

Rekomendacja nr 105/2021

z dnia 24 sierpnia 2021 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją leku Sylvant (siltuksymab) w ramach programu lekowego „Leczenie idiopatycznej wielogniskowej choroby Castlemana (ICD-10 D47.Z2)”

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją leku Sylvant (siltuksymab) w ramach programu lekowego „Leczenie idiopatycznej wielogniskowej choroby Castlemana (ICD-10 D47.Z2)” i wydawanie go bezpłatnie w ramach nowej grupy limitowej [REDACTED]

Uzasadnienie rekomendacji

Pod uwagę wzięto wyniki 1 randomizowanego badania klinicznego (MCD 2001) porównującego skuteczność i bezpieczeństwo siltuksymabu z placebo u dorosłych pacjentów z wielogniskową chorobą Castlemana niezakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) ani ludzkim wirusem opryszczki-8 (HHV-8).

W badaniu tym stwierdzono istotnie statystycznie większą szansę osiągnięcia trwałej odpowiedzi na leczenie w ocenie niezależnej komisji w grupie stosującej siltuksymab (34% vs 0%). Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie (objawy ze strony guza oraz objawy choroby w ocenie niezależnej komisji) wynosiła 383 dni (232 - 676) w grupie pacjentów stosujących siltuksymab. Wskaźnik przeżycia 6-letniego wyniósł 86,3% w grupie stosującej siltuksymab oraz 79,5 w grupie placebo. Stosowanie siltuksymabu w porównaniu z placebo wiązało się z istotną statystycznie poprawą jakości życia pacjentów w kontekście ograniczenia w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego, dolegliwości bólowych, witalności, ograniczenia w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych, poczucia zdrowia psychicznego.

Wyniki badania sugerują korzyść kliniczną. Natomiast w ocenie technologii medycznych szereg zidentyfikowanych niepewności równoważy, czy nawet przeważa na niekorzyść terapii ten pozytywny efekt. Głównym ograniczeniem analizy klinicznej jest brak porównania terapii z pełnym spektrum możliwych opcji terapeutycznych (np. z rytuksymabem, nawet jeśli jego zastosowanie jest tymczasowe, to nadal stanowi opcję terapeutyczną). Ponadto niepewność dotycząca efektu jest związana z faktem, że pacjenci z grupy kontrolnej mieli

możliwość przejścia do grupy badanej po niepowodzeniu leczenia co może ograniczać wnioskowanie w zakresie przeżywalności chorych.

Wnioskodawca wskazał tocilizumab jako hipotetyczny komparator. Nie odnaleziono jednak badań z grupą kontrolną dotyczącą stosowania tocilizumabu u pacjentów z iMCD, w związku z czym niemożliwe było przeprowadzenia wiarygodnego porównania pośredniego z siltuksymabem.

Należy mieć jednak na uwadze, że analiza ekonomiczna wykazała, [REDAKTOWANE], a z przyjętym modelowaniem związana jest niepewność wynikająca z zastosowania danych niedojrzałych, opartych o wyniki cross-over oraz brak porównania względem rzeczywistej praktyki klinicznej. [REDAKTOWANE]

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty oraz stanowisko Rady, Prezes Agencji uważa za zasadne finansowanie leku Sylvant (siltuksymab) w ramach programu lekowego „Leczenie idiopatycznej wieloogniskowej choroby Castlemana (ICD-10 D47.Z2)” [REDAKTOWANE]

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Sylvant, siltuksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg, 1 fiol. 8 ml, kod GTIN: 05060146292276 – proponowana cena zbytu netto wynosi [REDAKTOWANE]
- Sylvant, siltuksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 400 mg, 1 fiol. 30 ml, kod GTIN: 05060146292481 – proponowana cena zbytu netto wynosi [REDAKTOWANE]

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie, lek stosowany w ramach programu lekowego, w ramach nowej grupy limitowej. [REDAKTOWANE]

Problem zdrowotny

Choroba Castlemana (CD) jest rzadkim zaburzeniem układu limfatycznego, w którym komórki w węzłach chłonnych zaczynają rosnąć nieprawidłowo, powodując powstawanie łagodnych guzów. Objawy są niespecyficzne i mogą obejmować zmęczenie, nocne poty, gorączkę, neuropatię obwodową oraz obrzęk wątroby i śledziony. Etiopatogeneza choroby jest niejasna.

Brak jest danych epidemiologicznych dotyczących polskiej populacji. Szacuje się, że w Stanach Zjednoczonych rocznie rozpoznaje się od 6500 do 7700 nowych przypadków choroby Castlemana, przy czym 1650 przypadków dotyczy wieloogniskowej postaci. Idiopatyczna wieloogniskowa choroba Castlemana (ang. *idiopathic multicentric Castleman disease*) iMCD stanowi od 33% do 58% opublikowanych przypadków wieloogniskowej choroby Castlemana (MCD – ang. *multicentric Castleman's disease*).

W serii przypadków z 2012 roku, opublikowanej przed zatwierdzeniem terapii anti-IL-6, 5-letnie przeżycie całkowite iMCD wynosiło 55-77%. Najlepsze rokowanie jest w przypadku jednoogniskowej choroby (UCD).

Alternatywna technologia medyczna

Obecnie w Polsce nie jest refundowana żadna opcja terapeutyczna w leczeniu wieloogniskowej choroby Castlemana. W rekomendacjach klinicznych jako opcje terapeutyczne wskazywane są również tocilizumab i rytuksymab.

Rytuksymab może być podawany tylko przez ograniczony okres czasu, natomiast siltuksymab czy tocilizumab należy stosować do czasu wystąpienia progresji. Mając na względzie powyższe za podstawowy komparator należy uznać najlepszą opiekę wspomagającą (BSC – ang. *best supportive care*), natomiast tocilizumab stanowi komparator dodatkowy. Czasowe podawanie RTX nie wyklucza jednak możliwości zastosowania tego leku jako komparatora dodatkowego.

Opis wnioskowanego świadczenia

Siltuksymab jest chimerycznym ludzko-mysim przeciwciałem monoklonalnym, które tworzy stabilne kompleksy z wysokim powinowactwem do rozpuszczalnej biologicznie czynnej formy ludzkiej IL-6. Siltuksymab zapobiega wiązaniu się ludzkiej IL-6 z zarówno rozpuszczonymi jak i błonowymi receptorami IL-6 (IL-6R), co hamuje tworzenie się heksamerycznego kompleksu sygnałowego gp130 na powierzchni komórki. Interleukina-6 jest pleiotropową prozapalną cytokiną produkowaną przez wiele rodzajów komórek w tym komórki T i B, limfocyty, monocyty i fibroblasty oraz komórki nowotworów. IL-6 bierze udział w różnych procesach fizjologicznych takich jak indukcja wydzielania immunoglobulin, inicjowanie syntezy białek ostrej fazy w wątrobie i stymulowanie proliferacji i różnicowania prekursorów komórek hematopoezy. Nadprodukcja IL-6 w przewlekłych chorobach i nowotworach złośliwych wiąże się z niedokrwistością i kacheksją i przypuszczalnie odgrywa kluczową rolę w pobudzaniu proliferacji komórek osocza i ujawnianiu się objawów układowych u pacjentów z CD.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Lecniczego Sylvant jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z wieloogniskową chorobą Castlemana niezakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) ani ludzkim wirusem opryszczki-8 (HHV-8).

Wnioskowane wskazanie jest zgodne z zarejestrowanym.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Analizę kliniczną wnioskodawca oparł na randomizowanym badaniu klinicznym II fazy MCD2001 (NCT01024036) porównującym skuteczność i bezpieczeństwo siltuksymabu z placebo u dorosłych pacjentów z wieloogniskową chorobą Castlemana niezakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) ani ludzkim wirusem opryszczki-8 (HHV-8). Mediana czasu trwania zamaskowanej fazy leczenia wynosiła 375 dni (zakres: 1-1031 dni) w grupie badanej oraz 152 dni (zakres: 23-666 dni) w grupie kontrolnej. Mediana okresu obserwacji dla populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ITT - ang. *Intention to Treat*) wynosiła 422 dni (zakres: 55-1051 dni). Do badania włączono 79 pacjentów:

- 53 w grupie badanej;
- 26 w grupie kontrolnej.

Dodatkowo analizę skuteczności uzupełniono o wyniki jednoramiennego badania, które stanowiło wstępnie określoną rozszerzoną analizę badania I fazy (NCT00412321) oraz badania II fazy (NCT01024036 / MCD2001), do którego włączono 60 pacjentów. Mediana okresu obserwacji wynosiła 6 lat (IQR: 5,11 – 7,76). zidentyfikowano prospektywne badania bez randomizacji dla siltuksymabu:

Dla tocilizumabu nie odnaleziono badań z grupą kontrolną dotyczącą stosowania tocilizumabu w leczeniu pacjentów z iMCD, w związku z czym brak jest możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego z siltuksymabem.

Nie wyszukiwano badań dla rytuksymabu jako dodatkowego komparatora.

Skuteczność kliniczna

Analiza przeżycia całkowitego na podstawie danych wnioskodawcy wskazuje na wyższe wskaźniki przeżywalności w grupie pacjentów stosujących siltuksymab w porównaniu do pacjentów stosujących placebo – przeżycie 6 letnie 86,3% vs 79,5%, Wyniki nie zostały adjustowane względem chorych, którzy przeszli z grupy kontrolnej do grupy badanej i otrzymywali siltuksymab (13 z 26 pacjentów z grupy kontrolnej otrzymywało siltuksymab). Nie przeprowadzono analizy statystycznej.

Zgodnie z wynikami badania MCD2001 wykazano istotną statystycznie wyższość stosowania siltuksymabu względem placebo pod względem:

- wystąpienia trwałej odpowiedzi na leczenie (objawy ze strony guza oraz objawy choroby, ang. Tumor and Symptomatic Response) w ocenie niezależnej komisji – 18 (34%) vs 0, OR=6,73 (95% CI: 2,21; 20,44), a NNT=3 (95% CI: 3 - 6);
- wystąpienia odpowiedzi na leczenie:
 - w ocenie niezależnej komisji – 20 (38%) vs 1(4%), RB=9,81 (95%: 1,91; 56,51), a NNT=3 (95% CI: 3; 7);
 - w ocenie badaczy – 27 (51%) vs 0%, OR=9,35 (95%: 3,50; 25,00), a NNT=2 (95% CI: 2; 3);
- jakości życia – różnica zmian była uzyskanych w ramach kwestionariusza SF-36 była większa dla domen:
 - dolegliwości bólowe – 194,69 pkt ± 79,84;
 - witalność – 204,25 pkt ± 68,14;
 - ograniczenia w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych – 307,26 pkt ± 85,42;
 - ogólne poczucie zdrowia psychicznego – 153,51 pkt ± 59,35

Spośród 60 pacjentów włączonych do badania MCD2002, 2 pacjentów miało progresję choroby podczas badania (w dniach 196 i 577). Wszyscy trzej pacjenci, którzy byli oporni na leczenie siltuksymabem, ukończyli badanie z kontrolą choroby. Mediana czasu trwania kontroli choroby nie została osiągnięta w trakcie badania.

Trwałą kontrolę choroby odnotowano u 42 (70%) z 60 pacjentów przez okres do 6 lat, z czego 58 (97%) pacjentów miało kontrolę choroby podczas ostatniej oceny w trakcie badania.

Bezpieczeństwo

W badaniu MCD2001 12 (23%) pacjentów stosujących siltuksymab oraz 10 (38%) pacjentów z grupy kontrolnej przerwało leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych. Różnica pomiędzy grupami była nie była istotna statystycznie.

Co najmniej 1 zdarzenie niepożądane o jakimkolwiek stopniu nasilenia wystąpiło u 100% pacjentów w grupie siltuksymabu oraz u 96% pacjentów z grupy placebo. Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych (>25%) o jakimkolwiek stopniu w grupie badanej zaliczono świąd (42%), infekcje górnych dróg oddechowych (36%), zmęczenie (34%), wysypkę plamisto-grudkową (34%), obrzęki obwodowe (32%), złe samopoczucie (28%).

Do zdarzeń niepożądanych, które statystycznie istotnie częściej raportowano w grupie badanej niż w kontrolnej (>10 punktów procentowych) należały: świąd (42% vs. 12%), plamisto-grudkowa wysypka (34% vs. 12%), wzrost masy ciała (21% vs. 0%), infekcje górnych dróg oddechowych (36% vs. 15%) oraz obrzęk miejscowy (21% vs. 4%).

Porównanie bezpieczeństwa stosowania siltuksymabu względem placebo wykazało istotnie statystycznie większe ryzyko wystąpienia świądu, wysypki plamisto-grudkowej oraz wzrostu masy ciała o jakimkolwiek stopniu nasilenia.

Zaobserwowano co najmniej 1 zdarzenie niepożądane o ≥ 3 stopniu nasileniu u 47% pacjentów w grupie siltuksymabu oraz u 54% pacjentów z grupy placebo. Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych (>5%) o ≥ 3 stopniu nasileniu w grupie badanej zaliczono zmęczenie (9%) oraz nocne pocenie (8%).

Porównanie bezpieczeństwa stosowania siltuksymabu względem placebo wykazało brak istotnie statystycznych różnic pomiędzy grupami.

W trakcie badania dwóch pacjentów z grupy badanej zmarło z powodu wystąpienia progresji choroby. W grupie kontrolnej spośród chorych, którzy nie zostali przeniesieni do grupy badanej zmarło 4 (15%) pacjentów, w tym 3 z powodu progresji choroby oraz 1 z powodu zapalenia płuc i oskrzeli oraz zastoinowej niewydolności serca. Nie odnotowano śmierci związanej z leczeniem.

W publikacji van Rhee 2020 przedstawiono wyniki z badania MCD2002 dotyczące bezpieczeństwa stosowania siltuksymabu z 6 letniego okresu obserwacji (IQR: 5,11 - 7,76). Do badania włączonych zostało 60 pacjentów.

Wszyscy pacjenci zgłosili przynajmniej 1 zdarzenie niepożądane w trakcie badania. Najczęściej raportowane zdarzenia (≥ 20 pacjentów) to: zakażenie dróg oddechowych u 40 (67%), zmęczenie u 30 (53%), biegunka u 23 (38%), nudności u 22 (37%), oraz wysypka u 21 (35%). Zdarzenia niepożądane co najmniej 3 stopnia zaraportowano u 36 (60%) pacjentów. Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożadanymi co najmniej 3 stopnia (≥ 2 pacjentów) były nadciśnienie tętnicze u 8 (13%), nudności u 4 (7%), neutropenia u 4 (7%) oraz wymioty u 3 (5%) pacjentów. 25 (42%) pacjentów zgłosiło co najmniej jedno poważne zdarzenie niepożądane. Poważne zdarzenia niepożądane związane z zakażeniami odnotowano u 8 (13%) pacjentów, w tym zapalenie płuc u 2 (3%) pacjentów.

U 53 (88%) pacjentów zgłoszono również zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. treatment-emergent adverse events), które uznano za prawdopodobnie związane z siltuksymabem. Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami 1 lub 2 stopnia były: hipertriglicydemia (18%), hipercholesterolemia (15%), infekcje górnych dróg oddechowych (15%), wysypka plamisto-grudkowa (15%), świąd (15%), zmęczenie (12%) oraz biegunka (10%). Dwa poważne zdarzenia niepożądane były związane z leczeniem (jeden przypadek policytemii, który ustąpił po 5 dniach nawadniania, i jeden dotyczący zatrzymania moczu).

Ograniczenia

Na niepewność przedstawionych wyników miały wpływ następujące aspekty:

- brak jest badań III fazy oceniających efekty kliniczne stosowania siltuksymabu w leczeniu wieloogniskowej choroby Castlemana. Wnioskowanie o skuteczności klinicznej opiera się głównie na wynikach 1 badania RCT fazy II, w ramach którego efekty kliniczne wnioskowanej interwencji porównywano względem placebo, a w obu grupach stosowano jednocześnie tzw. najlepszą opiekę wspomagającą (BSC);
- liczba uwzględnionych pacjentów we włączonym badaniu była relatywnie niska (N=79);
- nie odnaleziono badań pozwalających porównać efekty kliniczne stosowania siltuksymabu względem hipotetycznego komparatora (tocilizumabu).

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 155 514 zł (3 x 51 838 zł)

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Celem analizy była ocena opłacalności stosowania produktu leczniczego Sylvant (siltuksymab) w leczeniu dorosłych pacjentów z idiopatyczną wieloogniskową chorobą Castlemana niezakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) ani ludzkim wirusem opryszczki-8 (HHV-8). Przedstawiono analizę kosztów-użyteczności (CUA) w dożywotnim (50-letnim) horyzoncie czasowym, uwzględniono perspektywę NFZ oraz wspólną. Biorąc pod uwagę sposób finansowania leku (tj. program lekowy) brak jest współpłacenia pacjenta za terapię, zatem obie perspektywy są tożsame.

W analizie uwzględniono zużycie zasobów i koszty związane z:

- stosowaniem wnioskowanej technologii,
- realizacją programu lekowego,
- kolejnymi liniami leczenia,
- leków stosowanych w BSC,
- standardową opieką (konsultacje lekarskie i badania diagnostyczne rozliczane osobno),

- leczeniem zdarzeń niepożądanych.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy ICUR z perspektywy NFZ wyniósł:

[redacted]

Uwzględniając powyższą wartości ICUR cena progowa wynosi:

[redacted]

W przedstawionej jednokierunkowej analizie wrażliwości zaobserwowano zmianę ICUR [redacted]

[redacted] wartości z analizy podstawowej.

Wyniki analizy probabilistycznej wskazują, że [redacted]

Ograniczenia

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). W analizie podstawowej wykorzystane dane OS z korektą efektu cross-over dla 13 pacjentów z grupy placebo. Do ekstrapolacji przeżycia wykraczającego poza okres obserwacji badań dla siltuksymabu wykorzystane parametryczne modele OS dopasowane do danych z badania MCD2001. Czas do niepowodzenia leczenia oceniono na podstawie danych z badania MCD2001, ekstrapolowanych z wykorzystaniem modeli parametrycznych.

Dodatkowym ograniczeniem jest brak 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).

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523 z późn. zm.)

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Wnioskodawca przedstawił randomizowane badanie dowodzące wyższości siltuksymabu nad BSC, zatem nie zachodzą okoliczności opisane w art. 13 ustawy o refundacji.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym, ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Analizę wpływu na budżet w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji leku Sylvant (siltuksymab) w leczeniu dorosłych pacjentów z wieloogniskową chorobą Castlemana niezakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) ani ludzkim wirusem opryszczki-8 (HHV-8), przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego oraz perspektywy wspólnej (płatnik publiczny + pacjent). Ze względu na znikomy koszt po stronie pacjenta, oszacowanie z perspektywy wspólnej różni się nieznacznie od perspektywy pacjenta.

Uwzględniono zużycie zasobów i koszty związane z:

- stosowaniem wnioskowanej technologii,
- realizacją programu lekowego,
- kolejnymi liniami leczenia,
- leków stosowanych w BSC,
- standardową opieką (konsultacje lekarskie i badania diagnostyczne rozliczane osobno),
- leczeniem zdarzeń niepożądanych.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy wnioskowaną technologię stosować będzie:

[redacted]
[redacted]

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, w przypadku objęcia refundacją produktu leczniczego Elmiron na proponowanych warunkach wydatki z perspektywy płatnika wzrosną o:

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

Ograniczenia

Na niepewność przedstawionych wyników miały wpływ następujące aspekty:

- część parametrów określono na podstawie wyników modelowania opisanego w Analizie ekonomicznej. Tym samym niektóre ograniczenia przeprowadzonego modelowania dotyczą również analizy wpływu na budżet;
- brak jest wiarygodnych danych epidemiologicznych dotyczących populacji z Polski, liczebność populacji oszacowano na podstawie opinii ekspertów klinicznych.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka



Uwagi do programu lekowego

Wątpliwość budzi tytuł zaproponowanego programu lekowego „Leczenie idiopatycznej wielogniskowej choroby Castlemana (ICD-10 D47.Z2)”, gdzie jednoznacznie wskazany został kod ICD-10, w ramach którego ma być rozliczane oceniane świadczenie. Niemożliwe jest jednak zidentyfikowanie świadczeń aktualnie finansowanych w kodzie ICD-10 D47.Z2, ponieważ kod ten nie istnieje w klasyfikacji ICD-10 obowiązującej obecnie w Polsce. Wprowadzenie programu lekowego, który ma być rozliczany w ramach nieistniejącego w Polsce kodu ICD-10 D47.Z2 może się wiązać z trudnościami dla NFZ. W zleceniu MZ dot. RDTL Sylvant w 2018 r.2 rozpatrywane wskazanie kwalifikowano do kodu D47.4 (osteomyelofibrosis) - takiego kodu brak również w klasyfikacji polskiej.

W Polsce chorobę Castlemana można przypisać do kodu: D47.7 tj. Inne określone nowotwory o niepewnym lub nieznanym charakterze tkanki limfatycznej, układu krwiotwórczego i tkanek pokrewnych – zgodnie z informacjami ze strony orpha.net.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana, jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

W przedstawionej analizie racjonalizacyjnej wnioskodawca zaproponował rozwiązania polegające na:

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



Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 2 rekomendacje dotyczące leczenia choroby Castlemana:

- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2018;

- Castleman Disease Collaborative Network (CDCN) 2018.

Zgodnie z NCCN 2018 siltuksymab oraz rytuksymab zalecane są jako leczenie podstawowe. Wytyczne CDCN 2018 wskazują, że siltuksymab (lub tocilizumab, jeśli siltuksymab nie jest dostępny) z lub bez kortykosteroidami jest preferowaną terapią pierwszego rzutu w przypadku iMCD. W najcięższych przypadkach zaleca się chemioterapię skojarzoną.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje refundacyjne:

- 2 pozytywne:
 - Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) 2014;
 - Haute Autorite de Sante (HAS) 2020;
- 1 pozytywną warunkową:
 - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) 2015 – warunkiem finansowania jest osiągnięcie efektywności kosztowej na akceptowalnym poziomie.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 28.05.2021 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.674.2020.25.KKL; PLR.4500.673.2020.21.KKL) odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją leku Sylvant (siltuksymab) w ramach programu lekowego „Leczenie idiopatycznej wieloogniskowej choroby Castlemana (ICD-10 D47.Z2)”, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowisko Rady Przejrzystości nr 105/2021 z dnia 23 sierpnia 2021 roku w sprawie oceny leku Sylvant (siltuksymab) w ramach programu lekowego „Leczenie idiopatycznej wieloogniskowej choroby Castlemana (ICD-10 D47.Z2)”

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

/dokument podpisany elektronicznie/

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 105/2021 z dnia 23 sierpnia 2021 roku w sprawie oceny leku Sylvant (siltuksymab) w ramach programu lekowego „Leczenie idiopatycznej wieloogniskowej choroby Castlemana (ICD-10 D47.Z2)”
2. Raport nr OT.4231.31.2021. Wniosek o objęcie refundacją leku Sylvant (siltuksymab) w ramach programu lekowego „Leczenie idiopatycznej wieloogniskowej choroby Castlemana (ICD-10 D47.Z2)”. Analiza weryfikacyjna.