu czasowego w okresie od około 6 lat (okres obserwacji badań dla siltuksymabu) do maksymalnego horyzontu technicznego modelu (57,49 lat).

3.4. TECHNIKA ANALITYCZNA I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY EKONOMICZNEJ

W ramach niniejszego opracowania uwzględniono różnice w efektach zdrowotnych stosowania wnioskowanej technologii i komparatorów (por. rozdział 2.4.).

Rozpatrywane w ramach niniejszego opracowania stany kliniczne związane z obecnością objawów MCD i wyników leczenia mają wpływ na jakość życia oraz na jego długość.

Na tej podstawie w ramach niniejszego opracowania przeprowadzono zestawienie kosztów i wyników zdrowotnych pod postacią lat życia skorygowanych o jakość (QALY). Przeprowadzono analizę inkrementalną, polegającą na ocenie wysokości inkrementalnego współczynnika kosztów-efektywności. Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań [3], jako podstawowe punkty końcowe niniejszej analizy, uwzględniono inkrementalne współczynniki kosztów-efektywności określone dla wyników zdrowotnych pod postacią QALY.

Próg opłacalności ustalono na poziomie 155 514 PLN za dodatkowy QALY (trzykrotność produktu krajowego brutto *per capita* w latach 2016 – 2018) [30], [36].

W ramach niniejszej analizy ekonomicznej przeprowadzono estymację bezwzględnych współczynników kosztów-żyteczności. Niemniej jednak na etapie Analizy klinicznej [41] zidentyfikowano randomizowane badanie kliniczne, wskazujące na przewagę wnioskowanej technologii nad samym BSC. Tocilizumab, jako hipotetyczny komparator dla którego nie zidentyfikowano danych klinicznych wystarczających do przeprowadzenia porównania ekonomicznego (por. rozdział 2.2.; interwencja możliwa do uwzględnienia z poziomu modelu w przypadku identyfikacji odpowiednich danych klinicznych dla porównania tocilizumab vs placebo lub vs siltuksymab), nie jest refundowany w Polsce w analizowanym wskazaniu, nie stanowi więc opcjonalnej technologii refundowanej w myśl Ustawy o refundacji [30].

Na tej podstawie uznano, że nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji [30] (nie przedstawiono oszacowania, o których mowa w § 5 ust 3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie powinny spełniać analizy zawarte we wniosku o objęcie refundacją [3]).

W ramach analizy wrażliwości przedstawiono wszystkie ww. punkty końcowe analizy (wszystkie ww. punkty końcowe zostały przedstawione w modelu dołączonym do niniejszego opracowania, w arkuszach „DSA”, „Tornado” i „PSA”).

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (1000 symulacji) przedstawiono z uwzględnieniem:

- estymacji punktowej punktu końcowego analizy (średnia i mediana) i estymacji przedziałowej (95% obustronny przedział ufności i przedział kwartyłowy, ang. *Interquartile Range*, IQR),
- prawdopodobieństwa zdarzenia, że wnioskowana technologia jest opłacalna względem samego BSC.

Przy estymacji przedziałowej zastosowano podejście nieparametryczne, polegające na ocenie percentyli zbioru wyników symulacji. Uznano, że podejście parametryczne, uwzględniające kalkulacje przedziału ufności dla ICER metodą Fieller'a [52]-[54], jest nieadekwatne dla rozważanego problemu decyzyjnego (estymacje parametryczne wraz z oceną istotności różnicy między interwencjami przedstawiono wyłącznie w arkuszu „PSA” modelu).

3.5. MODELOWANIE I OCENA WYNIKÓW ZDROWOTNYCH

Przeprowadzono modelowanie kosztów, użyteczności i częstotliwości zdarzeń związanych z naturalnym przebiegiem choroby (stabilna choroba, długotrwała odpowiedź na leczenie, niepowodzenie leczenia i zgon) w horyzoncie 50 lat.

3.5.1. STRUKTURA I OPIS MODELU

Systematyczny przegląd badań ekonomicznych dla siltuksymabu (por. rozdział 12.2.) pozwolił zidentyfikować tylko jedną analizę ekonomiczną – model Markowa, który został przedłożony kanadyjskiej Agencji HTA (Kanadyjskiej Agencji ds. Narkotyków i Technologii Zdrowia lub CADTH) w 2014 r. [81]. Poprzedni model uwzględniał trwałą odpowiedź ze strony guza i objawów (CR lub PR), TF i zgon. Struktura została w dużej mierze zaakceptowana przez CADTH, ale model wprowadzał retrospektywną alokację pacjentów z odpowiedzią (tj. pacjenci z odpowiedzią byli identyfikowani od

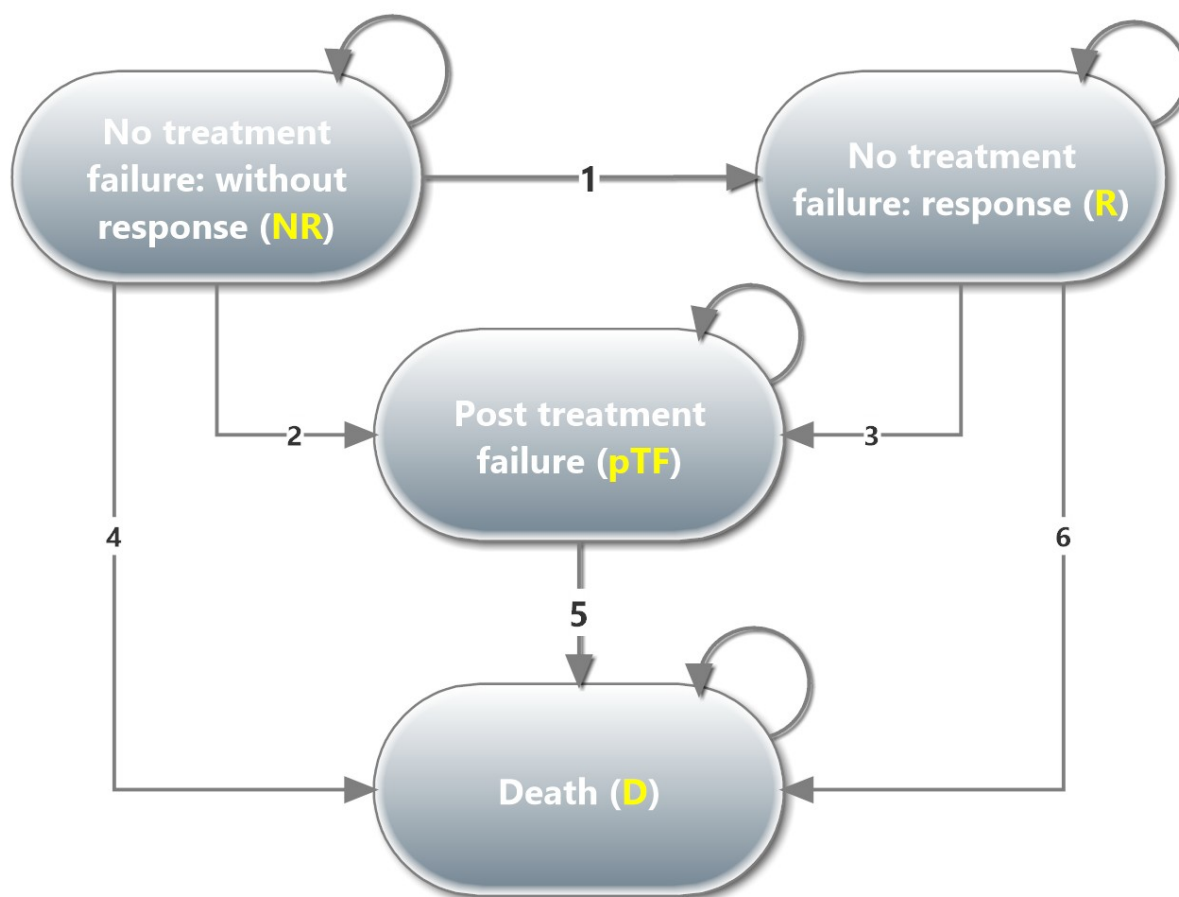
początku horyzontu czasowego – musieli dożyć do momentu uzyskania odpowiedzi na leczenie) w celu poradzenia sobie z problemem konkurencyjnych zdarzeń.

Niniejszy model został stworzony *de novo* na potrzeby Centrali EUSA i został uzupełniony danymi z badań klinicznych siltuksymabu, które były niedostępne w 2014 roku. Zarówno badanie MCD2002 [60], jak i dalsza analiza pacjentów objętych badaniem MCD2001 została zakończona w 2017 roku [61].

Stworzono 4-stanowy model Markowa w celu oceny opłacalności leczenia siltuksymabem. Pacjenci zaczynali w stanie „NR” (żyjący pacjenci bez odpowiedzi i niepowodzenia leczenia, którzy osiągnęli stabilną chorobę jako najlepszy wynik leczenia); w następnych cyklach pacjenci mogli przejść do: stanu „R” (pacjenci z całkowitą lub częściową trwałą odpowiedzią na leczenie ze strony guza i objawów), stanu „pTF” (pacjenci po niepowodzeniu leczenia; stan obejmuje podstany tunelowe do 18. cyklu od wystąpienia TF), stanu „D” (pacjenci zmarli z jakiegokolwiek przyczyny) lub pozostać w stanie „NR”. Ze stanu „R” pacjenci mogli przejść do stanu „pTF” (w przypadku niepowodzenia leczenia i utraty odpowiedzi) lub stanu „D” (w przypadku śmierci). Ze stanu „pTF” pacjenci mogli przejść tylko do stanu „D”.

Przeprowadzono modelowanie, którego wyniki zbliżone były do wyników standardowego modelowania opartego na funkcjach przeżycia. Przy czym struktura modelu (4-stanowy model Markowa) oraz podział horyzontu czasowego na etap 1 (do ostatniego zdarzenia w trakcie badań klinicznych) i etap 2 (okres ekstrapolacji danych z badań) została podyktowana przede wszystkim obecnością zdarzeń konkurencyjnych (np. ze stanu „NR”: odpowiedź vs niepowodzenie leczenia vs zgon przed tymi zdarzeniami), definicją TF nieuwzględniającą zgonu przed wystąpieniem TF oraz możliwością realizacji wielu scenariuszy ekstrapolacji danych OS, które ze względu na niską dojrzałość danych z badań klinicznych wymagają testowania w celu walidacji wyników uzyskanych na podstawie danych z badań klinicznych.

Strukturę modelu przedstawiono poniżej.



Rysunek 11. Schemat modelu.

W modelu uwzględniono cykl o długości 21 dni zgodnie z zalecaną częstotliwością podawania siltuksymabu (zalecane podawanie co 3 tygodnie).

Obliczenia przeprowadzono przy założeniu występowania zdarzeń na początku każdego cyklu. Ze względu na krótką długość cykli nie zastosowano korekty połowy cyklu.

W modelowaniu uwzględniono stan „pTF” skupiający wszystkich pacjentów żyjących po zakończeniu leczenia z wykorzystaniem porównywanych opcji terapeutycznych, niezależnie od stosowanego leczenia kolejnych linii i odpowiedzi na to leczenie. Brakuje wiarygodnych informacji umożliwiających precyzyjne śledzenie losów pacjentów po zakończeniu leczenia z wykorzystaniem porównywanych opcji terapeutycznych.

Przy projektowaniu niniejszego modelu wzięto pod uwagę model sekwencyjny (tj. z efektami każdej kolejnej linii leczenia ocenianymi osobno). Niemniej jednak stwierdzono, że nie jest to właściwy model analityczny, ponieważ nie ma szczegółowych danych na temat skuteczności klinicznej stosowania innych opcji leczenia niż siltuksymab.

Tabela 9. Podstawowe informacje na temat modelu.

Typ modelu		4-stanowy model Markowa
Oprogramowanie		Microsoft® Excel z VBA
Kraj		Polska
Perspektywa ekonomiczna		Płatnik publiczny = płatnik publiczny i pacjenci
Populacja pacjentów		HIV negatywne, HHV-8 negatywne MCD (jak w badaniu MCD2001)
Porównywane opcje terapeutyczne (stany "R", "NR")		Siltuksymab + BSC Placebo + BSC Do uzupełnienia w modelu: Tocilizumab + BSC (brak danych klinicznych)
Horyzont czasowy		Dożywni, 50 lat
Długość cyklu		21 dni, brak korekty połowy cyklu
Podstawowe kategorie kosztu		Zakupu leków (siltuksymab, leki BSC, leki kolejnych linii) Podawania i monitorowania leczenia, leczenia zdarzeń niepożądanych Zależne od stanu: standardowa opieka (konsultacje, testy diagnostyczne i procedury diagnostyczne)
Stany:	'R'	Pacjenci z trwałą odpowiedzią (CR lub PR)
	'NR'	Pacjenci bez odpowiedzi, od początku leczenia do modelowanych zdarzeń (odpowieź, TF, zgon) ze stabilną chorobą jako najlepszy wynik leczenia
	'pTF'	Pacjenci po niepowodzeniu leczenia
	'D'	Pacjenci zmarli ze wszystkich przyczyn
Źródła danych:	Prawdopodobieństwa przejść	Badania MCD2001, MCD2002, Talat 2012 [63], Dong 2018 [77], prawdopodobieństwo zgonu osoby z populacji generalnej [62]
	Wagi użyteczności	Dane z badania MCD2001 (SF-36) skonwertowane do SF-6D lub mapowane do indeksów EQ-5D
	Inne	Opublikowane informatory i opinie ekspertów
Źródła danych na temat przejść między stanami		
Przejście nr 1 ("NR" do "R")		Analiza czasu do uzyskania trwałej odpowiedzi na leczenie z badania MCD2001 – tylko etap 1.
Przejście nr 2 ("NR" do "pTF")		Obserwowane dane TTF do ostatniego zdarzenia w badaniu MCD2001 (etap 1) oraz ekstrapolacja czasu do niepowodzenia leczenia (TTF) z badania MCD2001 (analiza podstawowa) lub MCD2001 i MCD2002 (analiza rozszerzona): parametryczne funkcje TTF osobno dla pacjentów ze stanów „NR” i „R” oraz osobno dla pacjentów z grup siltuksymabu i placebo (dotyczy TTF ze stanu „NR”).
Przejście nr 3 ("R" do "pTF")		
Przejście nr 4 ("NR" do "D")		Obserwowane dane OS do ostatniego zdarzenia w badaniu MCD2001 (etap 1) oraz ekstrapolacja czasu do zgonu (OS) wśród uczestników badania MCD2001 i/lub badania Talat 2012 [63] (etap 2):
Przejście nr 5 ("pTF" do "D")		
Przejście nr 6 ("R" do "D")		1) analiza podstawowa: ekstrapolacja OS obserwowanego w badaniu MCD2001 (osobne parametryczne funkcje przeżycia dla grupy siltuksymabu i grupy placebo) lub 2) analiza wrażliwości: OS z badania Talat 2012 [63] przypisane grupie placebo, skorygowane o HR z modelu Cox'a w grupie siltuksymabu

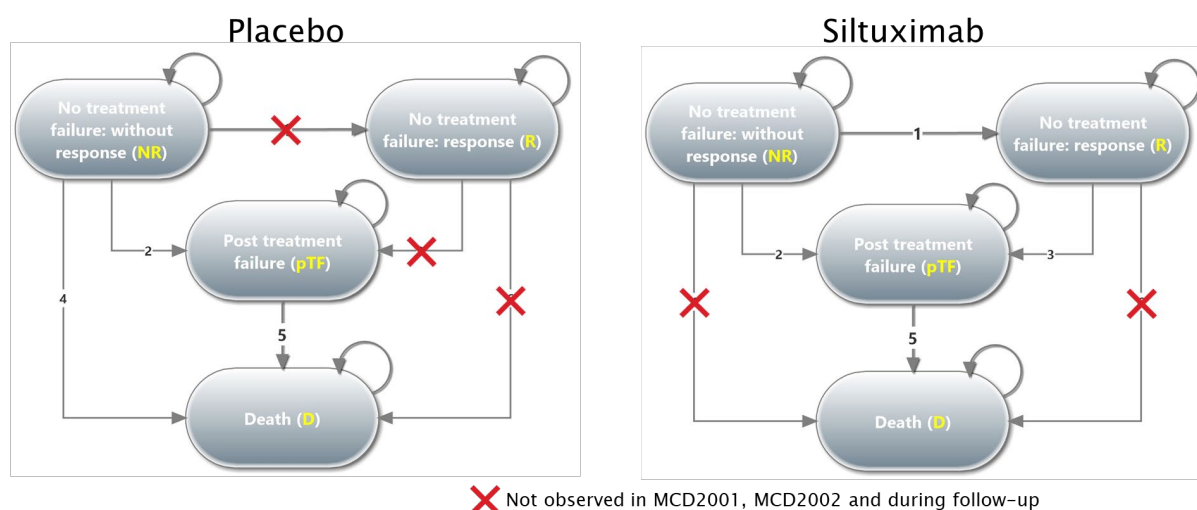
Ze względu na występowanie konkurencyjnych zdarzeń nieuwzględnionych osobno w definicjach punktów końcowych badań klinicznych (np. TF, zgon i odpowiedź na leczenie ze stanu "NR") i wielostanową strukturę danych z badań klinicznych, nie jest możliwe wykorzystanie bezpośrednio estymatorów Kaplan-Meier dla TTF czy OS z badań klinicznych. W przypadku bezpośredniej implementacji estymatorów Kaplan-Meier (cenzura w momencie innych zdarzeń) do modelu przy występowaniu konkurencyjnych zdarzeń i wielostanowej struktury, wyniki modelu nie odzwierciedlałyby danych z badań klinicznych. Co więcej uwzględnienie danych z badań klinicznych w ramach

zwyczajowego postępowania wymagałoby utworzenia dodatkowych „retrospektywnych” stanów klinicznych nieobserwowanych w praktyce (np. brak zgonów wśród pacjentów z odpowiedzią na leczenie w badaniu MCD2001 – ci pacjenci musieliby być zidentyfikowani wcześniej, przed potwierdzeniem odpowiedzi na leczenie lub konieczne byłoby przyjęcie uzyskania odpowiedzi wśród tych pacjentów od początku leczenia, co nie odzwierciedlałoby danych z badań klinicznych i praktyki klinicznej).

Powyższe problemy techniczne mogą być częściowo rozwiązane poprzez uwzględnienie metod zaprojektowanych do analizy tego typu danych (np. estymatory Aalen-Johansen’a funkcji skumulowanej częstości występowania zdarzeń lub inne techniki).

Jednak te metody (zwykle oparte na regresjach parametrycznych wymagających dużej liczby danych) wiążą się z problemami przy kalkulacji błędów i odzwierciedlenia korelacji między ryzykiem zdarzeń w probabilistycznej analizie wrażliwości (PSA) i mogą uniemożliwić zmianę parametrów modelowania (np. zmianę wskaźnika odpowiedzi w obu ramionach w analizie wrażliwości). Co więcej, wyniki tych metod są wysoce niepewne, jeśli dane zawierają:

- dużą liczbę obserwacji odciętych (cenzurowanych),
- małą liczbę zdarzeń,
- brak obserwacji wszystkich przejść między stanami w badaniu (rysunek poniżej)
- skrajne wskaźniki ryzyka przejść z danego stanu (np. 1 pacjent w danym stanie opuszcza ten stan, co daje współczynnik hazardu równy $1/1=1$ – takie przejścia obserwowano w badaniu MCD2001 dla stanu „pTF”) [65], [66], [72], [73].



Rysunek 12. Obserwowane w badaniach dla siltuksymabu przejścia między stanami uwzględnionymi w analizie.

Ze względu na powyższe aspekty dane pacjentów z badania MCD2001 wykorzystano bezpośrednio w modelu poprzez ocenę skumulowanych hazardów dla każdego przejścia między stanami osobno w

każdym punkcie czasowym dotyczącym momentu wystąpienia zdarzenia lub odcięcia obserwacji (suma ilorazów liczby zdarzeń i liczby pacjentów „at-risk” dla zdarzenia w momencie zdarzenia).

Następnie dla każdego przejścia między stanami oceniono wartość skumulowanego hazardu na początku i na końcu każdego cyklu modelu. Współczynnik hazardu w trakcie danego cyklu określono jako różnicę między skumulowanymi hazardami na końcu i na początku cyklu (ten parametr po konwersji określał prawdopodobieństwo zdarzenia w danym cyklu modelu).

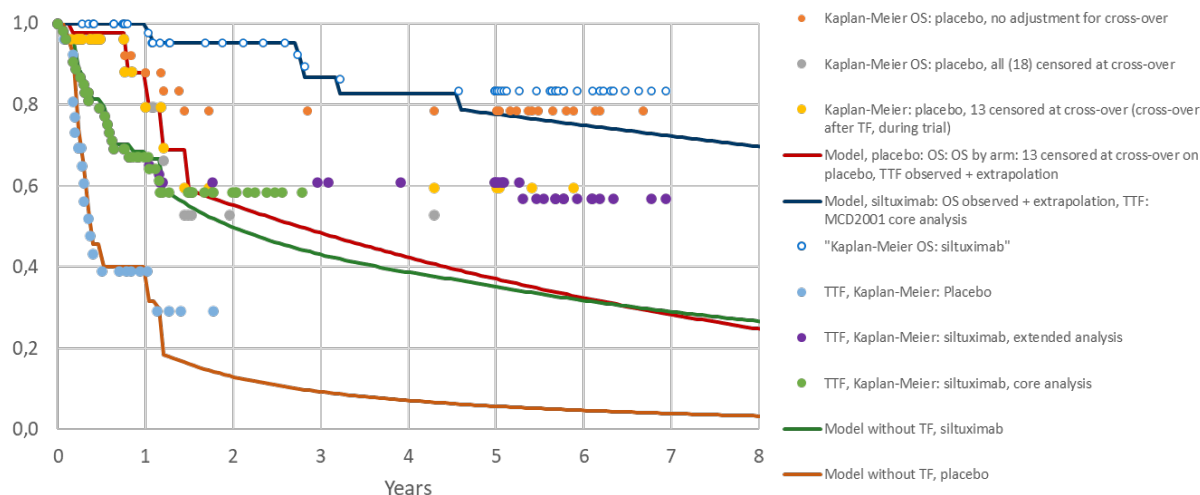
W trakcie etapu 2 modelowania (po zakończeniu ostatniej obserwacji z badania MCD2001) wskaźniki hazardu dla każdego przejścia oceniono na podstawie standardowych parametrycznych modeli przeżycia dopasowanych do danych z badań klinicznych siltuksymabu (analiza podstawowa) lub danych OS z badania Talat 2012 [63]. Modele zostały dopasowane przy użyciu pakietu R flexsurv (wersja 1.1.1).

W modelu prawdopodobieństwa konkurencyjnych przejść między stanami określono na podstawie przekształcenia zaproponowanego przez Ades i wsp. [64].:

$$p_{j,T,m}(D_j) = \frac{\lambda_{j,T,m}}{\sum_{u=1}^3 \lambda_{j,T,u}} \left[1 - \exp\left(-D_j \sum_{u=1}^3 \lambda_{j,T,u}\right) \right], \quad m = 1, 2, 3$$

Gdzie lambda jest współczynnikiem hazardu między czasem t i $t+1$, D jest jednostką czasu między t i $t + 1$ (równą 1 cyklowi w modelu), a p jest prawdopodobieństwem przejścia [64]. Powyższe przekształcenie zapewnia, że suma prawdopodobieństw przejść z danego stanu (łącznie z prawdopodobieństwem pozostania w danym stanie) nie będzie wyższa niż 1. Z drugiej strony przekształcenie to redukuje prawdopodobieństwo skrajnego ryzyka przejścia, dla którego współczynnik hazardu wynosi 1 (tj. wszyscy pacjenci opuszczają dany stan do jednego stanu), gdyż w takiej sytuacji prawdopodobieństwo redukuje się do poziomu $1 - \exp(-1)$, czyli około 63%.

Z tego powodu korekta zdarzeń konkurencyjnych zaproponowana przez Ades i wsp. [64], oraz obecność cykli (zdarzenie na początku vs zdarzenia w dokładnym momencie) powodowała niewielkie odchylenie wyników modelu od estymatorów Kaplan-Meier zaobserwowanych w badaniu klinicznym.



Rysunek 13. Porównanie estymatorów Kaplan-Meier dla TTF i OS z badaniami dla siltuksymabu z wynikami modelu, przy uwzględnieniu ustawień analizy podstawowej (początek ekstrapolacji danych po ostatnim zdarzeniu w badaniach dla siltuksymabu, korekta zjawiska *cross-over* uwzględniająca cenzurę 13 obserwacji, TTF w grupie placebo na podstawie danych z fazy zaślepionej badania MCD2001). Dane TTF z badania MCD2001 nie uwzględniają zgonu przed TF; dane TTF z modelu uwzględniają zgon przed TF.

Modelowane przemieszczanie się pacjentów między stanami odzwierciedla dane z badań klinicznych dla siltuksymabu. Tego przykładem jest np. aspekt związany z odsetkiem odpowiedzi: wśród 18 pacjentów z trwałą odpowiedzią w badaniu MCD2001, jeden pacjent miał TF przed potwierdzeniem odpowiedzi u ostatnich 2 pacjentów. W rezultacie w trakcie etapu 1 modelowania (do końca ostatniej obserwacji w badaniu) maksymalny udział pacjentów w stanie „R” był zawsze niższy niż 34% początkowej kohorty. Gdy skumulowany współczynnik odpowiedzi zostanie zmieniony, wskaźniki hazardu dla przejścia pacjentów do stanu „R” zostaną pomnożone przez odpowiedni współczynnik będący iloczynem docelowego współczynnika odpowiedzi i współczynnika odpowiedzi obserwowanego w badaniu (np. przez współczynnik 40% / 34% dla 40% skumulowanego wskaźnika odpowiedzi). Niemniej jednak współczynniki hazardu dla innych przejść będą miały wpływ na faktyczne prawdopodobieństwo odpowiedzi w modelu zgodnie z powyższym wzorem (konkurencyjne zdarzenia). Oznacza to, że w modelu nie można założyć skumulowanego wskaźnika odpowiedzi na poziomie 100% (zbyt wysokie prawdopodobieństwa przejścia między stanami zostaną skorygowane).

Uwzględniony model nie jest typowym modelem Markowa, ponieważ częściowo pomija cechę procesu Markowa związaną z brakiem nadzorowania przeszłych losów pacjentów poprzez:

- uwzględnienie prawdopodobieństwa przejścia między stanami, które różnią się w zależności od czasu jaki upłynął od wejścia w obecny stan;
- nadzorowanie czasu jaki upłynął od TF przez podstany tunelowe.

3.5.2. TRWAŁA ODPOWIEDŹ NA LECZENIE

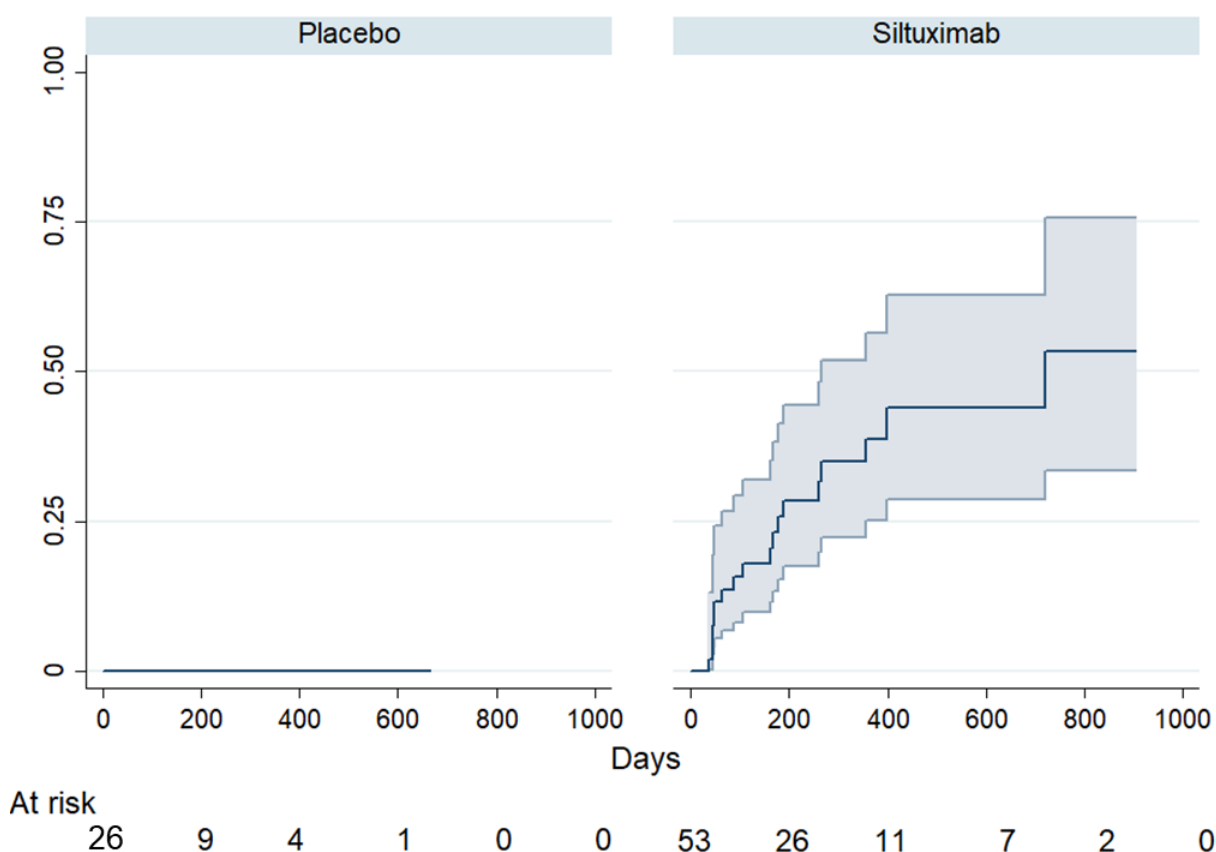
Podstawowy punkt końcowy oceny skuteczności z badania MCD2001, trwała odpowiedź nowotworowa i objawowa została uwzględniona w modelu w celu określenia prawdopodobieństw przejść do stanu „R”. Wykorzystane dane przedstawiono poniżej.

Tabela 10. Skumulowany współczynnik występowania trwałej odpowiedzi.

	Placebo	Siltuksymab
Odpowiedzi	0/26 (0%)	18/53 (34,0%)
95% CI	0% do 13,2%	21,5% do 48,3%
Rozkład w PSA	Beta(0,26)	Beta(18,53-18)

Krzywą Kaplan-Meier dla czasu do wystąpienia odpowiedzi na leczenie przedstawiono poniżej.

Dane dotyczące czasu do uzyskania odpowiedzi były wykorzystane do obliczenia odsetka pacjentów, którzy przechodzą do stanu „R” i odsetka pacjentów, którzy pozostają w stanie „NR”.



Rysunek 14. Czas do wystąpienia trwałej odpowiedzi wśród pacjentów z badania MCD2001.

Wśród pacjentów z odpowiedzią mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi wyniosła 134 dni (IQR: 47,5 do 241,5 dnia, zakres: 36 do 721 dni).

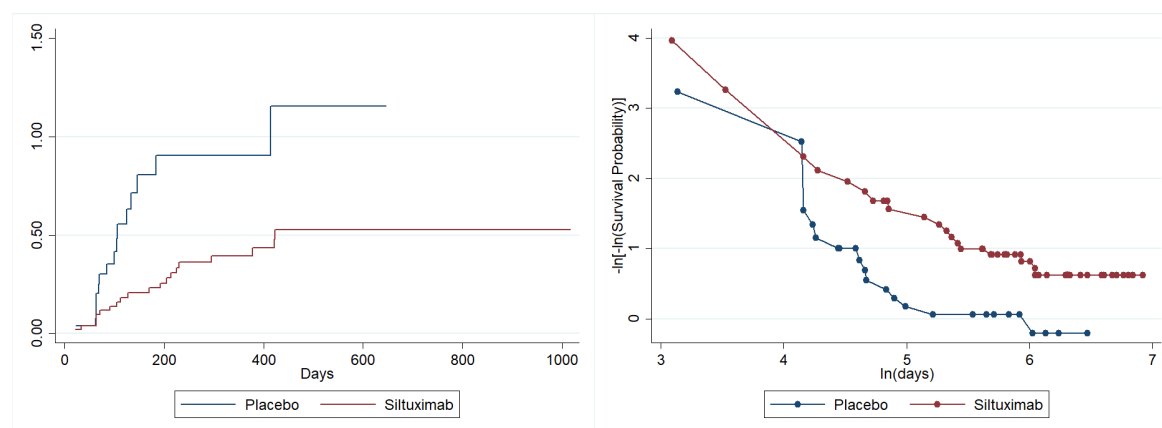
W przypadku testowania prawdopodobieństwa odpowiedzi w grupie placebo na poziomie wyższym niż 0% (analiza wrażliwości) konserwatywnie założono, że czas do odpowiedzi w grupie placebo był taki sam jak dla siltuksymabu w badaniu MCD2001.

3.5.3. CZAS DO NIEPOWODZENIA LECZENIA (TTF)



Oznacza to, że w przypadku analizy TTF w grupie siltuksymabu uwzględniono 20 zdarzeń w wariancie opartym na podstawowej analizie danych z badania MCD2001 (analiza podstawowa) i 21 zdarzeń w wariancie opartym na rozszerzonej analizie danych z badań MCD2001 i MCD2002 (analiza wrażliwości).

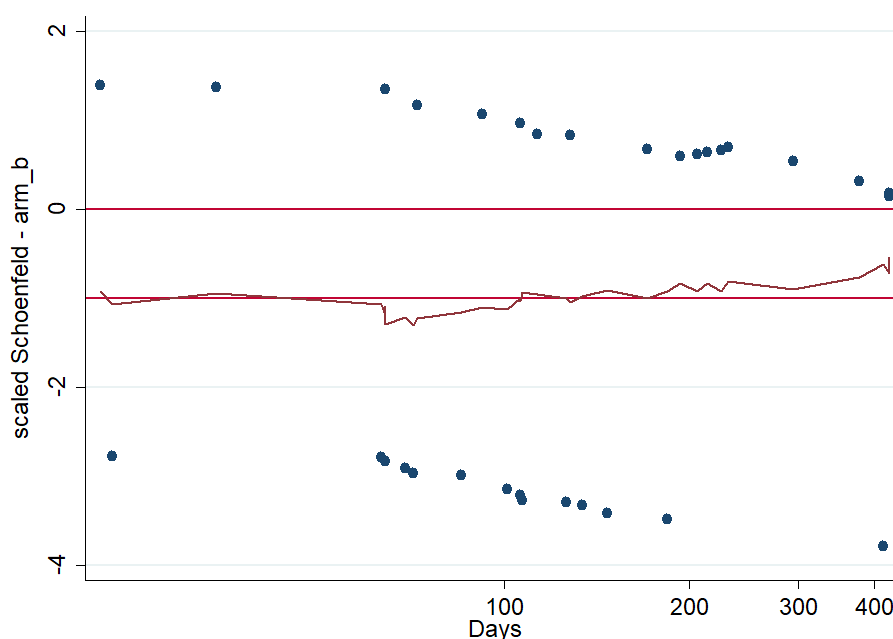
W pierwszej kolejności przetestowano założenie dotyczące proporcjonalności hazardów wystąpienia TF w porównywanych grupach w wariancie opartym na podstawowej analizie badania MCD2001.



Rysunek 15. Wykres skumulowanej funkcji hazardu Nelson – Aalena (lewa strona) oraz wykres log-log (prawa strona) dla TTF.

Na powyższych wykresach wystąpiły odchylenia od równoległych linii, co może wskazywać, że proporcjonalność hazardów wystąpienia TF dla siltuksymabu i placebo nie jest spełniona.

Interakcja parametru określającego grupę badania i czasu obserwacji w modelu Coxa była nieistotna ($p = 0,672$), a model z parametrem zależnym od czasu nie był istotnie lepiej dopasowany do danych ($p = 0,668$). Niemniej jednak na wyniki tych testów mogła mieć wpływ niewielka liczba pacjentów włączonych do badania MCD2001. Wystąpiły pewne odchylenia od równoległej linii dodatkowego efektu siltuksymabu na wykresie reszt Schoenfelda w funkcji czasu (rysunek poniżej). Jednak odchylenie to nie było statystycznie istotne ($p = 0,677$). Niemniej jednak na wynik tego testu również mogła mieć wpływ niewielka liczba pacjentów włączonych do badania.



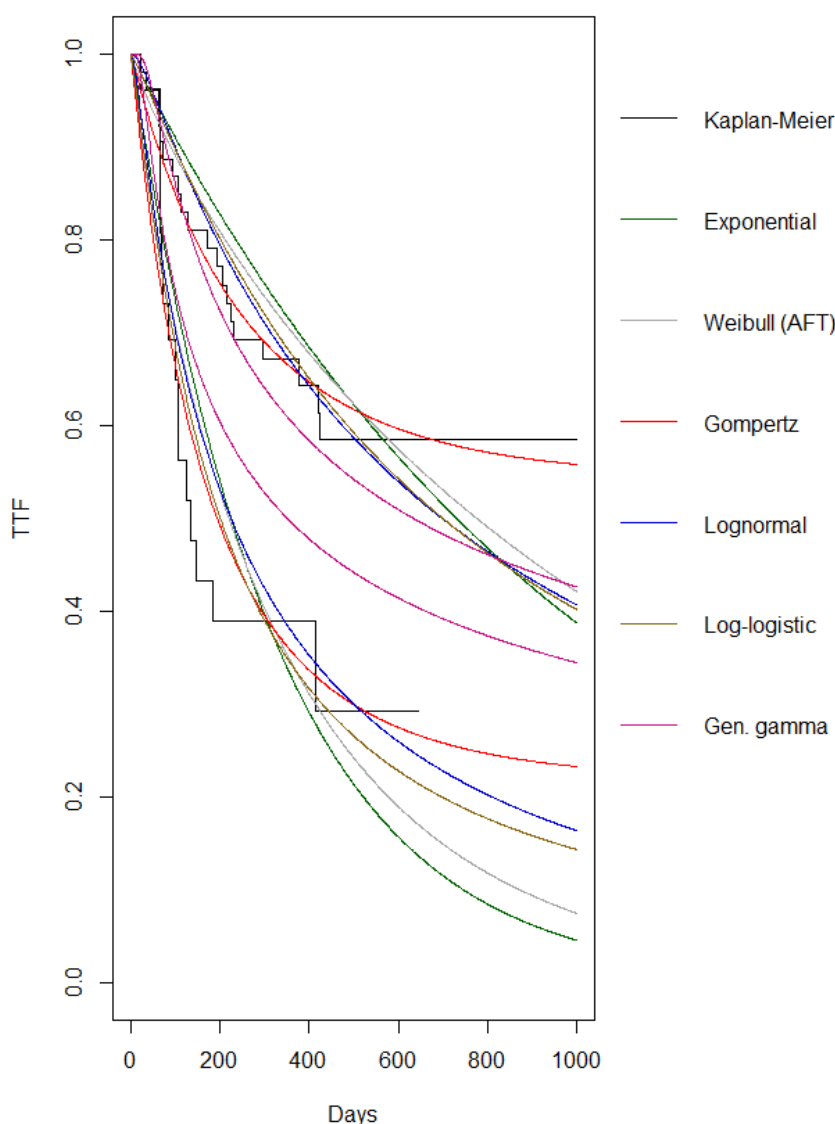
Rysunek 16. Niezerowe nachylenie w uogólnionej regresji liniowej skalowanych reszt Schoenfelda dla TTF w funkcji czasu.

W następnej kolejności sprawdzono dopasowanie prognoz parametrycznych modeli przeżycia, wspólnych dla obydwu grup do danych z podstawowej analizy badania MCD2001.

Dane zaprezentowano poniżej.

Tabela 11. AIC, AICc i BIC dla wspólnych parametrycznych modeli przeżycia dopasowanych do TTF.

	AIC	AICc	BIC
Wykładniczy	539,37	539,53	544,11
Weibull	540,38	540,70	547,49
Gompertz	532,86 (2)	533,18 (2)	539,97 (1)
Log-normal	533,79 (3)	534,11 (3)	540,90 (2)
Log-logistyczny	536,03	536,35	543,14
Uogólniony gamma	531,97 (1)	532,51 (1)	541,44 (3)



Rysunek 17. Porównanie prognoz wspólnych dla obydwu grup parametrycznych modeli przeżycia dla TTF z danymi Kaplan-Meier.

Wspólny model Gompertza najlepiej pasował do estymatorów Kaplan-Meier na podstawie wizualnej inspekcji prognoz modeli. Jednak model ten wskazał, że w obu grupach nie będzie żadnych wydarzeń po około 1500 dniach obserwacji, co jest mało prawdopodobne w praktyce klinicznej.

Niska liczba pacjentów w grupie i wysoki wskaźnik występowania TF w grupie placebo (co może wskazywać na szybkie osiągnięcie TTF bliskie 0 w grupie placebo) sugerują, że modele przeżycia wspólne dla obydwu grup mogą sztucznie zwiększać TTF dla placebo (jak w uogólnionym modelu gamma) lub sztucznie zmniejszać TTF dla siltuksymabu (jak w modelu wykładniczym) w dłuższym horyzoncie czasowym. Ponadto 34% pacjentów z grupy siltuksymabu uzyskało trwałą odpowiedź na

leczenie, ale żaden pacjent z grupy placebo nie spełnił kryteriów trwałej odpowiedzi. Odpowiedź na leczenie prawdopodobnie wiąże się z dłuższym czasem do niepowodzenia leczenia (odsetek TF u pacjentów z odpowiedzią był znacznie niższy niż odsetek TF wśród pacjentów ze stabilną chorobą z grupy siltuksymabu). Co więcej, w wariancie uwzględniającym rozszerzoną analizę danych TTF, pacjentów z grupy siltuksymabu obserwowano dłużej niż pacjentów z grupy placebo.

Na tej podstawie w opracowaniu uwzględniono parametryczne modele TTF osobno dopasowane do danych z grupy siltuksymabu i grupy placebo.

Dodatkowo, mając na uwadze niższą częstość występowania TF wśród pacjentów z odpowiedzią na leczenie, w grupie siltuksymabu parametryczne modele przeżycia dopasowano osobno wśród pacjentów z i bez odpowiedzi.

Zaobserwowano 1 TF (dane z badania MCD2001) i 2 TF (analiza rozszerzona; dane z badania MCD2001 i badania MCD2002) wśród 18 pacjentów z trwałą odpowiedzią na leczenie; 19 zdarzeń zaobserwowano wśród pacjentów bez odpowiedzi na leczenie siltuksymabem w obydwu analizach. Średnia częstość występowania TF w grupie siltuksymabu wyniosła:

- 0,04 (w okresie MCD2001) lub 0,02 (w okresie MCD2001 i MCD2002) zdarzeń rocznie wśród pacjentów z trwałą odpowiedzią,
- 0,63 (w okresie MCD2001) lub 0,27 (w okresie MCD2001 i MCD2002) zdarzeń rocznie wśród pacjentów bez odpowiedzi na leczenie (ze stabilną chorobą).

W grupie placebo (tylko pacjenci ze stabilną chorobą jako najlepszym wynikiem leczenia, brak odpowiedzi na leczenie) średnia częstość występowania TF była wyższa i wyniosła 1,13 zdarzeń rocznie.

Podsumowując parametryczne modele TTF dopasowano do następujących grup pacjentów:

- pacjentów z trwałą odpowiedzią z grupy siltuksymabu;
- pacjentów bez trwałej odpowiedzi z grupy siltuksymabu;
- pacjentów bez trwałej odpowiedzi z grupy placebo.

Parametryczne modele przeżycia z dodatkowym parametrem określającym obecność trwałej odpowiedzi nie zostały dopasowane z powodu małej wielkości próby i stosunkowo niewielkiej liczby zdarzeń w ramieniu siltuksymabu (dodatkowy parametr w modelu wymagałby znacznie większej liczby obserwacji).

Statystyki dopasowania parametrycznych modeli do danych TTF przedstawiono poniżej.

Tabela 12. AIC, AICc i BIC dla modeli TTF.

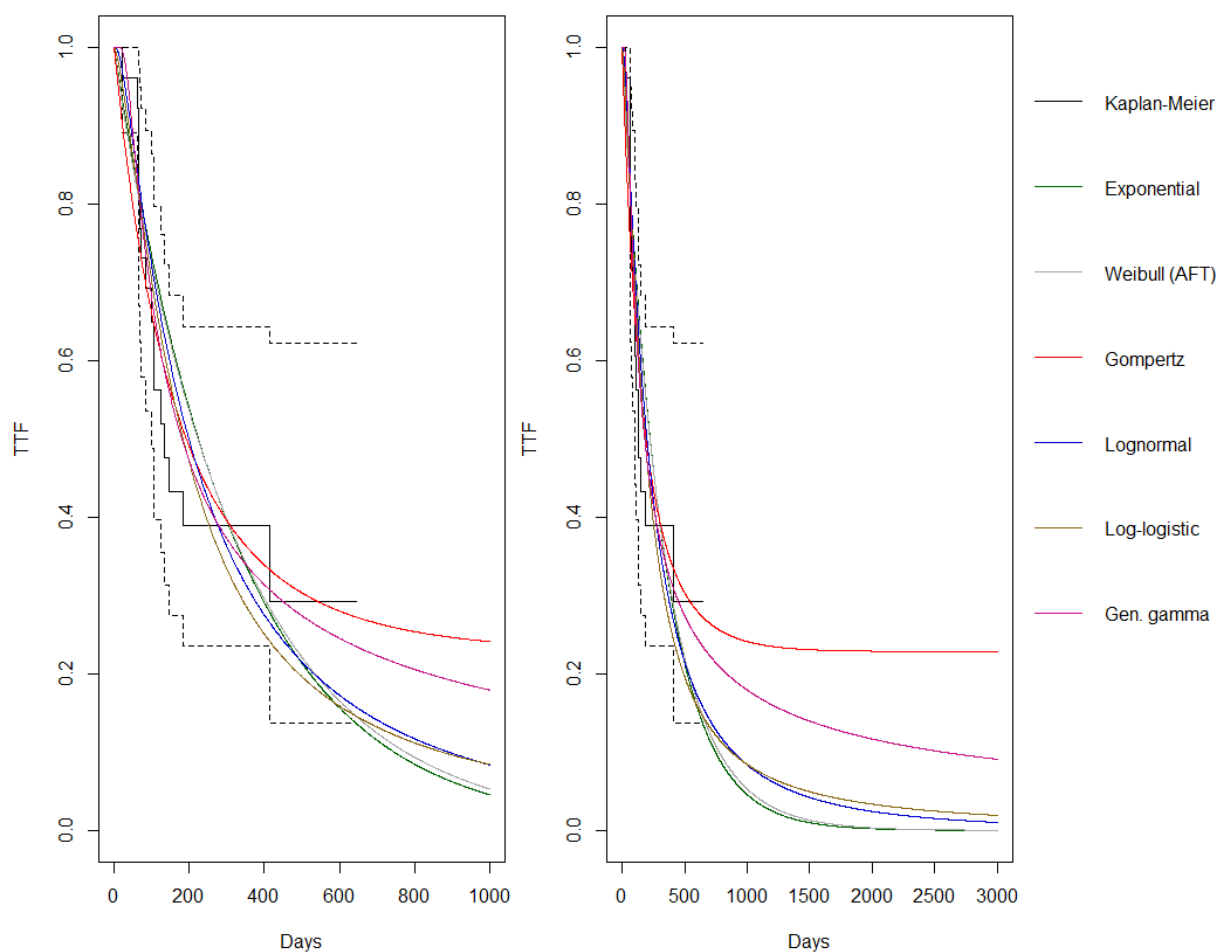
	AIC	AICc	BIC
Placebo, NR – analiza podstawowa badania MCD2001			
Wykładniczy	218,96	219,13	220,22
Weibull	220,92	221,45	223,44
Gompertz	218,41	218,93	220,93
Lognormal	215,91	216,44 (2)	218,43
Log-logistyczny	216,90	217,42 (3)	219,42
Uogólniony gamma	213,87	214,96 (1)	217,64
Siltuksymab, odpowiedź (CR/PR) – analiza rozszerzona			
Wykładniczy	44,83	45,08 (1)	45,72
Weibull	46,77	47,57	48,55
Gompertz	46,72	47,52 (2)	48,50
Lognormal	46,75	47,55 (3)	48,53
Log-logistyczny	46,79	47,59	48,57
Uogólniony gamma	47,53	49,25	50,20
Siltuksymab, brak odpowiedzi – analiza rozszerzona			
Wykładniczy	313,79	313,91	315,34
Weibull	301,79	302,17	304,90
Gompertz	283,25	283,62 (1)	286,36
Lognormal	295,35	295,73 (3)	298,46
Log-logistyczny	297,11	297,48	300,22
Uogólniony gamma	287,80	288,57 (2)	292,46
Siltuksymab, odpowiedź (CR/PR) – analiza danych MCD2001			
Wykładniczy	22,44	22,69 (1)	23,3
Weibull	24,10	24,90	25,9
Gompertz	24,38	25,18	26,2
Lognormal	23,86	24,66 (2)	25,6
Log-logistyczny	24,07	24,87 (3)	25,8
Uogólniony gamma	22,46 (brak dopasowania)	24,18 (brak dopasowania)	25,13 (brak dopasowania)
Siltuksymab, brak odpowiedzi – analiza danych MCD2001			
Wykładniczy	281,69	281,82	283,25
Weibull	283,19	283,56	286,30
Gompertz	279,79	280,17 (3)	282,90
Lognormal	279,18	279,55 (1)	282,29
Log-logistyczny	280,40	280,77	283,51
Uogólniony gamma	278,81	279,58 (2)	283,48

Zgodnie z wartością zmodyfikowanego kryterium informacyjnego Akaikego (AICc) najlepiej dopasowanymi modelami do danych obserwowanych w badaniu były:

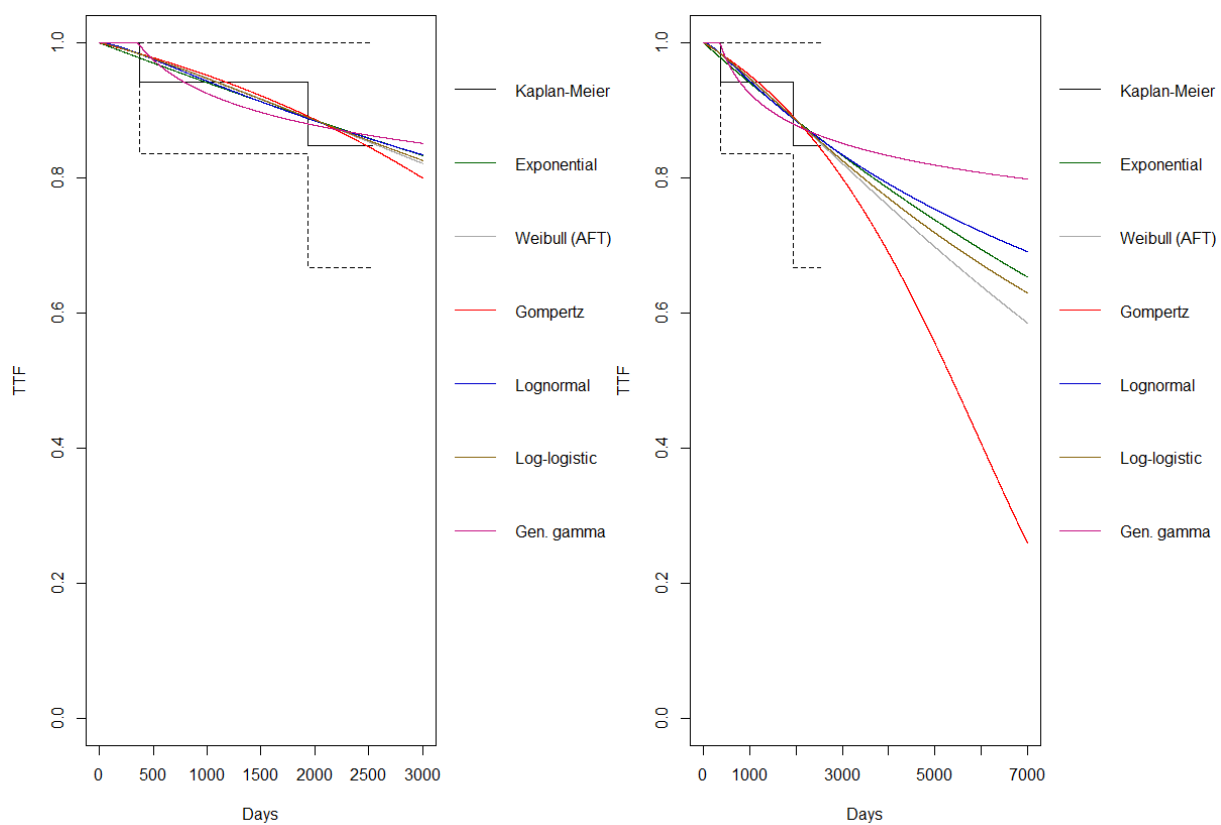
- **uogólniony gamma**, log-normalny i log-logistyczny w przypadku pacjentów z grupy placebo;
- **wykładniczy**, Gompertz i log-normalny w przypadku pacjentów z trwałą odpowiedzią w grupie siltuksymabu (analiza rozszerzona TTF);
- Gompertz, uogólniony gamma i log-normalny w przypadku pacjentów bez trwałej odpowiedzi (choroba stabilna) w grupie siltuksymabu (analiza rozszerzona TTF);

- **wykładniczy**, log-normalny i log-logistyczny w przypadku pacjentów z trwałą odpowiedzią w grupie siltuksymabu (analiza podstawowa TTF badania MCD2001);
- **log-normalny**, uogólniony gamma i Gompertz w przypadku pacjentów bez trwałej odpowiedzi (choroba stabilna) w grupie siltuksymabu (analiza podstawowa TTF badania MCD2001).

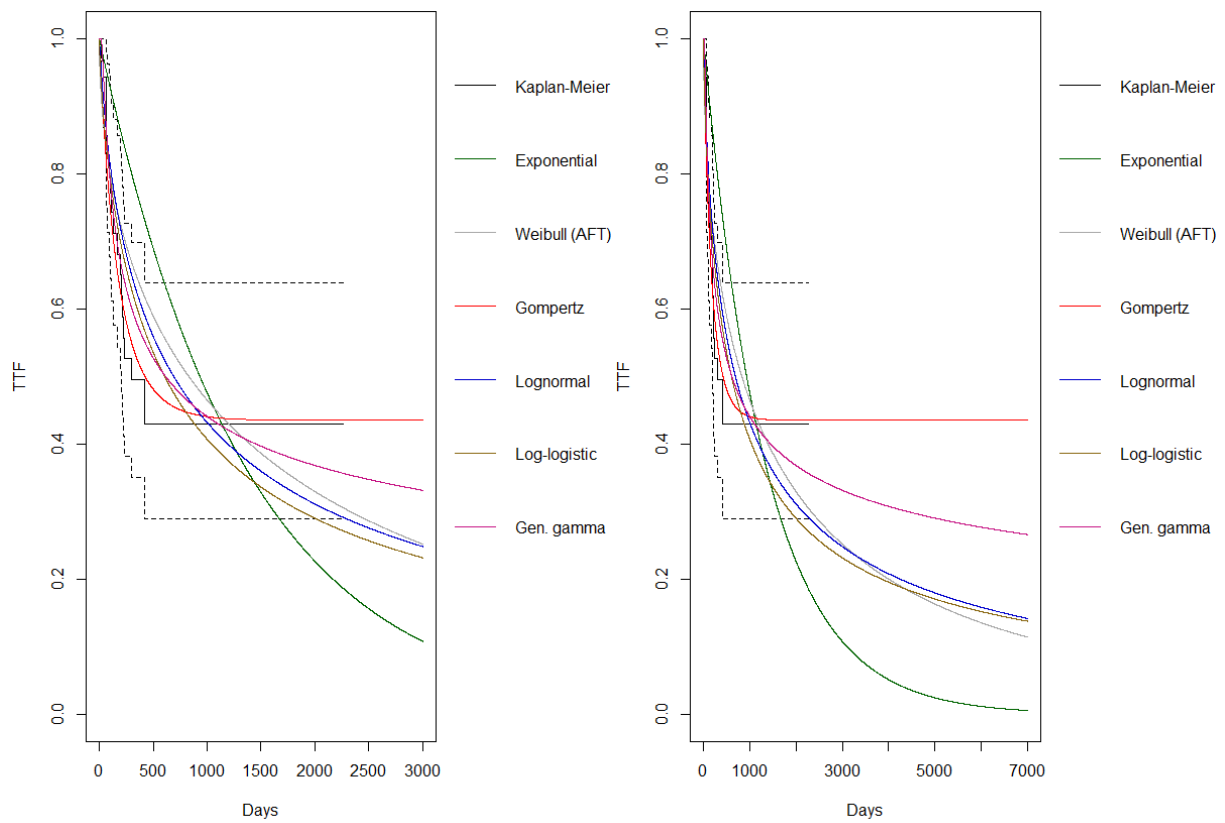
Ocenę poprawności dopasowania prognoz modeli do danych Kaplan-Meier przedstawiono poniżej.



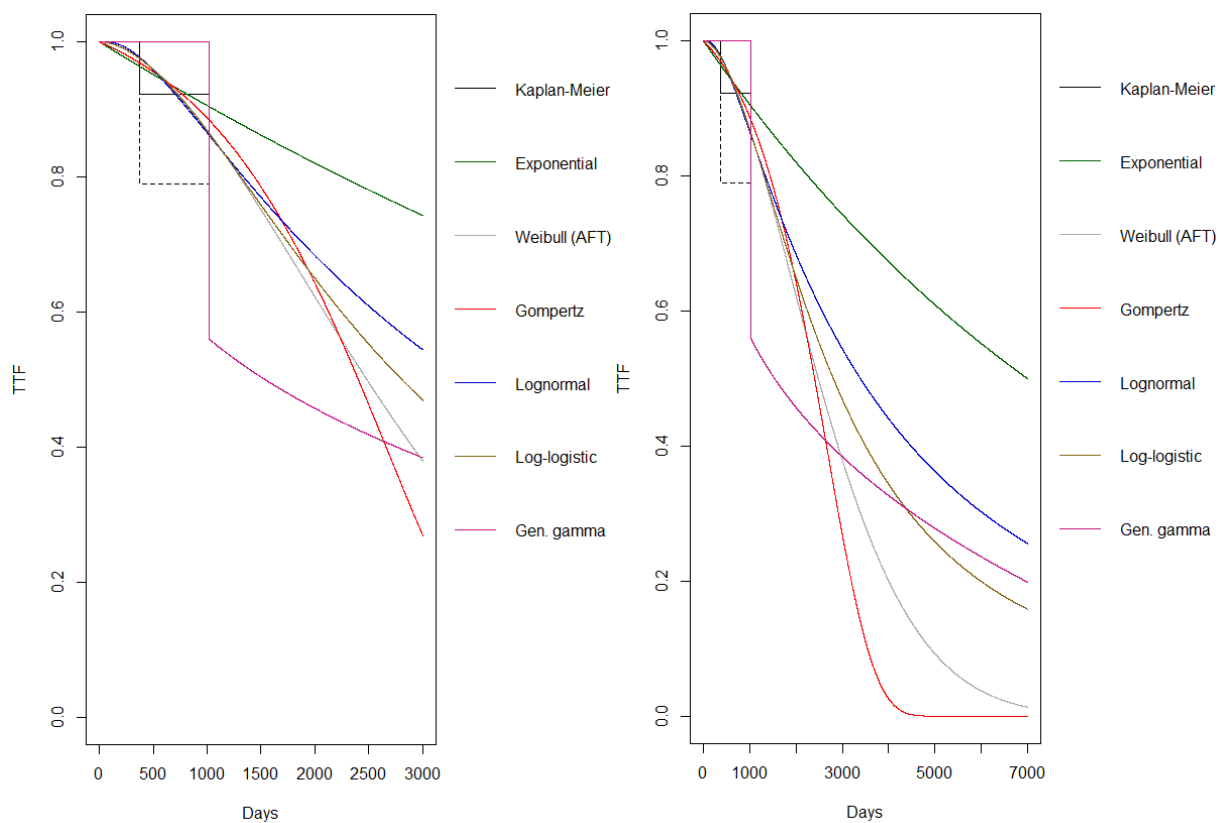
Rysunek 18. TTF w grupie placebo (analiza podstawowa TTF badania MCD2001).



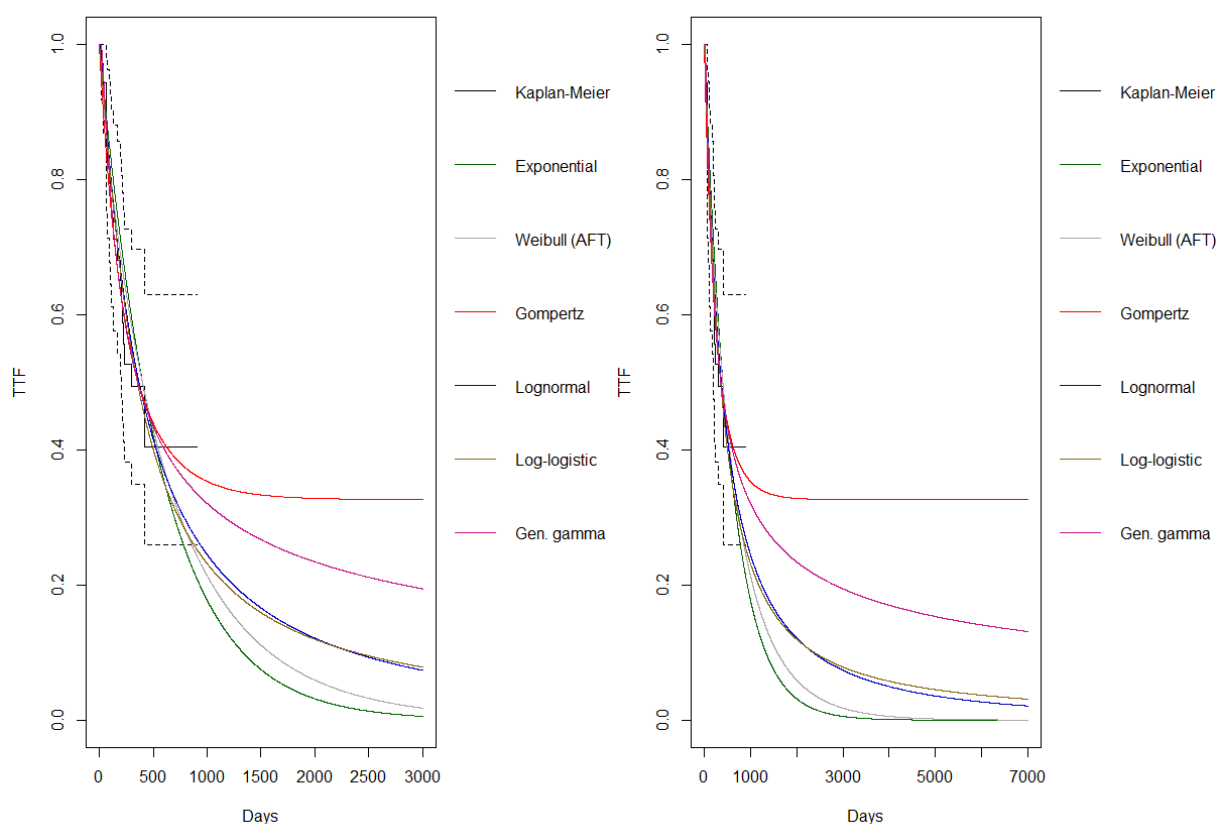
Rysunek 19. TTF wśród pacjentów z trwałą odpowiedzią z grupy siltuksymabu (analiza rozszerzona TTF badania MCD2001 i badania MCD2002).



Rysunek 20. TTF wśród pacjentów bez trwałej odpowiedzi z grupy siltuksymabu (analiza rozszerzona TTF badania MCD2001 i badania MCD2002).



Rysunek 21. TTF wśród pacjentów z trwałą odpowiedzią z grupy siltuksymabu (analiza podstawowa badania MCD2001).



Rysunek 22. TTF wśród pacjentów bez trwałej odpowiedzi z grupy siltuksymabu (analiza podstawowa badania MCD2001).

Dopasowanie modeli parametrycznych do estymatorów Kaplan-Meier dla TTF w momencie zaobserwowanych zdarzeń lub ostatniej obserwacji (cenzury) w badaniu MCD2001 przedstawiono również w tabeli poniżej.

Prognozy oznaczono kolorami odzwierciedlającymi dokładność modeli w przewidywaniu przeżycia w danym punkcie czasowym (zielony oznacza różnicę bezwzględną w porównaniu z estymatorami Kaplan-Meier poniżej 5,0%; żółty – w granicach 5-10%, a czerwony wskazuje odchylenie $\geq 10,0\%$ od estymatorów Kaplan-Meier).

Tabela 13. Prognozy parametrycznych modeli TTF i estymatory Kaplan-Meier w momencie zdarzenia lub odcięcia obserwacji.

Cykl	Kaplan-Meier	Wykładniczy	Weibull	Gompertz	Lognormal	Log-logistyczny	Uogólniony gamma
Placebo							
0,00	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
1,10	96,2%	93,1%	92,5%	89,8%	96,8%	94,9%	99,5%
3,00	92,3%	82,3%	81,4%	75,8%	83,7%	81,9%	82,7%
3,05	80,8%	82,1%	81,2%	75,5%	83,4%	81,6%	82,3%

Cykl	Kaplan-Meier	Wykładniczy	Weibull	Gompertz	Lognormal	Log-logistyczny	Uogólniony gamma
3,29	76,9%	80,8%	79,9%	74,0%	81,7%	79,9%	80,0%
3,38	73,1%	80,3%	79,4%	73,5%	81,1%	79,3%	79,1%
4,05	69,2%	76,9%	76,0%	69,7%	76,6%	74,8%	73,4%
4,10	69,2%	76,7%	75,8%	69,4%	76,3%	74,5%	73,0%
4,67	69,2%	73,9%	73,0%	66,5%	72,8%	70,8%	68,8%
4,81	64,9%	73,2%	72,4%	65,8%	71,9%	69,9%	67,8%
5,05	60,6%	72,1%	71,3%	64,7%	70,5%	68,5%	66,2%
5,10	56,3%	71,9%	71,0%	64,5%	70,2%	68,2%	65,9%
6,00	51,9%	67,8%	67,0%	60,5%	65,2%	63,0%	60,7%
6,38	47,6%	66,1%	65,4%	59,0%	63,2%	61,0%	58,8%
7,00	43,3%	63,5%	62,9%	56,7%	60,2%	57,8%	56,0%
8,76	38,9%	56,6%	56,2%	51,1%	52,7%	50,0%	49,5%
12,10	38,9%	45,6%	45,6%	43,3%	41,7%	38,8%	41,1%
13,52	38,9%	41,6%	41,7%	40,7%	38,0%	35,1%	38,5%
14,43	38,9%	39,2%	39,4%	39,3%	35,9%	33,1%	37,1%
16,24	38,9%	34,9%	35,2%	36,9%	32,2%	29,5%	34,5%
17,76	38,9%	31,6%	32,1%	35,2%	29,5%	26,9%	32,7%
19,71	29,2%	27,8%	28,4%	33,3%	26,5%	24,2%	30,7%
21,95	29,2%	24,1%	24,8%	31,5%	23,6%	21,5%	28,8%
24,38	29,2%	20,6%	21,4%	30,0%	20,9%	19,1%	27,0%
30,76	29,2%	13,6%	14,5%	27,2%	15,7%	14,5%	23,4%
Siltuksymab, pacjenci z odpowiedzią, analiza rozszerzona							
0,00	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
13,10	100,0%	98,3%	98,8%	98,8%	98,9%	98,8%	100,0%
18,00	94,1%	97,7%	98,3%	98,4%	98,3%	98,3%	99,6%
53,62	94,1%	93,4%	94,0%	94,5%	93,5%	93,9%	91,7%
86,76	94,1%	89,5%	89,7%	89,9%	89,4%	89,6%	88,4%
87,14	94,1%	89,5%	89,6%	89,9%	89,4%	89,6%	88,4%
88,00	94,1%	89,4%	89,5%	89,8%	89,3%	89,5%	88,3%
88,43	94,1%	89,3%	89,4%	89,7%	89,2%	89,4%	88,3%
91,48	94,1%	89,0%	89,0%	89,2%	88,9%	89,0%	88,0%
92,29	84,7%	88,9%	88,9%	89,1%	88,8%	88,9%	88,0%
96,38	84,7%	88,4%	88,4%	88,5%	88,3%	88,4%	87,7%
98,67	84,7%	88,2%	88,1%	88,1%	88,0%	88,1%	87,5%
98,81	84,7%	88,1%	88,0%	88,1%	88,0%	88,1%	87,5%
100,29	84,7%	88,0%	87,8%	87,8%	87,9%	87,9%	87,4%
100,38	84,7%	88,0%	87,8%	87,8%	87,9%	87,9%	87,4%
103,00	84,7%	87,7%	87,5%	87,4%	87,6%	87,6%	87,2%
110,29	84,7%	86,9%	86,5%	86,1%	86,8%	86,6%	86,8%
117,71	84,7%	86,0%	85,5%	84,8%	86,0%	85,7%	86,4%
120,62	84,7%	85,7%	85,1%	84,3%	85,7%	85,3%	86,2%
Siltuksymab, pacjenci bez odpowiedzi, analiza rozszerzona							
0,00	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
1,05	97,1%	98,4%	90,6%	92,9%	94,5%	92,3%	99,3%
1,62	94,3%	97,5%	88,2%	89,5%	91,8%	89,6%	96,2%
3,05	85,7%	95,4%	83,9%	82,1%	86,5%	84,3%	87,0%
3,43	82,9%	94,8%	82,9%	80,4%	85,2%	83,1%	84,9%
4,38	80,0%	93,4%	80,8%	76,5%	82,5%	80,4%	80,4%
5,05	77,1%	92,4%	79,4%	74,0%	80,7%	78,7%	77,9%
5,38	74,3%	91,9%	78,8%	72,9%	79,9%	77,9%	76,7%
5,86	74,3%	91,3%	77,9%	71,4%	78,8%	76,8%	75,2%
6,05	74,3%	91,0%	77,6%	70,8%	78,3%	76,3%	74,6%
6,10	71,2%	90,9%	77,5%	70,6%	78,2%	76,2%	74,4%
8,14	68,1%	88,1%	74,3%	65,2%	74,1%	72,1%	69,3%
9,19	65,0%	86,6%	72,8%	62,9%	72,2%	70,2%	67,3%
9,81	61,9%	85,8%	72,0%	61,6%	71,2%	69,2%	66,2%

Cykl	Kaplan-Meier	Wykładniczy	Weibull	Gompertz	Lognormal	Log-logistyczny	Uogólniony gamma
10,19	58,8%	85,3%	71,5%	60,9%	70,6%	68,6%	65,5%
10,71	55,7%	84,6%	70,9%	60,0%	69,8%	67,7%	64,7%
11,00	52,6%	84,2%	70,5%	59,5%	69,4%	67,3%	64,3%
14,05	49,5%	80,3%	67,2%	55,3%	65,3%	63,2%	60,4%
14,19	49,5%	80,1%	67,0%	55,1%	65,1%	63,0%	60,2%
20,10	46,2%	73,1%	61,7%	50,0%	59,0%	56,7%	55,1%
20,14	42,9%	73,0%	61,7%	50,0%	59,0%	56,7%	55,1%
20,76	42,9%	72,3%	61,2%	49,6%	58,4%	56,1%	54,6%
30,71	42,9%	61,9%	54,6%	46,0%	51,3%	48,8%	49,4%
51,48	42,9%	44,8%	45,0%	43,9%	41,8%	39,3%	43,2%
67,95	42,9%	34,6%	39,6%	43,6%	36,8%	34,5%	40,2%
86,71	42,9%	25,8%	34,8%	43,5%	32,7%	30,5%	37,7%
87,38	42,9%	25,6%	34,6%	43,5%	32,5%	30,3%	37,7%
88,33	42,9%	25,2%	34,4%	43,5%	32,4%	30,2%	37,6%
94,90	42,9%	22,7%	33,0%	43,5%	31,2%	29,1%	36,9%
106,00	42,9%	19,1%	30,9%	43,5%	29,4%	27,4%	35,8%
106,05	42,9%	19,1%	30,9%	43,5%	29,4%	27,4%	35,8%
107,62	42,9%	18,7%	30,6%	43,5%	29,1%	27,1%	35,7%
Siltuksymab, pacjenci z odpowiedzią, analiza podstawowa badania MCD2001							
0,00	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	NA
13,10	100,0%	97,3%	98,6%	97,8%	98,9%	98,6%	NA
14,81	100,0%	97,0%	98,2%	97,5%	98,5%	98,2%	NA
15,81	100,0%	96,8%	98,0%	97,3%	98,2%	98,0%	NA
17,14	100,0%	96,5%	97,7%	97,0%	97,9%	97,7%	NA
17,86	100,0%	96,4%	97,5%	96,9%	97,7%	97,5%	NA
18,00	92,3%	96,3%	97,5%	96,8%	97,6%	97,5%	NA
19,33	92,3%	96,1%	97,2%	96,6%	97,3%	97,1%	NA
25,81	92,3%	94,8%	95,3%	95,1%	95,1%	95,3%	NA
26,10	92,3%	94,7%	95,3%	95,0%	95,0%	95,2%	NA
26,24	92,3%	94,7%	95,2%	95,0%	95,0%	95,1%	NA
26,38	92,3%	94,7%	95,2%	95,0%	94,9%	95,1%	NA
26,76	92,3%	94,6%	95,0%	94,9%	94,8%	95,0%	NA
29,10	92,3%	94,1%	94,3%	94,3%	94,0%	94,2%	NA
30,76	92,3%	93,8%	93,7%	93,9%	93,3%	93,6%	NA
39,10	92,3%	92,2%	90,6%	91,5%	90,0%	90,4%	NA
41,33	92,3%	91,8%	89,7%	90,8%	89,1%	89,5%	NA
44,48	92,3%	91,2%	88,3%	89,8%	87,8%	88,2%	NA
48,38	92,3%	90,4%	86,6%	88,4%	86,2%	86,5%	NA
Siltuksymab, pacjenci bez odpowiedzi, analiza podstawowa badania MCD2001							
0,00	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
1,05	97,1%	96,3%	94,6%	93,9%	97,4%	96,1%	99,2%
1,62	94,3%	94,3%	92,3%	90,8%	95,0%	93,6%	96,7%
3,05	85,7%	89,5%	87,0%	84,0%	88,6%	87,7%	88,0%
3,43	82,9%	88,3%	85,6%	82,3%	87,0%	86,1%	85,8%
4,38	80,0%	85,3%	82,5%	78,5%	83,1%	82,4%	80,7%
5,05	77,1%	83,3%	80,5%	76,0%	80,5%	79,9%	77,6%
5,38	74,3%	82,3%	79,5%	74,8%	79,2%	78,7%	76,1%
5,86	74,3%	80,8%	78,1%	73,2%	77,5%	77,1%	74,1%
6,05	74,3%	80,3%	77,5%	72,6%	76,8%	76,4%	73,4%
6,10	71,2%	80,1%	77,4%	72,5%	76,7%	76,2%	73,2%
8,14	68,1%	74,4%	71,9%	66,5%	70,1%	69,7%	66,4%
9,19	65,0%	71,6%	69,3%	63,9%	67,2%	66,7%	63,6%
9,81	61,9%	70,0%	67,8%	62,4%	65,5%	65,0%	62,1%
10,19	58,8%	69,1%	66,9%	61,6%	64,6%	64,0%	61,2%
10,71	55,7%	67,8%	65,8%	60,5%	63,3%	62,6%	60,1%
11,00	52,6%	67,1%	65,1%	59,9%	62,6%	61,9%	59,5%

Cykl	Kaplan-Meier	Wykładniczy	Weibull	Gompertz	Lognormal	Log-logistyczny	Uogólniony gamma
13,14	52,6%	62,1%	60,6%	55,9%	57,8%	57,0%	55,5%
14,05	49,3%	60,1%	58,8%	54,5%	56,0%	55,1%	54,1%
14,19	49,3%	59,7%	58,5%	54,2%	55,8%	54,8%	53,9%
15,71	49,3%	56,5%	55,7%	52,1%	53,0%	51,9%	51,7%
16,05	49,3%	55,8%	55,1%	51,6%	52,4%	51,3%	51,2%
17,10	49,3%	53,8%	53,2%	50,3%	50,7%	49,5%	49,9%
20,10	44,8%	48,2%	48,4%	47,1%	46,2%	44,9%	46,7%
20,14	40,4%	48,1%	48,3%	47,0%	46,1%	44,8%	46,6%
20,76	40,4%	47,1%	47,4%	46,4%	45,3%	43,9%	46,1%
22,10	40,4%	44,8%	45,4%	45,3%	43,6%	42,2%	44,9%
26,43	40,4%	38,3%	39,7%	42,2%	38,8%	37,2%	41,6%
30,71	40,4%	32,8%	34,9%	40,0%	34,9%	33,3%	38,9%
34,57	40,4%	28,5%	31,1%	38,4%	31,9%	30,3%	37,0%
35,24	40,4%	27,8%	30,5%	38,2%	31,5%	29,9%	36,7%
35,29	40,4%	27,8%	30,5%	38,2%	31,4%	29,9%	36,6%
37,71	40,4%	25,4%	28,4%	37,4%	29,8%	28,3%	35,6%
43,00	40,4%	21,0%	24,4%	36,2%	26,8%	25,3%	33,6%

Modele Gompertz'a i log-logistyczne wydają się lepiej pasować do momentu odcięcia pacjenta z dalszej obserwacji (cenzury) niż momentu zdarzeń. Co więcej, model Gompertz'a wskazywał na brak zdarzeń w ramieniu siltuksymabu po około 1500 dniach obserwacji, co jest mało prawdopodobne (możliwość wyleczenia choroby dzięki zastosowaniu siltuksymabu w chwili obecnej nie znajduje potwierdzenia w dostępnych dowodach naukowych). Na tej podstawie w ramach analizy podstawowej:

- wykładniczy model został wybrany do prognozy TTF wśród pacjentów z trwałą odpowiedzią na leczenie siltuksymabem (najniższa wartość AICc; najlepiej dopasowany oceniając na podstawie wizualnej inspekcji wykresów);
- model log-normalny został uwzględniony do prognozy TTF wśród pacjentów bez trwałej odpowiedzi z grupy siltuksymabu (najniższa wartość AICc; najlepiej dopasowany oceniając na podstawie wizualnej inspekcji wykresów);
- model uogólniony gamma został uwzględniony do prognozy TTF wśród pacjentów bez trwałej odpowiedzi u chorych z grupy placebo (najniższa wartość AICc; najlepiej dopasowany oceniając na podstawie wizualnej inspekcji wykresów).

Parametry wybranych modeli TTF przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 14. Parametry modeli TTF.

Grupa	Parametr	Wartość
Trwała odpowiedź, grupa siltuksymabu (stan „R”)	<i>rate</i>	0,000099
	<i>meanlog</i>	5,907302
Brak trwałej odpowiedzi, grupa siltuksymabu (stan „NR”)	<i>sdlog</i>	1,448646
	<i>mu</i>	4,543396
Brak trwałej odpowiedzi, grupa placebo (stan „NR”)	<i>sigma</i>	1,019281
	<i>Q</i>	-1,578352

Informacje na temat wszystkich modeli TTF, ich parametrów, macierzy kowariancji i macierzy Cholesky'ego (stosowanych w PSA) zostały przedstawione w arkuszu „Clinical_data” modelu.

W PSA wskaźniki hazardu dla każdego przejścia do stanu „pTF” podczas etapu 1 modelowania (do ostatniej obserwacji w badaniu MCD2001) zostały zastąpione serią rozkładów beta sparametryzowanych liczbą zdarzeń i liczbą pacjentów „zagrożonych” przejściem.

W analizie wrażliwości testowano również scenariusz zakładający taki sam model TTF wśród pacjentów bez trwałej odpowiedzi zarówno w grupie placebo jak i grupie siltuksymabu – model dopasowano do danych pacjentów z obydwu grup.

3.5.4. PRZEŻYCIE CAŁKOWITE (OS)

Dane przeżycia całkowitego pacjentów włączonych do badań klinicznych dla siltuksymabu były niedojrzałe w momencie przeprowadzenia analizy. Do końca okresu analizy *follow-up* uczestników badania MCD2001 [61] odnotowano 11 zgonów (14%) w trakcie około 288,5 pacjento-lat obserwacji (79 pacjentów obserwowanych średnio przez 43,8 miesiące, zakres: 1,8 do 83,2 miesiące).

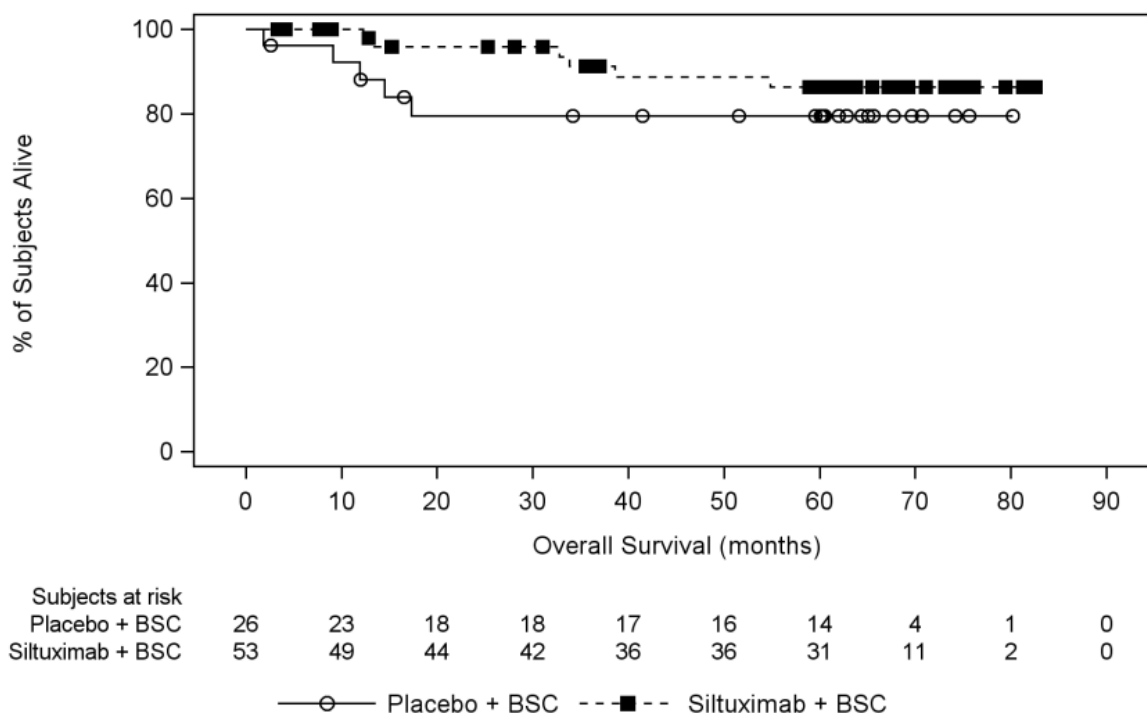
W grupie siltuksymabu (53 pacjentów):

- wszystkie zgony wystąpiły po niepowodzeniu leczenia i zakończeniu stosowania siltuksymabu (po średnio 26,7 miesiącach od TF, zakres: 10 do 48,5 miesiące);
- nie zmarł żaden z pacjentów, u których uzyskano trwałą odpowiedź na leczenie.

W grupie placebo:

- 2 zgony wystąpiły w fazie podwójnie zaślepionej badania MCD2001, po niepowodzeniu leczenia (33 i 216 dni po TF);
- 3 zgony wystąpiły po zakończeniu podwójnie zaślepionej fazy badania MCD2001:
 - 1 zgon po TF (114 dni po TF);
 - 2 zgony bez uprzedniego niepowodzenia leczenia w trakcie badania MCD2001 (131 i 378 dni od ostatniego podania placebo w badaniu MCD2001).

Krzywe Kaplan-Meier dla OS przedstawiono poniżej.



Rysunek 23. Krzywe Kaplan-Meier dla OS.

Pomimo tego, że powyższe wyniki nie zostały skorygowane o efekt *cross-over* (por. rozdział 2.4.3.), przeżycie całkowite pacjentów z grupy siltuksymabu było dłuższe niż pacjentów z grupy placebo.

Zaobserwowane w badaniu MCD2001 dane OS z korektą efektu *cross-over* u 13 pacjentów z grupy placebo (por. rozdział 2.4.3.) wykorzystano podczas etapu 1 modelowania w ramach analizy podstawowej.

W PSA wskaźniki hazardu dla każdego przejścia do stanu „D” podczas etapu 1 modelowania zostały zastąpione serią rozkładów beta sparametryzowanych liczbą zdarzeń i liczbą pacjentów „zagrożonych” przejściem („*at-risk*”).

Po zakończeniu okresu obserwacji ostatniego pacjenta z badań klinicznych dla siltuksymabu (tj. podczas etapu 2 modelowania) wykorzystano dwa główne źródła danych w celu ekstrapolacji dalszego przeżycia pacjentów z analizowanej populacji:

- badanie Talat 2012 [63] (analiza wrażliwości);
- parametryczne modele OS dopasowane do dostępnych danych z badania MCD2001 (analiza podstawowa).

Talat i wsp. [63] przeprowadzili systematyczny przegląd opublikowanych informacji o pacjentach z MCD i przedstawili analizę przeżycia całkowitego zidentyfikowanych przypadków, która obejmowała 41

zdarzeń u 126 pacjentów (okres obserwacji do około 230 miesięcy, przy czym dokładne dane raportowano do 120 miesięcy). Badanie Talat i wsp. [63] dostarcza informacji tylko o opublikowanych przypadkach niestosujących siltuksymabu. Na tej podstawie założono, że przeżycie raportowane przez Talat i wsp. [63] odzwierciedla przeżycie pacjentów z grupy „placebo”.

Badanie Talat i wsp. [63] jest podatne na tzw. błąd publikacji (brak raportowania skrajnie niekorzystnych danych, w tym pacjentów ze skrajnie niekorzystnym rokowaniem). Dane z badania Talat i wsp. [63] zostały wykorzystane do oceny prawdopodobieństwa zgonu ze wszystkich stanów (założono, że odzwierciedla sumaryczny OS grupy placebo). Do oceny OS w grupie siltuksymabu na etapie 2 modelowania wykorzystano OS z grupy placebo skorygowany o HR określony metodą Cox'a na podstawie danych z badania MCD2001 (por. dane w rozdziale 2.4.3.).

W przypadku drugiego wariantu ekstrapolacji OS (analiza podstawowa) wykorzystano parametryczne modele przeżycia dopasowane do danych z badania MCD2001, które obejmowały 11 zdarzeń wśród 79 obserwowanych przez okres do 83 miesięcy. Oddzielne parametryczne modele przeżycia dopasowano do ramienia siltuksymabu i ramienia placebo.

Podczas etapu ekstrapolacji modelowania założono, że pacjenci w stanie „pTF” mają wyższe prawdopodobieństwo zgonu niż pacjenci w stanie „NR” lub „R” (przed niepowodzeniem leczenia).

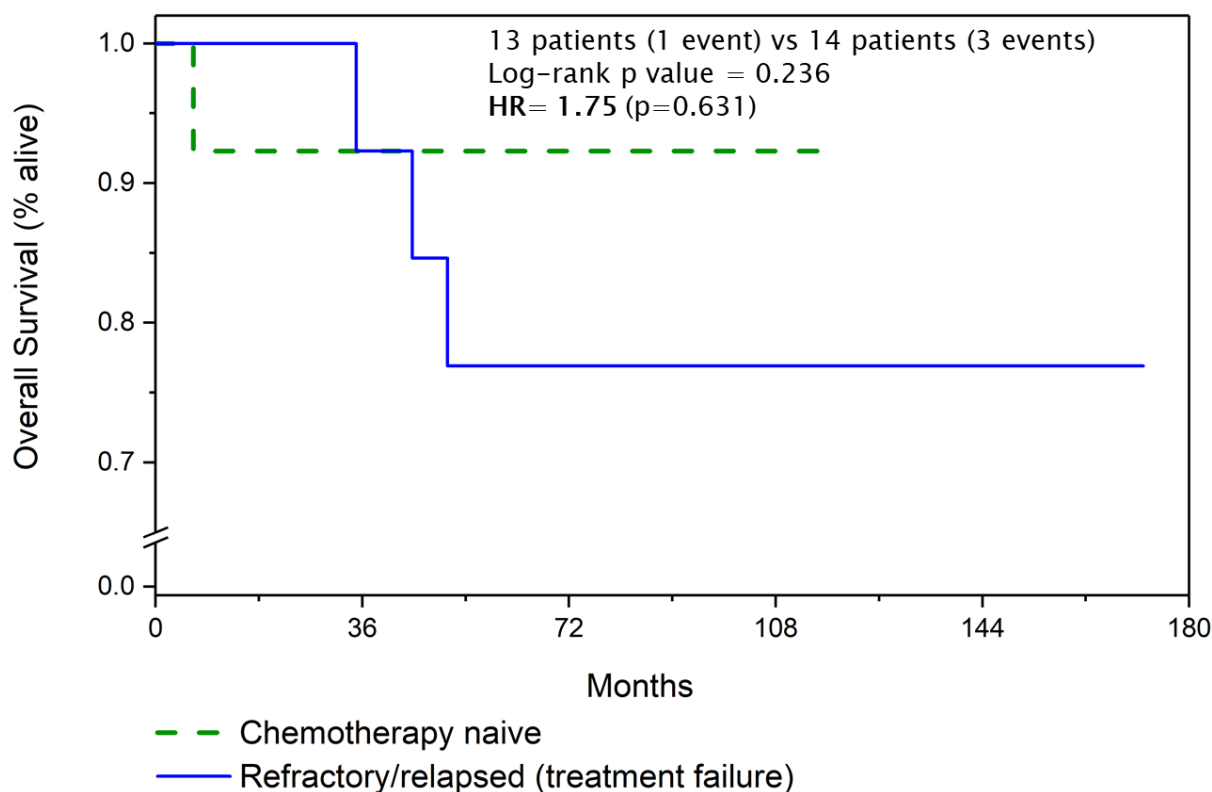
Założenie to przyjęto, ponieważ:

- 9 z 11 zgonów obserwowanych w badaniu MCD2001 dotyczyło pacjentów, u których potwierdzono wcześniej niepowodzenie leczenia;
- w grupie siltuksymabu żaden zgon nie nastąpił w trakcie stosowania leczenia;
- wykorzystując dane łącznie z obydwu grup badania MCD2001 można określić, że:
 - po niepowodzeniu leczenia średni wskaźnik występowania zgonu jest 4,27-krotnie wyższy niż ten wskaźnik przed niepowodzeniem leczenia (*exact* 95% CI: 0,88 do 40,60; $p=0,047$);
 - pacjenci z niepowodzeniem leczenia mieli 10,07-krotnie krótsze przeżycie całkowite niż pacjenci bez niepowodzenia leczenia (95% CI dla HR: 2,16 do 46,94; $p<0.05$).

Wyższe prawdopodobieństwo zgonu wśród pacjentów z MCD po niepowodzeniu leczenia sugerowane jest również przez inne opublikowane źródła. Dong i wsp. [77] przedstawił długoterminowe wyniki zdrowotne pacjentów z analogicznej populacji otrzymujących chemioterapię z lub bez siltuksymabu i porównał OS wśród pacjentów „wcześniej nieleczonych chemioterapią” (tj. bez niepowodzenia leczenia

rytuksymabem) z pacjentami z oporną lub nawracającą chorobą (tj. z niepowodzeniem leczenia rytuksymabem).

Zrekonstruowane dane poszczególnych pacjentów z badania Dong i wsp. [77] (rysunek poniżej) sugerują, że wśród pacjentów z oporną lub nawracającą chorobą ryzyko zgonu było 1,75-krotnie wyższe niż wśród pacjentów bez niepowodzenia leczenia (95% CI: 0,18 do 17,29).



Rysunek 24. Zrekonstruowane krzywe Kaplan-Meier danych z badania Dong i wsp. [77].

Z powodu niskiej jakości dostępnych dowodów (analizowany problem zdrowotny dotyczy choroby ultrazadkiej), w analizie podstawowej współczynnik wzrostu ryzyka zgonu ze stanu „pTF” został przyjęty na poziomie 1,75 (95% CI: 0,18 do 17,29; w PSA rozkład log-normalny(0,56; 1,17)), zgodnie z wynikami badania Dong i wsp. [77]. Uwzględniono najniższy współczynnik spośród zidentyfikowanych dla pacjentów z analizowanej populacji.

W trakcie etapu 2 ryzyko zgonu z poszczególnych stanów klinicznych określono na podstawie OS dotyczącego wszystkich pacjentów, niezależnie od stanu klinicznego. Dane te określono na podstawie parametrycznych funkcji przeżycia (dane z badania Talat i wsp. [63] lub badania MCD2001 w zależności od wariantu). Przeprowadzono przekształcenia pozwalające zapewnić taką samą liczbę zgonów w danym cyklu jak wskazuje OS dla wszystkich pacjentów, niezależnie od stanu klinicznego, modyfikując tylko

rozkład zgonów z poszczególnych stanów na podstawie przedstawionego powyżej hazardu względnego wystąpienia zgonu ze stanu „pTF”. Wykorzystano w tym celu przekształcenie:

$$rate * stan1 + HR * rate * stan2 = overall_rate[na\ podstawie\ OS] * (stan1 + stan2)$$

$$rate = overall_rate * (stan1 + stan2) / (stan1 + HR * stan2)$$

Jak wspomniano w rozdziale 2.4.3. w opracowaniu uwzględniono prawdopodobieństwo zgonu osoby z populacji generalnej Polski w celu uchwycenia wszystkich, zależnych od wieku przyczyn zgonu. Wykorzystane w tym celu dane przedstawiono poniżej.

Tabela 15. Trwanie życia osoby z Polski [62].

Wiek	Mężczyźni		Kobiety	
	Roczne prawdopodobieństwo zgonu	Długość dalszego przeżycia	Roczne prawdopodobieństwo zgonu	Długość dalszego przeżycia
0	0,004210	73,85	0,003530	81,68
1	0,000260	73,16	0,000200	80,97
2	0,000190	72,17	0,000160	79,98
3	0,000130	71,19	0,000120	78,99
4	0,000100	70,20	0,000100	78,00
5	0,000090	69,20	0,000080	77,01
6	0,000090	68,21	0,000080	76,02
7	0,000100	67,22	0,000070	75,02
8	0,000100	66,22	0,000070	74,03
9	0,000110	65,23	0,000080	73,04
10	0,000110	64,24	0,000090	72,04
11	0,000120	63,24	0,000110	71,05
12	0,000140	62,25	0,000130	70,06
13	0,000170	61,26	0,000140	69,06
14	0,000210	60,27	0,000150	68,07
15	0,000270	59,28	0,000170	67,08
16	0,000360	58,30	0,000200	66,10
17	0,000480	57,32	0,000230	65,11
18	0,000610	56,35	0,000270	64,12
19	0,000730	55,38	0,000280	63,14
20	0,000820	54,42	0,000280	62,16
21	0,000870	53,47	0,000270	61,18
22	0,000890	52,51	0,000250	60,19
23	0,000910	51,56	0,000240	59,21
24	0,000930	50,61	0,000230	58,22
25	0,000960	49,65	0,000250	57,23
26	0,001010	48,70	0,000260	56,25
27	0,001050	47,75	0,000280	55,26
28	0,001120	46,80	0,000290	54,28
29	0,001190	45,85	0,000310	53,29

Wiek	Mężczyźni		Kobiety	
	Roczne prawdopodobieństwo zgonu	Długość dalszego przeżycia	Roczne prawdopodobieństwo zgonu	Długość dalszego przeżycia
30	0,001260	44,90	0,000330	52,31
31	0,001340	43,96	0,000350	51,33
32	0,001410	43,02	0,000380	50,34
33	0,001480	42,08	0,000420	49,36
34	0,001570	41,14	0,000460	48,38
35	0,001670	40,20	0,000510	47,41
36	0,001810	39,27	0,000560	46,43
37	0,001980	38,34	0,000620	45,46
38	0,002190	37,42	0,000680	44,48
39	0,002420	36,50	0,000750	43,51
40	0,002660	35,58	0,000820	42,55
41	0,002910	34,68	0,000900	41,58
42	0,003150	33,78	0,001000	40,62
43	0,003430	32,88	0,001120	39,66
44	0,003730	31,99	0,001270	38,70
45	0,004080	31,11	0,001430	37,75
46	0,004480	30,24	0,001600	36,80
47	0,004930	29,37	0,001780	35,86
48	0,005410	28,51	0,001970	34,92
49	0,005920	27,67	0,002180	33,99
50	0,006480	26,83	0,002400	33,07
51	0,007100	26,00	0,002640	32,14
52	0,007790	25,18	0,002920	31,23
53	0,008580	24,38	0,003230	30,32
54	0,009470	23,58	0,003600	29,41
55	0,010450	22,80	0,004050	28,52
56	0,011510	22,04	0,004560	27,63
57	0,012640	21,29	0,005140	26,76
58	0,013810	20,56	0,005760	25,89
59	0,015040	19,84	0,006390	25,04
60	0,016350	19,13	0,007020	24,20
61	0,017790	18,44	0,007650	23,36
62	0,019360	17,77	0,008270	22,54
63	0,021070	17,11	0,008930	21,72
64	0,022900	16,46	0,009650	20,92
65	0,024770	15,84	0,010490	20,11
66	0,026630	15,23	0,011430	19,32
67	0,028450	14,63	0,012480	18,54
68	0,030250	14,05	0,013650	17,77
69	0,032090	13,47	0,014920	17,01
70	0,034040	12,90	0,016280	16,26
71	0,036230	12,33	0,017760	15,52
72	0,038710	11,78	0,019380	14,79

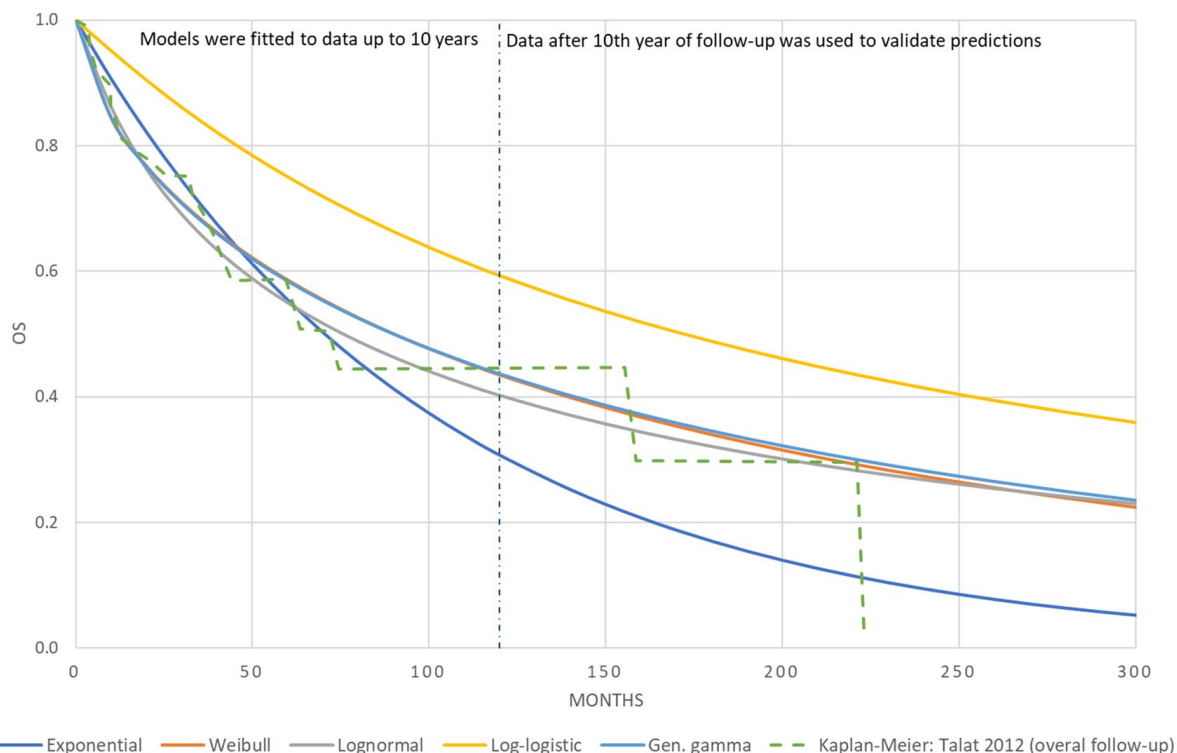
Wiek	Mężczyźni		Kobiety	
	Roczne prawdopodobieństwo zgonu	Długość dalszego przeżycia	Roczne prawdopodobieństwo zgonu	Długość dalszego przeżycia
73	0,041550	11,23	0,021150	14,07
74	0,044760	10,70	0,023120	13,37
75	0,048320	10,18	0,025320	12,67
76	0,052250	9,67	0,027820	11,99
77	0,056590	9,17	0,030710	11,31
78	0,061440	8,69	0,034190	10,66
79	0,066910	8,23	0,038490	10,02
80	0,073080	7,79	0,043800	9,40
81	0,079990	7,36	0,050210	8,81
82	0,087530	6,96	0,057700	8,24
83	0,095460	6,58	0,065950	7,72
84	0,103590	6,22	0,074600	7,23
85	0,111860	5,88	0,083430	6,77
86	0,120300	5,55	0,092360	6,34
87	0,129160	5,25	0,101620	5,94
88	0,138660	4,95	0,111510	5,55
89	0,148990	4,67	0,122340	5,19
90	0,160240	4,39	0,134270	4,84
91	0,172290	4,14	0,147480	4,51
92	0,185030	3,89	0,161580	4,21
93	0,198480	3,67	0,176590	3,92
94	0,212620	3,45	0,192510	3,65
95	0,227460	3,25	0,209340	3,40
96	0,242990	3,05	0,227070	3,17
97	0,259220	2,87	0,245680	2,96
98	0,276120	2,71	0,265160	2,76
99	0,293690	2,55	0,285470	2,57
100	0,311890	2,40	0,306580	2,40

3.5.4.1. TALAT I WSP. 2012

Dane dotyczące liczby zdarzeń i liczby pacjentów „at risk” z badania Talat i wsp. zostały przedstawione tylko dla okresu do 120 miesięcy, ale wszystkie dostępne dane z badania dotyczyły okresu do około 230 miesięcy (tylko 2 zdarzenia zaobserwowano po 10 latach) [63].

Z tego powodu modele przeżycia dopasowano do danych z okresu do 10 lat, a dane po 10 roku obserwacji wykorzystano do weryfikacji prognoz. Ponieważ dokładny czas zdarzenia i czas odcięcia nie były dostępne w badaniu Talat i wsp. [63], dopasowanie modelu przeżycia przeprowadzono metodą opisaną przez Hoyle i Henley’a (metoda wykorzystuje założenia cenzury przedziałowej) [78].

Ocenę dopasowania modeli przeżycia przedstawiono poniżej.



Rysunek 25. Modele parametryczne OS dopasowane do danych z badania Talat i wsp. [63].

Tabela 16. AIC, AICc i BIC dla parametrycznych modeli przeżycia dopasowanych do OS z badania Talat i wsp. [63].

	AIC	AICc	BIC
Wykładniczy	259,20	259,24	262,04
Weibull'a	253,25	253,34 (1)	258,92
Gompertz	467,68 (brak dopasowania)	467,77 (brak dopasowania)	473,35 (brak dopasowania)
Log-normalny	255,31	255,41 (2)	260,99
Log-logistyczny	279,41	279,51	285,08
Uogólniony gamma	255,22	255,42 (3)	263,73

Model Weibull'a został uznany za najlepiej dopasowany, ze względu na najniższe statystyki dopasowania oraz najlepsze wizualne dopasowanie do danych Kaplan-Meier z badania Talata i wsp. [63].

Parametry wybranego modelu podano w tabeli poniżej.

Tabela 17. Parametry modelu OS z badania Talat i wsp. [63].

Parametr	Wartość	95% LCI	95% UCI
<i>shape</i>	0,639	0,267	1,533
<i>scale</i>	159,566	93,441	272,487

Dane z badania Talat i wsp. [63] zostały przypisane pacjentom z grupy placebo.

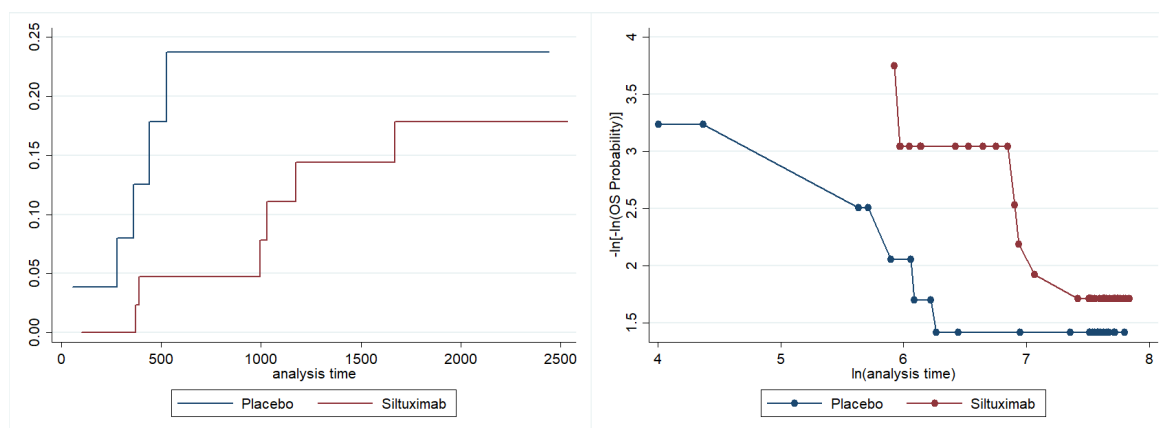
W celu określenia OS wśród pacjentów z grupy siltuksymabu, OS grupy placebo skorygowano o HR określony metodą nieparametryczną (por. dane w rozdziale 2.4.3.).

Otrzymano tym samym ekstrapolowane przeżycie całkowite uczestników badania MCD2001 określone z wykorzystaniem bardziej dojrzałych danych OS niż dane z badania MCD2001, ale przy założeniu proporcjonalności hazardów wystąpienia zgonu w obydwu grupach. Tym samym wariant ten został uwzględniony wyłącznie do weryfikacji wyników analizy podstawowej – w analizie wrażliwości testowano zarówno podstawowe założenia tego wariantu jak i opcjonalne, mniej wiarygodne założenia tego wariantu (np. parametryczne funkcje przeżycia cechujące się mniej dokładnym dopasowaniem do danych empirycznych niż funkcja Weibull'a; 95% CI dla HR zgonu w grupie siltuksymabu vs placebo).

Informacje na temat wszystkich modeli OS, ich parametrów, macierzy kowariancji i macierzy Cholesky'ego (stosowanych w PSA) zostały przedstawione w arkuszu „Clinical_data” modelu.

3.5.4.2. BADANIE MCD2001

W pierwszej kolejności sprawdzono zasadność przyjęcia założenia o proporcjonalności hazardów wystąpienia zgonu w grupie siltuksymabu i grupie placebo.



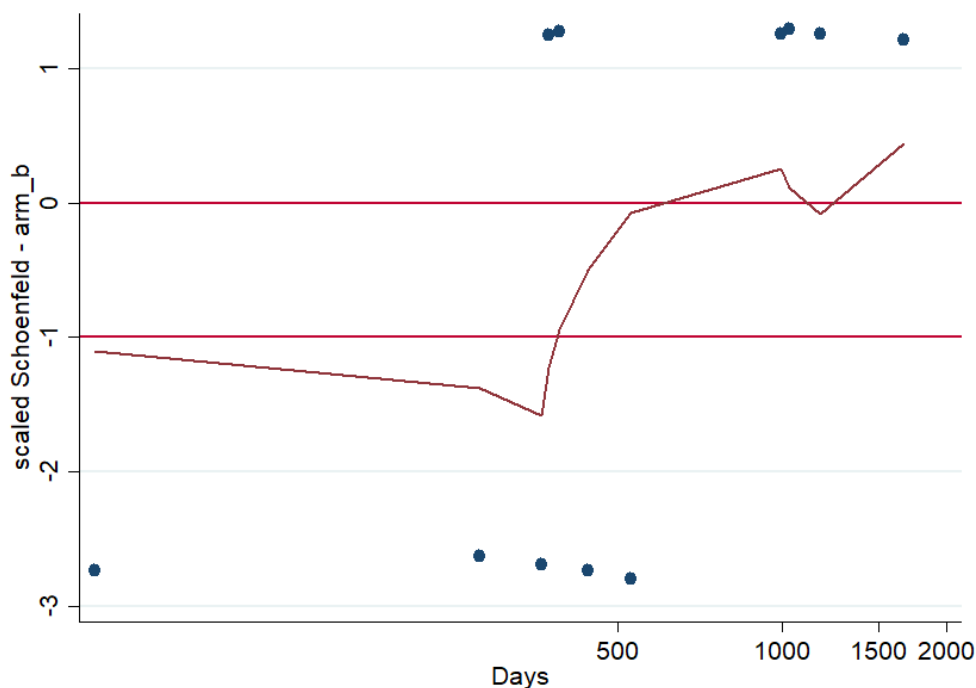
Rysunek 26. Wykres skumulowanej funkcji hazardu Nelson – Aalena (lewa strona) oraz wykres log-log (prawa strona) dla OS.

Na powyższych wykresach występowało znaczne odchylenie krzywych od równoległych linii, co wskazuje, że założenie proporcjonalnego hazardu nie jest spełnione w przypadku porównania OS w grupie siltuksymabu z OS w grupie placebo.

Interakcja parametru określającego grupę badania MCD2001 i czasu przeżycia w modelu Coxa była nieistotna ($p=0,134$). Jednak model z parametrem określającym grupę badania zmiennym w czasie,

lepiej pasował do danych niż model zakładający proporcjonalność hazardów ($p=0,0135$). Niemniej jednak wyniki tych testów nie są jednoznaczne z uwagi na małą liczbę zdarzeń i pacjentów w grupach.

Wystąpiły odchylenia od równoległej do osi x krzywej określającej dodatkowy efekt siltuksymabu na wykresie reszt Schoenfelda (rysunek poniżej). Co więcej, odchylenie to było istotne statystycznie ($p=0,0399$).



Rysunek 27. Niezerowe nachylenie w uogólnionej regresji liniowej skalowanych reszt Schoenfelda dla OS w funkcji czasu.

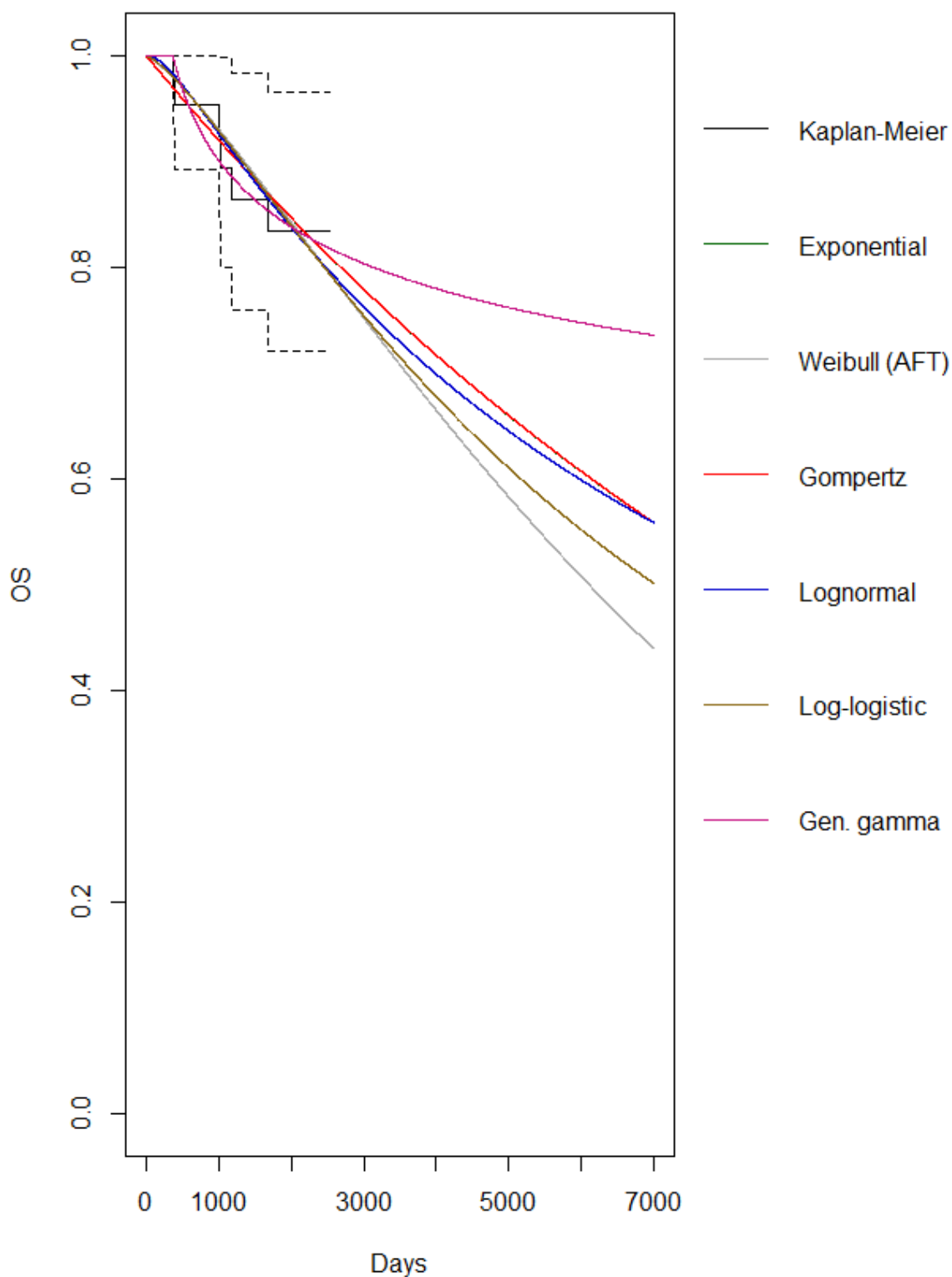
Na podstawie przedstawionych informacji uznano, że dostępne dane nie potwierdzają występowania zjawiska proporcjonalnych hazardów zgonu w porównywanych grupach. Na tej podstawie dopasowano osobne modele OS dla porównywanych grup pacjentów z badania MCD2001.

Tabela 18. AIC, AICc i BIC dla parametrycznych modeli OS dopasowanych do danych z badań dla siltuksymabu.

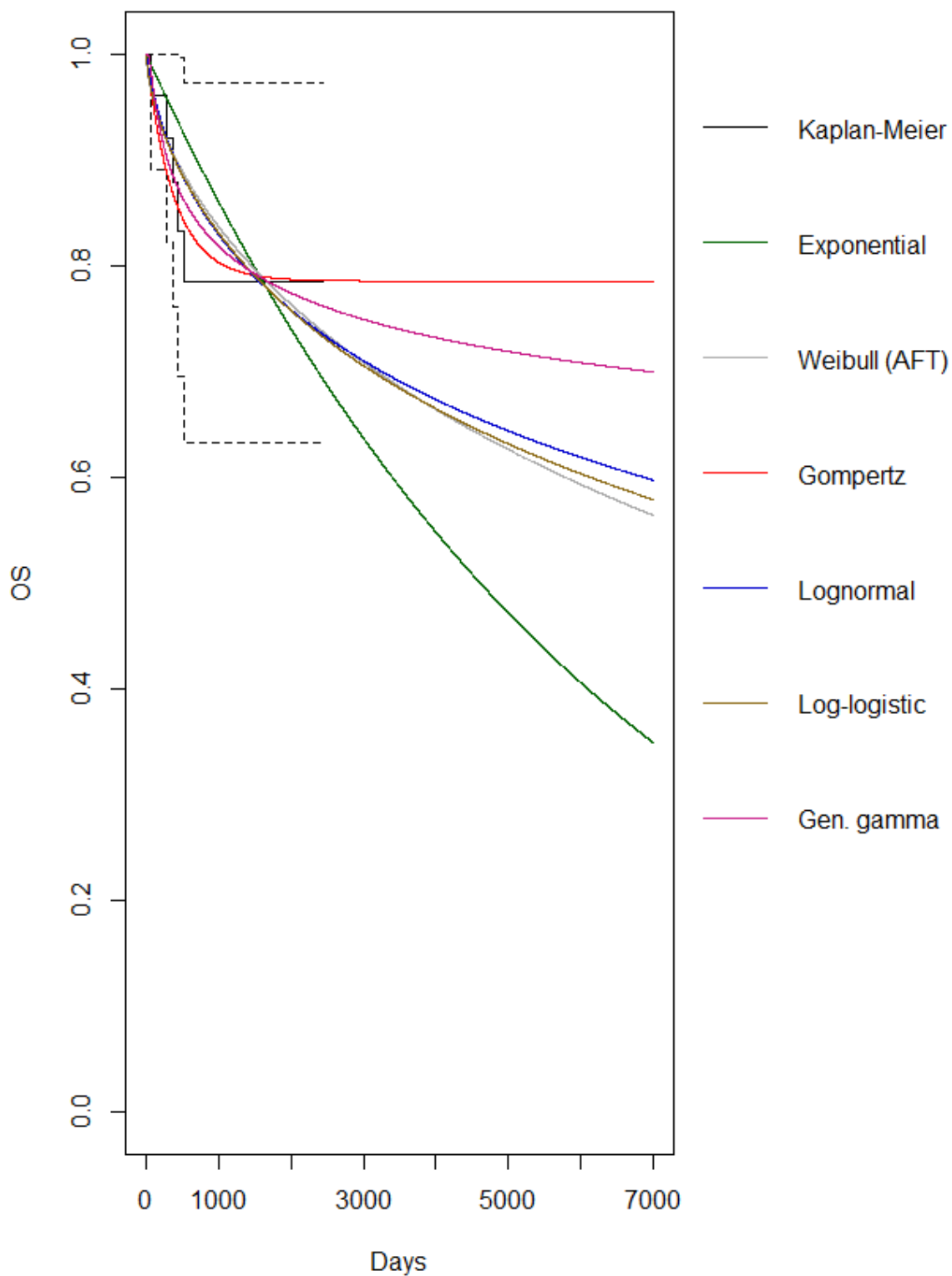
	AIC	AICc	BIC
Siltuksymab			
Wykładniczy	126,73	126,81 (2)	128,70
Weibull	128,37	128,61	132,31
Gompertz	128,73	128,97	132,67
Log-normal	127,53	127,77 (3)	131,47
Log-logistyczny	128,20	128,44	132,14
Uogólniony gamma	125,72	126,21 (1)	131,63
Placebo (brak korekty efektu <i>cross-over</i>)			
Wykładniczy	100,03	100,19 (3)	101,28

	AIC	AICc	BIC
Weibull	100,12	100,64	102,64
Gompertz	96,55	97,07 (1)	99,06
Log-normal	99,16	99,69 (2)	101,68
Log-logistyczny	99,84	100,36	102,35
Uogólniony gamma	99,56	100,65	103,34
Placebo (korekta efektu <i>cross-over</i>: 18 obserwacji ocenzurowanych)			
Wykładniczy	86,24	86,41 (1)	87,50
Weibull	87,50	88,02	90,02
Gompertz	88,21	88,73	90,73
Log-normal	87,07	87,59 (3)	89,58
Log-logistyczny	86,81	87,33 (2)	89,32
Uogólniony gamma	89,03	90,12	92,80
Placebo (korekta efektu <i>cross-over</i>: 13 obserwacji ocenzurowanych)			
Wykładniczy	91,52	91,68 (1)	92,78
Weibull	93,27	93,79	95,79
Gompertz	91,36	91,89 (2)	93,88
Log-normal	91,91	92,44 (3)	94,43
Log-logistyczny	92,59	93,11	95,10
Uogólniony gamma	93,12	94,21	96,89

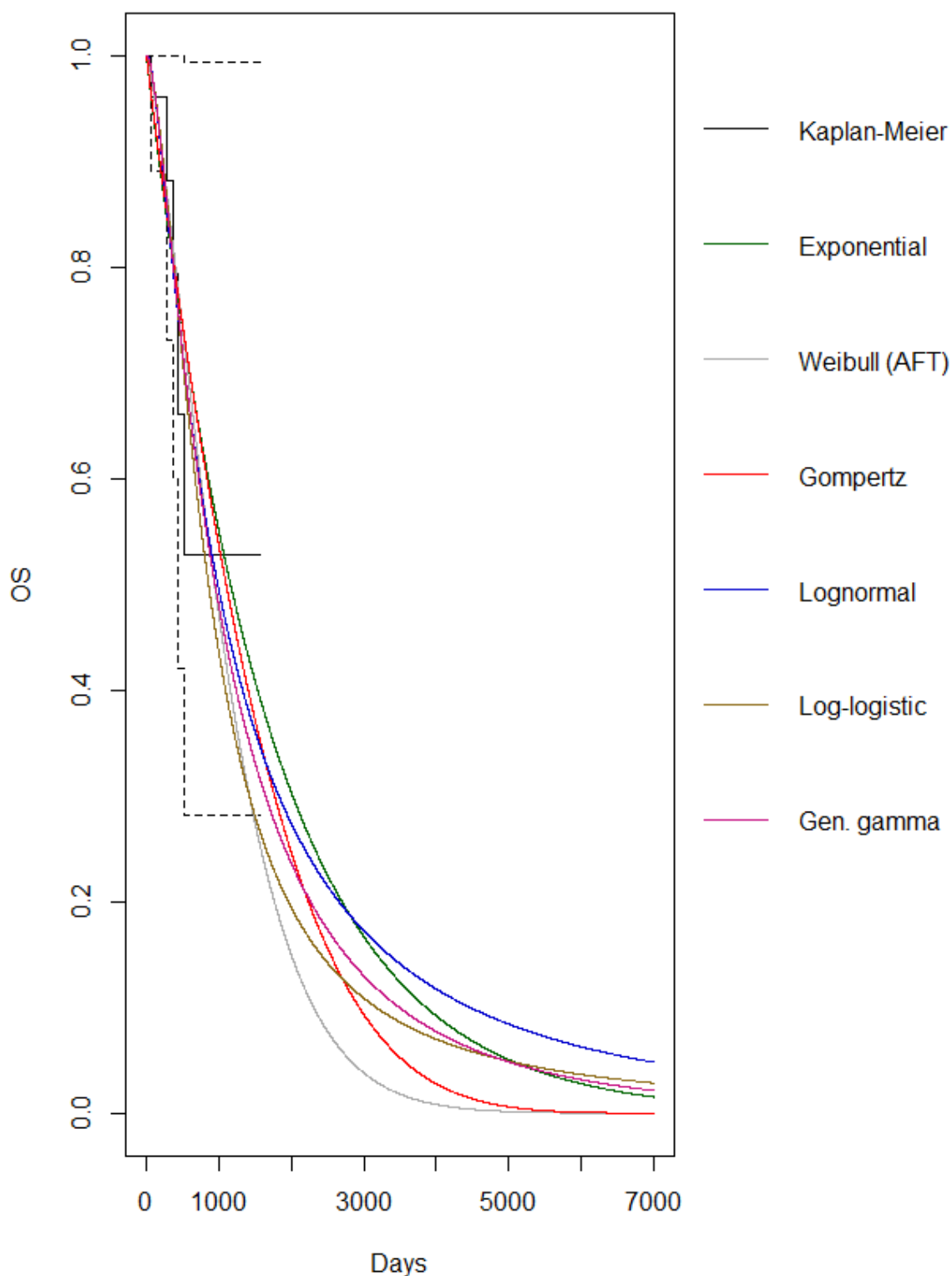
Dopasowane modele zaprezentowano na wykresach poniżej.



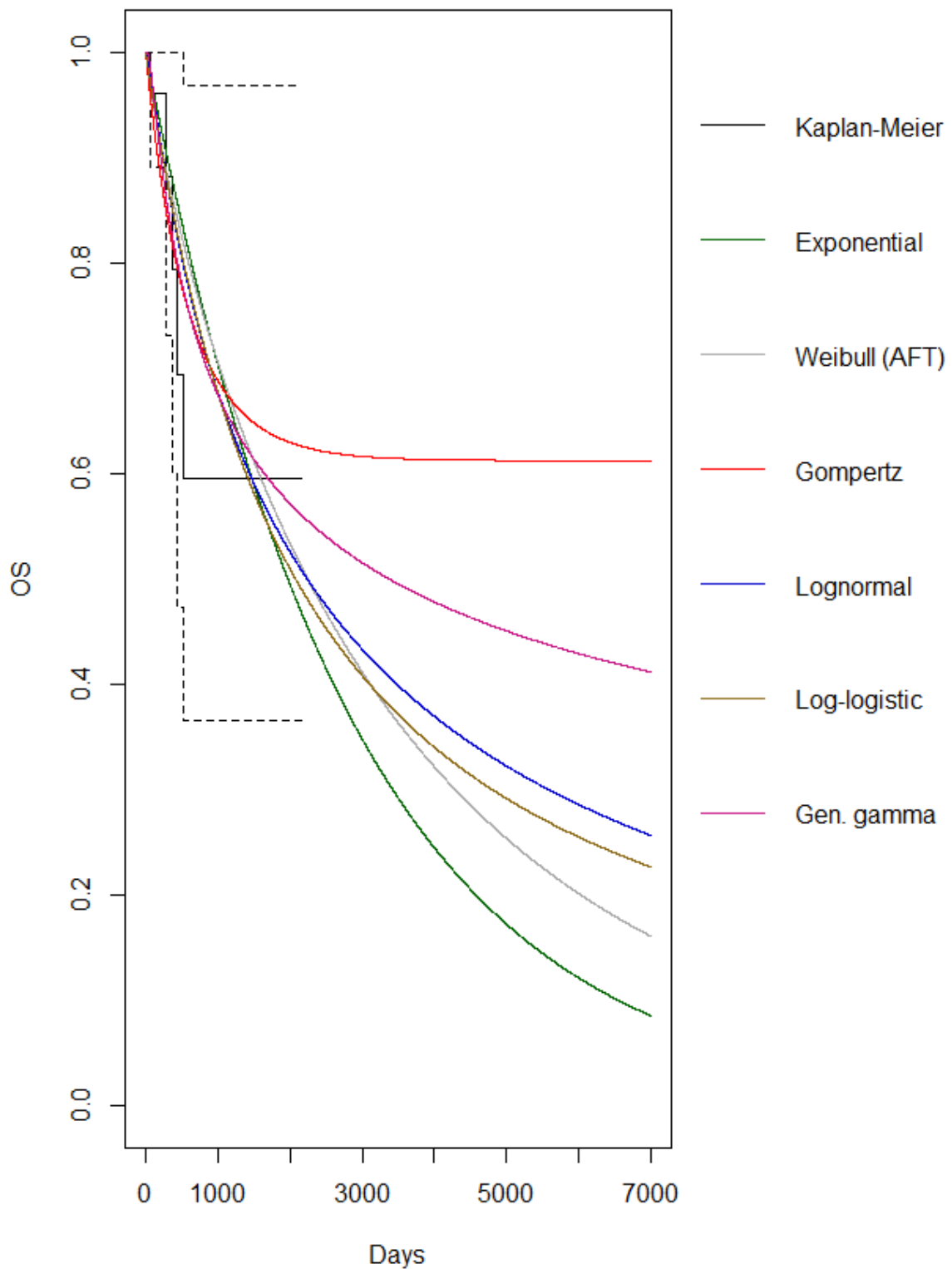
Rysunek 28. Modele OS w grupie siltuksymabu.



Rysunek 29. Modele OS w grupie placebo (brak korekty efektu *cross-over*).



Rysunek 30. Modele OS w grupie placebo (korekta efektu *cross-over*; 18 obserwacji ocenzonej).



Rysunek 31. Modele OS w grupie placebo (korekta efektu *cross-over*; 13 obserwacji ocenzurowanych).

Modele uogólniony gamma (grupa siltuksymabu), Gompertz (grupa placebo, brak korekty efektu *cross-over*) i wykładniczy (grupa placebo, z korektą efektu *cross-over*: 13 i 18 obserwacji ocenzonej) były najlepiej dopasowane wg AICc. W wariancie bez korekty OS dla efektu *cross-over* model Gompertz'a prognozował brak zgonów w grupie placebo po około 1500 dniach obserwacji. Jest to mało prawdopodobne, biorąc pod uwagę, że dane OS zebrane podczas badania klinicznego dotyczyły również zgonów z innych przyczyn niż MCD, a w którymś momencie swojego życia ostatecznie umierają.

Modele uogólniony gamma i wykładniczy uznano za wiarygodne do prognozowania OS w ramieniu siltuksymabu. W ramieniu placebo modele wykładniczy i log-normalny uznano za wystarczająco wiarygodne.

Niemniej jednak uznano, że model uogólniony gamma OS w grupie siltuksymabu cechuje się niewielką stabilnością z uwagi na niską liczbę zdarzeń i niską liczbę obserwowanych pacjentów – zakres zmienności parametrów dopasowania modelu był bardzo szeroki (w szczególności parametru Q dla którego 95% CI wynosiły od -157,0 do 85,4). Wydaje się więc, że poprawne dopasowanie modelu uogólnionego gamma wymagającego oceny wartości 3 parametrów nie jest wystarczająco precyzyjne na podstawie danych z tak niską dojrzałością. Tym samym w analizie podstawowej w obydwu grupach uwzględniono najprostszy parametryczny model przeżycia – model wykładniczy.

Parametry głównego wariantu prognozy OS opartej na modelach przeżycia dopasowanych do danych z badań klinicznych dla siltuksymabu przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 19. Parametry modeli OS dopasowanych do danych z badania MCD2001.

	Parametr	Wartość
Siltuksymab, wykładniczy	<i>Rate</i>	0,000083
Placebo, wykładniczy (korekta efektu <i>cross-over</i>: 13 obserwacji ocenzonej)	<i>Rate</i>	0,000352

Informacje na temat wszystkich modeli OS, ich parametrów, macierzy kowariancji i macierzy Cholesky'ego (stosowanych w PSA) zostały przedstawione w arkuszu „Clinical_data” modelu.

3.5.5. KOLEJNE LINIE LECZENIA

Koszt kolejnych linii leczenia (szczegóły w rozdziale 3.6.4.) został uwzględniony w modelu w obrębie stanu 'pTF'. W opracowaniu uwzględniono uproszczoną metodę kalkulacji sumarycznego kosztu kolejnych linii leczenia. Polegała ona na uwzględnieniu jednorazowo wszystkich kolejnych linii leczenia na podstawie oceny: średniej długości poszczególnych terapii, odsetka poszczególnych terapii wśród wszystkich schematów terapii (bez względu na linie leczenia) oraz ryzyka zgonu ze stanu 'pTF'.

W każdym cyklu od wystąpienia TF do zakończenia danej terapii (moment definiowany przez średnią długość terapii) uwzględniono koszt tej terapii wynikający z iloczynu odsetka wykorzystania danej substancji czynnej (bez względu na linie leczenia), średniej liczby linii leczenia i średniego kosztu tej terapii w danym cyklu). Obliczenia te pozwalały odzwierciedlić kolejne linie leczenia stosowane w badaniu MCD2001 bez konieczności wprowadzenia złożonej struktury modelu umożliwiającej śledzenie wyników zdrowotnych pacjentów leczonych poszczególnymi substancjami czynnymi oraz etapami pomiędzy kolejnymi liniami leczenia w przypadku terapii ograniczonych czasowo (np. chemioterapii). Brakuje danych klinicznych umożliwiających przeprowadzenie modelowania z uwzględnieniem szczegółowych wyników kolejnych linii leczenia.

3.5.6. ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

W modelu uwzględniono anemię, nadciśnienie, zmęczenie, nudności i neutropenię w stopniu 3 lub wyższym jako zdarzenia niepożądane.

Działania niepożądane mogą wystąpić w dowolnym momencie podczas leczenia. Aby zasymulować ten aspekt, dla każdego zdarzenia niepożądanego obliczono średnią częstość jego występowania w trakcie stosowania siltuksymabu. Wykorzystano dane dotyczące zaślepionej i niezaślepionej fazy badania MCD2001 oraz dane z badania MCD2002 (tylko wśród pacjentów z ramienia siltuksymabu badania MCD2001). W celu odzwierciedlenia procedury randomizacji w badaniu MCD2001 z obliczeń wykluczono pacjentów z badania C0328T03 (włączonych do badania MCD2002) i pacjentów z grupy kontrolnej badania MCD2001, którzy rozpoczęli leczenie siltuksymabem. Dane przedstawiono poniżej.

Tabela 20. Uwzględnione dane na temat występowania zdarzeń niepożądanych w grupie siltuksymabu.

	Liczba zdarzeń	Liczba pacjentów z co najmniej 1 zdarzeniem	Liczba pacjento-cykli leczenia*	Wskaźnik występowania w cyklu	95% LCI	Rozkład w PSA
Anemia	13	8	2950,1905	0,0044	0,0026 to 0,0076	Log-normalny (5,425, 0,277)
Nadciśnienie	2	2	2950,1905	0,0007	0,0002 to 0,0027	Log-normalny (7,296, 0,707)
Zmęczenie	43	20	2950,1905	0,0146	0,0108 to 0,0197	Log-normalny (4,228, 0,152)
Nudności	16	9	2950,1905	0,0054	0,0033 to 0,0089	Log-normalny (5,217, 0,25)
Neutropenia	28	6	2950,1905	0,0095	0,0066 to 0,0137	Log-normalny (4,657, 0,189)

* 21 dniowe cykle; parametr dotyczy okresu od 1. do ostatniej dawki leku.

Wskaźniki występowania zdarzeń niepożądanych zostały przekształcone na prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń niepożądanych w cyklu i przypisane pacjentom leczonym siltuksymabem (stany „NR”, „R”).

Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych w grupie placebo otrzymano wykorzystując prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzenia niepożądanego w cyklu w grupie siltuksymabu i iloraz szans (OR) zdarzeń niepożądanych (siltuksymab vs placebo) określony na podstawie danych z fazy podwójnie zaślepionej badania MCD2001 (OR Peto obliczono w przypadku 0 zdarzeń; tabela poniżej).

Tabela 21. Iloraz szans (OR) wystąpienia zdarzenia niepożądanego w grupie siltuksymabu vs placebo.

	Siltuksymab, n (N=53)	Placebo, n (N=26)	OR	95% LCI	95% UCI	Rozkład w PSA
Anemia	1	3	0,15	0,01	1,55	Log-normalny(-1,914, 1,2)
Nadciśnienie	2	0	4,53	0,23	88,10	Log-normalny (1,511, 1,517)
Zmęczenie	5	1	2,60	0,28	24,36	Log-normalny (0,957, 1,141)
Nudności	1	0	4,44	0,07	287,63	Log-normalny (1,491, 2,123)
Neutropenia	2	1	0,98	0,08	11,79	Log-normalny (-0,02, 1,269)

3.5.7. PORÓWNANIE Z TOCILIZUMABEM

Rozpatrywano leczenie tocilizumabem jako hipotetyczną alternatywę dla siltuksymabu. Jednak ze względu na brak dostępnych dowodów naukowych porównanie z tocilizumabem nie zostało ostatecznie przeprowadzone. Na etapie Analizy klinicznej [41]:

- nie zidentyfikowano danych klinicznych dotyczących tocilizumabu w populacji pacjentów zbliżonej do populacji polskiej;
- zidentyfikowano jedno obserwacyjne badanie jednoramienne oceniające tocilizumab w leczeniu MCD pacjentów z populacji japońskiej (badanie Nishimoto i wsp. 2005);
- nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących siltuksymab z tocilizumabem;
- zidentyfikowano badanie obserwacyjne Pierson i wsp. [79] przedstawiające wyniki leczenia (odsetek odpowiedzi na leczenie) w oddzielnych grupach pacjentów, bez korekty ze względu na zmienne zakłócające, np. różne charakterystyki pacjentów lub choroby w momencie rozpoczęcia leczenia; brak danych dla tocilizumabu w zakresie TTF i OS),

Zidentyfikowane dane dotyczące porównania wskaźników odpowiedzi na leczenie siltuksymabem i tocilizumabem z badania Pierson i wsp. [79] przedstawiono poniżej.

Tabela 22. Porównanie wskaźników odpowiedzi na leczenie siltuksymabem i tocilizumabem wśród pacjentów z analizowanej populacji.

	Siltuksymab		Tocilizumab		Wskaźnik odpowiedzi na leczenie				
	n	N	n	N	Siltuksymab	Tocilizumab	OR	95% LCI	95% UCI
Pierson 2019 (wszyscy pacjenci, dane z abstraktu)	15	29	9	18	51,7%	50,0%	1,07	0,32	3,59
Pierson 2019 (pacjenci z potwierdzoną MCD, dane z abstraktu)	11	19	8	17	57,9%	47,1%	1,55	0,39	6,07
Pierson 2019 (wszyscy pacjenci; dane aktualne)	18	31	6	10	58,1%	60,0%	0,92	0,21	4,13
Pierson 2019 (pacjenci z potwierdzoną MCD; dane aktualne)	13	21	5	9	61,9%	55,6%	1,30	0,25	6,80

Nie zidentyfikowano informacji pozwalających na porównanie TTF i/lub OS między siltuksymabem i tocilizumabem. Nie zidentyfikowano również informacji pozwalających określić TTF i/lub OS w grupie tocilizumabu względem placebo (model można sparametryzować uwzględniając siltuksymab lub placebo jako referencję dla określenia TTF lub OS w grupie tocilizumabu). Na tej podstawie nie przeprowadzono porównania wnioskowanej technologii z tocilizumabem (por. rozdział 2.2.).

3.5.8. WAGI UŻYTECZNOŚCI

W ramach przeglądu systematycznego danych dotyczących wag użyteczności zidentyfikowano 3 podstawowe źródła danych, które można wykorzystać w niniejszym modelowaniu (rozdział 12.1.). Dwa pierwsze źródła dotyczyły analizy danych pacjentów włączonych do badania MCD2001 (kwestionariusz SF-36); ostatnie – analizy wag użyteczności pacjentów z rejestru ACCELERATE (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02817997>).

Jakość życia w badaniu MCD2001 była mierzona z wykorzystaniem kwestionariusza SF-36 w cyklach 1, 3, 6 i co 3 cykle później lub przy ostatniej wizycie przed wyłączeniem z badania. Vernon i wsp. wykorzystali dane SF-36 z badania MCD2001 do oceny indeksu SF-6D oraz przeprowadzili mapowanie danych SF-36 do indeksów EQ-5D [80]. Uzyskane indeksy SF-6D i EQ-5D stanowią jedyne dostępne źródło informacji na temat wag użyteczności pacjentów z analizowanej populacji.

Aby uzyskać wagi użyteczności wykorzystane w modelu, pacjentów z MCD pogrupowano według schematu leczenia (siltuksymab lub placebo) i odpowiedzi na leczenie (odpowiedź na leczenie, stabilna choroba lub progresja choroby). Zastosowano modele z efektami mieszanymi w celu uwzględnienia potencjalnego braku zbilansowania danych (np. odpowiedzi na leczenie tylko w grupie siltuksymabu) i

korekty względem brakujących danych i struktury dostępnych danych (kilkukrotne pomiary u pacjenta) [80].

W modelu uwzględniono 4 scenariusze oparte na:

- wynikach badania przeprowadzonego przez Vernon i wsp. [80] oraz
- wynikach analizy zestawu danych wykorzystanego przez Vernon i wsp. (zestawu danych wykorzystanych w modelu przedkładanym CADTH w 2014 roku [81]).

Dane przedstawiono poniżej.

Tabela 23. Wagi użyteczności wykorzystane w modelu.

	Vernon 2016 [80]: EQ-5D		Vernon 2016 [80]: SF-6D		CADTH model: EQ-5D		CADTH model: SF-6D	
	Średnia	SE	Średnia	SE	Średnia	SE	Średnia	SE
Bazowa waga użyteczności	0,7034	0,0252	0,6366	0,0141	0,7034	0,0252	0,6366	0,0141
Wzrost wagi użyteczności w trakcie stosowania siltuksymabu (stany „NR” i „R”)	0,0909	Brak danych*	0,0674	Brak danych*	0,0819	0,0310	0,0617	0,0224
Wzrost wagi użyteczności w przypadku trwałej odpowiedzi (stan „R”)	NA	NA	NA	NA	0,0352	0,0160	0,0260	0,0110
Spadek wagi użyteczności w przypadku niepowodzenia leczenia (stan „pTF”)	0,3652	Brak danych*	0,1445	Brak danych*	0,1801	0,0648	0,0614	0,0438
Spadek wagi użyteczności w przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych stopnia 3 lub wyższego (stany „NR” i „R”)	0,0190	Brak danych*	0,0078	Brak danych*	NA	NA	NA	NA

* przyjęto błąd na poziomie 10% wartości średnich

Vernon i wsp. [80] zastosowali nieznacznie odmienne definicje stanów klinicznych niż w niniejszym modelu. Na przykład zdefiniowali odpowiedź na podstawie drugorzędowego punktu końcowego badania MCD2001 (odpowiedzi nowotworowej), ale stwierdzili, że zastosowanie pierwszorzędowego punktu końcowego badania MCD2001 (trwała nowotworowa i objawowa odpowiedź na leczenie – ten sam punkt końcowy wykorzystano w niniejszym opracowaniu) pozwalało uzyskać zbliżone wyniki.

Vernon i wsp. [80] zaobserwowali, że leczenie siltuksymabem poprawia jakość życia pacjentów z analizowanej populacji nie tylko poprzez indukowanie trwałej odpowiedzi na leczenie czy redukcję ryzyka wystąpienia niepowodzenia leczenia, ale również poprzez poprawę wyników zdrowotnych pacjentów w innym zakresie. Pacjenci bez trwałej odpowiedzi (z chorobą stabilną) podczas leczenia siltuksymabem mieli wyższą jakość życia niż pacjenci bez trwałej odpowiedzi (z chorobą stabilną) w grupie placebo.

Aspekt ten potwierdzają kluczowe punkty końcowe dotyczące skuteczności w podgrupie pacjentów bez trwałej odpowiedzi z badania MCD2001. Dane te wskazują na pozytywny wpływ leczenia siltuksymabem (tabela poniżej).

Tabela 24. Porównanie podstawowych parametrów oceny skuteczności wśród pacjentów bez trwałej odpowiedzi na leczenie.

	Siltuksymab, brak odpowiedzi (N=35)	Placebo, brak odpowiedzi (N=26)	Różnica (95% CI)	Wartość p (Fisher exact test)
Trwała całkowita odpowiedź objawowa (brak objawów choroby)	2 (5,7%)	0 (0%)	5,7% (-2,1% do 13,6%)	0,325
Trwała całkowita odpowiedź objawowa (istotna redukcja objawów choroby)	4 (11,4%)	2 (7,7%)	3,7% (-11,3% do 18,7%)	0,306
Zaprzestanie leczenia steroidami	2 (5,7%)	1 (3,8%)	1,9% (-9,0% do 12,8%)	0,430
Poprawa komponentów fizycznych SF-36	13 (37,1%)	8 (30,8%)	6,4% (-18,0% do 30,8%)	0,189
Poprawa komponentów psychicznych SF-36	19 (54,3%)	9 (34,6%)	19,7% (-5,5% do 44,8%)	0,067
Poprawa FACIT-F (nasilenie zmęczenia)	26 (74,3%)	21 (80,8%)	-6,5% (-27,8% do 14,9%)	0,206
Poprawa w skali MCD-SS (nasilenie symptomów, ogółem)	17 (48,6%)	13 (50%)	-1,4% (-27,3% do 24,5%)	0,203
Odpowiedź nowotworowa wg badacza	10 (28,6%)	1 (3,8%)	24,7% (7,7% do 41,8%)	0,011
Odpowiedź nowotworowa wg niezależnej komisji	2 (5,7%)	0 (0%)	5,7% (-2,1% do 13,6%)	0,325
Powrót poziomu hemoglobiny do normalnego poziomu	6 (17,1%)	0 (0%)	17,1% (4,4% do 29,9%)	0,029
Wzrost poziomu hemoglobiny o ≥ 15 g/l	7 (20%)	0 (0%)	20,0% (6,5% do 33,5%)	0,015
Wzrost poziomu hemoglobiny o ≥ 20 g/l	5 (14,3%)	0 (0%)	14,3% (2,5% do 26,1%)	0,055
Maksymalna zmiana poziomu hemoglobiny w badaniu	+19,0 (zakres: +2 do +97)	+6,6 (zakres: -10 do +19)	-	-

Na tej podstawie wzrost wagi użyteczności podczas leczenia siltuksymabem został uwzględniony wśród pacjentów w stanach „NR” i „R”. Na uwagę zasługują fakt, że pacjentów z trwałą odpowiedzią na leczenie cechował dłuższy TTF niż pacjentów bez odpowiedzi (por. rozdział 3.5.3.). Oznacza to, że udział pacjentów z odpowiedzią wśród wszystkich pacjentów leczonych siltuksymabem stale wzrastał z każdym kolejnym cyklem horyzontu czasowego (wpływ odpowiedzi na leczenie na wagę użyteczności manifestował się w wyższym stopniu każdego kolejnego cyklu analizy). Niemniej jednak w opracowaniu uwzględniono stały w czasie wzrost wagi użyteczności w trakcie leczenia siltuksymabem.

W analizie podstawowej uwzględniono indeksy EQ-5D, ponieważ EQ-5D jest najczęściej stosowaną znormalizowaną miarą użyteczności i jest często preferowaną przez agencje HTA, w tym również AOTMiT [1]. W analizie podstawowej uwzględniono osobne zmienne określające wzrost wagi użyteczności w przypadku odpowiedzi i innych korzyści wynikających z leczenia siltuksymabem, tj. wykorzystano dane z poprzedniej analizy danych z badania MCD2001 [81] – wykorzystano zestaw danych lepiej odzwierciedlający strukturę modelu oraz zestaw danych dla którego dostępne były zakresy zmienności parametrów oceny wag użyteczności (do momentu zakończenia analiz nie uzyskano informacji na temat wyników raportowanych przez Vernon i wsp. [80]).

W analizie wrażliwości uwzględniono wszystkie pozostałe zestawy wag użyteczności określone na podstawie danych z badania MCD2001.

Dostępne informacje na temat jakości życia pacjentów z analizowanej populacji dotyczą okresu nieprzekraczającego 422 dni [80]. Z wysokim prawdopodobieństwem dane z tak krótkiego okresu nie uwzględniają redukcji jakości życia związanej ze starzeniem się pacjentów.

Na tej podstawie wagi użyteczności w niniejszej analizie były stopniowo redukowane wraz z wiekiem, aby odzwierciedlić wpływ na jakość życia starzenia się obserwowanej kohorty. Vernon i wsp. [80] zaobserwowali, że wagi użyteczności w okresie badania MCD2001 były stosunkowo niezmiennie w czasie. Tak więc zmniejszenie wag użyteczności związane z wiekiem pacjenta uwzględniono dopiero po zakończeniu ostatniej obserwacji z badania MCD2001 (po 48 cyklu) [80].

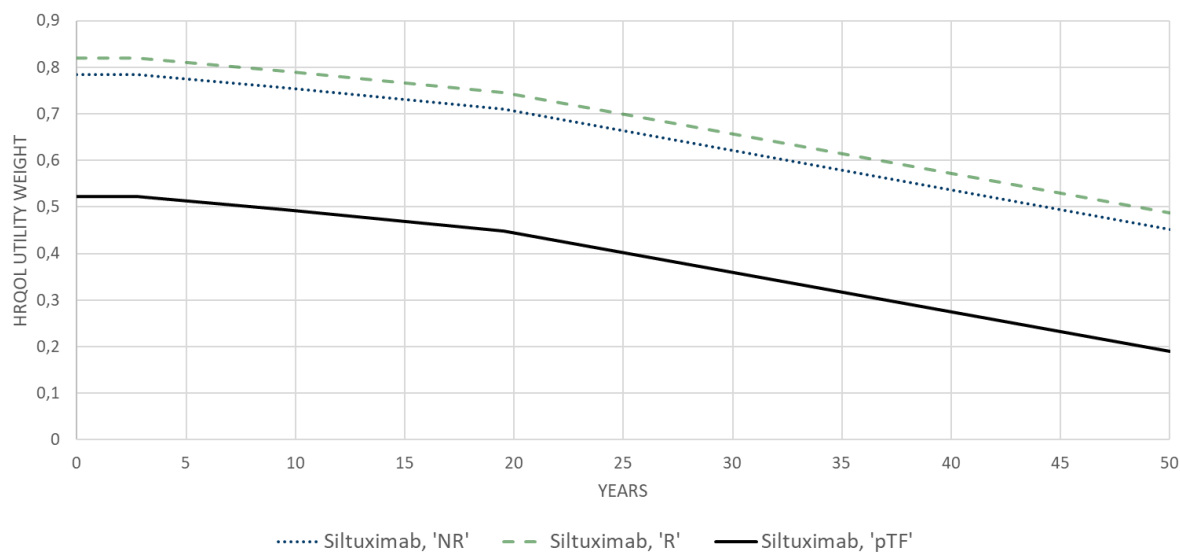
Stopień redukcji wag użyteczności z wiekiem oszacowano na podstawie indeksów EQ-5D-3L dla każdej 10-letniej grupy wiekowej osób z populacji generalnej Polski przedstawionych przez Golicki i wsp. [82].

Tabela 25. Wagi użyteczności osób z populacji generalnej Polski.

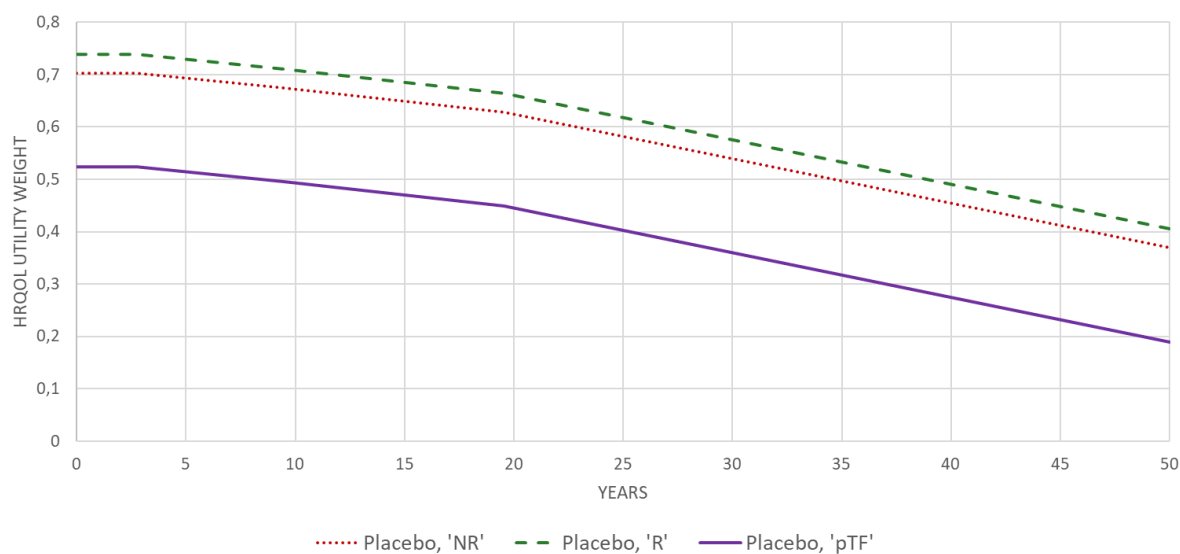
Wiek, od	Wiek, do	Waga użyteczności)
18	24	0,968
25	34	0,962
35	44	0,943
45	54	0,903
55	64	0,861
65	74	0,815
75	i wyższy	0,730

Określone w ramach analizy podstawowej wagi użyteczności w zależności od stanu klinicznego, stosowanego leczenia i czasu jaki upłynął od punktu początkowego analizy przedstawiono poniżej.

Utility weight by state and treatment: siltuximab



Utility weight by state and treatment: placebo



Rysunek 32. Wagi użyteczności w analizie podstawowej.

Uwzględnione w opracowaniu wagi użyteczności określone wśród pacjentów włączonych do badania MCD2001 zostały zweryfikowane poprzez uwzględnienie zależnych od rodzaju leczenia oraz stanu klinicznego wag użyteczności pacjentów obserwowanych w ramach rejestru ACCELERATE (dane nieopublikowane przekazane wraz z modelem globalnym). Dane te przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 26. Wagi użyteczności (indeksy EQ-5D) pacjentów z rejestru ACCELERATE.

	Liczba pomiarów	Mediana	Średnia	SD
Tylko siltuksymab	7	0,786	0,752	0,129
Tylko rytuksymab	5	0,839	0,758	0,203
Tylko tocilizumab	6	0,759	0,798	0,166
Schemat obejmujący siltuksymab	16	0,835	0,814	0,118
Schemat obejmujący rytuksymab	13	0,79	0,77	0,119
Schemat obejmujący tocilizumab	8	0,759	0,767	0,172
Schemat obejmujący sterydy	21	0,79	0,776	0,122
Schemat obejmujący chemioterapię	2	0,697	0,697	0,141
W ciągu 6 miesięcy od hospitalizacji	9	0,844	0,834	0,145
W ciągu 6 miesięcy od CR	5	1	0,864	0,194
W ciągu 6 miesięcy od PR	6	1	0,905	0,152
W ciągu 6 miesięcy od choroby stabilnej	9	0,778	0,758	0,124
W ciągu 6 miesięcy od progresji	2	0,622	0,622	0,035

Na podstawie przedstawionych informacji ustalono, że zestaw wag użyteczności najlepiej dopasowany do struktury niniejszego modelu obejmuje: początkową wagę użyteczności na poziomie 0,776 (jak wśród pacjentów stosujących sterydy); wzrost wagi użyteczności wynikający z leczenia siltuksymabem na poziomie około 0,038; wzrost wagi użyteczności wynikający z uzyskania odpowiedzi na poziomie 0,128; redukcję wagi użyteczności wynikającą z niepowodzenia leczenia na poziomie 0,136 (por. część 14. arkusza „Clinical_data”).

Przedstawione powyżej informacje świadczą dodatkowo, że średnia waga użyteczności pacjentów leczonych siltuksymabem jest wyższa od wagi użyteczności pacjentów leczonych tocilizumabem o około 0,047. Może to świadczyć o wyższej skuteczności klinicznej siltuksymabu od tocilizumabu, niemniej jednak brakuje jakichkolwiek danych dotyczących tocilizumabu pozwalających potwierdzić ten aspekt.

Ponieważ waga użyteczności dla siltuksymabu określona na podstawie danych z ACCELERATE może również uwzględniać wzrost wagi użyteczności wynikający z odpowiedzi na leczenie (CR lub PR) w analizie wrażliwości rozpatrywano dwa scenariusze: z lub bez dodatkowego wzrostu wagi użyteczności wynikającej z uzyskania odpowiedzi na leczenie.

3.5.9. DODATKOWE INFORMACJE

Na uwagę zasługuje fakt, że estymację niektórych kategorii kosztu ponoszonego wśród pacjentów z analizowanej populacji przeprowadzono na podstawie wyników modelowania średniego, zdyskontowanego (przy uwzględnieniu stopy dyskontowej dla kosztów) zużycia jednostek zasobów medycznych (np. liczby jednostek danego leku) i ich kosztu jednostkowego.

Mając na uwadze przemienność operacji mnożenia i dzielenia, iloczyn zdyskontowanej liczby jednostek świadczenia oraz kosztu jednostkowego jest równoznaczny ze zdyskontowanym kosztem danego świadczenia, wg zasady:

$$\frac{A \cdot B \cdot C}{D} = \frac{A}{D} \cdot B \cdot C$$

Wartości kluczowych parametrów modelowania dotyczących m.in. efektywności ocenianych technologii medycznych, epidemiologii, a także przeprowadzania i kosztów opieki nad pacjentami z analizowanej populacji, określono w oparciu o opublikowane dane.

Przyjęte w ramach analizy wartości wszystkich parametrów zostały zestawione z dostępnymi szacunkowymi danymi odnalezionymi w wyniku przeglądu medycznych baz danych. Wykorzystano i przedstawiono tylko te informacje, które w zadowalający sposób odzwierciedlały warunki postępowania w Polsce, odpowiadały charakterystyce pacjentów włączonych do niniejszej analizy oraz mieściły się w normach europejskich.

Szczegółowe informacje na temat źródeł informacji uwzględnionych w ramach analizy minimalizacji kosztów przedstawiono w rozdziałach: 2.1., 2.2. i 3.6. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych w okresie badań klinicznych przedstawiono w Analizie klinicznej [41].

Wykorzystany w niniejszym opracowaniu model został opracowany w skrócie MS Excel® (Microsoft Corporation, Redmond, WA; model dołączono do raportu; model zawiera elementy stworzone w *Visual Basic for Applications*, VBA).

3.6. OCENA KOSZTÓW

Celem analizy było porównanie kosztów 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.

Przedmiotem opracowania było porównanie kosztów stosowania preparatu Sylvant® w połączeniu z BSC w odniesieniu do samej BSC (por. rozdział 2.2.).

Określono koszty z perspektywy płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń medycznych ze środków publicznych) i świadczeniobiorcy (por. rozdział 3.2.).

W ramach analizy kosztów brano pod uwagę przede wszystkim te dane kosztowe, które były istotne ze wskazanej perspektywy oraz które można zaliczyć do tzw. mierzalnych kosztów różniących, tj. kategorie kosztowe, w przypadku których wysokość ponoszonych nakładów finansowych zależała od wyboru określonej opcji terapeutycznej (w pierwszej kolejności brano pod uwagę mierzalne koszty, których źródło bezpośrednio wpływało na wysokość kosztu inkrementalnego).

Zidentyfikowano koszty bezpośrednie medyczne, różniące porównywane schematy leczenia:

- koszt stosowania wnioskowanej technologii,
- koszt realizacji programu lekowego (hospitalizacji 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 rozliczanych osobno,
- koszt leczenia zdarzeń niepożądanych w trakcie leczenia.

W opracowaniu uwzględniono dwa algorytmy oceny kosztów:

- identyfikacja częstotliwości rozliczania poszczególnych świadczeń medycznych lub innych zasobów → identyfikacja kosztu jednostkowego z wybranej perspektywy ekonomicznej → ocena sumarycznego kosztu stanowiącego bezpośrednie dane wejściowe modelowania;
- identyfikacja źródeł informacji raportujących sumaryczne koszt mogące zostać wykorzystane jako bezpośrednie dane wejściowe modelowania → identyfikacja roku analizy kosztów zidentyfikowanego źródła → korekta raportowanych kosztów z uwzględnieniem wskaźnika cen towarów i usług konsumpcyjnych, CPI (ang. *consumer price index*).

Ww. dane następnie posłużyły do określenia średnich, całkowitych kosztów opieki z wykorzystaniem modelu decyzyjnego opisanego w rozdziale 3.5. (punkty końcowe niniejszej analizy ekonomicznej przedstawione w rozdziale 4.).

Tabela 27. Wskaźniki CPI wykorzystane w analizie. Źródło: Główny Urząd Statystyczny. Biuletyn Statystyczny nr 12/2020, 12/2019, 12/2017 i 12/2016.

	CPI „zdrowie”	CPI , ogółem
2020 (100% - rok poprzedni)	105,10%	102,40%
2019 (100% - rok poprzedni)	103,20%	102,30%
2018 (100% - rok poprzedni)	102,00%	101,60%
2017 (100% - rok poprzedni)	101,20%	102,00%
2016 (100% - rok poprzedni)	99,20%	99,40%
2015 (100% - rok poprzedni)	101,90%	99,10%

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

W opracowaniu uwzględniono koszt wnioskowanej technologii, oszacowany zgodnie z zasadami refundacji leków określonymi w ramach Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2011 nr 122 poz. 696. z późn. zm.) [30] oraz koszt refundowanych leków zgodny z obwieszczeniem Ministra Zdrowia dotyczącym Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, wchodzącym w życie z dniem 1 lipca 2021 roku [37].

Koszt refundowanych leków określono w ramach analizy podstawowej na podstawie:

- aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia [37] i danych na temat liczby zrefundowanych opakowań leków w 2020 roku [105] lub
- średniego kosztu mg niektórych substancji czynnych stosowanych w chemioterapii lub programach lekowych w kwietniu 2021 roku [104].

Koszt jednostkowy refundowanych leków przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 28. Koszt jednostkowy leków refundowanych (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
Preparaty zawierające żelazo	1 tabletka	0,0000	1,5129**	Nie dotyczy	Nie dotyczy

* analiza wrażliwości; ** średni koszt jednostki doustnej pod postacią inną niż syrop; dane Medycyny Praktycznej.

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 29. Pozostałe kategorie kosztu jednostkowego.

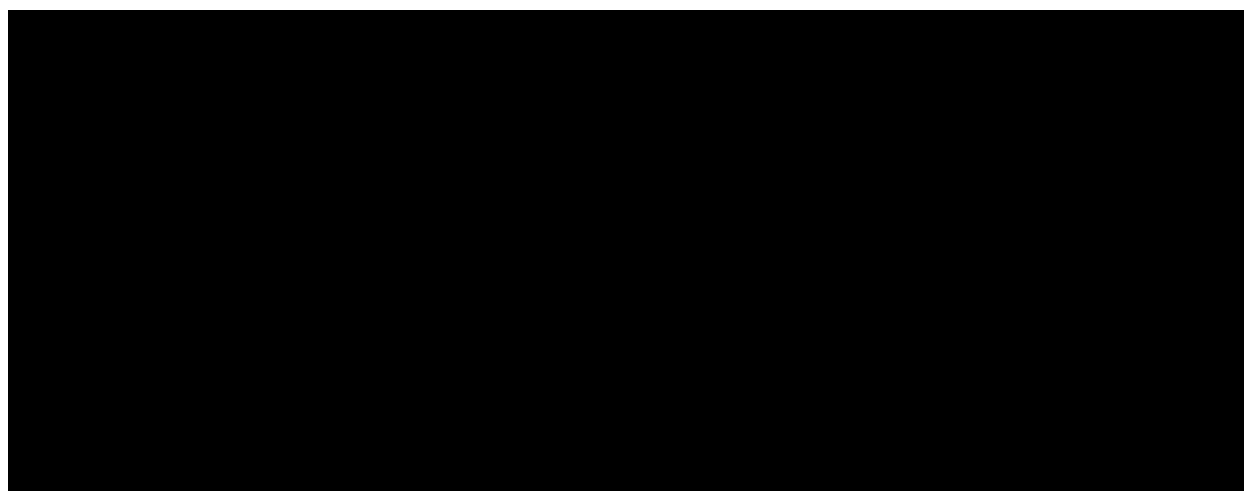
	Wycena w PLN z perspektywy NFZ (wspólnej)	Źródło
5.08.07.0000003, hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	486,72	Katalog 1k Katalog świadczeń i zakresów – leczenie szpitalne – programy lekowe [94]
5.08.08.0000113, Diagnostyka w programie leczenia nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) – leczenie adjuwantowe*	1 480	katalog 1l Katalog ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych [95]
5.08.07.0000004, przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16	Katalog 1k Katalog świadczeń i zakresów – leczenie szpitalne – programy lekowe [94]
Thalidomide, 100 mg	8,034	Katalog 1t - A. Katalog refundowanych substancji czynnych Część A: substancje czynne zawarte w lekach niedopuszczonych do obrotu na terytorium RP [96]
Melphalan, 100 mg	300,664	Katalog 1t - A. Katalog refundowanych substancji czynnych Część A: substancje czynne zawarte w lekach niedopuszczonych do obrotu na terytorium RP [96]
Z01, 5.51.01.0021001, Kompleksowa diagnostyka onkologiczna	3 517	1a - katalog grup [97]
S23, 5.51.01.0016023, Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od dawcy alternatywnego*	262079	1a - katalog grup [97]
5.30.00.0000012, W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	75	Katalog 5a Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych, grupy W i PPW [99]
5.30.00.0000011, W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	44	Katalog 5a Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych, grupy W i PPW [99]
5.03.00.0000117, TK: badanie trzech lub więcej okolic anatomicznych bez i ze wzmocnieniem kontrastowym	564	Katalog 1b. KATALOG ZAKRESÓW AMBULATORYJNYCH ŚWIADCZEŃ DIAGNOSTYCZNYCH KOSZTOŁONNYCH (ASDK) [100]
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych – anemia	2194,45	AOTMiT AWA nr ot.4331.67.2019 (Kisqali) [91], zaktualizowane CPI
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych – nadciśnienie	100,14 (167,36)	AOTMiT AWA nr OT.4331.9.2019 (Tafinlar) [92], zaktualizowane CPI
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych – zmęczenie	44	AOTMiT AWA nr ot.4331.67.2019 (Kisqali) [91] (W11)
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych – nudności	760,27	AOTMiT AWA nr ot.4331.33.2019 (Ninlaro) [93] zaktualizowane CPI
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych – neutropenia	6434,73	AOTMiT AWA nr ot.4331.67.2019 (Kisqali) [91] zaktualizowane CPI
5.08.05.0000175, "hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków"	389,92	Katalog 1e Katalog świadczeń podstawowych (chemioterapii) [101]
5.08.05.0000008, okresowa ocena skuteczności chemioterapii	270,4	Katalog 1j Katalog świadczeń wspomagających (chemioterapii)

* 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

W analizie kosztów zastosowano ogólnie akceptowalne metody statystyczne i epidemiologiczne.

3.6.1. KOSZT WNIOSKOWANEJ TECHNOLOGII

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

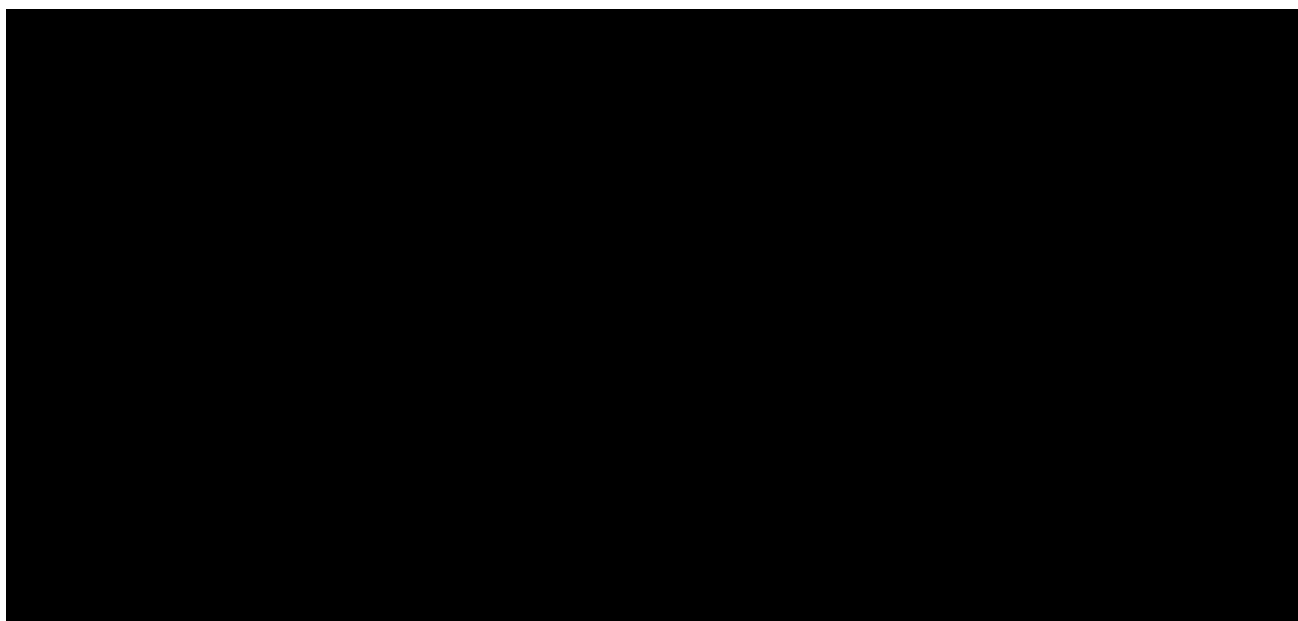


Uwzględniono trzy warianty kalkulacji kosztu siltuksymabu:



W wariantach uwzględniających koszt niewykorzystanej u pacjenta części fiolek (wariant 1 i 2) kalkulacje zakładały zużycie minimalnej liczby fiolek, przy jak najmniejszej niewykorzystanej części ostatniej fiołki u danego pacjenta.

Przykład obliczenia odsetka populacji pacjentów wykorzystujących pełne fiołki siltuksymabu na podstawie rozkładu normalnego masy ciała przedstawiono poniżej.



3.6.2. KOSZT REALIZACJI PROPONOWANEGO PROGRAMU LEKOWEGO

Koszt premedykacji, podawania i monitorowania efektów leczenia z wykorzystaniem siltuksymabu został obliczony przy uwzględnieniu zestawu procedur medycznych przeznaczonych dla leków stosowanych w programie lekowym (koszt administracji, roczny ryczałt za procedury diagnostyczne). Na podstawie porównania procedur diagnostycznych dla siltuksymabu i innych terapii obecnie objętych programami lekowymi w Polsce przyjęto, że:

- pacjent w każdym cyklu leczenia otrzymujący preparat dożylny (siltuksymab) będzie hospitalizowany przez 1 dzień (kod świadczenia 5.08.07.0000003; 486,72 PLN);
- wszystkie procedury diagnostyczne i monitorowania pacjentów stosujących siltuksymab zostaną pokryte ryczałtem za diagnostykę w wysokości zbliżonej do kosztu świadczenia o numerze 5.08.08.0000113 (1 480 PLN rocznie).

Powyższe koszty obejmują wszystkie koszty premedykacji, administracji i monitorowania, zgodnie z oficjalnym systemem rozliczeń kosztów leczenia w Polsce.

Ponieważ powyższe świadczenia zastępują standardową opiekę nad pacjentami z MCD (np. częstotliwość badań obrazowych znacznie wyższa w przypadku leczenia siltuksymabem), w analizie założono, że podczas leczenia siltuksymabem odrębne koszty standardowej opieki nie będą występować (por. rozdział 3.6.6.).

3.6.3. KOSZT LEKÓW BSC

Podczas badania MCD2001 40 z 79 pacjentów (50,6%) stosowało co najmniej 1 leczenie objawów MCD zgodnie z deklaracją badacza.

Klasy wykorzystanych leków przedstawiono poniżej.

Tabela 31. Klasy leków stosowane przez uczestników badania MCD2001 w leczeniu objawów MCD.

	Liczba pacjentów	%
kortykosteroidy do stosowania ogólnego	24	30,4%
Psychoanalgetyki	9	11,4%
środki przeciwbólowe (paracetamol)	8	10,1%
leki przeciwhistaminowe do stosowania ogólnego	8	10,1%
leki na zaburzenia związane z kwasami	8	10,1%
preparaty przeciw niedokrwistości	7	8,9%
leki moczopędne	7	8,9%
środki przeciwbakteryjne do stosowania ogólnego	4	5,1%
leki stosowane w leczeniu chorób kości	4	5,1%
leki przeciwwymiotne i przeciw nudnościom	3	3,8%
preparaty przeciwgorączkowe	3	3,8%
Witaminy	3	3,8%
produkty przeciwzapalne i przeciwreumatyczne	2	2,5%
środki przeciwnowotworowe	2	2,5%
kortykosteroidy, preparaty dermatologiczne	2	2,5%
preparaty na kaszel i przeziębienie	2	2,5%
leki na funkcjonalne zaburzenia żołądkowo-jelitowe	2	2,5%
emolienty i środki ochronne	2	2,5%
suplementy minerałów	2	2,5%
inne produkty działające na przewód pokarmowy i metabolizm	2	2,5%
Psycholeptyki	2	2,5%

W modelu uwzględniono leki BSC spełniające następujące kryteria:

- klasa leków stosowana u co najmniej 5 pacjentów;
- lek nie jest powszechnie stosowanym lekiem OTC, powszechnie stosowanym suplementem lub lekiem premedykacyjnym (koszt leków premedykacyjnych uwzględniono w koszcie podawania i monitorowania leczenia).

W obrębie klas leków spełniających ww. kryteria stosowano różne substancje czynne w różnych schematach podawania. Z tego powodu w analizie uwzględniono średnie wykorzystanie najczęściej stosowanej substancji czynnej w badaniu MCD2001. Dane przedstawiono poniżej.

Uwzględniono średnie zużycie danej substancji czynnej (średnia dawka i średnia częstotliwość podawania) w okresie badania klinicznego MCD2001.

Tabela 32. Dawkowanie leków BSC.

	Dawka	Jednostka	Na	Podawanie nieprzerwalnie przez: (dni)	Cykl leczenia; podawanie co: (dni)	% pacjentów
prednizon <i>po</i>	14,94	mg	dzień	1,00	1,57	30,4%
wenlafaksyna <i>po</i>	87,50	mg	dzień	1,00	2,76	11,4%
omeprazol <i>po</i>	20,00	mg	dzień	1,00	1,00	10,1%
preparaty przeciw anemiczne (preparaty żelaza) <i>po</i>	1,00	tabletką	dzień	1,00	1,79	8,9%
furosemid <i>po</i>	43,57	mg	dzień	1,00	3,84	8,9%

po, podawanie doustne (ang. *per ora*)

W analizie uwzględniono średni koszt jednostkowy ww. leków (ceny oficjalne w 2021 r.) ważony danymi sprzedażowymi (w mg) w 2020 r. (szczegóły w rozdziale 3.6.).

3.6.4. KOSZT LEKÓW KOLEJNYCH LINII

W praktyce klinicznej niektórzy pacjenci z MCD, ale nie wszyscy, otrzymają kolejne linie leczenia po niepowodzeniu lub przerwaniu leczenia siltuksymabem lub komparatorami. W analizie uwzględniono koszt kolejnych linii leczenia przypisany pacjentom w stanie „pTF”.

Nie są dostępne wiarygodne informacje na temat skuteczności, kosztów i wpływu na jakość życia kolejnych linii leczenia (analizowany problem decyzyjny dotyczy choroby ultraradkiej, w której leczeniu zarejestrowana jest jedynie wnioskowana technologia). Tym samym model uwzględnia jedynie potencjalny wpływ tego leczenia na koszty.

Spośród 35 pacjentów z niepowodzeniem leczenia podczas badań MCD2001 i MCD2002 (z wyłączeniem 2 zgonów z grupy placebo, które wystąpiły krótko po niepowodzeniu leczenia) kolejne leczenie stosowało 26 pacjentów. Wśród pozostałych pacjentów (9/35, tj. 25,7%) nie zidentyfikowano informacji na temat dalszego leczenia z uwagi na: wycofanie zgody na udział w badaniu przez pacjentów, utratę z dalszej obserwacji (np. zmiana miejsca zamieszkania) i/lub brak danych raportowanych przez badacza. Uwzględniając pacjentów, u których rozpoczęto stosowanie siltuksymabu po zakończeniu badania MCD2001, informacje na temat kolejnych linii leczenia dostępne były dla łącznie 32 pacjentów. Średnia liczba kolejnych linii leczenia w tej grupie chorych wyniosła 1,86 na pacjenta (SE: 0,22, zakres: 1 do 5). Z wyłączeniem siltuksymabu, pacjenci z badania MCD2001 stosowali 34 schematy leczenia.

Zgodnie z powyższymi danymi stan „pTF” modelu uwzględnił 25,7% pacjentów bez dalszego leczenia poza BSC (9/35; Beta (9; 26) w PSA) i 76,3% pacjentów, u których stosowano 1,86 linii leczenia (rozkład normalny (1,86; 0,22) w PSA).

Wśród ww. pacjentów stosowano bardzo różne schematy leczenia (wysoki poziom indywidualizacji leczenia wśród pacjentów z analizowanej populacji z uwagi na niską częstość występowania choroby i brak poznania dokładnego jej mechanizmu). Z tego powodu w modelu uwzględniono informacje o substancjach czynnych zamiast pełnego schematu leczenia. W modelu uwzględniono substancje czynne stosowane przez co najmniej 3 pacjentów w badaniach MCD2001 i MCD2002. W większości przypadków informacje na temat dawkowania oraz średniej długości stosowania leków kolejnych linii w badaniach dla siltuksymabu były ograniczone. Jeżeli dane na temat średnich dawek leków i schematu ich podawania w badaniach MCD2001 i MCD2002 były dostępne, zostały wykorzystane w opracowaniu. Jeśli dane dotyczące długości leczenia i częstości podawania nie były dostępne, uwzględniono informacje dotyczące dawkowania leków na podstawie opublikowanych badań i/lub standardowego dawkowania z charakterystyk produktów leczniczych.

Wśród wszystkich schematów leczenia kolejnych linii, 3 pacjentów stosowało wysokie dawki melfalanu w leczeniu kondycjonującym przed przeszczepieniem allogenicznym komórek macierzystych (ASCT). Na podstawie danych z badań MCD2001 i MCD2002, ASCT potwierdzono u 2 pacjentów. Ze względu na wysoki wpływ uwzględnienia ASCT na koszty leczenia, w modelu uwzględniono leczenie kondycjonujące wysoką dawką melfalanu i ASCT.

Tabela 33. Dawkowanie kolejnych linii leczenia.

	Dawka w jednostkach	Jednostka	Na:	Stosowana przez liczbę dni:	Stosowana co następującą liczbę dni (cykl leczenia)	% schematów*	Średnia liczba cykli leczenia
cisplatyna	130,00	mg	m ² pow, ciała	1,00	24,50	11,5%	6,00
cyklofosfamid	750,00	mg	m ² pow, ciała	1,00	28,00	32,7%	6,00
doksorubicyna	43,00	mg	m ² pow, ciała	1,00	24,50	9,6%	6,00
etopozyd	80,00	mg	m ² pow, ciała	3,33	24,50	5,8%	6,00
rytuksymab	375,00	mg	m ² pow, ciała	1,00	7,00	19,2%	6,00
talidomid	86,67	mg	Dzień	1,00	1,00	5,8%	365,25
winkrystyna	1,20	mg	m ² pow, ciała	1,00	24,50	9,6%	6,00
melfalan → ASCT (podana	100,00	mg	m ² pow, ciała	2,00	1,00	5,8%	1,00

	Dawka w jednostkach	Jednostka	Na:	Stosowana przez liczbę dni:	Stosowana co następującą liczbę dni (cykl leczenia)	% schematów*	Średnia liczba cykli leczenia
dawka melfalanu)							

* % pacjentów stosujących lek w danym schemacie wśród wszystkich schematów leczenia w badaniu; w badaniach siltuksymabu: wśród 32 pacjentów rozpoczynających kolejne linie leczenia stosowano 52 schematy leczenia; z wyłączeniem siltuksymabu w grupie placebo) stosowano 34 schematy leczenia. Parametr wskazuje udział leku w tych 34 schematach kolejnych linii leczenia.

Koszt jednostkowy leków innych niż talidomid i melfalan oparto na średnim koszcie jednostkowym w kwietniu 2021 roku lub koszcie ważonym danymi sprzedażowymi (w mg) w 2020 roku (szczegóły w rozdziale 3.6.).

Pozostałe koszty (melfalan, talidomid, monitorowanie, administracja, ASCT, koszty jednorazowe po TF) zostały ocenione w ramach oficjalnych systemów rozliczeń realizowanych w Polsce (szczegóły w rozdziale 3.6.).

Tabela 34. Kalkulacja kosztu kolejnych linii leczenia. Dane w PLN.

	Jednostka	Koszt jednostkowy	Koszt leków na 21-dniowy cykl	Koszt monitorowania i podawania na 21-dniowy cykl*	Koszt jednorazowy, w przeliczeniu na 1 zdarzenie TF
cisplatyna	mg	0,52	106,19	427,50	3 517,00**
cyklofosfamid	mg	0,06	59,27	385,72	3 517,00**
doksorubicyna	mg	0,64	43,25	427,50	3 517,00**
etopozyd	mg	0,16	66,26	1,207,34	3 517,00**
rytuksymab	mg	3,61	7 406,29	1 263,04	3 517,00**
talidomid	mg	0,08	146,22	8 281,60	3 517,00**
winkrystyna	mg	26,08	48,98	427,50	3 517,00**
melfalan → ASCT (podana dawka melfalanu)	mg	3,01	23 056,61	0,00	262 079,00***

* hospitalizacje przez okres podawania leku w cyklu leczenia (5.08.05.0000175) oraz okresowa ocena skuteczności chemioterapii co 2 miesiące (5.08.05.0000008);

** koszt diagnostyki w kierunku nowotworu złośliwego (Z01, 5.51.01.0021001);

*** koszt przeszczepu komórek krwiotwórczych (S23, 5.51.01.0016023) i koszt diagnostyki w kierunku nowotworu złośliwego (Z01, 5.51.01.0021001)

3.6.5. KOSZT LECZENIA ZDARZEŃ NIEPOŻĄDANYCH

Nie są dostępne informacje na temat kosztu leczenia zdarzeń niepożądanych wśród pacjentów z analizowanej populacji. Tym samym koszt leczenia zdarzeń niepożądanych podczas leczenia siltuksymabem lub samą BSC oceniono na podstawie dokumentów opublikowanych przez AOTMiT, tj. AOTMiT AWA nr OT.4331.9.2019 (Tafinlar), AOTMiT AWA nr nr 43331.67.2019 (Kisqali), AOTMiT AWA nr OT.4331.33.2019 (Ninlaro) [91], [92], [93], zaktualizowanych do obecnych cen przy pomocy CPI lub

przy uwzględnieniu aktualnych wycen zasobów medycznych podanych w ww. analizach (dotyczy tylko leczenia zmęczenia).

Koszty jednostkowe przedstawiono w rozdziale 3.6.

3.6.6. KOSZT STANDARDOWEJ OPIEKI

Koszt standardowej opieki (rutynowe konsultacje, wizyty ambulatoryjne procedury diagnostyczne) określono na podstawie opinii ekspertów klinicznych [76] i dostępnych informacji z wytycznych klinicznych (szczegóły w APD [40]). Założono, że:

- przed niepowodzeniem leczenia pacjent konsultuje się z lekarzem i odbywa podstawowe badania w ramach świadczeń ambulatoryjnych (świadczenie nr 5.30.00.0000012, W12) co 3,5 miesiąca, a badania obrazowe (5.03.00.0000117) co 1,5 roku;
- w trakcie pierwszego roku po niepowodzeniu leczenia pacjent konsultuje się z lekarzem i odbywa podstawowe badania w ramach świadczeń ambulatoryjnych (świadczenie nr 5.30.00.0000012, W12) co 2 miesiące, a badania obrazowe (5.03.00.0000117) co 1 rok;
- w trakcie kolejnych lat po niepowodzeniu leczenia pacjent konsultuje się z lekarzem i odbywa podstawowe badania w ramach świadczeń ambulatoryjnych (świadczenie nr 5.30.00.0000012, W12) co 3,5 miesiąca, a badania obrazowe (5.03.00.0000117) co 1,5 roku.

Tabela 35. Koszt standardowej opieki.

	Koszt w cyklu 21-dniowym, PLN	SE (20%)
Stan „R”	36,40	7,28
Stan „NR”	36,40	7,28
Stan „pTF”: <1 rok po TF	58,30	11,66
Stan „pTF”: kolejne lata po TF	36,40	7,28

W PSA koszt opieki standardowej został opisany rozkładem gamma.

3.7. DYSKONTOWANIE

W ramach analizy podstawowej uwzględniono dyskontowanie kosztów i efektów klinicznych przy rocznej stopie dyskontowej równej odpowiednio 5,0% i 3,5% [1], [3]. W ramach analizy wrażliwości uwzględniono dyskontowanie na poziomie 0% (brak dyskontowania kosztów i efektów) [1].

3.8. METODY ANALIZY WRAŻLIWOŚCI

Ze względu na fakt, iż w analizie podstawowej zidentyfikowano parametry należące do grona parametrów niepewnych, zbadano ich wpływ na wnioskowanie z analizy.

Przeprowadzono jedno- i wielokierunkową (w tym wartości skrajnych) analizę wrażliwości. W ramach analizy wrażliwości testowano również alternatywne źródła informacji oraz założenia dotyczące podstawowych aspektów modelowania (przeprowadzono analizę scenariuszową).

Scenariusze analizy wrażliwości zdefiniowano w tabeli poniżej.

Tabela 36. Scenariusze analizy wrażliwości.

No.	Scenariusz / parametr	Wartość / założenie
DSA_00	Analiza podstawowa	
DSA_01	Koszt leków refundowanych	Ceny z Obwieszczenia
DSA_02		Średnie koszty w 1 kwartale 2019 roku / 2020 roku
DSA_03	Perspektywa wspólna	
DSA_04	Horyzont czasowy (okres badania do maksymalnego, technicznego)	6,0
DSA_05		57,5
DSA_06	Stopy dyskontowe	0%
DSA_07	Wiek: 95% CI	42,5
DSA_08		48,4
DSA_09	% mężczyzn: 95% CI	55,1%
DSA_10		75,8%
DSA_11	Waga ciała: 95% CI	68,1
DSA_12		75,9
DSA_13	Powierzchnia ciała: 95% CI	1,8
DSA_14		1,9
DSA_15	Warianty oceny zużycia tocilizumabu	Uwzględniony koszt niewykorzystanej części fiołki (na podstawie CDF)
DSA_16		Uwzględniony koszt niewykorzystanej części fiołki (na podstawie wagi pacjentów z MCD2001)
DSA_17		Nieuwzględniony koszt niewykorzystanej części fiołki
DSA_18	Zalecana częstotliwość podawania siltuksymabu (co 21 dni)	
DSA_19	% z cyklem leczenia wydłużonym do 6 tygodni	95% LCI
DSA_20		95% UCI
DSA_21	Okres pomiędzy kolejnymi podaniami siltuksymabu	95% LCI
DSA_22		95% UCI
DSA_23	Moment wydłużenia cyklu do 6 tygodni	min
DSA_24		max
DSA_25	% pacjentów po TF bez kolejnych linii leczenia (tylko BSC): 95% CI	12,9%
DSA_26		41,2%
DSA_27	Liczba kolejnych linii leczenia: zakres	1,0

No.	Scenariusz / parametr	Wartość / założenie
DSA_28		5,0
DSA_29	Wskaźnik odpowiedzi w grupie siltuksymabu: 95% CI	21,5%
DSA_30		48,3%
DSA_31		0,0%
DSA_32	Wskaźnik odpowiedzi w grupie placebo: 95% CI	13,2%
DSA_33		95% LCI
DSA_34	Wskaźnik występowania AE w grupie siltuksymabu	95% UCI
DSA_35		95% LCI
DSA_36	OR dla AE, siltuksymab vs placebo	95% UCI
DSA_37	Dyskontynuacja z powodu AE: uwzględniona	
DSA_38	Dyskontynuacja z powodu AE: pominięta	
DSA_39	Etap 1 do ostatniej obserwacji	
DSA_40	Osobne modele TTF ze stanu "NR" wśród pacjentów z grupy siltuksymabu i grupy placebo	
DSA_41	Wspólny model TTF ze stanu "NR" wśród pacjentów z grupy siltuksymabu i grupy placebo (taki sam model TTF w obydwu grupach)	
DSA_42	Analiza TTF w grupie siltuksymabu	Dane z analizy rozszerzonej: MCD2001 i MCD2002
DSA_43		Dane z MCD2001
DSA_44	Brak etapu 1 dla TTF – parametryczne modele od początku horyzontu czasowego	
DSA_45	Modele parametryczne TTF w grupie siltuksymabu: ze stanu „R”	Wykładniczy
DSA_46		Weibull’a
DSA_47		Gompertz’a
DSA_48		Log-normalny
DSA_49		Log-logistyczny
DSA_50		Uogólniony gamma
DSA_51	Modele parametryczne TTF w grupie siltuksymabu: ze stanu „NR”	Wykładniczy
DSA_52		Weibull’a
DSA_53		Gompertz’a
DSA_54		Log-normalny
DSA_55		Log-logistyczny
DSA_56		Uogólniony gamma
DSA_57	Modele parametryczne TTF w grupie placebo: ze stanu „NR”	Wykładniczy
DSA_58		Weibull’a
DSA_59		Gompertz’a
DSA_60		Log-normalny
DSA_61		Log-logistyczny
DSA_62		Uogólniony gamma
DSA_63	Korekta zjawiska <i>cross-over</i>	Brak korekty
DSA_64		Cenzura 18 pacjentów
DSA_65		Cenzura 13 pacjentów
DSA_66	Brak etapu 1 dla OS – parametryczne modele od początku horyzontu czasowego	
DSA_67	Ekstrapolacja OS na podstawie Talat 2012 (w grupie placebo) i HR (w grupie siltuksymabu): opcjonalne modele OS dopasowane do danych Talat 2012	Wykładniczy
DSA_68		Weibull’a
DSA_69		Log-normalny
DSA_70		Log-logistyczny
DSA_71		Uogólniony gamma

No.	Scenariusz / parametr	Wartość / założenie
DSA_72	Ekstrapolacja OS na podstawie Talat 2012 (w grupie placebo) i HR (w grupie siltuksymabu): 95% CI dla HR	0,1
DSA_73		0,8
DSA_74	Ekstrapolacja OS na podstawie Talat 2012 (w grupie placebo) i HR (w grupie siltuksymabu)	
DSA_75	Ekstrapolacja OS na podstawie modeli parametrycznych dopasowanych do danych z MCD2001: najlepsze modele wg AICc	
DSA_76	Ekstrapolacja OS na podstawie modeli parametrycznych dopasowanych do danych z MCD2001: opcjonalne modele OS w grupie siltuksymabu	Wykładniczy
DSA_77		Weibull'a
DSA_78		Gompertz'a
DSA_79		Log-normaly
DSA_80		Log-logistyczny
DSA_81		Uogólniony gamma
DSA_82		Wykładniczy
DSA_83		Weibull'a
DSA_84	Ekstrapolacja OS na podstawie modeli parametrycznych dopasowanych do danych z MCD2001: opcjonalne modele OS w grupie placebo	Gompertz'a
DSA_85		Log-normaly
DSA_86		Log-logistyczny
DSA_87		Uogólniony gamma
DSA_88		Wyższe ryzyko na podstawie Dong I wsp., 2018
DSA_89	Warianty wzrostu ryzyka zgonu ze stanu „pTF”	Wyższe ryzyko na podstawie badania mCD2001
DSA_90		Takie same ryzyko
DSA_91		uwzględnione
DSA_92	Ryzyko zgonu osób z populacji generalnej Polski w trakcie etapu 2	pominięte
DSA_93		0,18
DSA_94	HR dla ryzyka zgonu ze stanu „pTF” vs stany przed TF: 95% CI	17,29
DSA_95		Vernon 2016: EQ-5D
DSA_96	Alternatywne zestawy wag użyteczności	Vernon 2016: SF-6D
DSA_97		CADTH model: EQ-5D (analiza podstawowa)
DSA_98		CADTH model: SF-6D
DSA_99		ACCELERATE, z odpowiedzią
DSA_100		ACCELERATE, bez odpowiedzi
DSA_101		Wejściowa waga użyteczności: 95% CI
DSA_102	0,752	
DSA_103	Wzrost wagi użyteczności w trakcie leczenia siltuksymabem- 95% CI	0,021
DSA_104		0,143
DSA_105	Wzrost wagi użyteczności w trakcie odpowiedzi - 95% CI	0,004
DSA_106		0,066
DSA_107		0,053
DSA_108	Redukcja wagi użyteczności po TF: 95% CI	0,307
DSA_109		0,000
DSA_110	Redukcja wagi użyteczności przy AE, stopnia 3: 95% CI	0,000
DSA_111		uwzględniona
DSA_112	Redukcja wagi użyteczności związana ze starzeniem się kohorty	pominięta
DSA_113		-50,0%
DSA_114	Koszt BSC	+50,0%

No.	Scenariusz / parametr	Wartość / założenie
DSA_115	Koszt kolejnych linii leczenia	-50,0%
DSA_116		+50,0%
DSA_117	Koszt opieki w stanie „R”	-50,0%
DSA_118		+50,0%
DSA_119	Koszt opieki w stanie „NR”	-50,0%
DSA_120		+50,0%
DSA_121	Koszt opieki w stanie „pTF”, <1 roku	-50,0%
DSA_122		+50,0%
DSA_123	Koszt opieki w stanie „pTF”, po 1 roku	-50,0%
DSA_124		+50,0%
DSA_125	Koszt zdarzeń niepożądanych	-50,0%
DSA_126		+50,0%

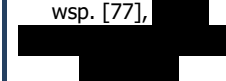
W ramach analizy wrażliwości zakres zmienności parametrów niepewnych ustalono na poziomie 95% przedziału ufności (CI) lub zakresu: minimum - maksimum w sytuacji braku 95% CI lub braku danych umożliwiających określenie 95% CI.

Przeprowadzono również probabilistyczną analizę wrażliwości. W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości uwzględniono zakres zmienności wszystkich parametrów niepewnych z wyjątkiem cen leków, dawkowania porównywanych interwencji, stóp dyskontowych i długości horyzontu czasowego. W przypadku parametru, którego wartość jest obustronnie ograniczona (np. prawdopodobieństwo od 0% do 100%) uwzględniono rozkład beta; w przypadku parametrów przyjmujących wartości niemniejsze od 0 (np. koszty) uwzględniono rozkład gamma; dla pozostałych parametrów uwzględniono rozkład normalny lub log-normalny, w zależności od symetryczności dostępnych danych na temat 95% CI lub zakresu wartości danego parametru.

3.9. WYKAZ PARAMETRÓW ANALIZY EKONOMICZNEJ

W tabeli poniżej przedstawiono wszystkie parametry i założenia uwzględnione w analizie podstawowej.

Tabela 37. Parametry i założenia analizy podstawowej.

Parametr	Wartość	Źródło								
Horyzont czasowy analizy	Dożywotni, 50 lat z 21-dniowym cyklem	Dane MCD2001, założenia (<1% dożywa do 50 lat)								
Próg opłacalności	155 514 PLN za dodatkowe QALY	[1], [3], [30]								
Stopy dyskontowe, roczne	5% koszty, 3,5% efekty	Wytyczne HTA [1]								
Wejściowa charakterystyka chorych	<table border="1"> <tr> <td>Wiek w latach</td> <td>45,5</td> </tr> <tr> <td>% mężczyzn</td> <td>65,8%</td> </tr> <tr> <td>Masa ciała w kg</td> <td>72,0; SD=17,6</td> </tr> <tr> <td>Powierzchnia ciała w m²</td> <td>1,8</td> </tr> </table>	Wiek w latach	45,5	% mężczyzn	65,8%	Masa ciała w kg	72,0; SD=17,6	Powierzchnia ciała w m ²	1,8	Badanie MCD2001
Wiek w latach	45,5									
% mężczyzn	65,8%									
Masa ciała w kg	72,0; SD=17,6									
Powierzchnia ciała w m ²	1,8									
Porównywane opcje terapeutyczne	Siltuksymab + BSC BSC	APD [40]								
Dane kliniczne – etap 1	Do ostatniego zdarzenia w badaniach MCD2001 i MCD2002: dane z badań uwzględnione bezpośrednio w celu odzwierciedlenia estymatorów Kaplan-Meier OS, TTF, czas do odpowiedzi na leczenie	Badanie MCD2001								
Dane kliniczne – etap 2	Po ostatnim zdarzeniu w badaniach dla siltuksymabu: ekstrapolacja na podstawie parametrycznych modeli dopasowanych do danych z badań dla siltuksymabu (TTF, OS) oraz założenia (brak dodatkowych trwałych odpowiedzi)	Badanie MCD2001, MCD2002								
Założenia modelu – etap 2 (analiza podstawowa)	<ul style="list-style-type: none"> Ryzyko TF ze stanu „R” niższe niż ze stanu „NR”; Ryzyko TF ze stanu „NR” w przypadku leczenia siltuksymabem niższe niż ryzyko TF ze stanu „NR” w grupie placebo; Ryzyko zgonu ze stanu „R” i stanu „NR” niższe niż ze stanu „pTF”; Ryzyko zgonu ze stanu „NR” w przypadku leczenia siltuksymabem niższe niż ryzyko zgonu ze stanu „NR” w grupie placebo; Jakość życia pacjentów stosujących siltuksymab (stany „NR”, „R”) wyższa od pacjentów stosujących placebo (stany „NR”); <ul style="list-style-type: none"> Jakość życia pacjentów w stanie „pTF” niższa niż pacjentów w stanie „NR” lub stanie „R”; 	Badanie MCD2001, badanie MCD2002, badanie Vernon i wsp. [80], badanie Dong i wsp. [77], 								
Dawkowanie leków BSC	Por. Tabela 32.	Badanie MCD2001								
Dawkowanie siltuksymabu	11 mg na 1 kg m.c. co: a) Stan „NR”: 21,4 dnia u wszystkich, ale od 35. cyklu u 14,7% pacjentów co 42,3 dnia b) Stan „R”: 22,1 dnia u wszystkich, ale od 33. cyklu u 33,3% pacjentów co 42,7 dnia	Badanie MCD2001, MCD2002								
Kolejne linie leczenia	Brak kolejnych linii leczenia u 25,7% pacjentów w stanie „pTF”; U pozostałych: 1,86 linii leczenia; Dawkowanie leków kolejnych linii i odsetek wykorzystania w Tabela 33.	Badanie MCD2001								

Parametr	Wartość		Źródło
Wskaźnik odpowiedzi na leczenie (trwała odpowiedź nowotworowa i objawowa)	Siltuksymab: 34% Placebo: 0%		Badanie MCD2001
Wskaźnik występowania zdarzeń niepożądanych w grupie siltuksymabu, na 21-dniowy cykl	Anemia	0,0044	Badanie MCD2001, badanie MCD2002
	Nadciśnienie	0,0007	
	Męczliwość	0,0146	
	Nudności	0,0054	
	Neutropenia	0,0095	
OR występowania zdarzeń niepożądanych, siltuksymab vs placebo	Anemia	0,15	Badanie MCD2001
	Nadciśnienie	4,53	
	Męczliwość	2,60	
	Nudności	4,44	
	Neutropenia	0,98	
Dyskontynuacja wyłącznie z powodu zdarzeń niepożądanych	Uwzględniona (2 zdarzenia): jedno zdarzenie w 2 cyklu 21-dniowym okresu obserwacji obniżające przeżycie na terapii o współczynnik 0,0189 oraz jedno zdarzenie w 32 cyklu 21-dniowym okresu obserwacji obniżające przeżycie na terapii o współczynnik 0,0323		Badanie MCD2001
Źródła danych na temat TTF	Siltuksymab: MCD2001 Placebo: MCD2001		Założenie
Parametry modeli TTF	Por. Tabela 14.		Badanie MCD2001
Założenia OS w grupie placebo	Dane z korektą efektu <i>cross-over</i> : ocenizowana obserwacja 13 z 18 pacjentów rozpoczynających leczenie siltuksymabem		Badanie MCD2001, założenie (minimalizacja ryzyka błędu selekcji i możliwej korelacji rokowania pacjenta ze zjawiskiem <i>cross-over</i>)
OS podczas etapu 2. modelowania	Parametryczne modele OS dopasowane do danych z badań dla siltuksymabu, skorygowane o HR dla zgonu po vs przed TF (1,75) Parametry modeli wykładniczych (czas w dniach):		Badanie MCD2001, badanie MCD2002, Dong i wsp., 2018 [77]
	placebo	0,000083	

Parametr	Wartość			Źródło	
	Siltuksymab		0,000352		
Wagi użyteczności do 48 cyklu modelu	Bazowa waga użyteczności		0,7034	Vernon i wsp. [80] i poprzednia analiza danych [81] (dane z badania MCD2001, SF-36 mapowane go EQ-5D)	
	Wzrost wagi użyteczności w trakcie stosowania siltuksymabu (stany „NR” i „R”)		0,0819		
	Wzrost wagi użyteczności w trakcie stosowania placebo (stany „NR” i „R”)		0,0352		
	Spadek wagi użyteczności w przypadku niepowodzenia leczenia (stan „pTF”)		0,1801		
	Spadek wagi użyteczności w przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych stopnia 3 lub wyższego (stany „NR” i „R”)		0		
Utrata użyteczności związana ze starzeniem kohorty	Na podstawie danych dotyczących osób z populacji Polski; por. Tabela 25.; przypisano od 48 cyklu analizy			Golicki 2015 [82], Vernon i wsp. [80]	
Koszt jednostkowy leków BSC w PLN	prednizon <i>po</i>		0,0455	mg	Obwieszczenie Ministra Zdrowia [37], Rady NFZ [98]
	wenlafaksyna <i>po</i>		0,0070	mg	
	omeprazol <i>po</i>		0,0114	mg	
	preparaty przeciw anemiczne (preparaty żelaza) <i>po</i>		0,0000	tabletkę	
	furosemid <i>po</i>		0,0027	mg	
Koszt podawania i monitorowania leczenia, w PLN	Siltuksymab, IV	Za 21 dni	574,97		Badanie MCD2001, założenie, [94], [95]
	Placebo	Za 21 dni	0,00		
Koszt kolejnych linii leczenia	Por. Tabela 34.			Badanie MCD2001, Obwieszczenie Ministra Zdrowia [37], [47], [96], [97], [101], [102],	

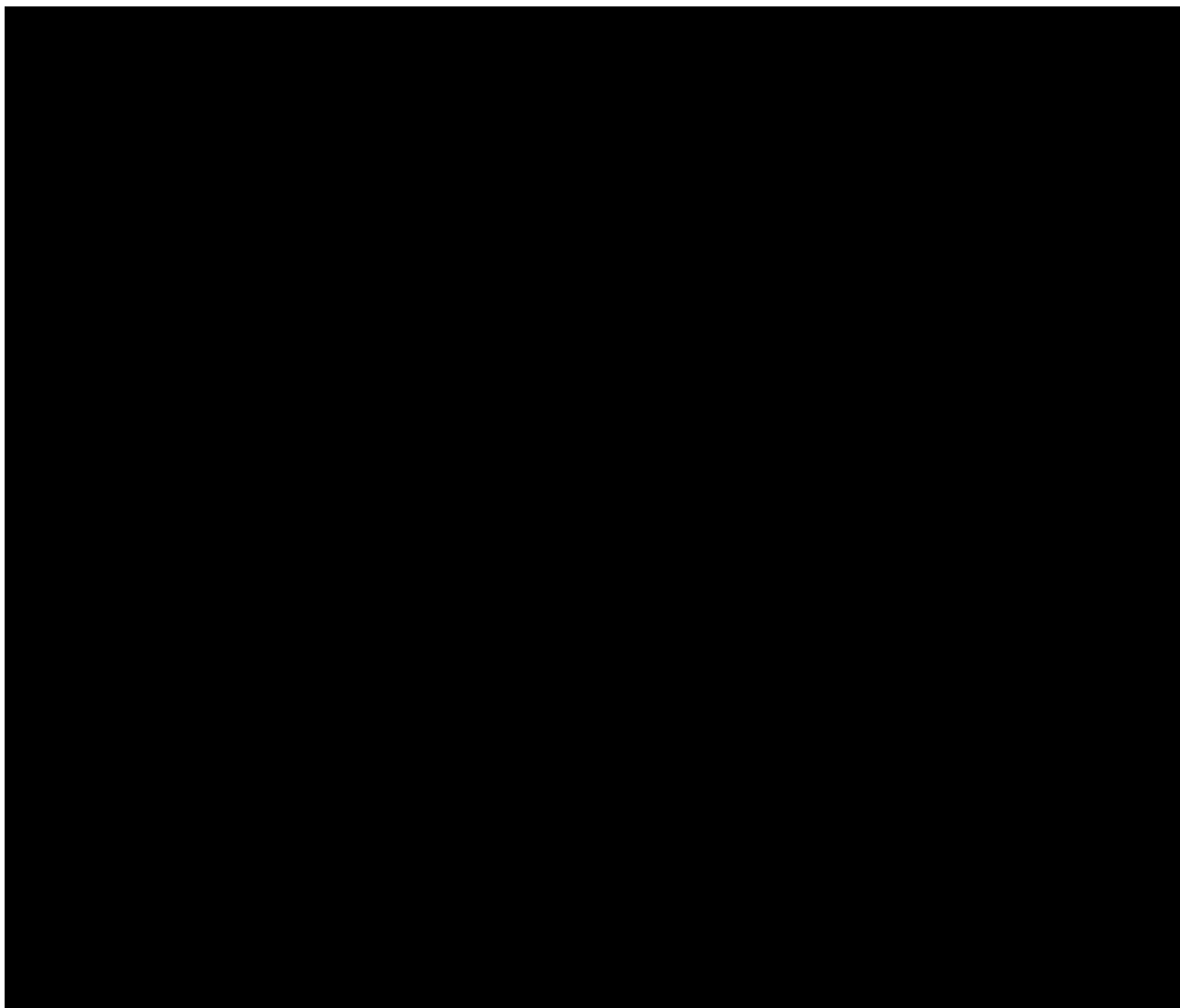
Parametr	Wartość		Źródło
Koszt opieki standardowej, w PLN na cykl 21-dniowy	Stan „R” (nie dotyczy siltuksymabu i tocilizumabu)	36,40	Opinie ekspertów, wytyczne kliniczne, założenie, [99], [100]
	Stan „NR” (nie dotyczy siltuksymabu i tocilizumabu)	36,40	
	Stan „pTF”: <1 rok po TF	58,30	
	Stan „pTF”: kolejne lata po TF	36,40	
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych, w PLN	Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych – anemia	2194,45	Dokumenty opublikowane przez AOTMiT: AOTMiT AWA nr OT.4331.9.2019 (Tafinlar), AOTMiT AWA nr nr 43331.67.2019 (Kisqali), AOTMiT AWA nr OT.4331.33.2019 (Ninlaro) [91], [92], [93], zaktualizowane CPI
	Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych – nadciśnienie	100,14	
	Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych – zmęczenie	44,00	
	Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych – nudności	760,27	
	Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych – neutropenia	6434,73	

Szczegóły dotyczące ww. parametrów przedstawiono w dołączonym do niniejszego opracowania skoroszycie MS Excel zawierającym model decyzyjny.

4. WYNIKI ANALIZY EKONOMICZNEJ

4.1. WYNIKI ANALIZY PODSTAWOWEJ

Wyniki analizy podstawowej przedstawiono w tabelach poniżej.



W ramach analizy ustalono, że stosowanie produktu leczniczego Sylvant® w leczeniu HIV-negatywnej, HHV-8-negatywnej MCD, w horyzoncie 50 lat, związane było z (wyniki zdyskontowane):

- większą liczbą lat życia niż stosowanie „placebo” (o 7,51 lat);
- większą liczbą lat życia z odpowiedzią symptomatyczną i nowotworową niż stosowanie „placebo” (o 3,41 lat);
- większą liczbą lat życia bez niepowodzenia leczenia niż stosowanie „placebo” (o 3,70 lat);

- większą liczbą lat życia skorygowanych o jakość (QALY) niż stosowanie „placebo” (o 4,69 lat);

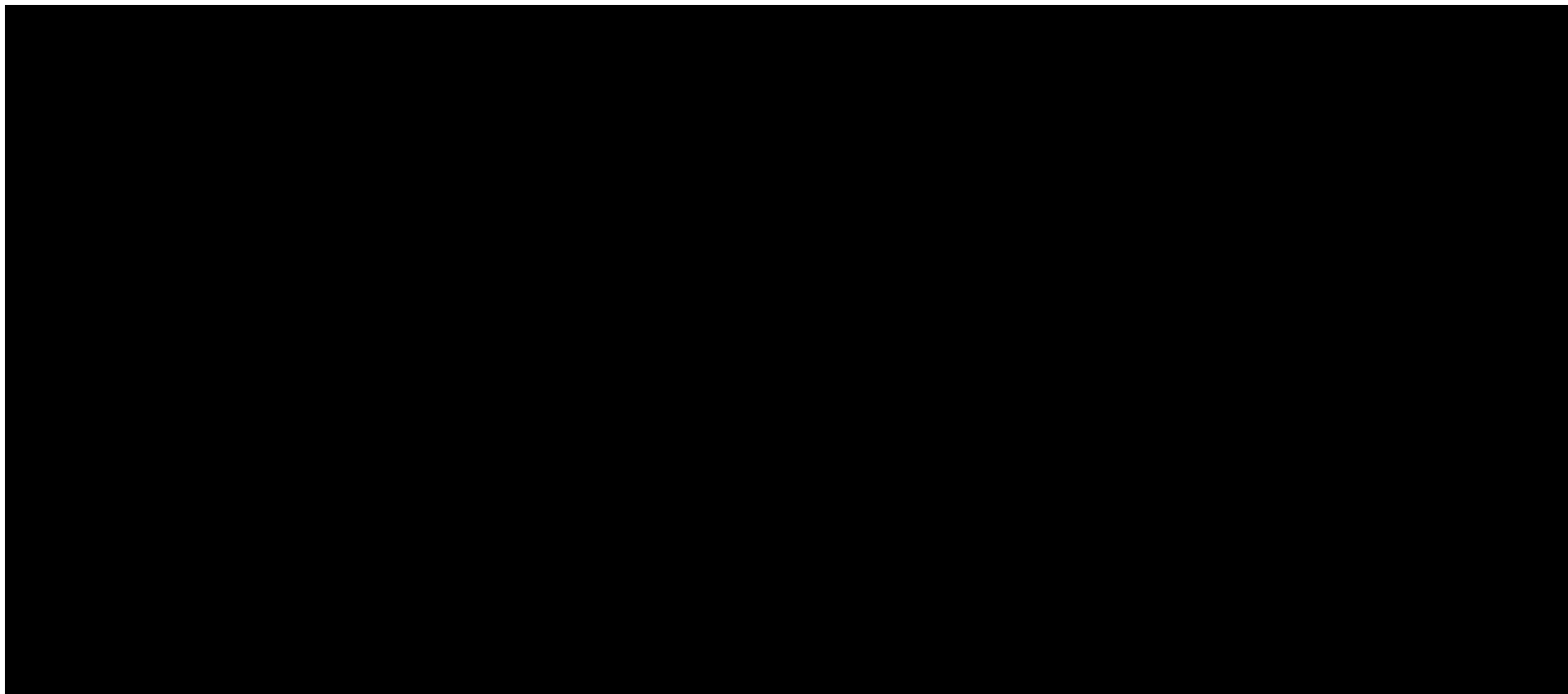
Stosowanie wnioskowanej technologii było związane z [REDACTED] od progu opłacalności (155 514 PLN za dodatkowy QALY) inkrementalnym współczynnikiem kosztów-efektywności (ICER) [REDACTED]

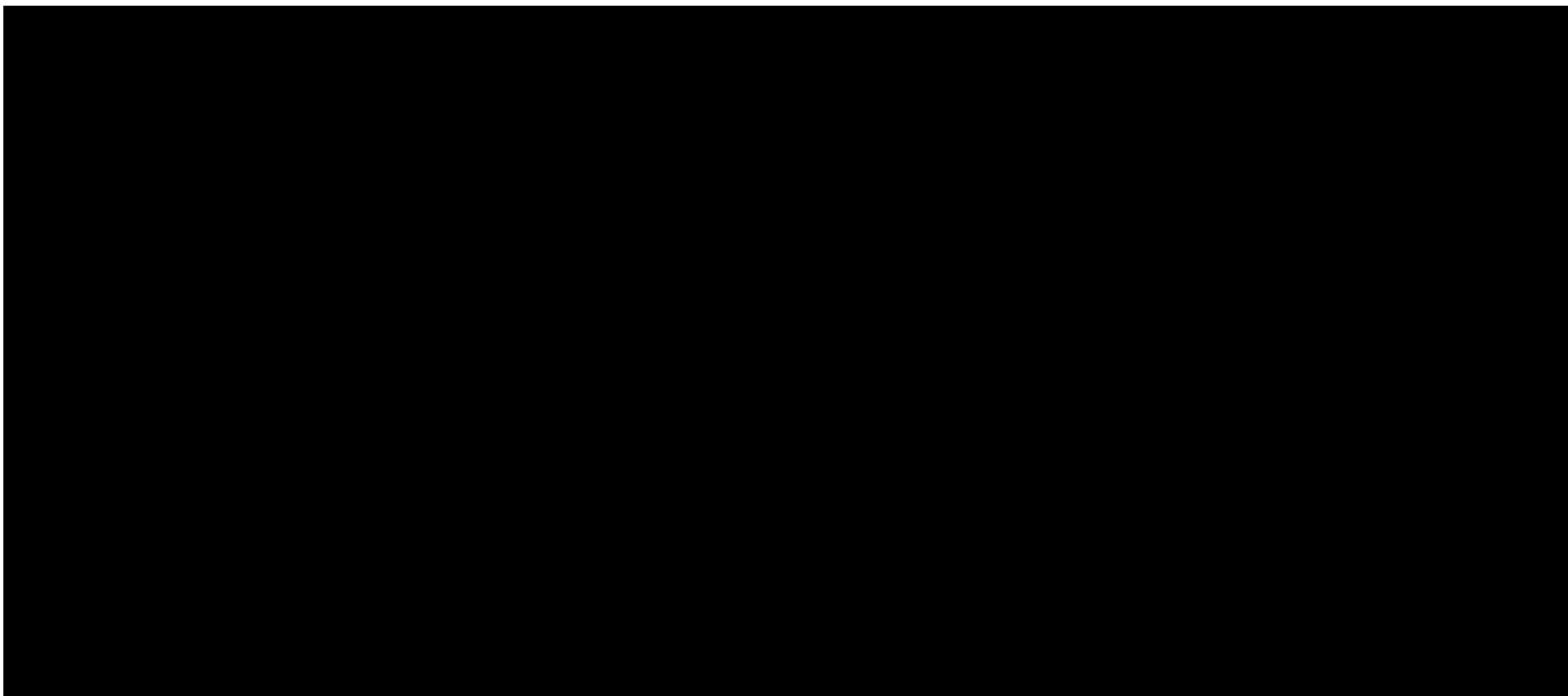
4.2. WYNIKI ANALIZY WRAŻLIWOŚCI

4.2.1. „DETERMINISTYCZNA” ANALIZA WRAŻLIWOŚCI

Wyniki analizy wrażliwości pod postacią wszystkich punktów końcowych przedstawiono w arkuszu „DSA” modelu dołączonego do niniejszego opracowania oraz w rozdziale 12.4. niniejszego.

Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała wysoką stabilność wniosków z analizy podstawowej.





W ramach analizy wrażliwości nie zidentyfikowano przesłanek do zmiany wniosku w odniesieniu do analizy podstawowej – wykazano zadowalającą stabilność wniosków z analizy podstawowej, nie zaobserwowano zmiany wniosku względem analizy podstawowej w przypadku realizacji wszystkich 126 scenariuszy analizy wrażliwości.

Najwyższy wpływ na wyniki niniejszej analizy miały założenia dotyczące: długości horyzontu czasowego, założeń dotyczących ekstrapolacji OS pacjentów z porównywanych grup (warianty korekty OS w grupie kontrolnej wynikającej ze zjawiska *cross-over*, opcjonalne parametryczne modele przeżycia; alternatywny scenariusz ekstrapolacji uwzględniający dane z badania Talat 2012 [63] oraz HR dla OS w grupie siltuksymabu vs placebo określony na podstawie wyników badania MCD2001), długości okresu pomiędzy kolejnymi podaniami siltuksymabu, wariantu oceny wag użyteczności poszczególnych stanów klinicznych i założeń dotyczących ekstrapolacji TTF pacjentów z porównywanych grup (m.in. opcjonalne parametryczne modele przeżycia).

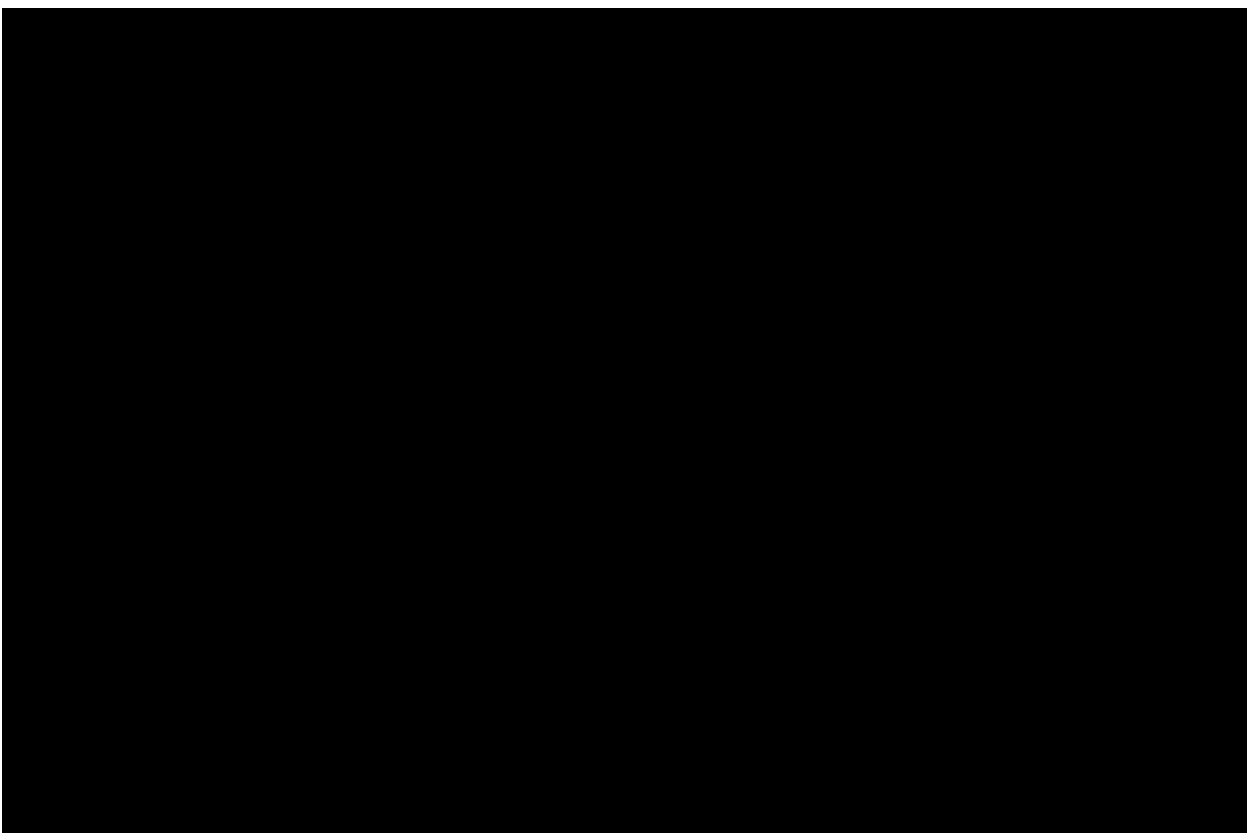
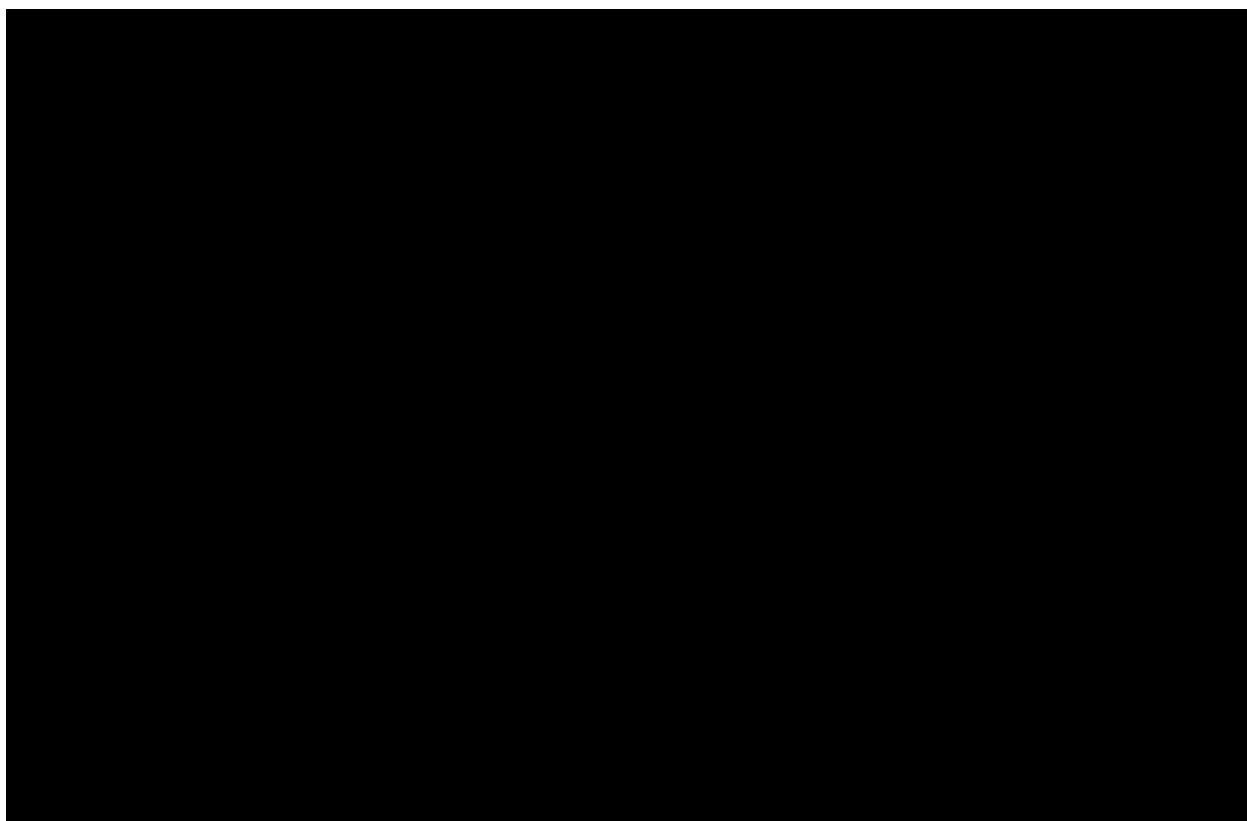
Ogółem, zaobserwowano zmianę ICER [REDACTED]

[REDACTED]

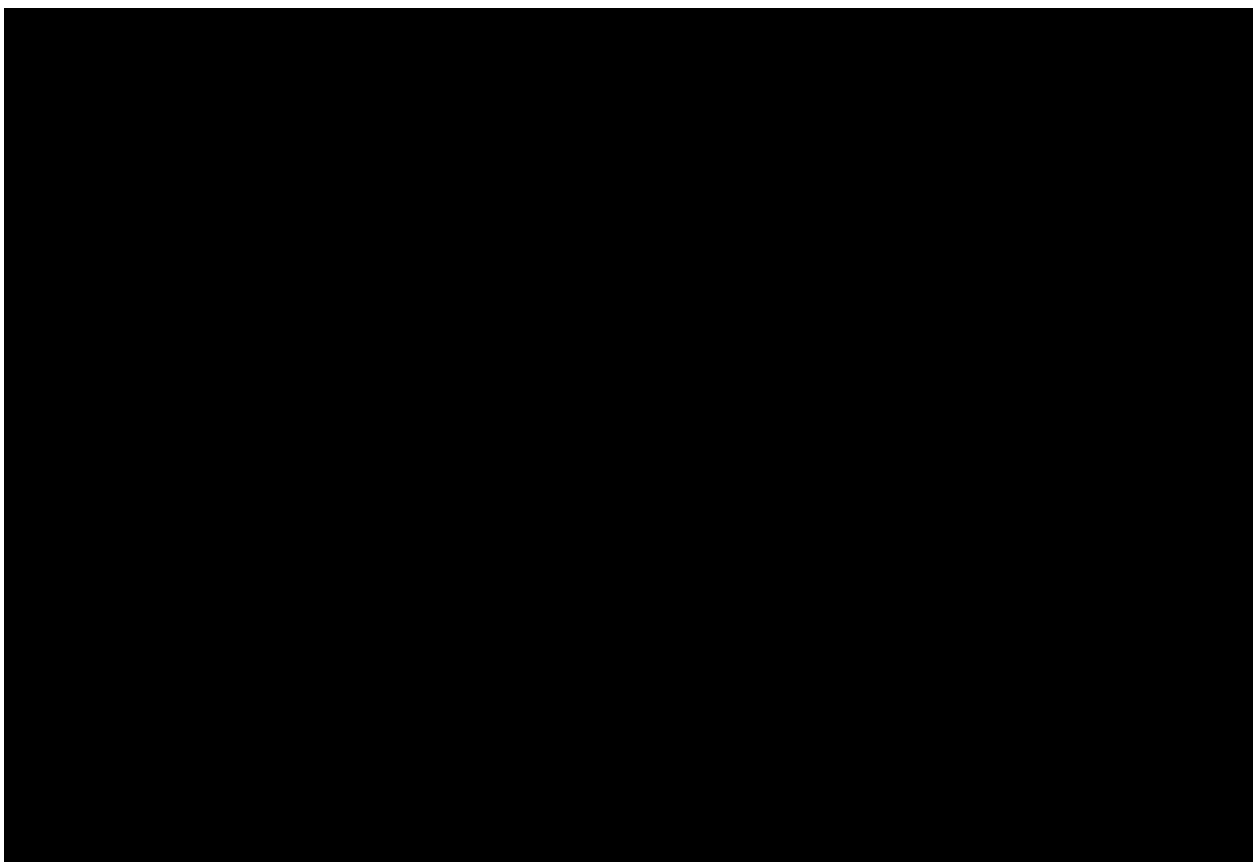
[REDACTED] wartości obserwowanej w analizie podstawowej.

4.2.2. PROBABILISTYCZNA ANALIZA WRAŻLIWOŚCI

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości przedstawiono w arkuszu „PSA” modelu dołączonego do niniejszego opracowania oraz poniżej.



Zakres zmienności podstawowych punktów końcowych analizy ekonomicznej przedstawiono poniżej.



W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości potwierdzono [redacted]

W ramach analizy wrażliwości nie zidentyfikowano przesłanek do zmiany wniosku w odniesieniu do analizy podstawowej.

5. OGRANICZENIA NINIEJSZEJ ANALIZY

Do podstawowych ograniczeń analizy zakwalifikowano ograniczenia danych klinicznych zidentyfikowanych na etapie Analizy klinicznej [41]. Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię z teoretycznym komparatorem (tocilizumab), lub komparatorem w pełni odzwierciedlającym praktykę kliniczną w Polsce (np. ze stosowaniem chemioterapii, rytuksymabu i/lub talidomidu). [redacted]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] Stosowane opcje terapeutyczne mają na celu uzyskanie jakiegokolwiek poprawy klinicznej, ale mogą również wiązać się z poważnymi zdarzeniami niepożądanymi – często te opcje nie pozwalają uzyskać długotrwałej stabilizacji choroby.

W badaniu MCD2001 większość pacjentów z grupy badanej bardzo szybko doświadczyła niepowodzenia leczenia z wykorzystaniem BSC (np. sterydy) i rozpoczęła leczenie z wykorzystaniem kolejnych opcji terapeutycznych ([REDACTED])

[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. Świadczą o tym m.in. zestawienie prognozy OS pacjentów z grupy kontrolnej (placebo) z danymi OS z praktyki klinicznej w Polsce (Wojtyś 2019 [89]: 8 pacjentów z HIV-negatywnym MCD lub MCD o nieznanym statusie HIV; por. rozdział 6.3.).

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. Przy takim założeniu, wyniki niniejszej analizy (uwzględniające koszt tych opcji terapeutycznych od początku horyzontu czasowego) byłyby bardziej korzystne dla wnioskowanej technologii.

Głównym ograniczeniem analizy był brak dojrzałości danych OS z badania MCD2001 i wysoki wpływ efektu *cross-over* na OS w grupie placebo. Korzyści kliniczne po zastosowaniu siltuksymabu pod postacią przedłużenia przeżycia nie zostały jednoznacznie potwierdzone na podstawie dostępnych dowodów naukowych (przy użyciu kryteriów statystycznych lub kryteriów klinicznych mających zastosowanie do chorób bardziej rozpowszechnionych). Niemniej jednak dodatkowy efekt kliniczny siltuksymabu pod postacią przedłużenia życia pacjenta z analizowanej populacji jest oczekiwany. Realizacja wielu odrębnych scenariuszy oceny przeżycia pacjentów z analizowanej populacji sugeruje, że dodatkowy efekt kliniczny siltuksymabu pod postacią przedłużenia życia może być wyższy niż zakładano w analizie podstawowej. Obserwowane trendy wyników badań klinicznych wydają się potwierdzać tę tezę, ale ze względu na charakter choroby nie można jej potwierdzić statystycznie. Co więcej, opublikowane wyniki

OS dla serii przypadków lub badań kohortowych wydają się potwierdzać prognozowane przeżycia pacjentów z grupy placebo.

Ponadto główne ograniczenia analizy dotyczą ekstrapolacji OS i porównania skuteczności siltuksymabu z tocilizumabem, tj.:

- dane wykorzystane do ekstrapolacji OS (np. wyższe prawdopodobieństwo zgonu ze stanu „pTF oparte są na porównaniach obarczonych wysoką niepewnością (eliminacja obserwowanych i nieobserwowanych zmiennych zakłócających nie była możliwa na podstawie dostępnych danych);
- brak danych umożliwiających porównanie skuteczności siltuksymabu z tocilizumabem w odniesieniu do wszystkich punktów końcowych (TTF, OS), tj. brak badań porównujących skuteczność siltuksymabu z tocilizumabem lub tocilizumabu z placebo, spowodowało wykluczenie tocilizumabu z grona komparatorów dla wnioskowanej technologii.

Do mocnych stron analizy zaliczono:

- w analizie wykorzystano dane dotyczące czasu do wystąpienia zdarzenia i odpowiedzi z badań klinicznych, w tym międzynarodowego, wielośrodkowego, poprawnie zaprojektowanego, randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania, które wykazało bezprecedensowy dodatkowy efekt kliniczny wnioskowanej technologii w zakresie odsetka trwałej odpowiedzi i czasu do niepowodzenia leczenia. Dane kliniczne o wysokiej wiarygodności i dotyczące długich okresów obserwacji były dostępne dla wnioskowanej technologii i zostały włączone do analizy pomimo faktu, że siltuksymab jest stosowany w ultraradkiej chorobie;
- model został skonstruowany przy maksymalnym wykorzystaniu danych z badań klinicznych dla siltuksymabu, co z kolei pozwoliło uniknąć wdrożenia stanów „retrospektywnych” (np. pacjent z odpowiedzią zidentyfikowany przed potwierdzeniem odpowiedzi) i pozwoliło na wykorzystanie danych zewnętrznych w mniejszym stopniu (dostępne dane zewnętrzne bardzo ograniczone, niska wiarygodność – serie przypadków lub małe badania kohortowe);
- analiza ekonomiczna dotyczyła wszystkich grup pacjentów, którzy mogą potencjalnie skorzystać z wnioskowanej technologii w praktyce klinicznej;
- wyniki modelu odzwierciedlają dostępne informacje dotyczące praktyki klinicznej (opublikowane serie przypadków lub badania kohortowe wydają się potwierdzać prognozowany OS w ramieniu placebo).

6. WALIDACJA WYNIKÓW NINIEJSZEGO OPRACOWANIA

6.1. WALIDACJA WEWNĘTRZNA

Wykorzystany model decyzyjny został poddany walidacji wewnętrznej w celu uniknięcia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą modelu; systematycznie testowano model, wprowadzając dozwolone skrajne wartości wejściowe i uzyskując oczekiwane wyniki symulacji; testowano również powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości wejściowych.

6.2. ZGODNOŚĆ WYNIKÓW NINIEJSZEJ ANALIZY Z WYNIKAMI OPUBLIKOWANYCH ANALIZ

W ramach przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych dla rozważanego problemu decyzyjnego (por. rozdział 12.2.) zidentyfikowano tylko jedną analizę ekonomiczną dla wnioskowanej technologii: streszczenie oceny analizy ekonomicznej przedkładanej w 2014 roku kanadyjskiej agencji HTA (ang. *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH*) [81].

Analizę przedkładaną CADTH przeprowadzono w 2014 roku, co oznacza, że nie wszystkie informacje z badań MCD2001 i MCD2002 wykorzystane w niniejszym opracowaniu były dostępne dla autorów modelu z 2014 roku: zarówno badanie MCD2002 [60], jak i analizę *follow-up* pacjentów włączonych do badania MCD2001 zakończono w 2017 roku [61].

Zestawienie wyników niniejszego modelu oraz modelu przedkładanego CADTH przedstawiono poniżej. Biorąc pod uwagę różnice w specyficznych dla danego kraju założeniach i kosztach, porównano jedynie dodatkowe wyniki zdrowotne względem placebo.

Tabela 40. Porównanie dodatkowych efektów klinicznych stosowania siltuksymabu w miejsce placebo: 30-letni horyzont czasowy, 5% stopa dyskontowa.

	Niniejszy model (analiza podstawowa)	CADTH, 2014
Dodatkowe lata życia	5,86	1,49
Dodatkowe QALY	3,87	1,44

Zaobserwowane różnice odpowiedzialne są przede wszystkim różnice w zakresie założeń dotyczących TTF i OS (tj. dane z dłuższym okresem obserwacji TTF w ramieniu siltuksymabu i dane OS obserwowane w analizie *follow-up* zostały uwzględnione w niniejszym modelu).

Model przedkładany CADTH [81] opierał się na jednorocznych estymatorach Kaplan-Meier dla OS wśród pacjentów z badania MCD2001 oraz założeniach dotyczących OS w latach 2-5 opierających się na dostępnych danych z badania MCD2002, w szczególności dotyczących pacjentów z badania C0328T03 włączonych do MCD2002 (w tamtym okresie tylko wśród tych pacjentów okres obserwacji był dłuższy niż 2 lata). W ramach niniejszej analizy uwzględniono dane pacjentów włączonych do badania MCD2001 w okresie obserwacji aż do 83 miesiąca od momentu włączenia do badania.

W modelu CADTH [81] nie uwzględniono także wpływu zjawiska *cross-over* na OS pacjentów z grupy kontrolnej badania MCD2001.

Dodatkowo model CADTH [81] zakładał bardzo wysokie ryzyko niepowodzenia leczenia wśród pacjentów z trwałą odpowiedzią (stan „R” niniejszego modelu) – zgodnie z informacjami uzyskanym od Zamawiającego, ze względu na niską liczbę zdarzeń w tej grupie chorych (1 niepowodzenie leczenia w badaniu MCD2001) wykorzystano dane TTF dotyczące całej grupy pacjentów stosujących siltuksymab. Oznacza to, że pominięto prawie 20-krotnie niższe ryzyko wśród pacjentów z odpowiedzią (por. rozdział 3.5.3.).

6.3. WALIDACJA ZEWNĘTRZNA

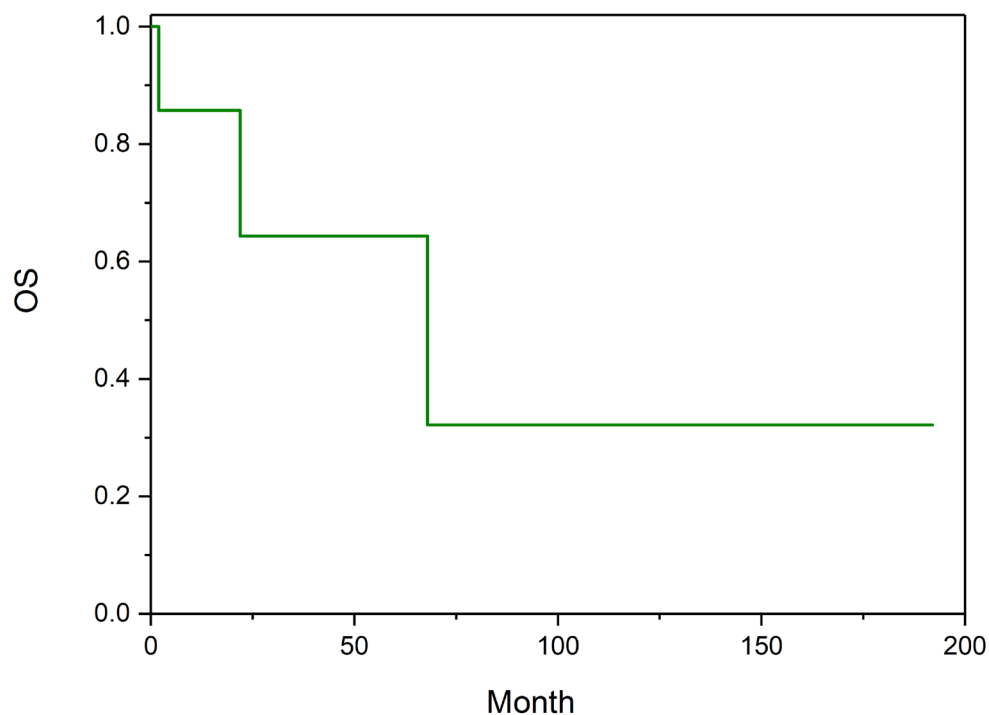
Przeprowadzono zewnętrzną walidację wyników zdrowotnych niniejszej analizy (OS w grupie placebo) z wynikami dotyczącymi OS pochodzącymi z badań: [63], [83], [84], [85], [86], [87], [88], [89] (serie przypadków, badania kohortowe o małej liczbie pacjentów lub przeglądy systematyczne uwzględniające dostępne dane dotyczące chorych na MCD).

W badaniach [63], [83], [84], [85], [86], [87], [88], [89] żaden pacjent nie stosował placebo, jednak większość pacjentów otrzymywała leczenie (inne niż BSC) przez krótkie okresy (np. schematy chemioterapii z lub bez rytuksymabu stosuje się tylko przez ograniczoną liczbę cykli, tylko z BSC między kolejnymi liniami leczenia). Co więcej schematy leczenia raportowane w tych badaniach uwzględniono w niniejszym modelu po niepowodzeniu leczenia wśród pacjentów z grupy placebo (stan 'pTF'). W horyzoncie trwania życia pacjenci z grupy placebo większość czasu w modelu spędzali w stanie „pTF” (około 80% pozostałej oczekiwanej długości życia). Z powodu niskiej skuteczności samego BSC, u większości pacjentów z grupy placebo szybko występowało niepowodzenie leczenia (odsetek pacjentów bez niepowodzenia leczenia w grupie placebo w analizie podstawowej wynosił: 32% po 1 roku, 19% po 1,2 roku i 18% po 2 latach) i rozpoczęcie leczenia z uwzględnieniem kolejnych leków.

Co więcej, nie są dostępne dowody naukowe potwierdzające skuteczność w leczeniu MCD schematów terapii raportowanych w badaniach [63], [83], [84], [85], [86], [87], [88], [89] (równie dobrze te schematy leczenia mogą mieć skuteczność porównywalną z BSC).

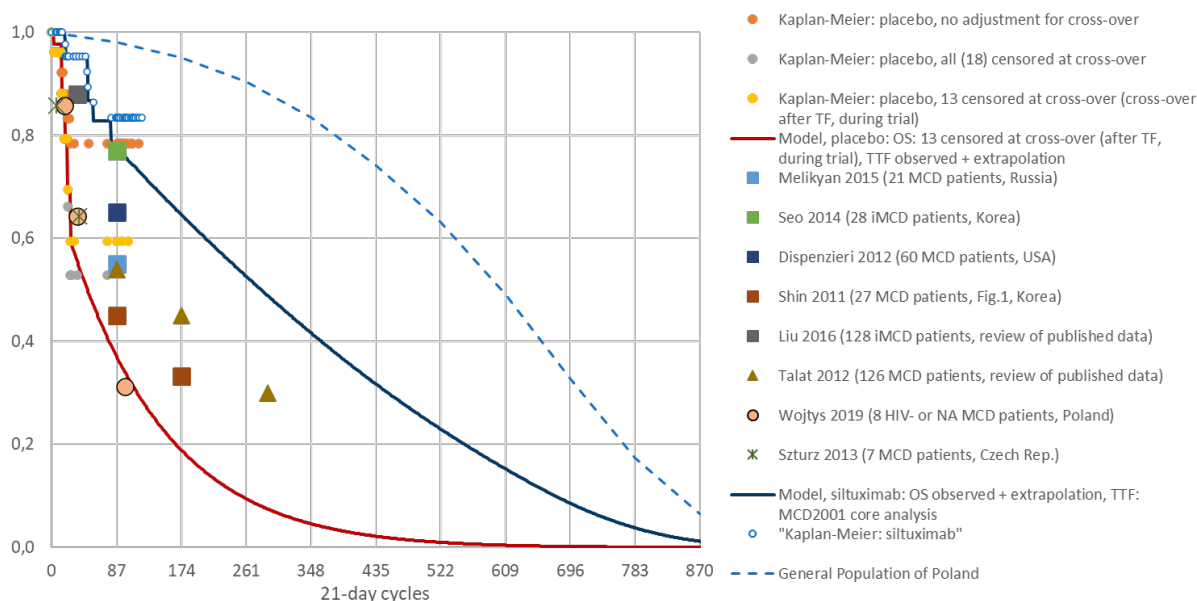
Z ww. powodów OS raportowany w badaniach [63], [83], [84], [85], [86], [87], [88], [89] został wykorzystany do walidacji prognoz OS modelu w grupie placebo.

W ramach walidacji wyników niniejszego modelu szczególną uwagę zwrócono na dane dotyczące pacjentów z Polski prezentowane w badaniu Wojtyś i wsp., 2019 [89] (8 pacjentów z HIV-negatywnym MCD lub MCD o nieznanym statusie zakażenia HIV; wykres poniżej).



Rysunek 38. Czas przeżycia całkowitego wśród pacjentów włączonych do badania Wojtyś i wsp., 2019 [89].

Porównanie głównych scenariuszy prognozy OS uwzględnionych w modelu przedstawiono poniżej. 87 cykli odzwierciedla okres około 5 lat.



Rysunek 39. Walidacja OS.

Opublikowane dane dotyczące OS wśród pacjentów z MCD (szczególnie dane z Polski – Wojtyś 2019) wydają się potwierdzać prognozy OS w ramieniu placebo modelu.

7. DYSKUSJA

Przedmiotem opracowania była ocena ekonomiczna finansowania ze środków publicznych leku Sylvant® w leczeniu MCD.

W ramach analizy ekonomicznej wykorzystano przede wszystkim opublikowane źródła informacji; szczegóły dotyczące ograniczeń uwzględnionych w opracowaniu źródeł informacji przedstawiono w rozdziałach: 2., 3. i 5.

W analizie ustalono, że stosowanie wnioskowanej technologii wiąże się z inkrementalnym współczynnikiem kosztów-efektywności wyższym od przyjętego progu opłacalności. Szczegółowa interpretacja wyników niniejszej analizy została przedstawiona w rozdziale 4.

Niemniej jednak przy ocenie wyników analizy ekonomicznej dla siltuksymabu należy mieć na uwadze:

- charakter wnioskowanej technologii (lek sierocy, jedyny lek zarejestrowany w leczeniu MCD w Europie i USA),
- charakter dostępnych dowodów naukowych potwierdzających skuteczność kliniczną siltuksymabu (jedyne randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne dotyczące chorych na MCD) i
- charakter analizowanej choroby (HIV-negatywna, HHV-8-negatywna MCD to schorzenie ultrazadkie [1], z zachorowalnością nieprzekraczającą 1:50 000 osób i chorobowością

nieprzekraczającą 700 chorych w Polsce, nawet przy najbardziej maksymalnych założeniach – por. informacje przedstawione w analizie wpływu na budżet [107]).

Dostępne dowody naukowe wskazują na poprawę wyników zdrowotnych dorosłych pacjentów z MCD, niezakażonych HIV i HHV-8, po zastosowaniu siltuksymabu [41]. Wyniki przeprowadzonego modelowania świadczą, że stosowanie siltuksymabu w miejsce samej BSC („placebo”) 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%;
- przedłużenie średniego okresu trwania odpowiedzi na leczenie w przeliczeniu na każdego pacjenta rozpoczynającego leczenie o około 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 w Polsce.

8. PODSUMOWANIE I WNIOSKI KOŃCOWE

W ramach analizy wykazano, że stosowanie leku Sylvant® w leczeniu HIV-negatywnej HHV-8-negatywnej MCD związane było z:

- istotnymi korzyściami klinicznymi (np. 4,69 dodatkowych lat życia skorygowanych o jakość, QALY);

Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała zadowalającą stabilność wniosków z analizy podstawowej – nie zaobserwowano zmiany wniosku względem analizy podstawowej. Największy wpływ na wyniki zaobserwowano w przypadku parametrów i założeń dotyczących dodatkowych korzyści klinicznych siltuksymabu względem komparatorów (OS, TTF, wzrost wagi użyteczności względem komparatorów) oraz parametrów określających wysokość zużycia wnioskowanej technologii (długość okresu pomiędzy

kolejnymi podaniami leku). W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości ustalono, że prawdopodobieństwo opłacalności wnioskowanej technologii względem komparatorów wynosi $\leq 1,4\%$.

Siltuksymab jest pierwszym lekiem zarejestrowanym w leczeniu pacjentów z MCD. Dostępne dowody naukowe wskazują na poprawę wyników zdrowotnych dorosłych pacjentów z MCD, niezakażonych HIV i HHV-8 w wyniku stosowania siltuksymabu [41].

Wyniki przeprowadzonego modelowania świadczą, że stosowanie siltuksymabu w ww. wskazaniu spowoduje (wyniki niezdyskontowane): przedłużenie życia bez niepowodzenia leczenia średnio o 5,3 lat; odsetek pacjentów, u których wystąpi długotrwała odpowiedź na leczenie wzrośnie w wyniku zastosowania wnioskowanej technologii o około 34%; średni okres trwania odpowiedzi na leczenie w przeliczeniu na każdego pacjenta rozpoczynającego leczenie wzrośnie 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 więc możliwość stosowania jedynej skutecznej opcji terapeutycznej wśród pacjentów z MCD – będzie 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.

9. BIBLIOGRAFIA

- [1] Wytyczne oceny technologii medycznych AOTMiT, wersja 3.0, sierpień 2016. 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 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, Hollenbeck 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- β 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 OZY 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, Bingley 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.
- [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 ujednolicony).
- [33] WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. 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.
- [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 (ostatnia aktualizacja: marzec 2020).
- [39] Katalog leków Pharmindex, <http://pharmindex.pl> (ostatnia aktualizacja: marzec 2020).
- [40] Przygotowana przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. K. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD). Kraków, marzec 2020 roku.
- [41] Przygotowana przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. K. 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.
- [43] Komunikat DGL z 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 (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 (ostatnia aktualizacja: marzec 2020).
- [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.
- [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.
- [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.
- [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: wrzesień 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, Dispenziera 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.
- [58] Sylvant. Summary of product characteristics. <https://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, Mavranzouli 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
- [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_Biosimilar_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.
- [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, Dispenziera 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. Siltuksymab for multicentric Castleman's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol*. 2014

- [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 Castleman 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 Castleman 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 siltuksymab in subjects with multicentric Castleman's disease. *Curr Med Res Opin.* 2016 Jul;32(7):1193-200.
- [81] CADTH. Siltuksymab (Sylvant) MCD – Final Economic Guidance Report. 2014. https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_siltuksymab_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. [Castleman 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, Gemdzhian EG, Savchenko VG. [Clinical and morphological features of different types of Castleman's 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 Castleman's 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 Castleman's 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 Castleman 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 Castleman's 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 Castleman disease—a case-based review. *J Thorac Dis.* 2019 Nov;11(11):4859-4874.
- [90] GUS. Rocznik demograficzny 20019. 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.
- [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.
- [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.
- [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.
- [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.
- [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.
- [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.
- [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.

- [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.
- [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.
- [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/aktualnosci/aktualnosci-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.
- [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 wpływu na system ochrony zdrowia dla rozważanego problemu decyzyjnego. Kraków, lipiec 2021 roku.

10. SPIS TABEL

Tabela 1. Uwzględnione informacje na temat wnioskowanej technologii.....	12
Tabela 2. Charakterystyki pacjentów włączonych do MCD2001.....	20
Tabela 3. Średnia zmiana masy ciała podczas badania MCD2001 i badania MCD2002 według wyjściowej masy ciała (kolumny), ramienia i grupy wiekowej (rzędy).....	21
Tabela 4. Kluczowe punkty końcowe skuteczności u pacjentów z naczyniowo-szklistym podtypem MCD [75].	24
Tabela 5. Główne źródła danych wykorzystane w modelu.	25
Tabela 6. Wskaźnik długotrwałej nowotworowej i objawowej odpowiedzi na leczenie.	26
Tabela 7. Charakterystyka pacjentów włączonych do grupy placebo badania MCD2001 wg statusu <i>cross-over</i>	30
Tabela 8. Iloraz hazardów (HR) dla przeżycia całkowitego (OS).....	32
Tabela 9. Podstawowe informacje na temat modelu.	42
Tabela 10. Skumulowany współczynnik występowania trwałej odpowiedzi.	46
Tabela 11. AIC, AICc i BIC dla wspólnych parametrycznych modeli przeżycia dopasowanych do TTF.	48
Tabela 12. AIC, AICc i BIC dla modeli TTF.	51
Tabela 13. Prognozy parametrycznych modeli TTF i estymatory Kaplan-Meier w momencie zdarzenia lub odcięcia obserwacji..	56
Tabela 14. Parametry modeli TTF.	59
Tabela 15. Trwanie życia osoby z Polski [62].....	64
Tabela 16. AIC, AICc i BIC dla parametrycznych modeli przeżycia dopasowanych do OS z badania Talat i wsp. [63].....	67
Tabela 17. Parametry modelu OS z badania Talat i wsp. [63].	67
Tabela 18. AIC, AICc i BIC dla parametrycznych modeli OS dopasowanych do danych z badań dla siltuksymabu.....	69
Tabela 19. Parametry modeli OS dopasowanych do danych z badania MCD2001.	75
Tabela 20. Uwzględnione dane na temat występowania zdarzeń niepożądanych w grupie siltuksymabu.....	76
Tabela 21. Iloraz szans (OR) wystąpienia zdarzenia niepożądanego w grupie siltuksymabu vs placebo.	77
Tabela 22. Porównanie wskaźników odpowiedzi na leczenie siltuksymabem i tocilizumabem wśród pacjentów z analizowanej populacji.	78
Tabela 23. Wagi użyteczności wykorzystane w modelu.	79
Tabela 24. Porównanie podstawowych parametrów oceny skuteczności wśród pacjentów bez trwałej odpowiedzi na leczenie..	80
Tabela 25. Wagi użyteczności osób z populacji generalnej Polski.	81
Tabela 26. Wagi użyteczności (indeksy EQ-5D) pacjentów z rejestru ACCELERATE.	83
Tabela 27. Wskaźniki CPI wykorzystane w analizie. Źródło: Główny Urząd Statystyczny. Biuletyn Statystyczny nr 12/2020, 12/2019, 12/2017 i 12/2016.....	85
Tabela 28. Koszt jednostkowy leków refundowanych (PLN).....	86
Tabela 29. Pozostałe kategorie kosztu jednostkowego.	87
Tabela 30. Kalkulacja cen i limitu produktu Sylvant®. Wartości zaokrąglone, w PLN. Nowa grupa limitowa.....	88
Tabela 31. Klasy leków stosowane przez uczestników badania MCD2001 w leczeniu objawów MCD.	90
Tabela 32. Dawkowanie leków BSC.....	91
Tabela 33. Dawkowanie kolejnych linii leczenia.	92
Tabela 34. Kalkulacja kosztu kolejnych linii leczenia. Dane w PLN.....	93
Tabela 35. Koszt standardowej opieki.	94
Tabela 36. Scenariusze analizy wrażliwości.....	95
Tabela 37. Parametry i założenia analizy podstawowej.....	99
Tabela 38. Wyniki analizy podstawowej.	103
Tabela 39. Zakres zmienności podstawowych punktów końcowych analizy ekonomicznej.....	109

Tabela 40. Porównanie dodatkowych efektów klinicznych stosowania siltuksymabu w miejsce placebo: 30-letni horyzont czasowy, 5% stopa dyskontowa.	112
Tabela 41. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu do oceny jakości życia (data przeglądu: 27.06.2020).....	129
Tabela 42. Filtr NHS EED – implementacja w bazach PubMed i EMBASE.....	135
Tabela 43. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (data ostatniego przeszukania 27.06.2020).	136
Tabela 44. Eksperti kliniczni.....	140
Tabela 45. Ankieta wykorzystana w celu uzyskania wstępnych informacji od ekspertów klinicznych.	141
Tabela 46. Wyniki analizy wrażliwości. [REDACTED]	145
Tabela 47. Wyniki analizy wrażliwości. [REDACTED]	148
Tabela 48. Ocena zgodności analizy ekonomicznej z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań oraz ocena metodyki analizy ekonomicznej zgodna z kryteriami AOTMiT.	152

11. SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Okres między podaniami siltuksymabu w dniach (oś y) jako funkcja liczby wcześniejszych podań leku (oś x) wśród 11 pacjentów, którzy stosowali 6-tygodniowy cykl leczenia pod koniec okresu obserwacji.	14
Rysunek 2. Krzywa Kaplan-Meiera dla czasu do rozpoczęcia podawania siltuksymabu co 6 tygodni.	15
Rysunek 3. Okres między podaniami siltuksymabu w dniach (oś y) jako funkcja liczby wcześniejszych podań leczenia (oś x) wśród 41 pacjentów, którzy stosowali 3-tygodniowy cykl leczenia na koniec obserwacji.	16
Rysunek 4. Krzywa Kaplan-Meier dla ryzyka dyskontynuacji leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych.	17
Rysunek 5. Struktura wieku pacjentów włączonych do MCD2001.	20
Rysunek 6. Wykres Kaplan-Meier dla danych TTF.	27
Rysunek 7. Krzywe Kaplan-Meier dla OS z korektą efektu <i>cross-over</i>	32
Rysunek 8. Krzywe Kaplan-Meier dla OS w zależności od odpowiedzi na leczenie i korekty efektu <i>cross-over</i>	33
Rysunek 9. Odsetek pacjentów w każdym stanie klinicznym w horyzoncie czasowym analizy. Grupa placebo.	37
Rysunek 10. Odsetek pacjentów w każdym stanie klinicznym w horyzoncie czasowym analizy. Grupa siltuksymabu.	37
Rysunek 11. Schemat modelu.	41
Rysunek 12. Obserwowane w badaniach dla siltuksymabu przejścia między stanami uwzględnionymi w analizie.	43
Rysunek 13. Porównanie estymatorów Kaplan-Meier dla TTF i OS z badań dla siltuksymabu z wynikami modelu, przy uwzględnieniu ustawień analizy podstawowej (początek ekstrapolacji danych po ostatnim zdarzeniu w badaniach dla siltuksymabu, korekta zjawiska <i>cross-over</i> uwzględniająca cenzurę 13 obserwacji, TTF w grupie placebo na podstawie danych z fazy zaślepionej badania MCD2001). Dane TTF z badania MCD2001 nie uwzględniają zgonu przed TF; dane TTF z modelu uwzględniają zgon przed TF.	45
Rysunek 14. Czas do wystąpienia trwałej odpowiedzi wśród pacjentów z badania MCD2001.	46
Rysunek 15. Wykres skumulowanej funkcji hazardu Nelson – Aalena (lewa strona) oraz wykres log-log (prawa strona) dla TTF.	47
Rysunek 16. Niezerowe nachylenie w uogólnionej regresji liniowej skalowanych reszt Schoenfelda dla TTF w funkcji czasu.	48
Rysunek 17. Porównanie prognoz wspólnych dla obydwu grup parametrycznych modeli przeżycia dla TTF z danymi Kaplan-Meier.	49
Rysunek 18. TTF w grupie placebo (analiza podstawowa TTF badania MCD2001).	52
Rysunek 19. TTF wśród pacjentów z trwałą odpowiedzią z grupy siltuksymabu (analiza rozszerzona TTF badania MCD2001 i badania MCD2002).	53
Rysunek 20. TTF wśród pacjentów bez trwałej odpowiedzi z grupy siltuksymabu (analiza rozszerzona TTF badania MCD2001 i badania MCD2002).	54
Rysunek 21. TTF wśród pacjentów z trwałą odpowiedzią z grupy siltuksymabu (analiza podstawowa badania MCD2001).	55
Rysunek 22. TTF wśród pacjentów bez trwałej odpowiedzi z grupy siltuksymabu (analiza podstawowa badania MCD2001).	56
Rysunek 23. Krzywe Kaplan-Meier dla OS.	61
Rysunek 24. Zrekonstruowane krzywe Kaplan-Meier danych z badania Dong i wsp. [77].	63
Rysunek 25. Modele parametryczne OS dopasowane do danych z badania Talat i wsp. [63].	67
Rysunek 26. Wykres skumulowanej funkcji hazardu Nelson – Aalena (lewa strona) oraz wykres log-log (prawa strona) dla OS.	68
Rysunek 27. Niezerowe nachylenie w uogólnionej regresji liniowej skalowanych reszt Schoenfelda dla OS w funkcji czasu.	69
Rysunek 28. Modele OS w grupie siltuksymabu.	71
Rysunek 29. Modele OS w grupie placebo (brak korekty efektu <i>cross-over</i>).	72
Rysunek 30. Modele OS w grupie placebo (korekta efektu <i>cross-over</i> : 18 obserwacji ocenzonej).	73
Rysunek 31. Modele OS w grupie placebo (korekta efektu <i>cross-over</i> : 13 obserwacji ocenzonej).	74
Rysunek 32. Wagi użyteczności w analizie podstawowej.	82
Rysunek 33. Obliczanie odsetka pacjentów stosujących pełne fiołki siltuksymabu na podstawie średniej masy ciała i SD. Obliczenia przykładowe dla masy ciała do 50 kg.	89

Rysunek 34. Diagram tornado dla porównania z „placebo”. [REDACTED]	105
Rysunek 35. Diagram tornado dla porównania z „placebo”. [REDACTED]	106
Rysunek 36. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości. Vs placebo, [REDACTED]	108
Rysunek 37. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości. Vs placebo, [REDACTED]	108
Rysunek 38. Czas przeżycia całkowitego wśród pacjentów włączonych do badania Wojtyś i wsp., 2019 [89].....	114
Rysunek 39. Walidacja OS.....	115
Rysunek 40. Diagram selekcji identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: użyteczność modelowanych stanów (zmodyfikowany diagram PRISMA).....	131
Rysunek 41. Diagram selekcji identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (PRISMA). Powód A – odrębna interwencja; powód B – odrębny typ badania/ punkt końcowy; powód C – odrębna populacja/wskazanie.....	139

12. ANEKS

12.1. JAKOŚĆ ŻYCIA PACJENTA Z ANALIZOWANEJ POPULACJI – WAGI UŻYTECZNOŚCI

Przeszukano medyczne bazy danych w celu odnalezienia źródeł informacji dotyczących wag użyteczności uwzględnionych stanów zdrowia i weryfikacji założeń oryginalnego modelu decyzyjnego zaadaptowanego do warunków polskich.

Uwzględniono następujące bazy danych i serwisy internetowe: *Cochrane Library*, EMBASE (poprzez embase.com), MEDLINE (przez PubMed), *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD; www.crd.york.ac.uk/crdweb; zasoby aktualizowane tylko do marca 2015 roku), *NIHR Health Technology Assessment programme* (<http://www.nets.nihr.ac.uk/programmes/hta>), *The Cost-Effectiveness Analysis Registry*, CEAR [44], zasoby Głównej Biblioteki Lekarskiej (Polska Bibliografia Lekarska) oraz dodatkowo przeszukano zasoby superbazy DIMDI (bazę raportów HTA; www.dimdi.de) i portale internetowe zagranicznych agencji Oceny Technologii Medycznych (por. rozdział 12.2.).

Zaprojektowano przegląd z możliwością identyfikacji źródeł informacji na temat jakości życia pacjentów z MCD – zaplanowano włączenie źródeł danych raportujących wagi użyteczności stanów klinicznych i zdarzeń klinicznych uwzględnionych w opracowaniu z preferencyjnym wykorzystaniem źródeł dotyczących pacjentów z analizowanej populacji (chorzy na iMCD).

Przeszukanie przeprowadzono pod kątem znalezienia informacji na temat jakości życia pacjentów poddawanych terapii porównywanymi technologiami oraz jakości życia pacjentów, u których w trakcie stosowania porównywanych technologii wystąpiły zdarzenia związane z punktami końcowymi oceny skuteczności klinicznej wnioskowanej technologii i stanami klinicznymi uwzględnionego modelu decyzyjnego.

Kryteria włączenia do przeglądu systematycznego:

- pierwotne źródło informacji na temat wag użyteczności pacjentów z analizowanej populacji,
- wtórne opracowania (w tym analizy ekonomiczne) zawierające: zestawienie ograniczeń zidentyfikowanych badań pierwotnych, dodatkowe źródła informacji na temat jakości życia zdefiniowanej powyżej, wyniki konwersji metod pośrednich (analizę regresji/mapowanie dowolnego kwestionariusza na wagi użyteczności), syntezę ilościową zidentyfikowanych źródeł pierwotnych i/albo założenia dotyczące jakości życia pacjentów z analizowanej populacji.

Kryteria wykluczenia z przeglądu:

- pierwotne źródła nie zawierające informacji na temat wag użyteczności (np. badania przeprowadzone kwestionariuszem SF-36, niepodające wyników jego konwersji do wag użyteczności – przy dostępie do badań bezpośrednio raportujących wagi użyteczności, w opracowaniu nie przeprowadzono konwersji zagregowanych wyników takich kwestionariuszy oceny jakości życia do wag użyteczności, ze względu na ograniczenia dostępnych metod),
- wtórne opracowania, jeżeli nie zawierają dodatkowych źródeł informacji, newralgicznych założeń/wniosek dotyczących oceny jakości życia lub syntezy ilościowej (w przypadku włączenia do niniejszego przeglądu wszystkich źródeł pierwotnych uwzględnionych w odnalezionym wtórnym opracowaniu),
- analizy ekonomiczne bez konwersji wyników metod pośrednich i własnych założeń autorów analiz w zakresie oceny jakości życia (w przypadku identyfikacji źródeł pierwotnych),
- niestandardowe oceny jakości życia,
- wyniki walidacji opracowanych wcześniej metod pomiaru oceny jakości życia,
- nieadekwatna populacja.

W celu odnalezienia wszystkich doniesień naukowych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Strategię wyszukiwania zaprojektowano metodą ciągu prób dla poszczególnych wyrażen składających się na zapytanie. Kryteria wyszukiwania obejmowały wyłącznie chorobę (lub interwencję), punkty końcowe i metodę oceny jakości życia.

Poza projektem kwerendy nie stosowano ograniczeń do języka zidentyfikowanych tekstów doniesień (przeszukanie z wykorzystaniem zapytań w języku angielskim oraz polskim w przypadku bazy *Polska Bibliografia Lekarska*).

Przy przeszukaniu portalu embase.com nie uwzględniono bazy MEDLINE (uwzględniono unikatowe rekordy pochodzące z EMBASE); przeszukanie MEDLINE przeprowadzono poprzez PubMed.

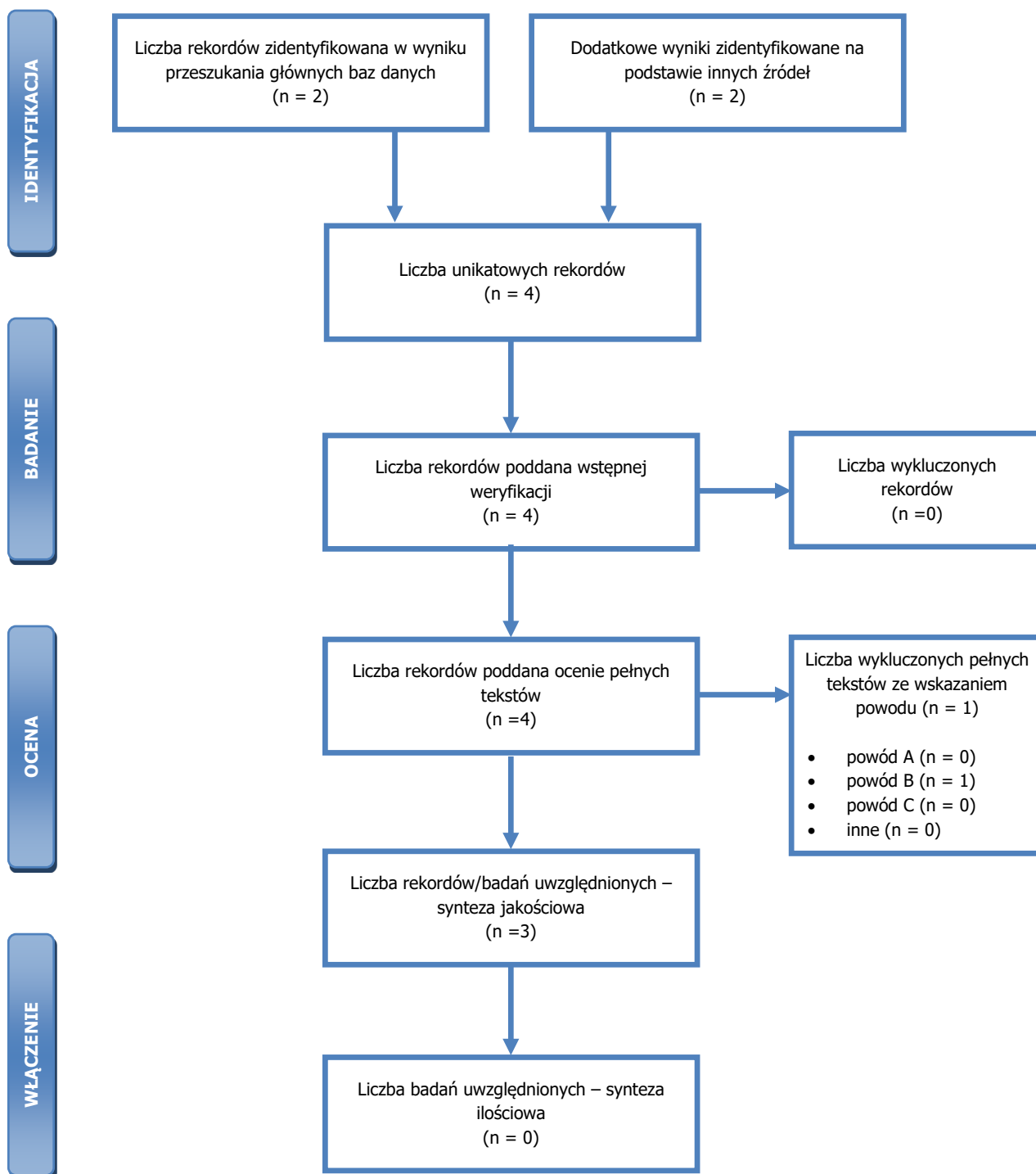
Wyniki przeglądu wraz ze skróconym przedstawieniem stosowanych zapytań przedstawiono w tabeli i na rysunku poniżej.

Tabela 41. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu do oceny jakości życia (data przeglądu: 27.06.2020).

	Kwerendy	Wynik	
		MEDLINE (PubMed)	Embase
#1	Populacja <i>PubMED: "castleman disease"[MeSH] OR castleman[tiab]</i> <i>Embase: 'angiofollicular lymph node hyperplasia'/exp OR castleman:ab,ti</i>	3938	5862
#2	Interwencja sylvant OR siltuximab OR 'cnto328' or 'cnto 328'	162	736
#3	Punkty końcowe <i>qaly OR quality OR (quality adjusted life) OR (quality AND (life OR wellbeing)) OR (health gain) OR disutility OR hrqol OR ((state OR health OR health state) AND (utility OR utilities))</i>	2 129 837	815 815
#4	Metoda pomiaru <i>hui OR (standard gamble) OR (linear AND (analog* OR visual) AND scale) OR vas OR (euro qol) OR (euro qual) OR eq-5d OR eq5d or (eq 5d) OR euroqol OR euroqual OR sf36 OR (sf 36) OR (short form 36) OR (shortform 36) OR sf 6d OR (short from 6d) OR tto OR (time AND (trade off OR tradeoff)) OR (person AND (trade off OR tradeoff))</i>	130 978	10 282
#5	Wynik przeszukania z limitem dla embase.com PubMed: (#1 OR #2) AND #3 AND #4 EMBASE: (#1 OR #2) AND #3 AND #4 AND ([embase]/lim NOT [medline]/lim)	2 (PMID: 25736164, 26972925)	0
Suma rekordów		2	
Liczba unikatowych rekordów:		2	
Dodatkowe źródła informacji zidentyfikowane w trakcie przeglądu Center for the Evaluation of Value and Risk in Health. The Cost-Effectiveness Analysis Registry [44] oraz Cochrane Library dla składowych wyrażeń z zapytania #1 oraz w trakcie przeszukania portali publikujących raporty HTA i/albo wyniki analiz ekonomicznych, bibliografii analiz ekonomicznych zidentyfikowanych w ramach przeglądu*:		2: Model przedkładany CDATH w 2014 roku (dane Zamawiającego), dane z rejestru ACCELERATE	
Wyniki przeszukania Głównej Biblioteki Lekarskiej (GBL, Polska Bibliografia Lekarska 1991-2018, 1979 – 1990 i prePBL): JAKOŚĆ ŻYCIA+ castleman		0	
Sumaryczna liczba unikatowych wyników z uwzględnieniem wyników przeszukania dodatkowych baz danych i portali:		4	
Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o streszczenia:		4	
Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o pełne teksty (po eliminacji w oparciu o streszczenia):		4	
Liczba wyników odrzuconych na	sumarycznie**:	1	
	wtórne opracowanie nie wnoszące dodatkowych informacji do przeglądu (powód A):	0	

	Kwerendy	Wynik	
		MEDLINE (PubMed)	Embase
etapie pełnych tekstów:	z powodu odrębnego typu badania, braku ocenianych punktów końcowych i/albo braku możliwości ich ekstrakcji (powód B):	1 (PMID: 25736164)	
	z powodu nieprawidłowej populacji lub stanu klinicznego (powód C):	0	
	inne:	0	
Liczba rekordów (badań) uwzględnionych w niniejszym opracowaniu:		<u>3</u>	

* przedstawiono wyniki po eliminacji na etapie streszczeń; ** tekst mógł zostać odrzucony z kilku powodów.



Rysunek 40. Diagram selekcji identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: użyteczność modelowanych stanów (zmodyfikowany diagram PRISMA).

W ramach przeglądu systematycznego zidentyfikowano 2 analizy oceniające wagi użyteczności wśród chorych włączonych do badania MCD2001:

- wyniki analizy EQ-5D (mapowane z SF-36) oraz SF-6D (skalkulowane na podstawie SF-36) prezentowane w publikacji pełnotekstowej Vernon i wsp., 2014 [80] oraz
- wyniki analizy EQ-5D (mapowane z SF-36) oraz SF-6D (skalkulowane na podstawie SF-36) przygotowanej na potrzeby modelu przedkładanego kanadyjskiej agencji HTA [81] (dane przekazane przez Zamawiającego).

Dodatkowo zidentyfikowano nieopublikowane jeszcze informacje na temat wag użyteczności pacjentów włączonych do rejestru ACCELERATE (dane przekazane przez Zamawiającego).

Informacje na temat ww. źródeł danych przedstawiono w rozdziale 3.5.8. niniejszego opracowania.

12.2. PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY OPUBLIKOWANYCH ANALIZ EKONOMICZNYCH

Mając na uwadze ograniczenia modelu, przeszukano medyczne bazy danych w celu odnalezienia analogicznego porównania ekonomicznego.

Uwzględniono następujące bazy danych i serwisy internetowe: *Cochrane Library*, EMBASE (dostęp przez embase.com), MEDLINE (dostęp przez PubMed), *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD; www.crd.york.ac.uk/crdweb; zasoby aktualizowane do marca 2015 roku), *NIHR Health Technology Assessment programme* (<http://www.nets.nihr.ac.uk/programmes/hta>), ISPOR Scientific Presentation Database, *The Cost-Effectiveness Analysis Registry*, CEAR [44], *Pharmacoeconomics Open* (link.springer.com/journal/41669), *Pharmacoeconomics. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology* (www.pharmacoeconomics.ru), *Journal of Health Policy & Outcomes Research* (www.jhpor.com/), *Farmeconomia. Health economics and therapeutic pathways*, *The Open Pharmacoeconomics & Health Economics Journal*, Web of Knowledge, zasoby Głównej Biblioteki Lekarskiej (GBL; *Polska Bibliografia Lekarska*), bazę raportów HTA przy DIMDI (www.dimdi.de), portal AOTMiT oraz portale internetowe zagranicznych agencji oceny technologii medycznych, w tym m.in.: *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC), Australia, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), Kanada, *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE), Wielka Brytania, *Haute Autorité de Santé* (HAS), Francja, *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* (IQWiG), Niemcy, *Scottish Medicines Consortium* (SMC), Szkocja, *All Wales Medicines Strategy Group* (AWMSG), Walia, *Swedish Council on Technology Assessment in Health Care* (SBU), Szwecja, *Belgian Health Care Knowledge Centre* (KCE), Belgia, *National Center for Pharmacoeconomics* (NCPE), Irlandia, *State Institute for Drug Control* (SUKL), Czechy.

W opracowaniu uwzględniono publikacje dotyczące oceny farmakoekonomicznej stosowania wnioskowanej technologii w leczeniu MCD (por. rozdział 2.3.).

Kryteria włączenia:

- pierwotne źródło informacji na temat wyników analizy ekonomicznej, zgodnie z definicją oceny ekonomicznej technologii medycznej przedstawianej przez Drummond i wsp. [2] zastosowania wnioskowanej technologii w analizowanym wskazaniu,
- wtórne opracowania zawierające: zestawienie ograniczeń zidentyfikowanych źródeł pierwotnych i/lub dodatkowe źródła informacji na temat samych kosztów lub zarówno kosztów jak i efektów klinicznych zastosowania porównywanych technologii medycznych.

Kryteria wykluczenia:

- wtórne opracowania, jeżeli nie zawierają dodatkowych źródeł informacji lub opisu ograniczeń włączonych badań,
- analizy ekonomiczne uwzględniające pacjentów z istotnie innej populacji od wnioskowanej,
- analizy ekonomiczne niezawierające wnioskowanej interwencji (brak siltuksymabu),
- inne badania niespełniające kryteriów analizy ekonomicznej.

W celu odnalezienia wszystkich doniesień naukowych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Strategię wyszukiwania zaprojektowano metodą ciągu prób. Kryteria wyszukiwania obejmowały wyłącznie interwencję (zapytania bez nazwy handlowej) oraz punkty końcowe (koszt, wynik zdrowotny zgodny z problemem zdrowotnym) i typ badania (zgodna z definicją Drummond i wsp. [2] analiza ekonomiczna).

Poza projektem kwerendy nie stosowano ograniczeń do języka zidentyfikowanych tekstów doniesień (przeszukanie z wykorzystaniem zapytań w języku angielskim lub polskim w przypadku GBL).

W opracowaniu wykorzystano filtr dla analiz ekonomicznych opracowany przez analityków tworzących *National Health Service Economic Evaluation Database* (NHS EED) i uważany za jeden z najbardziej czułych tego typu narzędzi. W opracowaniu uwzględniono opublikowane tłumaczenie filtra NHS EED (zaprojektowanego do przeszukiwania baz OVIDSP) na kwerendę PubMed [51] oraz własne tłumaczenie na kwerendę bazy EMBASE (dostęp przez www.embase.com).

W trakcie przeszukania CRD uwzględniono tylko zasoby NHS EED (wykorzystujące filtr uwzględniony w opracowaniu przy przeszukaniu OVIDSP) oraz zasoby bazy HTA. Pominięto tym samym bazę DARE, tj. *Database of Abstracts of Reviews of Effects*, ze względu na charakter rekordów w niej uwzględnionych – przeglądy systematyczne.

Przy przeszukaniu portalu embase.com nie uwzględniono bazy MEDLINE (uwzględniono unikatowe rekordy pochodzące z EMBASE); przeszukanie MEDLINE przeprowadzono poprzez PubMed.

Na uwagę zasługuje fakt, że ze względu na obecność wyrażeń Emtree w miejsce Mesh w bazie EMBASE, w opracowaniu wykorzystano sugerowane przez pliki pomocy i przeglądarkę Emtree tłumaczenia wyrażeń Mesh (przeprowadzono przeszukanie o nieznacznie niższej dokładności i praktycznie takiej samej czułości jak przy uwzględnieniu wyrażeń Mesh oceniając na podstawie analiz ekonomicznych dostępnych tylko z baz MEDLINE poprzez embase.com).

Zestawienie kwerend wykorzystanego filtra NHS EED przedstawiono poniżej.

Tabela 42. Filtr NHS EED – implementacja w bazach PubMed i EMBASE.

Nr	OVIDSP (oryginalna kwerenda) [51]	Nr	PubMed [51]	Nr	EMBASE.COM [45]
1	economics/	1	"Economics"[Mesh:NoExp]	1	'health economics'/de OR 'cost'/de OR 'cost'/exp/mj OR 'pharmacoeconomics'/exp OR 'economic evaluation':de OR 'economic evaluation'/exp/mj
2	exp "costs and cost analysis"/	2	"Costs and Cost Analysis"[Mesh]		
3	economics, dental/	3	"Economics, Dental"[Mesh:NoExp]		
4	Exp "economics, hospital"/	4	"Economics, Hospital"[Mesh]		
5	economics, medical/	5	"Economics, Medical"[Mesh:NoExp]		
6	economics, nursing/	6	"Economics, Nursing"[Mesh]		
7	economics, pharmaceutical/	7	"Economics, Pharmaceutical"[Mesh]		
8	(economic\$ or cost or costs or costly or costing or price or prices or pricing or pharmacoeconomic\$.ti,ab.	8	economic*[tiab] OR cost[tiab] OR costs[tiab] OR costly[tiab] OR costing[tiab] OR price[tiab] OR prices[tiab] OR pricing[tiab] OR pharmacoeconomic*[tiab]	2	(economic\$ OR cost OR costs OR costly OR costing OR price OR prices OR pricing OR pharmacoeconomic\$):ab,ti
9	(expenditure\$ not energy).ti,ab.	9	expenditure*[tiab] NOT energy[tiab]	3	expenditure\$:ab,ti NOT energy:ab,ti
10	value for money.ti,ab.	10	value for money[tiab]	4	'value for money':ab,ti
11	budget\$.ti,ab.	11	budget*[tiab]	5	budget\$:ab,ti
12	or/1–11	12	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5
13	((energy or oxygen) adj cost).ti,ab.	13	energy cost[tiab] OR oxygen cost[tiab]	7	((energy OR oxygen) NEAR/1 cost):ab,ti
14	(metabolic adj cost).ti,ab.	14	metabolic cost[tiab]	8	(metabolic NEAR/1 cost):ab,ti
15	((energy or oxygen) adj expenditure).ti,ab.	15	energy expenditure[tiab] OR oxygen expenditure[tiab]	9	((energy OR oxygen) NEAR/1 expenditure):ab,ti
16	or/13–15	16	#13 OR #14 OR #15	10	#7 OR #8 OR #9
17	12 not 16	17	#12 NOT #16	11	#6 NOT #10
18	letter.pt.	18	letter[pt]	12	letter:it
19	editorial.pt.	19	editorial[pt]	13	editorial:it
20	historical article.pt.	20	historical article[pt]	14	'historical article':it
21	or/18–20	21	#18 OR #19 OR #20	15	#12 OR #13 OR #14
22	17 not 21	22	#17 NOT #21	16	#11 NOT #15
23	Animals/	23	animals[mesh:noexp]	17	'animal'/de

Nr	OVIDSP (oryginalna kwerenda) [51]	Nr	PubMed [51]	Nr	EMBASE.COM [45]
24	Humans/	24	humans[mesh]	18	'human'/exp
25	23 not (23 and 24)	25	#23 NOT (#23 AND #24)	19	#17 NOT (#17 AND #18)
26	22 not 25	26	#22 NOT #25	20	#16 NOT #19
Łącznie	-	Łącznie	<i>((((((((((((((((budget*[tiab]) OR value for money[tiab]) OR ((expenditure*[tiab] NOT energy[tiab]))) OR (((economic*[tiab] OR cost[tiab] OR costs[tiab] OR costly[tiab] OR costing[tiab] OR price[tiab] OR prices[tiab] OR pricing[tiab] OR pharmacoeconomic*[tiab]))) OR "Economics, Pharmaceutical"[Mesh]) OR "Economics, Nursing"[Mesh]) OR "Economics, Medical"[Mesh:NoExp]) OR "Economics, Hospital"[Mesh]) OR "Economics, Dental"[Mesh:NoExp]) OR ("Costs and Cost Analysis"[Mesh]))) OR "Economics"[Mesh:NoExp])) NOT (((energy cost[tiab] OR oxygen cost[tiab]))) OR metabolic cost[tiab] OR ((energy expenditure[tiab] OR oxygen expenditure[tiab]))) NOT (((historical article[pt]) OR editorial[pt] OR letter[pt]))) NOT ((animals[mesh:noexp]) NOT ((humans[mesh]) AND animals[mesh:noexp]))</i>	Łącznie	<i>'health economics'/de OR 'cost'/de OR 'cost'/exp/mj OR 'pharmacoeconomics'/exp OR 'economic evaluation':de OR 'economic evaluation'/exp/mj OR economic\$:ab,ti OR cost:ab,ti OR costs:ab,ti OR costly:ab,ti OR costing:ab,ti OR price:ab,ti OR prices:ab,ti OR pricing:ab,ti OR pharmacoeconomic\$:ab,ti OR (expenditure\$:ab,ti NOT energy:ab,ti) OR 'value for money':ab,ti OR budget\$:ab,ti NOT ((energy OR oxygen) NEAR/1 cost):ab,ti NOT (metabolic NEAR/1 cost):ab,ti NOT ((energy OR oxygen) NEAR/1 expenditure):ab,ti NOT letter:it NOT editorial:it NOT ('historical article':it) NOT ('animal'/de NOT ('animal'/de AND 'human'))</i>

Wyniki przeglądu wraz ze skróconym przedstawieniem stosowanych zapytań przedstawiono w tabeli i na rysunku poniżej.

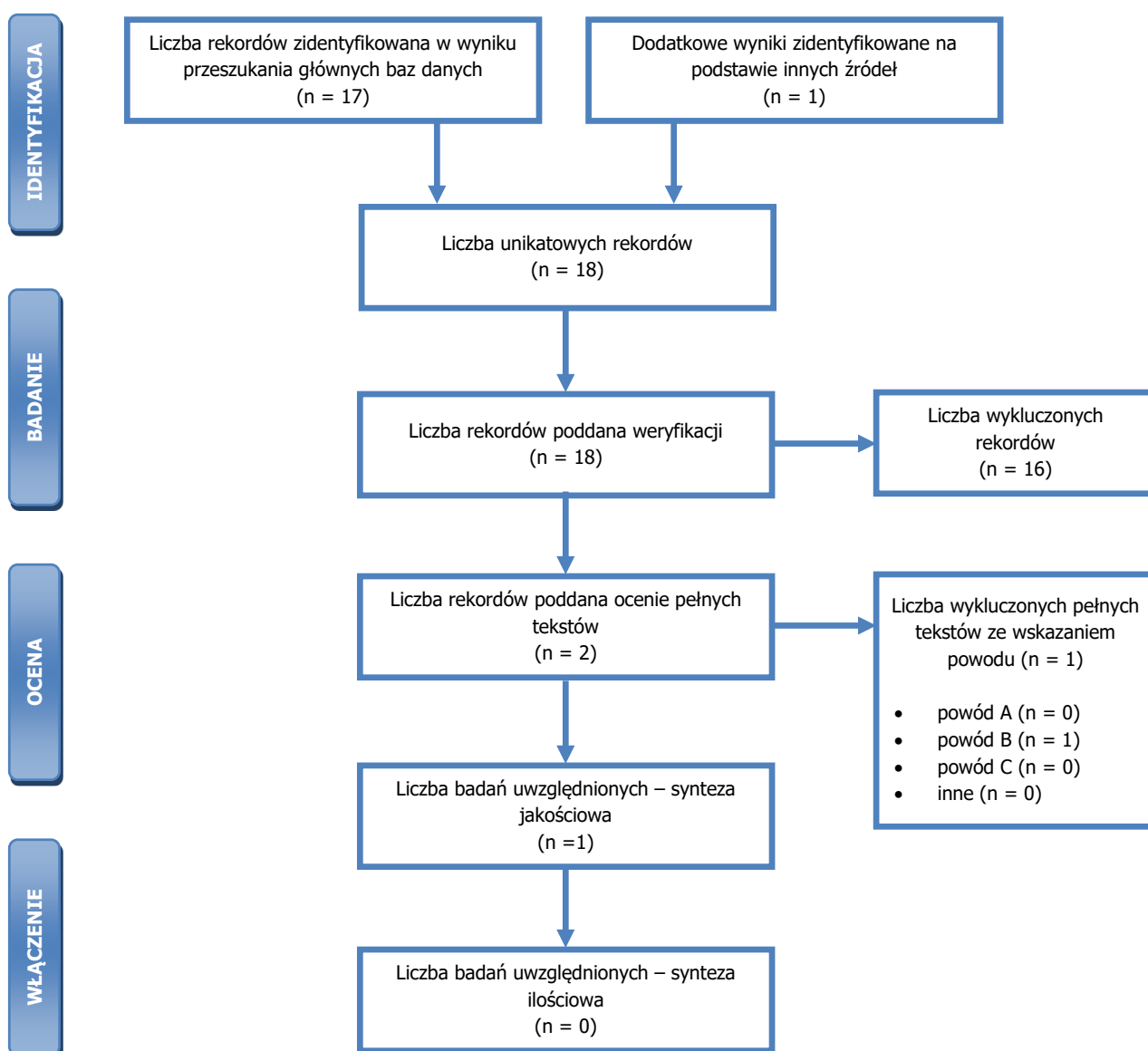
Tabela 43. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (data ostatniego przeszukania 27.06.2020).

Nr	Typ zapytania Zapytanie (data przeszukania)	Wynik zapytania – liczba rekordów		
		CRD	MEDLINE (PubMed)	Embase.com
#1	Interwencja sylvant OR siltuximab OR 'cnto328' or 'cnto 328'	1	162	736

Nr	Typ zapytania Zapytanie (data przeszukania)	Wynik zapytania – liczba rekordów		
		CRD	MEDLINE (PubMed)	Embase.com
#2	<p>Punkty końcowe / typ badania – filtr NHS EED</p> <p>PubMed: (((((((((((((((budget*[tiab] OR value for money[tiab]) OR ((expenditure*[tiab] NOT energy[tiab]))) OR (((economic*[tiab] OR cost[tiab] OR costs[tiab] OR costly[tiab] OR costing[tiab] OR price[tiab] OR prices[tiab] OR pricing[tiab] OR pharmaco-economic*[tiab]))) OR "Economics, Pharmaceutical"[Mesh]) OR "Economics, Nursing"[Mesh]) OR "Economics, Medical"[Mesh:NoExp]) OR "Economics, Hospital"[Mesh]) OR "Economics, Dental"[Mesh:NoExp]) OR ("Costs and Cost Analysis"[Mesh])) OR "Economics"[Mesh:NoExp]) NOT (((energy cost[tiab] OR oxygen cost[tiab])) OR metabolic cost[tiab] OR ((energy expenditure[tiab] OR oxygen expenditure[tiab]))) NOT (((historical article[pt]) OR editorial[pt]) OR letter[pt])) NOT ((animals[mesh:noexp]) NOT ((humans[mesh]) AND animals[mesh:noexp]))</p> <p>EMBASE: 'health economics'/de OR 'cost'/de OR 'cost'/exp/mj OR 'pharmacoeconomics'/exp OR 'economic evaluation':de OR 'economic evaluation'/exp/mj OR economic\$:ab,ti OR cost:ab,ti OR costs:ab,ti OR costly:ab,ti OR costing:ab,ti OR price:ab,ti OR prices:ab,ti OR pricing:ab,ti OR pharmaco-economic\$:ab,ti OR (expenditure\$:ab,ti NOT energy:ab,ti) OR 'value for money':ab,ti OR budget\$:ab,ti NOT ((energy OR oxygen) NEAR/1 cost):ab,ti NOT (metabolic NEAR/1 cost):ab,ti NOT ((energy OR oxygen) NEAR/1 expenditure):ab,ti NOT letter:it NOT editorial:it NOT ('historical article':it) NOT ('animal'/de NOT ('animal'/de AND 'human'))</p>	Nie dotyczy (CRD wykorzystuje filtr NHS EED)	847 575	1 179 406
#3	<p>Podsumowanie</p> <p>CRD: #1 IN NHSEED, HTA</p> <p>PubMed: #1 AND #2</p> <p>EMBASE (z pominięciem rekordów tylko z bazy MEDLINE): #1 AND #2 AND [embase]/lim NOT [medline]/lim</p>	1	0	18
Suma rekordów			19	
Liczba unikatowych rekordów:			19	
Dodatkowe źródła informacji*:			1 (CADTH)	

Nr	Typ zapytania Zapytanie (data przeszukania)	Wynik zapytania – liczba rekordów		
		CRD	MEDLINE (PubMed)	Embase.com
	Sumaryczna liczba unikatowych wyników z uwzględnieniem wyników przeszukania dodatkowych baz danych i portali:		20	
	Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o streszczenia:		20	
	Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o pełne teksty (po eliminacji w oparciu o streszczenia):		2 (IQWIC, CADTH)	
Liczba wyników odrzuconych na etapie pełnych tekstów:	sumarycznie:		1	
	• z powodu nieprawidłowej interwencji (powód A):		0	
	• z powodu odrębnego typu badania, braku ocenianych punktów końcowych i/ albo opracowania wtórnego niewnoszącego dodatkowych informacji (powód B):		1(IQWIC)	
	• z powodu odrębnej populacji/odrębnego wskazania (powód C):		0	
	• inne:		0	
	Liczba wyników (badań) uwzględnionych w niniejszym opracowaniu:		1	

* na podstawie bibliografii doniesień włączonych do analizy pełnych tekstów, przeszukania ogólnodostępnych przeglądarek internetowych (tylko dla wyrażania dotyczącego interwencji i/lub choroby – przedstawiono wyniki po weryfikacji w oparciu o streszczenia lub pełne teksty), czy wyniki przeszukania portali publikujących raporty HTA i/ albo wyniki analiz ekonomicznych, *Cochrane Library* (sprawdzenie czy dostęp przez CRD pozwolił zidentyfikować wszystkie raporty HTA) czy *NIHR Health Technology Assessment programme* (identyfikacja najnowszych raportów potencjalnie nieuwzględnionych w CRD).



Rysunek 41. Diagram selekcji identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (PRISMA). Powód A – odrębna interwencja; powód B – odrębny typ badania/ punkt końcowy; powód C – odrębna populacja/wskazanie.

W ramach przeglądu zidentyfikowano tylko 1 badanie ekonomiczne dotyczące wnioskowanej technologii – streszczenie oceny analizy ekonomicznej przedkładanej w 2014 roku kanadyjskiej agencji HTA [81].

12.3. BADANIE KWESTIONARIUSZOWE

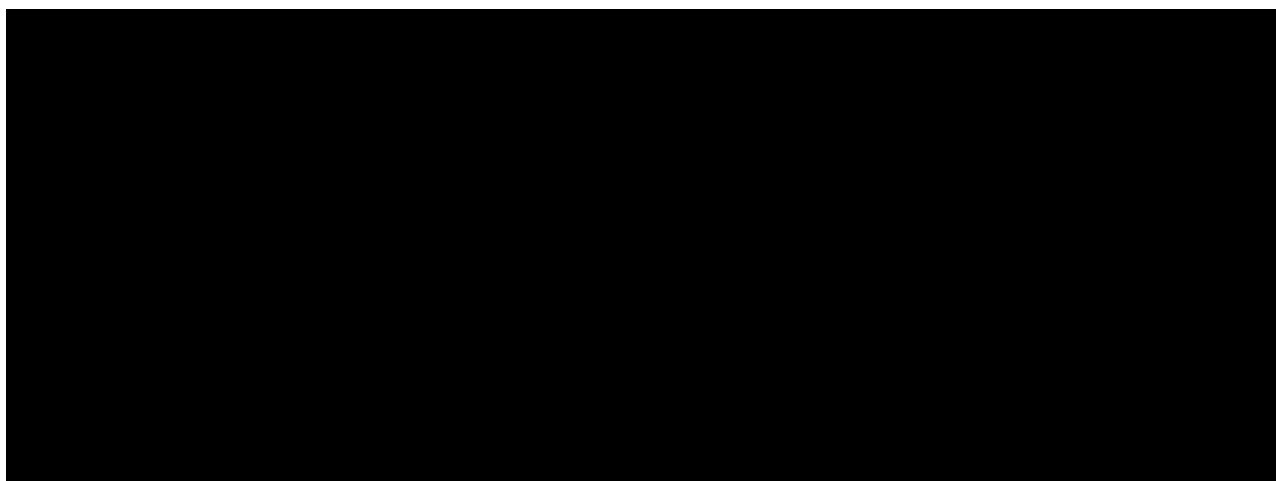
Mając na uwadze niepełne informacje w zakresie epidemiologii i zużycia zasobów medycznych wśród polskich chorych, brakujące informacje zidentyfikowano na podstawie opinii ekspertów klinicznych z Polski.

W zaprojektowanym przez Centrum HTA Sp. z o. o. OTM Sp. komandytowa badaniu wzięło udział 3 ekspertów klinicznych.

Identyfikacji potencjalnych uczestników badania dokonano z uwzględnieniem informacji uzyskanych od Zamawiającego (informacje na temat doświadczenia i wiedzy z zakresu leczenia pacjentów z analizowanej populacji).

W pierwszej kolejności przesłano ekspertom ankiety z pytaniami dotyczącymi epidemiologii, leczenia i składowych opieki standardowej wśród pacjentów z analizowanej populacji. Następnie podczas spotkania ekspertów klinicznych, drogą konsensusu określono realny zakres parametrów niepewnych dotyczących pacjentów z Polski.

W opracowaniu uwzględniono odpowiedzi wszystkich ekspertów, którzy zgodzili się wziąć udział w badaniu. Szczegółowe informacje na temat ekspertów zestawiono w tabeli poniżej.



Ankiety przedstawiono poniżej.

Tabela 45. Ankieta wykorzystana w celu uzyskania wstępnych informacji od ekspertów klinicznych.

Proszę o uzupełnienie poniższego kwestionariusza w oparciu o Pani/Pana wiedzę dotyczącą epidemiologii i praktyki klinicznej leczenia dorosłych pacjentów z idiopatyczną wieloogniskową postacią choroby Castelmanna (ang. *Multicentric Castleman Disease, MCD*).

W ramach większości pytań kwestionariusza wyróżniono grupę chorych kwalifikujących się do leczenia **siltuksymabem**, tj. pacjentów:

- z wieloogniskową postacią choroby Castelmanna (MCD);
- bez zakażeń wirusem HIV oraz HHV-8;
- w wieku powyżej 18 roku życia;

Stwierdzenia „*analizowane wskazanie*” i „*analizowana populacja*” odnosić się będą wyłącznie do wskazania i populacji pacjentów kwalifikujących się do leczenia siltuksymabem zgodnie z w/w informacjami.

Niniejszy kwestionariusz ma na celu:

- identyfikację aktualnego sposobu leczenia chorych z analizowanej populacji;
- ocenę liczebności analizowanej populacji w Polsce (liczby pacjentów, którzy mogą stosować siltuksymab w Polsce).

Proszę o wypełnienie poniższego kwestionariusza w oparciu o własne doświadczenie i obserwacje lub wskazanie wiarygodnych źródeł informacji odnoszących się do przedstawionych zagadnień.

Pola z białym wypełnieniem uzupełnia respondent.

Uprzejmie prosimy o podanie imienia, nazwiska i nazwy jednostki reprezentowanej przez respondenta:

Pani/Pana dane osobowe zostaną udostępnione wyłącznie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji na jej prośbę, ale nie zostaną przedstawione publicznie w żadnym opracowaniu.

Cześć I. Zagadnienia dotyczące epidemiologii analizowanego problemu zdrowotnego

Nr	Pytanie	Odpowiedź respondenta
1.	Proszę o odpowiedź na poniższe pytania dotyczące liczebności populacji chorych na MCD w Polsce oraz schematów ich leczenia	
	a. Jakie jest rozpowszechnienie MCD w Polsce w Pani/Pana opinii? <i>Proszę o podanie szacunkowej liczby chorych żyjących w Polsce i/lub wskaźnika chorobowości (np. x chorych na 100 tys. ludności)</i>	
	b. Jaki odsetek pacjentów z MCD jest poprawnie diagnozowanych w Polsce? <i>Za 100% proszę przyjąć wszystkich pacjentów potencjalnie żyjących w Polsce (dane z odpowiedzi na pytanie a)</i>	
	c. Jaki odsetek zdiagnozowanych pacjentów jest w wieku 18 lat lub starszych?	

	<p>d. U jakiego odsetka dorosłych pacjentów z diagnozą MCD stwierdza się brak zakażeń wirusem HIV oraz HHV-8?</p>																																					
	<p>e. Jaki odsetek w/w pacjentów (dorośli z MCD, bez zakażeń HIV i HHV-8) cechuje łącznie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 podstawnomórkowego 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 $\geq 50 \times 10^9/l$ 																																					
	<p>f. Czy w trakcie leczenia pacjentów z analizowanej populacji w Polsce przestrzegane są jakieś wytyczne postępowania klinicznego? Jeżeli tak, proszę o wskazanie jakie.</p>																																					
	<p>g. Jakie schematy postępowania terapeutycznego (z uwzględnieniem podziału na linie leczenia) są stosowane w leczeniu MCD (dorośli, brak infekcji HIV i HHV-8) w Polsce?</p> <p><i>Proszę o podanie informacji na temat leku, średniej jego dawki stosowanej w praktyce, średniej długości stosowania u pacjenta z MCD (jeżeli nie stosowany przewlekłe, do niepowodzenia terapii) i odsetek pacjentów, u których jest stosowany w praktyce klinicznej</i></p> <p><i>Proszę o pominięcie terapii eksperymentalnych i terapii stosowanych wyłącznie w badaniach klinicznych (tj. terapii wdrażanych protokołem badań)</i></p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Leczenie</th> <th>Odsetek pacjentów w danej linii</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">I linia leczenia</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Suma dla I linii</td> <td>100%</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">II linia leczenia</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Suma dla II linii</td> <td>100%</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">Kolejne linie leczenia</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Suma dla kolejnych linii</td> <td>100%</td> </tr> </tbody> </table>	Leczenie	Odsetek pacjentów w danej linii	I linia leczenia										Suma dla I linii	100%	II linia leczenia										Suma dla II linii	100%	Kolejne linie leczenia								Suma dla kolejnych linii	100%
Leczenie	Odsetek pacjentów w danej linii																																					
I linia leczenia																																						
Suma dla I linii	100%																																					
II linia leczenia																																						
Suma dla II linii	100%																																					
Kolejne linie leczenia																																						
Suma dla kolejnych linii	100%																																					

	<p>h. Czy obecnie w polskiej praktyce klinicznej siltuksymab jest stosowany terapii MCD? Jeżeli tak, proszę o wskazanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • u jakiej liczby chorych jest stosowany oraz • w jaki sposób jest finansowany? 													
	<p>i. U jakiego odsetka pacjentów z „<i>analizowanej populacji</i>” spodziewane jest stosowanie siltuksymabu, w przypadku objęcia refundacją tego leku (w „analizowanym wskazaniu”)?</p>													
	<p>j. Które technologie medyczne według Pani/Pana najprawdopodobniej zostaną zastąpione w praktyce klinicznej przez siltuksymab w przypadku jego refundacji?</p>													
2.	<p>Dostępne dane kliniczne wskazuje, że leczenie nowoczesnymi leki chorych na MCD może być związane z efektami wskazanymi poniżej. Proszę o wskazanie, czy wskazane poniżej punkty końcowe związane są z długotrwałymi korzyściami pod względem jakości życia chorych i/lub długości ich życia.</p>													
	<p>a. Długotrwała (18+ tygodni) odpowiedź na leczenie</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2"></th> <th>Odpowiedź</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2">Wpływa na jakość życia</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="2">Wpływa na długość życia</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Inne – proszę wskazać jakie</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>			Odpowiedź	Wpływa na jakość życia			Wpływa na długość życia			Inne – proszę wskazać jakie		
		Odpowiedź												
Wpływa na jakość życia														
Wpływa na długość życia														
Inne – proszę wskazać jakie														
	<p>b. Niepowodzenie leczenia definiowane jako progresja radiologiczna, znaczne pogorszenie objawów choroby i/lub pojawienie się nowych, istotnych objawów choroby</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2"></th> <th>Odpowiedź</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2">Wpływa na jakość życia</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="2">Wpływa na długość życia</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Inne – proszę wskazać jakie</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>			Odpowiedź	Wpływa na jakość życia			Wpływa na długość życia			Inne – proszę wskazać jakie		
		Odpowiedź												
Wpływa na jakość życia														
Wpływa na długość życia														
Inne – proszę wskazać jakie														
3.	<p>Proszę o podanie podstawowych charakterystyk pacjentek z analizowanej populacji:</p>													
	<p>a. średni wiek w momencie potencjalnej kwalifikacji do leczenia siltuksymabem</p>													
	<p>b. odsetek kobiet</p>													

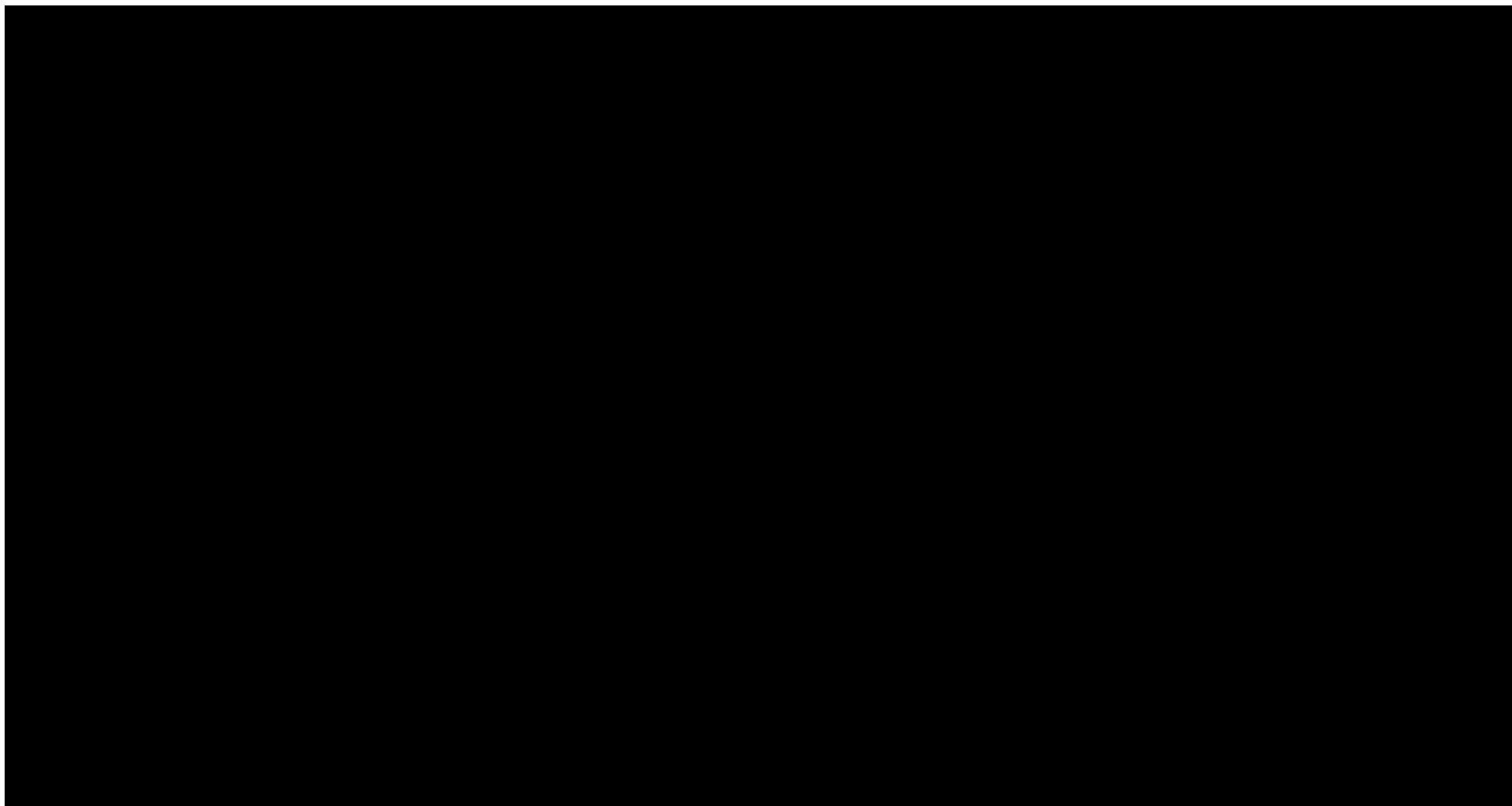
c. średnia masa ciała

Cześć II. Zagadnienia dotyczące kosztu opieki/monitorowania pacjenta z analizowanej populacji z perspektywy płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia)

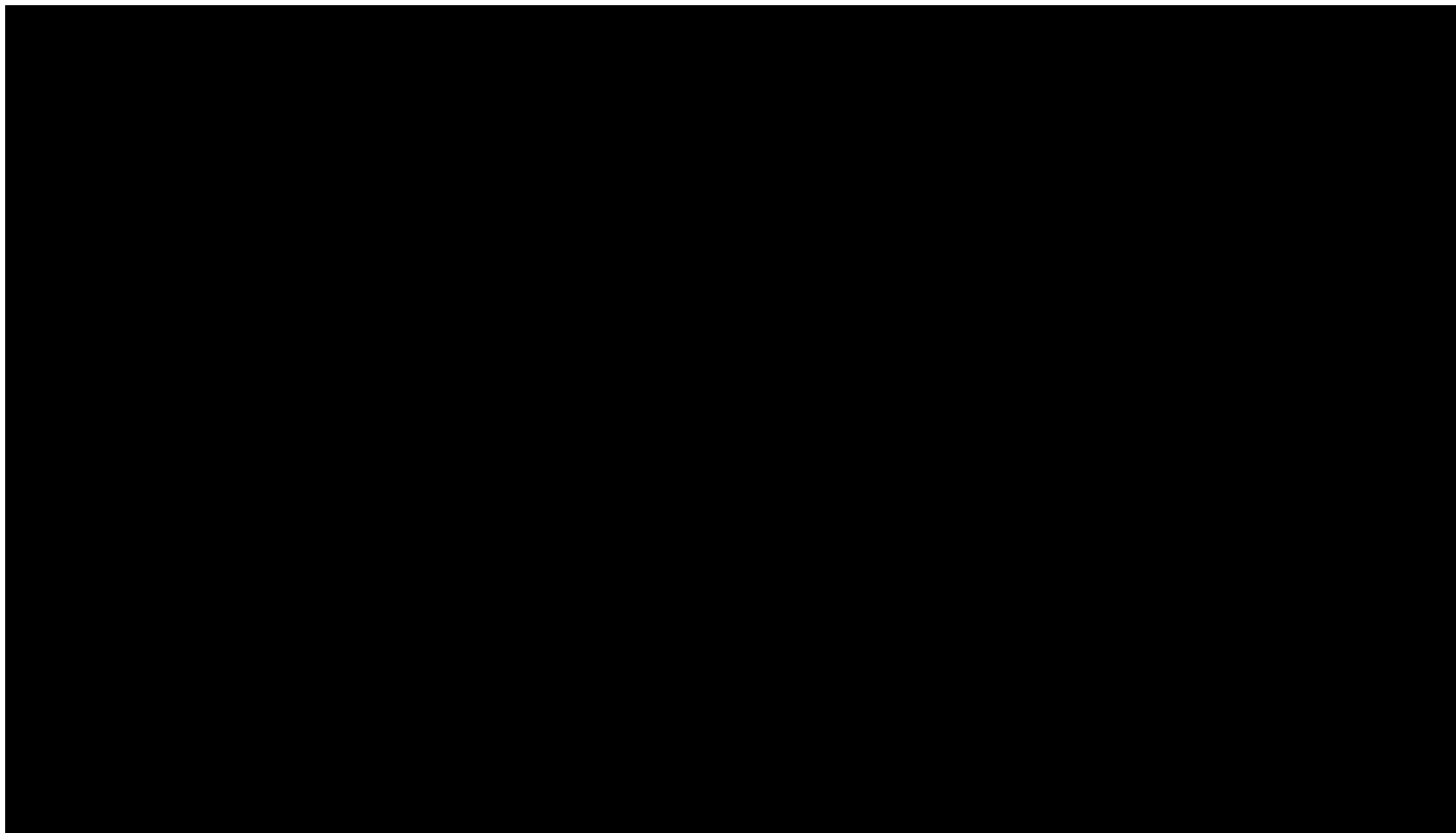
Nr	Pytanie	Odpowiedź respondenta	
		W trakcie skutecznego leczenia	Po niepowodzeniu leczenia
4.	Proszę o odpowiedź na poniższe pytania dotyczące składowych kosztu opieki nad pacjentem w trakcie skutecznego leczenia i po niepowodzeniu leczenia		
	a. Proszę o podanie jakie dodatkowe leki (poza leczeniem celowanym i/lub chemioterapią) stosuje pacjent z analizowanej populacji <i>Proszę o podanie informacji na temat leku, średniej jego dawki stosowanej w praktyce, średniej długości stosowania u pacjenta z MCD (jeżeli nie stosowany przewlekłe, do niepowodzenia terapii) i odsetek pacjentów, u których jest stosowany w praktyce klinicznej</i>		
	b. Proszę o podanie jak często pacjent z MCD odbywa „wizyty” w szpitalu oraz wizyty w AOS.		
	c. Jak długo przebywa pacjent w szpitalu w trakcie w/w „wizyt”?		
	d. Jak rozliczane są w/w „wizyty” z NFZ? Proszę o podanie kodu produktu rozliczeniowego, jego dokładnej nazwy lub krótkiego opisu pobytu.		
	e. Czy poza w/w świadczeniami wśród pacjentów skutecznie leczonych rozliczane są inne świadczenia? Jeżeli tak, to proszę o podanie: nazwy lub kodu tych świadczeń, częstotliwości ich przeprowadzania, odsetka pacjentów, u których są one przeprowadzane (w przeliczeniu na wszystkich pacjentów skutecznie leczonych)		

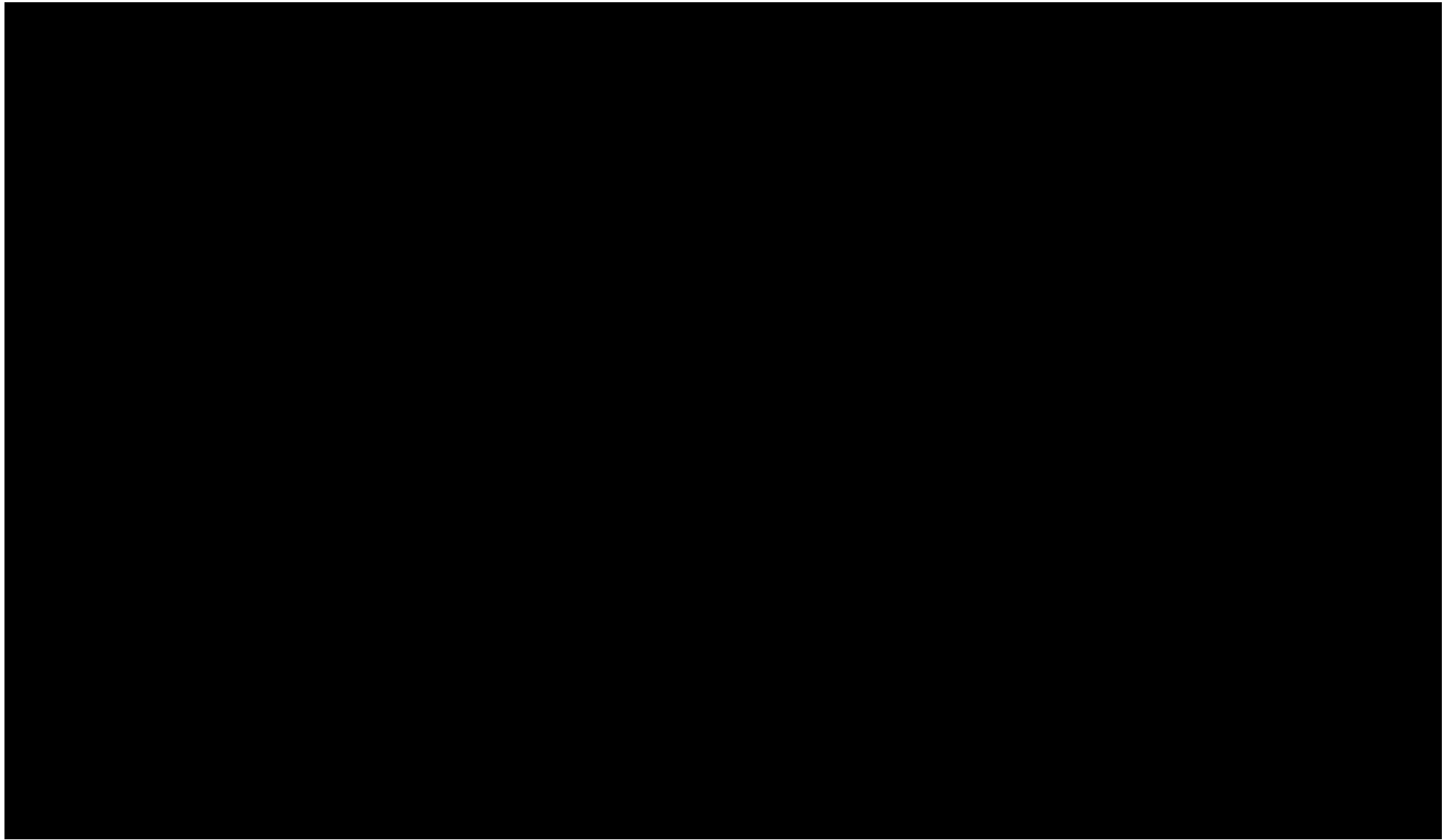
Dziękujemy za wypełnienie ankiety.

12.4. WYNIKI ANALIZY WRAŻLIWOŚCI



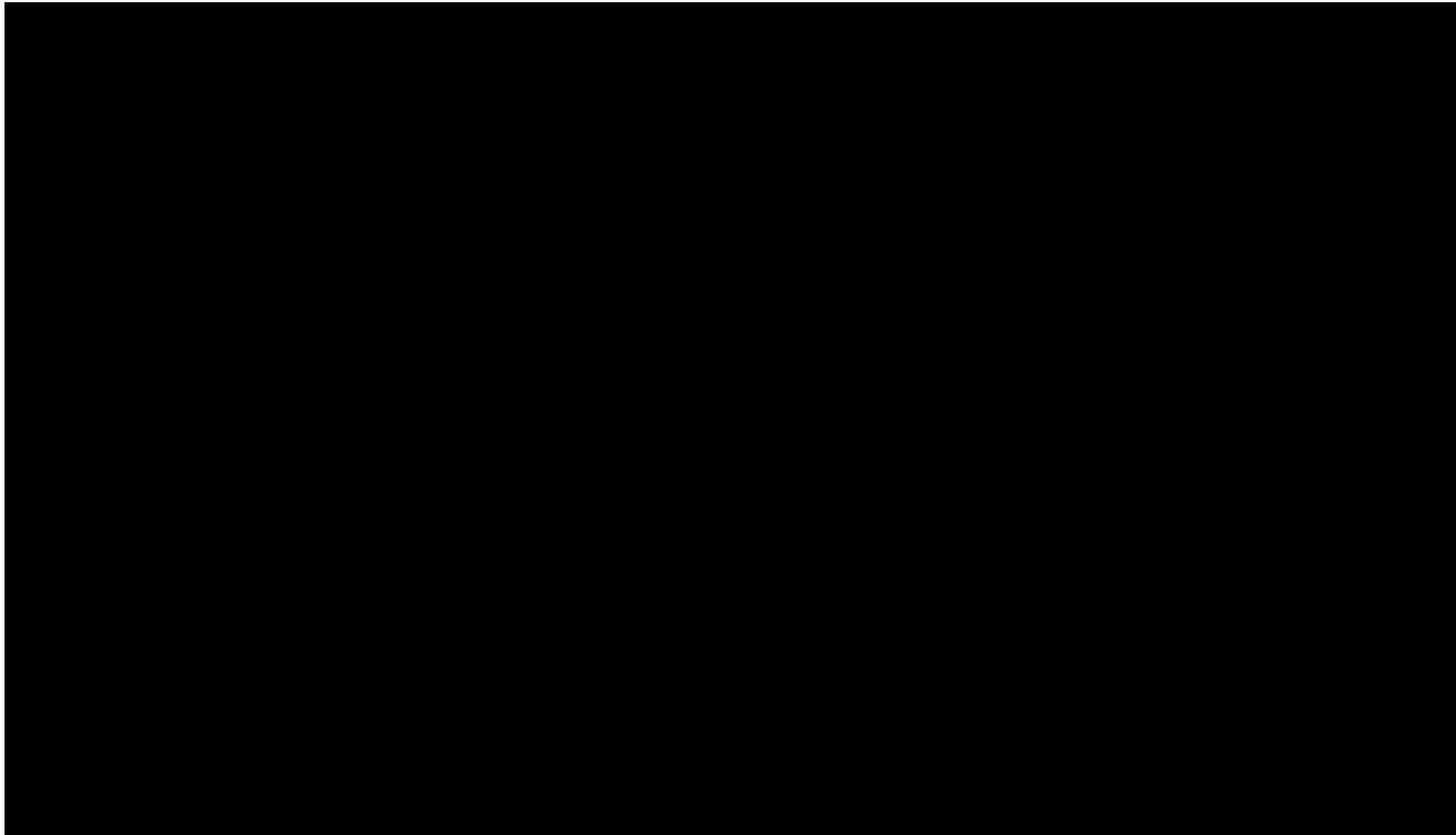
Ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Sylvant® (siltuksymab) w leczeniu dorosłych pacjentów z wieloogniskową chorobą Castlemana niezakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) ani ludzkim wirusem opryszczki-8 (HHV-8).



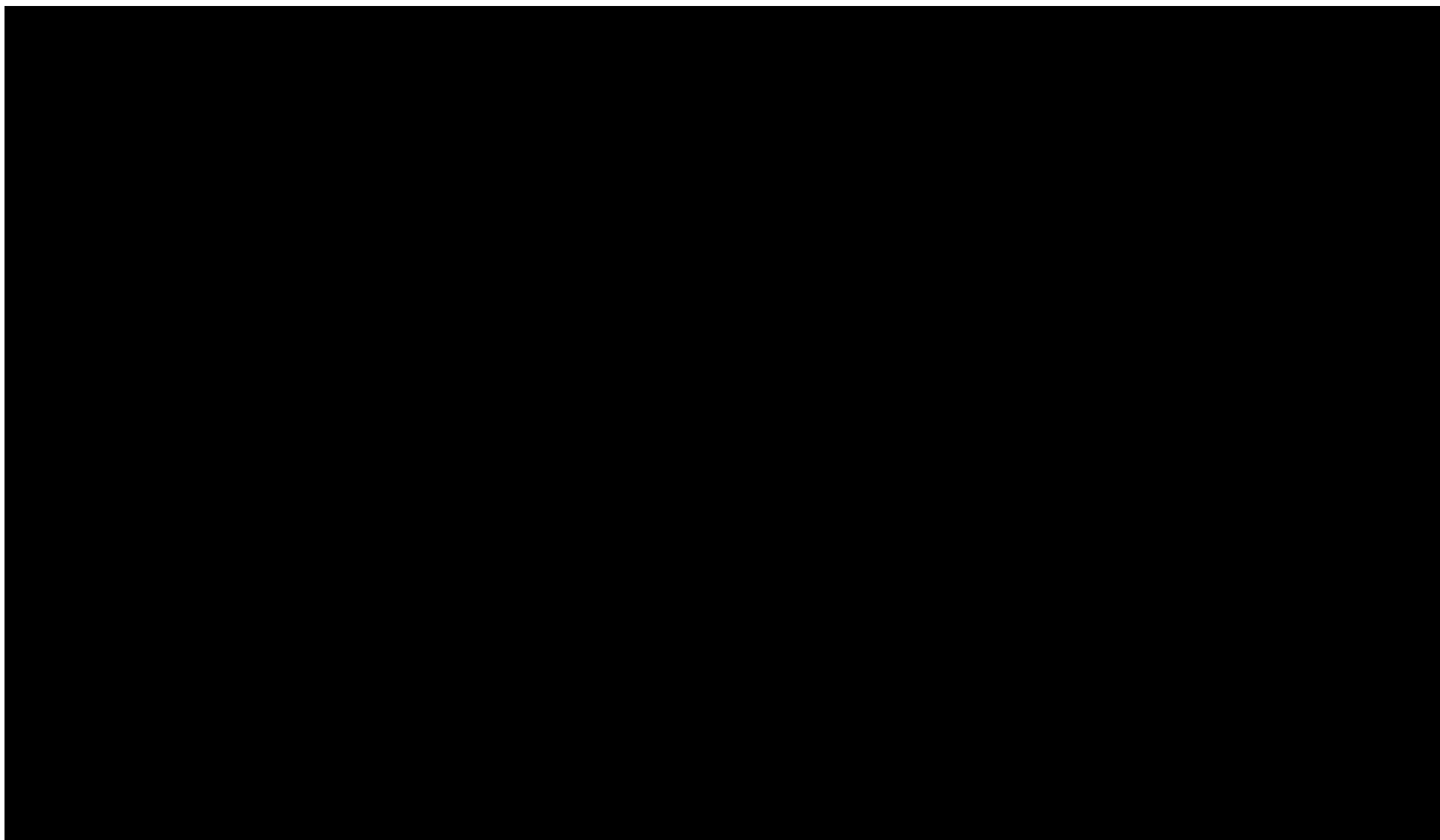


Ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Sylvant® (siltuksymab) w leczeniu dorosłych pacjentów z wieloogniskową chorobą Castlemana niezakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) ani ludzkim wirusem opryszczki-8 (HHV-8).





Ocena zasadności ekonomicznej 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).





12.5. OCENA SPEŁNIENIA WYMOGÓW FORMALNYCH ANALIZY

Tabela 48. Ocena zgodności analizy ekonomicznej z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań oraz ocena metodyki analizy ekonomicznej zgodna z kryteriami AOTMiT.

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
Część I. Pytania związane z oceną spełnienia minimalnych wymagań				
§ 2.	Czy informacje zawarte w analizie ekonomicznej są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały: 2. i 3.	marzec 2020
	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 3.6.	Aktualne Obwieszczenie Ministra Zdrowia (od 1 mar 2020)
	Czy informacje w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.5.	Aktualny przegląd (ref. [41])
	Czy przedstawiane w analizie wyniki przeglądów systematycznych (użyteczności, konwergencji wyników, itp.) są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdział 12.1	Ostatnie aktualizacje: cze 2020
§ 5. ust 1.	Czy analiza ekonomiczna zawiera:			
pkt 1	• analizę podstawową?	TAK	Rozdział 4.1.	-
pkt 2	• analizę wrażliwości?	TAK	Rozdział 4.2.	-
pkt 3	• przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku, a jeżeli analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane - w populacji szerszej niż wskazana we wniosku?	TAK	Rozdziały 6.2. i 12.2.	-
§ 5. ust 2.	Czy analiza podstawowa zawiera:			
pkt 1 lit a	• zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii?	TAK	Tabela 38	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.
pkt 1 lit b	• zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem oszacowania	TAK	Tabela 38	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.

	wyników zdrowotnych każdej z technologii?			
pkt 2	<ul style="list-style-type: none"> oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego, o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią? 	TAK	Tabela 38 Por. rozdziały 2.4. i 3.4.	-
pkt 3	<ul style="list-style-type: none"> oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią- w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2? 	TAK	Tabela 38.Por. rozdziały 2.4. i 3.4.	-
pkt 4	<ul style="list-style-type: none"> oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu- koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy? 	TAK	Tabela 38. Por. rozdziały 2.4. i 3.4.	-
pkt 5	<ul style="list-style-type: none"> zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie, których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3? 	TAK	Rozdziały: 2., 3.; podsumowanie – Tabela 37.	-
pkt 6	<ul style="list-style-type: none"> wyszczególnienie założeń, na podstawie, których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3? 	TAK	Rozdziały: 2., 3.; podsumowanie – Tabela 37.	-
pkt 7	<ul style="list-style-type: none"> dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6, jak również przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii? 	TAK	Mowa o nim m.in. w rozdziale 3.5.	-
§ 5. ust 3.	<ul style="list-style-type: none"> w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej, zamiast 	TAK	Tabela 38. Por. rozdziały 2.4. i 3.4.	-

	oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 2 i 3?			
§ 5. ust 4.	<ul style="list-style-type: none"> przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4, jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w ust. 3? 	TAK	Tabela 38. Por. rozdziały 2.4. i 3.4.	-
§ 5. ust 5.	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, o których mowa w art. 11 ust. 2 pkt 7 ustawy, oszacowania, oszacowania i kalkulacje, o których mowa w ust. 2 pkt 1 lit. a, pkt 2-4 oraz ust. 6, przedstawiono w następujących wariantach:			
pkt 1	<ul style="list-style-type: none"> z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka? 	Nie dotyczy	Rozdział 2.1.	-
pkt 2	<ul style="list-style-type: none"> bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka? 	TAK	Rozdział 4.1.	-
§ 5. ust 6.	Czy rozważano zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy (obecność randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu)?	TAK	Rozdział 3.4.	-
pkt 1	<ul style="list-style-type: none"> Czy jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych, jako liczba lat życia skorygowanych, o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby, jako liczba lat życia? 	TAK	Rozdział 3.4.	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.
pkt 2	<ul style="list-style-type: none"> Czy jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych, jako liczba lat życia skorygowanych, o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby -jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych? 	TAK	Rozdział 3.4.	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.
pkt 3	<ul style="list-style-type: none"> Czy jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze 	TAK	Rozdział 3.4.	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.

	współczynników, o których mowa w pkt 2?			
§ 5. ust 7.	Czy jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1—4 przeprowadzono z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych?	TAK	Rozdział 3.8.	-
§ 5. ust 8.	Czy jeżeli wartości, o których mowa w ust. 2 pkt 5, obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby?	TAK	Rozdział 12.1.; sposób wykorzystania w rozdziale 3.5.	-
§ 5. ust 9.	Czy analiza wrażliwości zawiera:			
pkt 1	<ul style="list-style-type: none"> określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5? 	TAK	Rozdziały 2. i 3.	-
pkt 2	<ul style="list-style-type: none"> uzasadnienie zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1? 	TAK	Rozdział 3.9.	-
	<ul style="list-style-type: none"> brak parametrów z zakresem zmienności ustalonym arbitralnie? 	TAK	Rozdział 3.9.	-
pkt 3	<ul style="list-style-type: none"> oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1 (zestawienie kosztów-konsekwencji, koszty całkowite z obydwu perspektyw ekonomicznych, wyniki zdrowotne w grupie), uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej? 	TAK	Rozdział 4.2.	-
	<ul style="list-style-type: none"> oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 2 (ICER jeżeli liczony w analizie podstawowej), uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej? 	TAK	Rozdział 4.2.	-
	<ul style="list-style-type: none"> oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 3 (ICUR jeżeli liczony w analizie podstawowej), uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej? 	TAK	Rozdział 4.2.	-
	<ul style="list-style-type: none"> oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 4 (ceny zbytu netto przy których ICUR lub ostatecznie ICER = próg), uzyskane przy założeniu wartości 	TAK	Rozdział 4.2.	-

	stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej?			
§ 5. ust 10.	Czy analiza ekonomiczna została przeprowadzona w dwóch wariantach:			
pkt 1	<ul style="list-style-type: none"> z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych? 	TAK	Rozdział 3.2.	-
pkt 2	<ul style="list-style-type: none"> z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy? 	TAK	Rozdział 3.2.	-
§ 5. ust 10.	Czy analizę podstawową przeprowadzono w dwóch ww. wariantach?	TAK	Rozdział 4.1.	-
§ 5. ust 10.	Czy analizę wrażliwości przeprowadzono w dwóch ww. wariantach?	TAK	Rozdział 4.2.	-
§ 5. ust 5.	Czy analizę podstawową przeprowadzono zarówno z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli dotyczy) jak i bez wspomnianego instrumentu?	TAK	Rozdział 4.1.	-
§ 5. ust 5.	Czy analizę wrażliwości przeprowadzono zarówno z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli dotyczy) jak i bez wspomnianego instrumentu?	TAK	Rozdział 4.2.	-
§ 5. ust 11.	Czy oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1—4 dokonywano w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej?	TAK	Rozdział 3.3.	-
	Czy przyjęto horyzont czasowy umożliwiający odzwierciedlenie w analizach wszystkich istotnych różnic w zakresie wyników zdrowotnych i kosztów, występujących pomiędzy porównywanymi technologiami?	TAK	Rozdział 3.3.	-
§ 5. ust 11.	Czy do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, zastosowano przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4, tj. czy przedstawiono:			
§ 4 ust. 3 pkt 3	<ul style="list-style-type: none"> opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych dla przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych (ust. 1 pkt 3)? 	TAK	Tabela 42., Tabela 43	-
§ 4 ust. 3 pkt 3	<ul style="list-style-type: none"> opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych dla przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby (ust. 8)? 	TAK	Tabela 41	-
§ 4 ust. 3 pkt 4	<ul style="list-style-type: none"> opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów - w postaci 	TAK	Rysunek 41.	-

	diagramu dla przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych (ust. 1 pkt 3)??			
§ 4 ust. 3 pkt 4	<ul style="list-style-type: none"> opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów - w postaci diagramu dla przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby (ust. 8)? 	TAK	Rysunek 40	-
§ 5. ust 11.	Czy przedstawiono i opisano predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia z przeglądu badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby?	TAK	Rozdział 12.2	-
	Czy przedstawiono i opisano predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia z przeglądu opublikowanych analiz ekonomicznych?	TAK	Rozdział 12.2.	-
	Czy przegląd badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby zawiera podstawowe informacje na temat: charakterystyki włączonych badań, oceny jakości tych badań i ekstrakcji wyników?	TAK	Rozdział 3.5.7. i 12.1.	-
	Czy przegląd opublikowanych analiz ekonomicznych zawiera podstawowe informacje na temat: charakterystyki włączonych badań, oceny jakości tych badań i ekstrakcji wyników?	TAK	Rozdział 12.2.	-
§ 3. pkt 7 i 9	Czy w analizie uwzględnione są procedury medyczne możliwe do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku lub przedstawiono komentarz argumentujący brak takich procedur?	TAK	Rozdział 2.2.	Szczegóły w Analizie problemu decyzyjnego
§ 3. pkt 7 i 9	Czy w analizie uwzględnione są 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 przedstawiono komentarz argumentujący brak takich procedur?	TAK	Rozdział 2.2.	-
§ 8.	Czy analiza zawiera:			
pkt 1	<ul style="list-style-type: none"> dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną 	TAK	Rozdział 9.	

	identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji?			
pkt 2	<ul style="list-style-type: none"> wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii? 	TAK	Rozdziały 2.-3.; 12.3.	-
Część II. Ocena metodyki analizy ekonomicznej zgodna z kryteriami AOTM (wypełnia audytor/koordynator)				
AWA	Czy cel analizy został jasno sformułowany (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	Rozdział 2.	-
AWA	Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	Rozdział 2.2.	-
AWA	Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	Rozdział 2.3.	-
AWA	Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Rozdział 2.3.	-
AWA	Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Rozdział 2.2.	-
AWA	Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Rozdział 2.2.	-
AWA	Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.4.	-
AWA	Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Rozdział 3.2.	-
AWA	Czy skuteczność wnioskowanej technologii w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Rozdziały 2.4., 3.4., 3.5.	-
AWA	Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Rozdział 3.3.	-
AWA	Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	Rozdział 3.3.	-
AWA	Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Rozdział 3.8.	-
AWA	Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK	Rozdział 3.6.	-
AWA	Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	TAK	Rozdział 12.1.	-
AWA	Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	Rozdział 3.5.7. i 12.1.	-
AWA	Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Rozdział 3.8.	-
AWA	Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?	TAK	-	Nie stwierdzono

Część III. Dodatkowe pytania związane z oceną analizy opracowane m.in. na podstawie Wytycznych AOTMiT (wypełnia audytor/koordynator)				
4. W.AOTM	Czy przeprowadzono systematyczny przegląd literatury pod kątem zidentyfikowania wcześniejszych analiz poświęconych ocenianej technologii w analizowanym wskazaniu (co najmniej MEDLINE przez PubMed oraz Biblioteka Cochrane)?	TAK	Rozdział 12.1.	-
4. W.AOTM	Czy dołączono uzasadnienie ceny w przypadku pierwszej technologii medycznej o udowodnionej efektywności klinicznej we wskazaniu ultrazdawkim lub rzadkim?	Nie dotyczy	-	Brak opublikowania wymogów
4.1. W.AOTM	Czy przedstawiono ogólną strategię analityczną analizy ekonomicznej zgodnie z rozdziałem 4.1. Wytycznych AOTM (uwzględniona analiza kliniczna, obecność modelowania, wykorzystanie modelu decyzyjnego)?	TAK	Rozdział 3.1.	-
4.1. W.AOTM	Czy w przypadku dostosowania istniejącej analizy uwzględniono lokalne, polskie dane dotyczące zużycia zasobów i kosztów, czy dostosowano do warunków polskich strukturę i parametry modelu dotyczące przebiegu postępowania diagnostyczno-terapeutycznego?	TAK	Rozdział 3.1.	-
4.1. W.AOTM	Czy model obliczeniowy jest edytowalny pod względem danych wejściowych?	TAK	-	-
4.2. W.AOTM	Czy uwzględniono perspektywę społeczną wraz z komentarzem uzasadniającym jej przyjęcie lub przedstawiono komentarz uzasadniający brak perspektywy społecznej z związanych z nią kategorii kosztów?	TAK	Rozdział 3.2.	-
4.3., 4.5., 4.6. W.AOTM	Czy w sytuacji ekstrapolowania wyników badań klinicznych na horyzont przekraczający okres ich obserwacji przedstawiono wyniki w horyzoncie obserwacji tych badań klinicznych?	TAK	Opisane w rozdziale 3.2., 3.5. i 3.8.	-
4.4. W.AOTM	Czy przedstawiono szczegółowe uzasadnienie przyjętej techniki analitycznej (w zakresie odniesienia do: wyników badań eksperymentalnych i/albo opracowań wtórnych, badań odnoszących się do efektywności praktycznej, opublikowanych analiz ekonomicznych, wymagań formalnych Ministra Zdrowia)?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.4.	-
4.4., 4.5., 4.6. W.AOTM	Czy uzasadniono przyjęte punkty końcowe dotyczące wyników zdrowotnych analizy ekonomicznej (lata życia, QALY, liczba zdarzeń, czas wolny od zdarzenia itd.)?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.4.	-
4.4. W.AOTM	Czy uzasadniono dobór parametrów użyteczności wraz z opisem metodologii ich uzyskania, opisem ich ograniczeń i wskazaniem źródła z którego pochodzą?	TAK	Rozdział 3.5.7. i 12.1.	-
4.4.1. W.AOTM	Czy zastosowano jedną metodę pomiaru użyteczności do oceny wszystkich stanów zdrowia uwzględnionych w analizie?	TAK	Rozdział 3.5.7. i 12.1.	-

4.4.4. W.AOTM	Czy w przypadku analizy kosztów konsekwencji przedstawiono wartości średnie wraz z miarą rozrzutu dla: konsekwencji/wyników zdrowotnych, składowych kosztów (w podziale na kategorie kosztowe)?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.4.	-
4.4.4. W.AOTM	Czy w przypadku analizy kosztów konsekwencji przedstawiono konsekwencje zdrowotne w postaci QALY/LY oraz wartość współczynnika CUR/CER?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.4.	-
4.5. W.AOTM	Czy przedstawiono uzasadnienie konieczności przeprowadzonego modelowania (np. zgodnie z sytuacjami opisanymi w rozdziale 4.5. Wytycznych)?	TAK	Rozdział 3.5.	-
4.5. W.AOTM	Czy przedstawiono: strukturę modelu wraz z opisem i uzasadnieniem wyboru stanów zdrowotnych oraz wyniki oceny konwergencji modelowanego przebiegu leczenia z praktyką kliniczną?	TAK	Rozdział 3.5.	-
4.5. W.AOTM	Czy założenia modelu przetestowano w ramach analizy wrażliwości?	TAK	Rozdział 3.5. i 3.8.	-
4.5. W.AOTM	Czy model opracowano przy użyciu powszechnie dostępnych narzędzi umożliwiających jego weryfikację?	TAK	Rozdział 3.5.	-
4.5. W.AOTM	Czy w sytuacji ekstrapolowania wyników badań klinicznych na horyzont przekraczający okres ich obserwacji w ramach analizy wrażliwości przedstawiono wyniki z uwzględnieniem scenariuszy: optymistycznego oraz pesymistycznego (np. dla założeń związanych z ekstrapolacją)?	TAK	Rozdziały 3.5	-
4.5. W.AOTM	Czy w sytuacji wykorzystania modelu Markowa przedstawiono i uzasadniono wybór długości cyklu?	TAK	Rozdział 3.5.	-
4.5. W.AOTM	Czy modelowanie przeprowadzono zgodnie z dobrą praktyką i wytycznymi krytycznej oceny modeli (zgodnie z tabelą 2. Wytycznych AOTM)?	TAK	Rozdziały 2.1. – 2.4. i 3.1. – 3.9.	-
4.5. W.AOTM	Czy zamieszczono stwierdzenie na temat przeprowadzenia walidacji wewnętrznej?	TAK	Rozdział 6.1.	-
4.5. W.AOTM	Czy przeprowadzono walidację zewnętrzną wyników modelowania (np. porównanie wyników modelowania z opublikowanymi wynikami długoterminowych badań, czy wynikami badań uwzględnionych w modelowaniu)?	TAK	Rozdział 6.3.	-
4.6. W.AOTM	Czy uzasadniono wybór badań klinicznych których wyniki uwzględniono w analizie i czy oceniono dostępność badań odnoszących się do efektywności praktycznej (badań postmarketingowych, badań IV fazy, badań obserwacyjnych, okresu przedłużonej fazy otwartej badań eksperymentalnych, analiz rejestrów)?	TAK	Rozdział 2.4.	-
4.6. W.AOTM	Czy oddzielnie przedstawiono i oceniono wiarygodność danych o efektywności praktycznej (w tym danych od płatnika) i eksperymentalnej (jeżeli są dostępne)?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.1. – 3.9.	-

	Czy przeanalizowano wpływ źródła danych na wynik analizy?			
4.5., 4.6., 4.12. W.AOTM	Czy uzasadniono wybór punktów końcowych uwzględnionych badań klinicznych (pierwszorzędowe punkty końcowe vs. drugorzędowe; istotne klinicznie vs. surogaty; związane z: kosztem, przeżyciem, jakością życia, itp.)?	TAK	Rozdziały 2.4.	-
4.12. W.AOTM	Czy jeżeli zaobserwowano rozbieżności we wnioskowaniu pomiędzy analizą kliniczną a analizą ekonomiczną (m.in. w zakresie różnego wnioskowania z badań dotyczących efektywności eksperymentalnej i badań odnoszących się do efektywności praktycznej) przedstawiono szczegółowe uzasadnienie obserwowanych różnic (uzasadnienie w oparciu o dowody naukowe lub o spójny wywód logiczny)?	TAK	Rozdział 2.4.	-
4.7. W.AOTM	Czy przedstawiono opis: procesu identyfikacji zasobów medycznych uwzględnionych w opracowaniu, procesu identyfikacji kosztu przypisanego zasobom, źródła informacji na temat tego kosztu oraz metody stosowanej przy ocenie kosztów (koszty ogólne/ mikrokoszty, zaplanowane badanie/ analiza rejestru/ analiza raportowanych kosztów z uwzględnieniem CPI itp.)?	TAK	Rozdziały 3.6.	-
4.7.2. W.AOTM	Czy utratę produktywności szacowano metodą kosztów frykcyjnych w przypadku uwzględnienia kosztów pośrednich?	TAK	Rozdziały 3.2.; 3.6.	-
4.7.2. W.AOTM	Czy koszt jednostkowy utraty produktywności związanej z płatną pracą określono w oparciu o wartość PKB na jednego pracującego mieszkańca i z uwzględnieniem korekty ze względu na krańcową produktywność?	Nie dotyczy	Rozdziały 3.2.; 3.6.	-
4.8. W.AOTM	Czy w ramach analizy wrażliwości uwzględniono dyskontowanie na poziomie: 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych?	TAK	Rozdział 3.7.	-
4.9. W.AOTM	Czy dane wraz z miarami rozrzutu przedstawiono w formie tabelarycznej, wraz z podaniem źródła danych?	TAK	Rozdział 4.2.2.	-
4.9. W.AOTM	Czy w analizie probabilistycznej zdefiniowano i uzasadniono rozkład zmiennych wejściowych?	TAK	Rozdział 3.8.	-
4.9. W.AOTM	Czy przedstawiono opis i uzasadniono metody gromadzenia i analizy danych? Czy formularze użyte do gromadzenia danych dołączono do raportu jako załączniki?	TAK	Rozdział 12.3.	-
4.11.1. W.AOTM	Czy przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości i oceniono zakres niepewności uzyskanych wyników modelowania (np. zgodnie z 4.11.1. Wytucznych)?	TAK	Rozdział 4.2.2.	-
4.11. W.AOTM	Czy jeżeli przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości uzasadniono dobór i przedstawiono	TAK	Rozdział 3.8.	-

	rozkłady zmiennych przypisane parametrom niepewnym?			
4.11.1. W.AOTM	Czy wyniki AW przedstawiono w postaci tabelarycznej i ewentualnie graficznej (wykres rozrzutu na płaszczyźnie opłacalności, krzywa akceptowalności, wykres tornado, <i>cost disutility plane</i>)?	TAK	Rozdział 4.2.	-
4.11.2. W.AOTM	Czy w ramach PSA określono średnią i przedziały ufności wyników (np. 95%) lub przedstawiono je w inny sposób, np. za pomocą krzywej akceptowalności lub inkrementalnego zysku netto (ang. <i>net monetary benefit</i> , NMB)?	TAK	Rozdział 4.2.	-
4.11.2. W.AOTM	Czy wybór metod oceny niepewności wyników został opisany i uzasadniony?	TAK	Rozdziały 3.8.; 4.2.	-
4.11.1. W.AOTM	Czy w analizie wrażliwości: zidentyfikowano niepewne parametry, określono i uzasadniono zakres ich zmienności, obliczono główne wyniki analizy (wyniki zdrowotne oraz różnicę pomiędzy nimi, koszty całkowite oraz różnicę pomiędzy nimi, ICER/ICUR, CER/CUR)?	TAK	Rozdziały 3.8.; 4.2.	-
4.12. W.AOTM	Czy ograniczenia i dyskusja są od siebie oddzielone?	TAK	Rozdziały 5., 7.	-
4.12.1. W.AOTM	Czy w ramach ograniczeń omówiono cechy samej analizy i dostępnych danych wejściowych oraz źródła niepewności tych danych, a także właściwości zakresu analizy w kontekście sprecyzowanego problemu decyzyjnego? Czy odniesiono się do kwestii, czy analizę ekonomiczną wykonano na bazie danych o efektywności klinicznej, które osiągnęły istotność statystyczną?	TAK	Rozdział 5.	-
4.13. W.AOTM	Czy przedstawiono i przedyskutowano ograniczenia przeprowadzonej analizy?	TAK	Rozdział 5.	-

^a 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;

^b numer rozdziału, tabeli, wykresu, strony umożliwiający identyfikację fragmentu(ów) analizy odnoszącego(ych) się do wskazanego zagadnienia.