

ANALIZA EKONOMICZNA

NILOTYNIB W PORÓWNANIU Z IMATYNIBEM I DAZATYNIBEM W I LINII LECZENIA PRZEWLEKŁEJ BIAŁACZKI SZPIKOWEJ

Wersja 1.0 (2012)



[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[Redacted text block]

SPIS TREŚCI

Indeks skrótów	6
Streszczenie	8
1. Założenia analizy	12
1.1. Cel	12
1.2. Problem zdrowotny	12
1.3. Interwencja – nilotynib (Tasigna®)	13
1.4. Uzasadnienie wyboru komparatorów	13
1.5. Uzasadnienie metodyki analizy ekonomicznej	14
1.5.1. Porównanie terapii nilotynibem z terapią imatynibem	14
1.5.2. Porównanie terapii nilotynibem z terapią dazatynibem	16
2. Metodyka	17
2.1. Forma analizy	17
2.2. Populacja docelowa	17
2.3. Perspektywa analizy	18
2.4. Horyzont czasowy analizy	18
2.5. Pomiar efektów zdrowotnych	19
2.6. Dawkowanie	20
2.7. Pomiar kosztów	21
2.8. Zestawienie założeń analizy minimalizacji kosztów	23
2.9. Dyskontowanie	24
2.10. Analiza wrażliwości	24
3. Wyniki	26
3.1. Wyniki analizy minimalizacji kosztów – nilotynib vs imatynib	26
3.1.1. Wyniki dotyczące efektów zdrowotnych	26
3.1.2. Wyniki dotyczące kosztów terapii	26
3.1.3. Podsumowanie	28
3.2. Wyniki analizy – nilotynib vs dazatynib	28
3.2.1. Wyniki dotyczące efektów zdrowotnych	28

3.2.2.	Wyniki dotyczące kosztów terapii.....	28
3.2.3.	Podsumowanie.....	30
3.3.	Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości	30
3.3.1.	Warianty jednokierunkowej analizy wrażliwości	30
3.3.2.	Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania nilotynibu z imatynibem	31
3.3.3.	Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania nilotynibu z dazatynibem	32
3.4.	Wynik analizy kosztów-użyteczności – nilotynib vs imatynib.....	33
3.4.1.	Horyzont czasowy 36 miesięcy	34
3.4.2.	Dożywotni horyzont czasowy	39
3.4.3.	Jednokierunkowa analiza wrażliwości	45
3.4.4.	Probabilistyczna analiza wrażliwości.....	53
4.	Podsumowanie	62
5.	Wnioski.....	65
6.	Dyskusja.....	66
7.	Ograniczenia	67
8.	Bibliografia.....	68
9.	Spis tabel.....	72
10.	Aneks	76
10.1.	Zestawienie parametrów analizy minimalizacji kosztów	76
10.2.	Oszacowanie czasu trwania terapii.....	77
10.2.1.	Przebieg terapii w pierwszych 12 miesiącach	78
10.2.2.	Przebieg terapii po 12. miesiącu	80
10.2.3.	Przebieg terapii po 24. miesiącu	81
10.3.	Dane związane z oceną czasu trwania terapii.....	82
10.3.1.	Rozkład populacji w okresie od 1. do 12. miesiąca	82
10.3.2.	Rozkład populacji w okresie od 13. do 24. miesiąca	84
10.3.3.	Kontynuacja terapii TKI w okresie po 24. miesiącu	86
10.3.4.	Śmiertelność	90
10.4.	Analiza kosztów-użyteczności – opis modelu	91
10.4.1.	Charakterystyka modelu (CUA).....	91
10.4.2.	Dane źródłowe	105
10.4.3.	Walidacja modelu.....	145
10.4.4.	Ograniczenia analizy kosztów-użyteczności	147

10.4.5.	Zestawienie parametrów analizy kosztów-użyteczności	150
10.5.	Przegląd analiz ekonomicznych.....	151
10.6.	Opis aktualizacji	156

INDEKS SKRÓTÓW

ALT	Aminotransferaza alaninowa (<i>Alanine Aminotransferase</i>)
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
AP	Faza akceleracji (<i>Acceleration Phase</i>)
APD	Analiza problemu decyzyjnego
AST	Aminotransferaza asparaginianowa (<i>Aspartate Aminotransferase</i>)
BC	Faza kryzy blastycznej (<i>Blast Crisis</i>)
BCR-ABL	Gen fuzyjny obecny w przewlekłej białaczce szpikowej (<i>Fusion Gene Associated With Chronic Myeloid Leukemia</i>)
CCyR	Całkowita odpowiedź cytogenetyczna (<i>Complete Cytogenetic Response</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego (<i>Summary of Product Characteristics</i>)
CI	Przedział ufności (<i>Confidence Interval</i>)
CML	Przewlekła białaczka szpikowa (<i>Chronic Myelogenous Leukaemia</i>)
CP	Faza przewlekła (<i>Chronic Phase</i>)
DASISION	Badanie RCT porównujące dasatynib z imatinibem (<i>Dasatinib versus Imatinib Study in Treatment-Naive CML Patients</i>)
EFS	Przeżycie wolne od zdarzeń (<i>Event Free Survival</i>)
ENESTnd	Badanie RCT porównujące nilotinib z imatinibem (<i>Study of Imatinib versus Nilotinib in Adult Patients With Newly Diagnosed Philadelphia Chromosome Positive (Ph+) Chronic Myelogenous Leukemia in Chronic Phase (CML-CP)</i>)
ICER	Inkrementalny współczynnik efektywności kosztowej (<i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i>)

IRIS	Badanie RCT porównujące interferon z imatynibem (<i>The International Randomized Interferon versus STI571 Study</i>)
LYG	Zyskane lata życia (<i>Life Years Gained</i>)
MCyR	Większa odpowiedź cytogenetyczna (<i>Major Cytogenetic Response</i>)
MMR	Większa odpowiedź molekularna (<i>Major Molecular Response</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PBSz	Przewlekła Białaczka Szpikowa (<i>Chronic Myelogenous Leukaemia</i>)
Ph+	Chromosom Philadelphia (<i>Philadelphia Chromosome</i>)
PLe	Program lekowy (dawniej Terapeutyczny Program Zdrowotny)
QALY	Lata życia skorygowane jakością (<i>Quality Adjusted Life Years</i>)
RR	Ryzyko względne (<i>Relative Risk</i>)
RCT	Randomizowane badanie kliniczne (<i>Randomized Clinical Trial</i>)
RSS	Instrument dzielenia ryzyka (<i>Risk Sharing Scheme</i>)
TKI	Inhibitory kinazy tyrozynowej (<i>Tyrosine Kinase Inhibitor</i>)
TPZ	Terapeutyczny Program Zdrowotny
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (<i>World Health Organization</i>)

STRESZCZENIE

Cel analizy Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności stosowania nilotynibu (Tasigna®) w porównaniu z imatynibem (Glivec®) i dazatynibem (Sprycel®) w pierwszej linii leczenia przewlekłej białaczki szpikowej (PBSz) w Polsce. W ramach analizy uwzględniono propozycję umowy podziału ryzyka (w formie porozumienia cenowego) pomiędzy regulatorem a Podmiotem Odpowiedzialnym.

Metodyka **Porównanie nilotynibu z imatynibem**

Analiza ekonomiczna dla porównania nilotynibu z imatynibem w części zasadniczej przyjęła postać analizy minimalizacji kosztów. Wybór tego typu analizy jest konsekwencją pominięcia wykazanej w analizie klinicznej [1] wyższej efektywności klinicznej nilotynibu w porównaniu z imatynibem jako terapii I linii PBSz u nowo zdiagnozowanych pacjentów na rzecz uproszczenia zaimplementowanego modelu. Dodatkowo zaprezentowano w celach poglądowych wyniki analizy kosztów-użyteczności uzyskane na podstawie adaptacji modelu dostarczonego przez Podmiot Odpowiedzialny.

Porównanie nilotynibu z dazatynibem

Analiza dla porównania terapii nilotynibem z terapią dazatynibem przyjęła postać analizy minimalizacji kosztów ze względu na brak różnic istotnych statystycznie w porównaniu pośrednim, przeprowadzonym dla analizowanych terapii w ramach analizy klinicznej.

Metodyka analizy

Analiza została przeprowadzona w 2 wariantach przy założeniu 2- i 3- letniego horyzontu czasowego. Obliczenia przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz poszerzonej perspektywy płatnika, z uwzględnieniem kosztów leków stosowanych w I linii leczenia PBSz.

Dane dotyczące kosztów substancji uwzględnionych w analizie zostały wyznaczone w oparciu o *Katalog substancji czynnych stosowanych w terapeutycznych programach zdrowotnych* (Zarządzenie nr 10/2012/DGL Prezesa NFZ z dnia 15 lutego 2012 r. [2]).

Dla porównania terapii nilotynibem z terapią imatynibem pozostałe kategorie kosztów (bezpośrednich oraz pośrednich) zostały pominięte jako koszty wspólne. Ze względu na konserwatywne założenie dotyczące pominięcia kosztów wynikających z wyższej efektywności klinicznej nilotynibu względem imatynibu, również zrównanie tych kosztów jest założeniem konserwatywnym analizy minimalizacji kosztów. W przypadku porównania terapii nilotynibem z terapią dazatynibem, ze względu na brak różnic w efektywności klinicznej interwencji, pozostałe koszty należą do kategorii kosztów wspólnych, a zatem ich uwzględnienie nie ma wpływu na wnioski płynące z analizy.

Metodyka analizy kosztów-użyteczności wykonanej dodatkowo dla porównania nilotynibu

z imatynibem została przedstawiona w aneksie.

Wyniki Porównanie nilotynibu z imatynibem

analizy

W 2-letnim horyzoncie czasowym średni koszt leczenia jednego pacjenta z PBSz ponoszony przez płatnika (perspektywa płatnika oraz poszerzona perspektywa płatnika) w przypadku stosowania nilotynibu w I linii leczenia [REDACTED]

[REDACTED]. W przypadku stosowania w I linii imatynibu koszt ten szacowany jest na [REDACTED]. W 2-letnim horyzoncie czasowym koszty leczenia ponoszone na terapię nilotynibem są niższe od kosztu terapii imatynibem o [REDACTED]

Maksymalna cena zbytu netto opakowania nilotynibu (150 mg x 112 tabl.) dla której koszt 2-letniego stosowania nilotynibu jest równy kosztowi stosowania imatynibu, wynosi [REDACTED]

W 3-letnim horyzoncie czasowym średni koszt leczenia jednego pacjenta z PBSz ponoszony przez płatnika (perspektywa płatnika oraz poszerzona perspektywa płatnika) w przypadku stosowania nilotynibu w I linii leczenia [REDACTED]

[REDACTED]. W przypadku stosowania w I linii imatynibu koszt ten szacowany jest na [REDACTED]. W 3-letnim horyzoncie czasowym koszty leczenia ponoszone na terapię nilotynibem są niższe od kosztu terapii imatynibem o [REDACTED]

Maksymalna cena zbytu netto opakowania nilotynibu (150 mg x 112 tabl.) dla której koszt 3-letniego stosowania nilotynibu jest równy kosztowi stosowania imatynibu, wynosi [REDACTED]

Nilotynib w porównaniu z imatynibem jest terapią bardziej efektywną klinicznie oraz [REDACTED]

[REDACTED] terapią tańszą w populacji docelowej. W konsekwencji terapia nilotynibem jest terapią dominującą nad terapią imatynibem. Dominację terapii nilotynibem nad terapią imatynibem stwierdzono zarówno w 2-, jak i 3-letnim horyzoncie czasowym.

Analiza kosztów-użyteczności

Wyniki analizy kosztów-użyteczności (prezentowane poglądowo) potwierdzają wnioski płynące z analizy minimalizacji kosztów. Uzyskane wyniki analizy wskazują na dominację terapii nilotynibem nad terapią imatynibem w pierwszej linii leczenia w 3-letnim horyzoncie czasowym [REDACTED]. W horyzoncie dożywotnim terapia nilotynibem pozostaje terapią opłacalną w odniesieniu do terapii imatynibem w I linii leczenia

– koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość pozostaje poniżej przyjętego progu opłacalności i wynosi [REDACTED] z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów oraz [REDACTED] z perspektywy płatnika publicznego.

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości wskazują na spójność uzyskanych wyników analizy dla każdego z rozpatrywanych wariantów. Najbardziej znaczący wpływ na uzyskane wyniki analizy minimalizacji kosztów ma uwzględnienie dawkowania z badania klinicznego ENESTnd wyznaczonego po 12 miesiącach terapii. Relacja różnicy kosztów wynosi [REDACTED] odpowiednio dla 2- i 3-letniego horyzontu czasowego (dawkowanie na podstawie badania ENESTnd wyznaczone po 12 miesiącach terapii / dawkowanie na podstawie ChPL).

Porównanie nilotybinu z dazatynibem

Ze względu na udowodniony w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego brak różnic w efektywności klinicznej nilotybinu w porównaniu z dazatynibem (porównanie pośrednie), do porównania opłacalności tych interwencji przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów.

W 2-letnim horyzoncie czasowym średni koszt leczenia jednego pacjenta z PBSz ponoszony przez płatnika (perspektywa płatnika oraz poszerzona perspektywa płatnika) w przypadku stosowania nilotybinu w I linii leczenia [REDACTED] [REDACTED] W przypadku stosowania w I linii dazatynibu koszt ten szacowany jest na [REDACTED]. W 2-letnim horyzoncie czasowym koszty leczenia ponoszone na terapię nilotybinem są niższe od kosztu terapii dazatynibem o [REDACTED]

Maksymalna cena zbytu netto opakowania nilotybinu (150 mg x 112 tabl.) dla której koszt 2-letniego stosowania nilotybinu jest równy kosztowi stosowania dazatynibu, wynosi [REDACTED]

W 3-letnim horyzoncie czasowym średni koszt leczenia jednego pacjenta z PBSz ponoszony przez płatnika (perspektywa płatnika oraz poszerzona perspektywa płatnika) w przypadku stosowania nilotybinu w I linii leczenia [REDACTED] [REDACTED] W przypadku stosowania w I linii dazatynibu koszt ten szacowany jest na [REDACTED]. W 3-letnim horyzoncie czasowym koszty leczenia ponoszone na terapię nilotybinem są niższe od kosztu terapii dazatynibem o [REDACTED]

Maksymalna cena zbytu netto opakowania nilotybinu (150 mg x 112 tabl.) dla której koszt 3-letniego stosowania nilotybinu jest równy kosztowi stosowania dazatynibu, wynosi [REDACTED]

[REDAKCYJA]
[REDAKCYJA]
Nilotinib w porównaniu z dazatynibem jest terapią o porównywalnej efektywności klinicznej oraz [REDAKCYJA]
[REDAKCYJA] terapią tańszą w populacji docelowej. Terapia nilotinibem jest terapią tańszą niż terapia dazatynibem zarówno w 2-, jak i 3-letnim horyzoncie czasowym.

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości wskazują na spójność uzyskanych wyników analizy dla każdego z rozpatrywanych wariantów. Najbardziej znaczący wpływ na uzyskane wyniki ma uwzględnienie dawkowania z badań klinicznych ENESTnd i DASISION wyznaczonego po 12 miesiącach terapii. Uzyskiwane wyniki różnią się jednak nieznacznie, relacja różnicy kosztów wynosi [REDAKCYJA] odpowiednio dla 2- i 3-letniego horyzontu czasowego (dawkowanie z badań klinicznych ENESTnd i DASISION wyznaczonego po 12 miesiącach terapii / dawkowanie oparte na ChPL).

Wnioski

Finansowanie nilotinibu ze środków publicznych w I linii leczenia zwiększy możliwości leczenia pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową. Terapia nilotinibem jest terapią o udowodnionej wyższej skuteczności od terapii imatynibem oraz charakteryzuje się porównywalną efektywnością kliniczną do terapii dazatynibem. [REDAKCYJA]
[REDAKCYJA]
[REDAKCYJA]
[REDAKCYJA]
[REDAKCYJA]

1. ZAŁOŻENIA ANALIZY

1.1. Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności stosowania nilotyńbu (Tasigna®) w porównaniu z imatynibem (Glivec®) i dazatynibem (Sprycel®) w pierwszej linii leczenia przewlekłej białaczki szpikowej (PBSz) w Polsce.

Cel i zakres analizy określono zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe).

Populacja: populację docelową stanowią nowo zdiagnozowani pacjenci z przewlekłą białaczką szpikową (PBSz), z udokumentowaną obecnością genu BCR-ABL lub chromosomu Philadelphia (Ph+), będący w fazie przewlekłej choroby

Interwencja: nilotyńb (Tasigna®) w dawce 300 mg 2 razy na dobę

Komparatory: imatynib (Glivec®) w dawce 400 mg raz na dobę
dazatynib (Sprycel®) w dawce 100 mg raz na dobę

Wyniki: efektywność kliniczna

koszty technologii medycznych wyrażone w polskich złotych (zł)

1.2. Problem zdrowotny

Przewlekła białaczka szpikowa (PBSz) to zespół mieloproliferacyjny, którego podstawą jest klonalny rozrost nowotworowo zmienionej komórki macierzystej szpiku. Do zmian nowotworowych w obrębie komórki macierzystej szpiku dochodzi na skutek wzajemnej translokacji długich ramion pomiędzy chromosomami 9 i 22, w wyniku czego powstaje zmieniony chromosom 22, nazywany chromosomem Philadelphia. Na dłuższym ramieniu nowo powstałego chromosomu zlokalizowany jest gen fuzyjny BCR-ABL, którego produkt, aktywna kinaza tyrozynowa, ma zdolność aktywacji wewnątrzkomórkowych szlaków sygnałowych, prowadząc do zahamowania apoptozy i wzrostu potencjału proliferacyjnego komórki. Prowadzi to do nadmiernych podziałów i agregacji niedojrzałych form komórek szpikowych. Dlatego też główne kryteria diagnostyczne przewlekłej białaczki szpikowej (PBSz) wymagają obecności:

- chromosomu Philadelphia w badaniu cytogenetycznym i/lub

- genu BCR-ABL, potwierdzoną w badaniu wykonanym metodą PCR (reakcja łańcuchowa polimerazy) lub FISH (fluorescencyjna hybrydyzacja *in situ*). [3–5]

W oparciu o odsetek blastów w krwi obwodowej i szpiku w przebiegu PBSz wyróżnia się trzy fazy: fazę przewlekłą, fazę akceleracji oraz fazę blastyczną, inaczej nazywaną kryzą blastyczną. Szczegółowe kryteria różnicujące poszczególne fazy choroby, zaproponowane przez zagraniczne towarzystwa i instytucje naukowe, opisano w przeglądzie systematycznym Wojciechowski 2012 [1].

U około 40% pacjentów choroba ma przebieg bezobjawowy, a rozpoznanie ma zwykle miejsce w trakcie rutynowo wykonywanej morfologii krwi. U pozostałej grupy pacjentów występują objawy wynikające z powiększenia śledziony lub objawy związane z dużą leukocytozą ($>2 \times 10^5$ – $3 \times 10^5/\mu\text{l}$). Rozpoznanie choroby opiera się na ocenie wyników badania morfologicznego krwi i szpiku oraz badaniach cytogenetycznych i molekularnych, a także na określeniu stopnia zaawansowania choroby. [3, 4, 6]

1.3. Interwencja – nilotyrib (Tasigna®)

Nilotyrib należy do grupy farmakoterapeutycznej inhibitorów kinazy białkowej (TKI) (kod ATC: L01XE08). [7]

W krajach Unii Europejskiej, Szwajcarii oraz USA jest zarejestrowany do leczenia osób dorosłych z nowo zdiagnozowaną, przewlekłą białaczką szpikową z Ph+ w fazie przewlekłej, a także w przypadku wystąpienia oporności lub nietolerancji na wcześniejsze leczenie, w tym również leczenie imatynibem. [7–10]

Szczegółową charakterystykę interwencji przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (APD) [11].

1.4. Uzasadnienie wyboru komparatorów

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu nilotyribu w I linii PBSz, będzie on zastępował stosowany dotychczas imatynib. Imatynib spełnia kryteria definicji komparatorów wg. wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) – jest opcją aktualnie najczęściej stosowaną i zalecaną przez wytyczne praktyki klinicznej. [12]

Ponadto, w świetle wytycznych AOTM, uzasadnione jest również przeprowadzenie porównania ocenianej interwencji z dazatynibem, gdyż stanowi on bezpośrednią alternatywę dla nilotyribu jako preparat II generacji. Dodatkowo jest terapią o udowodnionej wyższej efektywności klinicznej względem imatynibu w populacji docelowej analizy [13].

Pozostałe terapie zarejestrowane w leczeniu PBSz (hydroksymocznik, busulfan, interferon alfa) nie stanowią opcji terapeutycznej dla pacjentów nowo zdiagnozowanych, ze względu na większą skuteczność i korzystniejszy profil bezpieczeństwa stosowania imatynibu [14]. Preparaty nienależące do TKI obecnie stosowane są tylko sporadycznie, jako leczenie cytoredukcyjne (hydroksymocznik) lub w wybranych grupach pacjentów (interferon u kobiet w ciąży) [14, 15]. Znaczne wydłużenie przeżycia dzięki zastosowaniu inhibitorów kinazy tyrozynowej sprawiło, że są one aktualnie opcją korzystniejszą nawet w porównaniu z allogenicznym HSCT (przeszczep macierzystych komórek krwiotwórczych), który wprawdzie (jako jedyna metoda) pozwala uzyskać całkowite wyleczenie, ale ze względu na wysokie ryzyko powikłań nie stanowi alternatywy u nowo zdiagnozowanych pacjentów. [4] Allogeniczny HSCT może być stosowany tylko u pacjentów opornych na TKI lub w bardziej zaawansowanych fazach choroby. Dodatkowym ograniczeniem tej metody jest konieczność znalezienia zgodnego dawcy. [15]



1.5. Uzasadnienie metodyki analizy ekonomicznej

Analiza ekonomiczna została poprzedzona analizą kliniczną [1] dotyczącą skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych opcji terapeutycznych.

1.5.1. Porównanie terapii nilotynibem z terapią imatynibem

Wyniki przeprowadzonego przeglądu systematycznego ██████████ wskazują, iż nilotynib w porównaniu z imatynibem wykazał większą skuteczność po 12, 24 i 36 miesiącach terapii w odniesieniu do następujących punktów końcowych:

- odpowiedź cytogenetyczna:
 - po 12 miesiącach:
 - MCyR (RR = 1,09 CI_{95%}[1,01; 1,18]),
 - CCyR (RR = 1,23 CI_{95%}[1,11; 1,37]),
 - po 24 miesiącach:
 - CCyR (RR = 1,13 CI_{95%}[1,04; 1,22]),
- odpowiedź molekularna:
 - po 12 miesiącach:
 - MMR (RR = 1,98 CI_{95%}[1,53; 2,55]),
 - CMR (RR = 12,04 CI_{95%}[1,58; 92,00]),
 - po 24 miesiącach:



- MMR (RR = 1,67 CI_{95%}[1,40; 2,00]),
- odsetek pacjentów, u których nastąpiła progresja choroby do fazy akceleracji / fazy kryzy blastycznej:
 - po 12 miesiącach RR = 0,18 CI_{95%}[0,04; 0,82],
 - po 24 miesiącach RR = 0,17 CI_{95%}[0,04; 0,74],
 - po 36 miesiącach RR = 0,17 CI_{95%}[0,04; 0,74],
- ryzyko wystąpienia zgonu z powodu PBSz po 36 miesiącach (RR = 0,36 CI_{95%}[0,13; 0,98]),
- odsetek pacjentów przerywających leczenie ogółem po 36 miesiącach (RR = 0,76 CI_{95%}[0,60; 0,96]).

Nie wykazano różnic istotnych statystycznie dla odsetków pacjentów kontynuujących leczenie, przerywających leczenie, utraconych z powodu działań niepożądanych oraz doświadczających niepowodzenia terapii po 12 i 24 miesiącach leczenia.

Stosowanie nilotynibu rzadziej niż leczenie imatynibem związane było z występowaniem anemii, trombocytopenii, neutropenii (w tym również w stopniu 3. lub 4.), obrzęków obwodowych, obrzęków oraz nudności i wymiotów, natomiast w grupie nilotynibu częściej odnotowywano dolegliwości skórne, bóle głowy, łysienie oraz nieprawidłowości w zakresie parametrów biochemicznych.

Dodatkowo wyniki 7-letniego *follow-up* z badania IRIS (głównego badania porównującego efektywność kliniczną imatynibu i hydroksymocznika) [16] wskazują, iż poziom uzyskanej odpowiedzi MMR po 12 miesiącach leczenia jest czynnikiem prognostycznym dla przeżywalności wolnej od zdarzeń oraz przeżywalności wolnej od progresji choroby do faz AP/BC (wyższy poziom uzyskanej odpowiedzi MMR oznacza lepsze rokowanie).

Powyższe spostrzeżenia prowadzą do wniosku, iż przewaga nilotynibu nad imatynibem wykazana w analizie klinicznej dla 12-, 24- i 36-miesięcznego horyzontu czasowego będzie się utrzymywać w dłuższym horyzoncie czasowym.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] terapia nilotynibem jest opcją tańszą

i bardziej efektywną klinicznie od terapii imatynibem, terapię nilotynibem należy uznać za terapię dominującą względem terapii imatynibem. W takim przypadku wyznaczony inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności przyjmuje wartości ujemne. W celu uproszczenia modelu przyjęto konserwatywne założenie o równoważności efektów zdrowotnych obu terapii. W związku z powyższym przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów dla porównania nilotynibu z imatynibem zaniehbując tym samym przewagę nilotynibu wykazaną w analizie klinicznej.

Na potrzeby uzupełnienia przedmiotowego, w ramach zapewnienia zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia dotyczącymi analiz ekonomicznych [17] zaprezentowano w celach poglądowych wyniki analizy kosztów-użyteczności dla porównania terapii nilotynibem z terapią imatynibem w I linii leczenia PBSz. [REDACTED]

[REDACTED] Szczegółowe zestawienie wyników i charakterystykę analizy przedstawiono odpowiednio w rozdziałach 3.4. oraz 10.4.

1.5.2. Porównanie terapii nilotynibem z terapią dazatynibem

Wyniki analizy klinicznej [REDACTED] dla porównania pośredniej terapii nilotynibem z dazatynibem (przez wspólną grupę referencyjną – imatynib), stosowanymi w I linii PBSz, wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami w zakresie wszystkich punktów końcowych dotyczących skuteczności leczenia (odpowiedź CCyR, MMR i CMR po 12 i 24 miesiącach, odsetek pacjentów, u których nastąpiła progresja choroby do fazy akceleracji / kryzy blastycznej, oraz odsetek osób zmarłych z powodów ogólnych).

Porównanie pośrednie metodą Buchera wykazało istotną statystycznie przewagę nilotynibu nad dazatynibem pod względem występowania anemii, trombocytopenii, neutropenii (w tym również w stopniu 3. lub 4.), wysięku opłucnowego oraz biegunek, natomiast dazatynib rzadziej niż nilotynib powodował wysypki. Porównanie odnośnie nieprawidłowych oznaczeń biochemicznych w 3. lub 4. stopniu wykazało różnice na korzyść dazatynibu odnośnie występowania hipofosfatemii, podczas gdy w odniesieniu do pozostałych zdarzeń uzyskano nieistotne statystycznie różnice.

Podsumowując, nilotynib oraz dazatynib są lekami o porównywalnej skuteczności w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej. Nilotynib wydaje się być lekiem bezpieczniejszym w odniesieniu do hematologicznych działań niepożądanych. W konsekwencji dla porównania nilotynibu z dazatynibem przyjęto konserwatywne założenie o braku różnic w efektywności klinicznej terapii. Prowadzi to do konieczności przeprowadzenia analizy minimalizacji kosztów. Wyznaczenie kosztów przy przyjęciu identycznej efektywności klinicznej porównywanych terapii pozwala na ocenę różnicy kosztów i wskazanie technologii bardziej opłacalnej.

2. METODYKA

2.1. Forma analizy

Analiza ekonomiczna składa się z dwóch części – niniejszego dokumentu oraz arkusza kalkulacyjnego, umożliwiającego przeprowadzenie obliczeń w zależności od przyjętych założeń, a także przeprowadzenie analiz wrażliwości. Obliczenia wykonywano w programie MS Excel 2010.

2.2. Populacja docelowa

Populację docelową stanowią nowo zdiagnozowani pacjenci z PBSz z udokumentowaną obecnością genu BCR-ABL lub chromosomu Philadelphia (Ph+), będący w fazie przewlekłej (CP), u których nie stosowano dotąd leczenia przeciwnowotworowego (I linia leczenia).

Obecnie pacjenci ci leczeni są w Polsce w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego (TPZ) przy zastosowaniu TKI I generacji – imatynibu. W analizie założono, że kryteria włączenia i wykluczenia z I linii leczenia nilotynibem określone w PLe będą pokrywać się z kryteriami włączenia i wykluczenia zapisanymi w aktualnie obowiązującym TPZ dla imatynibu.

Do leczenia nilotynibem w ramach projektu programu kwalifikują się chorzy spełniający następujące kryteria:

1. rozpoznana przewlekła białaczka szpikowa z udokumentowaną obecnością genu BCR-ABL lub chromosomu Filadelfia (Ph+);
2. wiek powyżej 18 roku życia;
3. stan ogólny według WHO 0-2;
4. chorzy w fazie przewlekłej z nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową
5. chorzy w fazie przewlekłej dotychczas leczeni nilotynibem którzy osiągnęli całkowitą remisję cytogenetyczną najpóźniej po 12 miesiącach leczenia.
6. chorzy w fazie przewlekłej dotychczas leczeni imatynibem:
 - a. u których występuje oporność na imatynib nie związana z obecnością mutacji T315I;
 - b. którzy nie osiągnęli remisji hematologicznej po co najmniej 3 miesiącach leczenia imatynibem;
 - c. u których brak jest częściowej odpowiedzi cytogenetycznej w po 6 miesiącach leczenia;
 - d. u których brak jest całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej po 12 miesiącach leczenia;
 - e. u których brak jest większej odpowiedzi molekularnej po 18 miesiącach leczenia imatynibem;

- f. którzy utracili osiągniętą wcześniej odpowiedź hematologiczną, cytogenetyczną; ze stwierdzoną progresją choroby;
 - g. nietolerujący imatynibu;
7. chorzy w fazie przewlekłej dotychczas leczeni dazatynibem
- a. nietolerujący dazatynibu lub z niepowodzeniem leczenia dazatynibem.
8. Chorzy w fazie akceleracji
- a. z opornością lub nietolerancją poprzedniego leczenia, w tym leczenia imatynibem lub nilotynibem.

W razie rozpoznania oporności lub nietolerancji aktualnie stosowanego leczenia (imatynib, nilotynib, dazatynib), do lekarza prowadzącego należy wybór leku kolejnego rzutu w oparciu o wskazania medyczne.

2.3. Perspektywa analizy

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z poszerzonej perspektywy płatnika (NFZ + pacjent). Ze względu na zakładany sposób finansowania nilotynibu oraz aktualny sposób finansowania interwencji opcjonalnych (program lekowy) nie dochodzi do współpłacenia pacjentów za rozważane technologie medyczne. Z tego względu, wyniki CMA dla perspektywy płatnika publicznego stanowią jednocześnie wyniki dla poszerzonej perspektywy płatnika (NFZ + pacjent). W przypadku przeprowadzonej analizy kosztów-użyteczności, dla której uwzględniono występowanie i leczenie działań niepożądanych i tym samym konieczność współpłacenia pacjentów za część środków farmakologicznych, wyniki zaprezentowano oddzielnie z obu perspektyw.

W analizie nie uwzględniono perspektywy społecznej. Wydaje się, że koszty społeczne należą do kategorii kosztów wspólnych, a zatem nie powinny mieć wpływu na wyniki analizy. Uwzględnienie perspektywy społecznej wymagałoby zaprojektowania badania kosztowego, co wykracza poza zakres niniejszej analizy.

2.4. Horyzont czasowy analizy

Analizę przeprowadzono w 3-letnim horyzoncie czasowym. Wybór długości horyzontu czasowego został podyktowany charakterem proponowanej umowy podziału ryzyka z 3-letnim okresem obowiązywania.

Argumentem przeciwko wyznaczeniu krótkiego horyzontu czasowego jest przewlekły charakter choroby oraz brak określenia ram związanych z czasem trwania analizowanych terapii, których rozpoczęcie oznacza dla pacjenta jej kontynuowanie do końca życia. Ze względu na charakter analizy (analiza minimalizacji kosztów) wydłużenie horyzontu czasowego nie ma jednak w tym przypadku wpływu na

zmiany wniosków co do opłacalności porównywanych technologii – mogłoby co najwyżej pogłębić obserwowane różnice. Odzwierciedlenie w analizie istotnych różnic w zakresie kosztów terapii występujących pomiędzy nilotynibem a imatynibem i dazatynibem jest zatem możliwe i najbardziej wiarygodne w przyjętym 3-letnim horyzoncie czasowym.

W konsekwencji zmian legislacyjnych, związanych z ustawą o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych z dnia 12 maja 2011 r. [18], w ramach niniejszej analizy zaprezentowano również wyniki dla 2-letniego horyzontu czasowego (decyzja administracyjna o objęciu refundacją leków wydawana po raz pierwszy obowiązuje przez okres 2 lat).

Przyjęta długość horyzontu czasowego jest zgodna z wytycznymi oceny technologii medycznych AOTM, przedstawionymi w Zarządzeniu Prezesa AOTM nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej [12].

Analizę kosztów-użyteczności przeprowadzono w 3 letnim oraz dożywotnim horyzoncie czasowym. Wyniki dla tego horyzontu zaprezentowano ze względu na ujęte w ramach analizy kosztów-użyteczności różnice w efektach zdrowotnych terapii, wpływające na jakość życia i koszty leczenia na przestrzeni całego życia pacjenta.

2.5. Pomiar efektów zdrowotnych

Na potrzeby niniejszej analizy skuteczność i bezpieczeństwo porównywanych interwencji w terapii I linii PBSz oceniono na podstawie publikacji włączonych do analizy klinicznej [REDACTED]. Szczegółowy opis wyników przeprowadzonej analizy klinicznej przedstawiono w rozdziale 1.5 oraz w dokumencie źródłowym.

W analizie podstawowej, ze względu na przyjętą metodykę (konserwatywne założenie pominięcia różnic w kosztach wynikających z wyższej skuteczności nilotynibu w porównaniu z imatynibem i udowodniony brak różnic w skuteczności w porównaniu z dazatynibem oraz porównywalny profil bezpieczeństwa analizowanych technologii), nie uwzględniono danych dotyczących pomiaru efektów zdrowotnych. Obliczenia przeprowadzono przy założeniu ciągłej terapii pacjenta w przyjętym horyzoncie czasowym analizy.

W analizie wrażliwości przeprowadzono obliczenia przy uwzględnieniu efektów zdrowotnych związanych z terapią PBSz (w postaci czasu trwania terapii). W obu porównaniach przyjęto dane dotyczące efektów klinicznych na podstawie wyników analizy klinicznej, bez rozróżniania efektywności poszczególnych terapii (założenie konserwatywne w przypadku porównania nilotynibu z imatynibem). Odpowiednie wyniki zostały przyjęte na poziomie uzyskiwanym przez terapię imatynibem ze względu na najpełniejsze dane uzyskane dla tej interwencji, obejmujące pełny horyzont czasowy analizy.

Uwzględniona w ramach analizy wrażliwości ocena efektów zdrowotnych związanych ze stosowaniem porównywanych interwencji w okresie pierwszych 12 oraz 24 miesięcy objęła następujące punkty końcowe (w przypadku pacjentów, którzy kontynuowali terapię odpowiednio po 12 i 24 miesiącach):

- odpowiedź molekularną większą (MMR),
- całkowitą odpowiedź molekularną (CMR),
- całkowitą odpowiedź cytogenetyczną (CCyR),
- odpowiedź cytogenetyczną większą (MCyR).

Dane te zostały wykorzystane do oszacowania krzywej trwania terapii TKI. Szczegółowy sposób implementacji danych w obliczeniach wraz z przedstawieniem zastosowanych wartości przedstawiono w aneksie (rozdział 10.2).

2.6. Dawkowanie

Dawkowanie poszczególnych leków w analizie podstawowej przyjęto na podstawie odpowiednich charakterystyk produktów leczniczych (ChPL). Przyjęty poziom dawkowania leków nie uwzględnia ewentualnej zmiany stosowanej dawki w wyniku wystąpienia toksyczności (zmniejszenie wielkości dawki) lub niezadowolających efektów terapeutycznych (ewentualne zwiększenie wielkości dawki - możliwe w przypadku imatynibu i dazatynibu), co stanowi ograniczenie analizy.

Wielkości dawek poszczególnych substancji, raportowane w badaniach odnalezionych w ramach przeprowadzonej analizy klinicznej [REDACTED], a w szczególności w publikacjach z badania ENESTnd (rzeczywisty poziom dawkowania nilotinibu i imatynibu) [19, 20] oraz publikacjach z badania DASISION (rzeczywisty poziom dawkowania dazatynibu) [13, 21], przedstawiono w formie mediany. Z matematycznego punktu widzenia mediana nie jest odpowiednim parametrem dla oszacowania poziomu rzeczywistego dawkowania, w szczególności jeśli wartość ta stanowić ma podstawę do wyznaczenia kosztu terapii. Poziom dawkowania w postaci mediany nie daje się w prawidłowy sposób przekształcić na rzeczywiste zużycie leku w przypadku silnej skośności rozkładu dawek rzeczywiście przyjmowanych przez pacjentów, a z taką sytuacją mamy do czynienia w przypadku raportowanych rzeczywiście przyjmowanych dawek nilotinibu (mediana 595 mg/dzień; rozrzut od 543 mg/dzień do 600 mg/dzień), imatynibu (mediana 400 mg/dzień; rozrzut od 389 mg/dzień do 400 mg/dzień) [20] oraz dazatynibu (mediana 99 mg/dzień; rozrzut od 21 mg/dzień do 136 mg/dzień) [21].

[REDACTED]

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

2.7. Pomiar kosztów

W analizie uwzględniono ponoszone przez płatnika bezpośrednie koszty różniące związane z finansowaniem terapii inhibitorami kinazy tyrozynowej (TKI) – nilotynibem, imatynibem i dazatynibem. W konsekwencji w analizie ujęto jedynie koszty leków.

Dla porównania terapii nilotynibem z terapią imatynibem w ramach CMA, pozostałe kategorie kosztów (bezpośrednich oraz pośrednich) zostały pominięte jako koszty wspólne. Ze względu na konserwatywne założenie dotyczące pominięcia kosztów wynikających z wyższej efektywności nilotynibu względem imatynibu, również zrównanie tych kosztów jest założeniem konserwatywnym. Koszty uwzględnione w ramach analizy CUA szczegółowo opisano w aneksie (rozdz. 10.4.2.5).

Zaznaczyć należy, iż analiza bezpieczeństwa przeprowadzona w ramach analizy klinicznej wskazała, że w zakresie nieprawidłowości biochemicznych w stopniu 3. lub 4. zaobserwowano różnice istotne statystycznie pomiędzy nilotynibem a imatynibem na niekorzyść nilotynibu dla wzrostu poziomu glukozy i bilirubiny, dla ryzyka wystąpienia zaburzeń aktywności enzymów wątrobowych, trzustkowych, hiperbilirubinemii, hiperglikemii oraz zaburzeń funkcji wątroby. Stosowanie imatynibu wiąże się natomiast z podwyższeniem osoczkowego poziomu kreatyniny, fosfatazy alkalicznej oraz obniżeniem poziomu fosforu. [1] Powyższe zdarzenia nie są związane z realnym zwiększeniem kosztów po stronie NFZ, mogą ewentualnie wpływać jedynie na poziom dawki leku, stąd odpowiednie kategorie kosztowe zostały pominięte.

W przypadku porównania terapii nilotynibem z terapią dazatynibem, ze względu na brak różnic w efektywności klinicznej interwencji, pozostałe koszty należą do kategorii kosztów wspólnych, a zatem ich uwzględnienie nie ma wpływu na wnioski płynące z analizy. Zaznaczyć należy, iż analiza bezpieczeństwa przeprowadzona w ramach analizy klinicznej wykazała (analogicznie jak to miało miejsce w przypadku porównania nilotynibu z imatynibem), iż jedyna różnica istotna statystycznie dotycząca występowania potencjalnie kosztochłonnego działania niepożądanego dotyczy neutropenii w stopniu 3-4 skali CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) i wskazuje na przewagę nilotynibu. Niekorzystny wynik dla nilotynibu dotyczy szans wystąpienia hipofosfatemii w stopniu 3. lub 4. CTCAE (OR = 3,96, CI95%[1,46; 10,74]), jednak ze względu na duże różnice w ryzyku w grupach referencyjnych

(imatynib) uzyskany wynik jest obarczony znaczną niepewnością. Dodatkowo, jak zostało to już wspomniane powyżej, zdarzenie to nie jest związane z realnym zwiększeniem kosztów po stronie NFZ. Pominięcie kosztów leczenia działań niepożądanych jest więc zgodne z podejściem konserwatywnym.

Przyjęta metodyka oceny kosztów jest zgodna z wytycznymi oceny technologii medycznych AOTM (Agencja Oceny Technologii Medycznych) [12].

Koszty interwencji uwzględnionych w analizie oszacowano w oparciu o *Katalog substancji czynnych stosowanych w terapeutycznych programach zdrowotnych* (Zarządzenie nr 10/2012/DGL Prezesa NFZ z dnia 15 lutego 2012 r. [2]). Ich dawkowanie w pierwszej linii terapii zostało wyznaczone w oparciu o dane zamieszczone w ChPL. [22, 24–26]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Poniżej przedstawiono dane kosztowe uwzględnione w analizie.

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

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

2.8. Zestawienie założeń analizy minimalizacji kosztów

Obliczenia na potrzeby analizy minimalizacji kosztów przeprowadzono przy następujących założeniach:

- populację docelową analizy stanowią nowo zdiagnozowani pacjenci z PBSz z udokumentowaną obecnością genu BCR-ABL lub chromosomu Philadelphia (Ph+), będący w fazie przewlekłej (CP), u których nie stosowano dotąd leczenia przeciwnowotworowego (I linia leczenia),
- uwzględniono 24 i 36 miesięczny horyzont czasowy,
- analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz poszerzonej perspektywy płatnika (NFZ + pacjent),
- ze względu na przyjętą metodykę (konserwatywne założenie pominięcia różnic w kosztach wynikających z wyższej skuteczności nilotybinu w porównaniu z imatynibem i udowodniony brak różnic w skuteczności w porównaniu z dazatybinem oraz porównywalny profil bezpieczeństwa analizowanych technologii), w ramach analizy podstawowej nie uwzględniono danych dotyczących pomiaru efektów zdrowotnych. Obliczenia przeprowadzono przy założeniu ciągłej terapii pacjenta w przyjętym horyzoncie czasowym analizy,
- uwzględniono ponoszone przez płatnika bezpośrednie koszty różniące związane z finansowaniem terapii inhibitorami kinazy tyrozynowej (TKI) – nilotybinem, imatynibem i dazatybinem. W konsekwencji w analizie ujęto jedynie koszty leków,

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

- ze względu na przyjętą metodykę, w ramach analizy nie uwzględniono użyteczności stanów zdrowia,
- ze względu na przyjętą metodykę, w ramach analizy nie uwzględniono kosztów związanych z działaniami niepożądanymi.

2.9. Dyskontowanie

W analizie uwzględniono dyskontowanie kosztów na poziomie 5% rocznie. Dodatkowo w analizie wrażliwości przyjęto roczną stopę dyskontową wynoszącą 0% dla kosztów (wariant A1). W obliczeniach analizy nie uwzględniono efektów zdrowotnych i w związku z tym nie ma konieczności przeprowadzania dyskontowania w tym zakresie. Dyskontowanie zostało przeprowadzone zgodnie z wymogami wytycznych oceny technologii medycznych AOTM. [12]

Dyskontowanie uwzględnione w przeprowadzonej analizie kosztów-użyteczności dla porównania nilotinibu z imatynibem opisano szczegółowo w aneksie (rozdz. 10.4.1.5).

2.10. Analiza wrażliwości

Analiza wrażliwości w ramach niniejszego opracowania przyjęła postać jednokierunkowej, uwzględniając następujące warianty:

- 0% stopa dyskontowa dla kosztów (wariant A1),

- uwzględnienie efektów zdrowotnych (porzucania terapii) w oparciu o wyniki badań klinicznych, gdzie:
 - czas trwania każdej z analizowanych terapii będzie odpowiadał czasowi uzyskanemu dla terapii imatynibem na podstawie publikacji badania ENESTnd [20] dla okresu pierwszych 12 miesięcy terapii, a następnie odpowiednio ekstrapolowanym wynikiem uzyskanym dla terapii imatynibem z badania IRIS [16] (wariant C1),
 - czas trwania każdej z analizowanych terapii będzie odpowiadał czasowi uzyskanemu dla terapii imatynibem na podstawie publikacji badania ENESTnd [19, 20] dla okresu pierwszych 24

miesiący terapii, a następnie odpowiednio ekstrapolowanym wynikiem uzyskanym dla terapii imatynibem z badania IRIS [16] (wariant C2).

Analizę wrażliwości wykonaną na potrzeby przeprowadzonej analizy kosztów-użyteczności dla porównania nilotynibu z imatynibem opisano szczegółowo w aneksie (rozdz. 10.4.1.6).

3. WYNIKI

3.1. Wyniki analizy minimalizacji kosztów – nilotynib vs imatynib

3.1.1. Wyniki dotyczące efektów zdrowotnych

W porównaniu nilotynibu z imatynibem nie wykazano istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do przeżycia całkowitego zarówno po 24 jak i 36 miesiącach obserwacji, w analizie przeprowadzonej metoda Kaplana-Meiera (odpowiednio 97,4% vs. 96,3% dla 24 miesięcy oraz 95,1% vs. 94,0% dla 36 miesięcy). Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy pomiędzy nilotynibem a imatynibem w odniesieniu do odsetka zgonów bez względu na przyczynę po 36-miesięcznym (mediana) okresie obserwacji (5% vs. 6%), jak również po 24-miesiącach (mediana) (3% vs. 4%). Szczegóły przedstawiono rozdziale 6 analizy klinicznej [1].

3.1.2. Wyniki dotyczące kosztów terapii

3.1.2.1. Horyzont czasowy – 24 miesiące

W 2-letnim horyzoncie czasowym średni koszt leczenia jednego pacjenta z PBSz ponoszony przez płatnika (perspektywa płatnika oraz poszerzona perspektywa płatnika) w przypadku stosowania nilotynibu w I linii leczenia [redacted]. W przypadku stosowania w I linii imatynibu koszt ten szacowany jest na [redacted]. Koszty leczenia ponoszone na terapię nilotynibem są niższe od kosztu terapii imatynibem o [redacted]

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

Maksymalna cena zbytu netto opakowania nilotinibu (150 mg x 112 tabl.) dla której koszt 2-letniego stosowania nilotinibu jest równy kosztowi stosowania imatynibu, wynosi [REDACTED]

3.1.2.2. Horyzont czasowy – 36 miesięcy

W 3-letnim horyzoncie czasowym średni koszt leczenia jednego pacjenta z PBSz ponoszony przez płatnika (perspektywa płatnika oraz poszerzona perspektywa płatnika) w przypadku stosowania nilotinibu w I linii leczenia [REDACTED]. W przypadku stosowania w I linii imatynibu koszt ten szacowany jest na [REDACTED]. Koszty leczenia ponoszone na terapię nilotinibem są niższe od kosztu terapii imatynibem o [REDACTED]

Maksymalna cena zbytu netto opakowania nilotinibu (150 mg x 112 tabl.) dla której koszt 3-letniego stosowania nilotinibu jest równy kosztowi stosowania imatynibu, wynosi [REDACTED]

3.1.3. Podsumowanie

Nilotynib w porównaniu z imatynibem jest terapią bardziej efektywną klinicznie oraz [REDACTED] [REDACTED] terapią tańszą w populacji docelowej. W konsekwencji terapia nilotynibem jest terapią dominującą nad terapią imatynibem. Dominację terapii nilotynibem nad terapią imatynibem stwierdzono zarówno w 2-, jak i 3-letnim horyzoncie czasowym.

3.2. Wyniki analizy – nilotynib vs dazatynib

3.2.1. Wyniki dotyczące efektów zdrowotnych

Wyniki porównania pośredniego nilotynibu z dazatynibem (poprzez wspólny komparator imatynib) wskazują, że po okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 24 miesiące, odsetek zgonów ogółem wynosił 3% w grupie nilotynibu oraz 6% w grupie chorych leczonych dazatynibem, przy czym w obu przypadkach porównanie bezpośrednie z imatynibem nie wykazało znamienych statystycznie różnic. Porównanie pośrednie nilotynibu z dazatynibem również nie wykazało znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami. Szczegółowe wyniki przedstawiono w rozdziale 8 analizy klinicznej [1].

3.2.2. Wyniki dotyczące kosztów terapii

3.2.2.1. Horyzont czasowy – 24 miesiące

W 2-letnim horyzoncie czasowym średni koszt leczenia jednego pacjenta z PBSz ponoszony przez płatnika (perspektywa płatnika oraz poszerzona perspektywa płatnika) w przypadku stosowania nilotynibu w I linii leczenia [REDACTED] W przypadku stosowania w I linii dazatynibu koszt ten szacowany jest na [REDACTED]. Koszty leczenia ponoszone na terapię nilotynibem są niższe od kosztu terapii dazatynibem o [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]

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

Maksymalna cena zbytu netto opakowania nilotynibu (150 mg x 112 tabl.) dla której koszt 2-letniego stosowania nilotynibu jest równy kosztowi stosowania dazatynibu, wynosi [REDACTED]

3.2.2.2. Horyzont czasowy – 36 miesięcy

W 3-letnim horyzoncie czasowym średni koszt leczenia jednego pacjenta z PBSz ponoszony przez płatnika (perspektywa płatnika oraz poszerzona perspektywa płatnika) w przypadku stosowania nilotynibu w I linii leczenia [REDACTED] W przypadku stosowania w pierwszej linii dazatynibu koszt ten szacowany jest na [REDACTED] Koszty leczenia ponoszone na terapię nilotynibem są niższe od kosztu terapii dazatynibem o [REDACTED]

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

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

3.3.3. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania nilotynibu z dazatynibem

Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości zamieszczone w tabelach poniżej wskazują na spójność uzyskanych wyników analizy dla każdego z rozpatrywanych wariantów.

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

[REDACTED]

która stanowi aneks do niniejszego opracowania [22]) oraz danych dla użyteczności stanów zdrowia uzyskanych w ramach przeglądu systematycznego opisanego w rozdziale 10.4.2.4 i danych dotyczących efektywności klinicznej porównywanych terapii, uzyskanych w ramach przeglądu systematycznego wykonywanego na zlecenie podmiotu odpowiedzialnego przez firmę [REDACTED]. Nie ingerowano w strukturę oryginalnego modelu. Szczegółowy opis zaimplementowanego modelu (stanowiący tłumaczenie dostarczonej wraz z modelem charakterystyki jego struktury) zamieszczono w aneksie (rozd. 0).

Wyniki zaprezentowano jedynie w celach poglądowych w ramach przedmiotowego uzupełnienia analizy minimalizacji kosztów zgodnie z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia dotyczącymi analiz ekonomicznych [17].

3.4.1. Horyzont czasowy 36 miesięcy

3.4.1.1. Wyniki oceny klinicznej

W 36-miesięcznym horyzoncie czasowym, zdyskontowana średnia oczekiwana dalsza długość życia oszacowana w modelu wynosi 2,86 (CI_{95%}[2,83; 2,88]) lat w przypadku stosowania nilotynibu w pierwszej linii leczenia przewlekłej białaczki szpikowej oraz 2,84 (CI_{95%}[2,83; 2,85]) w przypadku stosowania imatynibu. Stosowanie nilotynibu zamiast imatynibu w pierwszej linii leczenia PBSz pozwala uzyskać dodatkowo 0,02 (CI_{95%}[-0,01; 0,04]) roku życia (LYG).

Średnia wartość QALY (zdyskontowanego) w 36-miesięcznym horyzoncie czasowym, oszacowana w modelu wynosi 2,43 (CI_{95%}[2,40; 2,46]) dla nilotynibu oraz 2,39 (CI_{95%}[2,36; 2,42]) w przypadku imatynibu. Stosowanie nilotynibu zamiast imatynibu pozwala uzyskać dodatkowo 0,04 (CI_{95%}[0,01; 0,07]) QALY. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 14.).

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

3.4.1.3. Wyniki oceny ekonomicznej dla porównania nilotynibu z imatynibem (perspektywa płatnika publicznego i pacjenta)

W 36-miesięcznym horyzoncie czasowym, średni koszt leczenia jednego pacjenta z przewlekłą białaczką szpikową ponoszony przez płatnika publicznego i pacjenta w przypadku stosowania nilotynibu w pierwszej linii leczenia

[REDACTED]

Maksymalna cena zbytu netto opakowania opakowania nilotynibu (150 mg x 112 tabl.), dla której koszt uzyskania efektu zdrowotnego nie przekracza przyjętego progu opłacalności (99 543 zł), wynosi

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

3.4.2. Dożywotni horyzont czasowy

3.4.2.1. Wyniki oceny klinicznej

W dożywotnim horyzoncie czasowym zdyskontowana średnia oczekiwana dalsza długość życia oszacowana w modelu wynosi 16,40 (CI_{95%}[15,89; 16,92]) lat w przypadku stosowania nilotynibu w pierwszej linii leczenia przewlekłej białaczki szpikowej oraz 14,80 (CI_{95%}[14,28; 15,38]) w przypadku

[REDACTED]

stosowania imatynibu. Stosowanie nilotynibu zamiast imatynibu w pierwszej linii leczenia PBSz pozwala uzyskać dodatkowo 1,60 (CI_{95%}[0,87; 2,31]) roku życia (LYG). Wynik ten jest istotny statystycznie na korzyść nilotynibu.

Średnia wartość QALY (zdyskontowanego) w dożywotnim horyzoncie czasowym oszacowana w modelu wynosi 13,93 (CI_{95%}[13,45; 14,40]) dla nilotynibu oraz 12,51 (CI_{95%}[12,02; 12,99]) w przypadku imatynibu. Stosowanie nilotynibu zamiast imatynibu pozwala uzyskać dodatkowo 1,43 (CI_{95%}[0,78; 2,06]) QALY. Wynik ten jest istotny statystycznie na korzyść nilotynibu. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 14.).

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

3.4.2.2. Wyniki oceny ekonomicznej dla porównania nilotynibu z imatynibem (perspektywa płatnika publicznego)

W dożywotnim horyzoncie czasowym, średni koszt leczenia jednego pacjenta z przewlekłą białaczką szpikową ponoszony przez płatnika publicznego w przypadku stosowania nilotynibu w pierwszej linii leczenia [REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Maksymalna cena zbytu netto opakowania opakowania nilotynibu (150 mg x 112 tabl.), dla której koszt uzyskania efektu zdrowotnego nie przekracza przyjętego progu opłacalności (99 543 zł), wynosi dla

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

3.4.3. Jednokierunkowa analiza wrażliwości

3.4.3.1. Warianty jednokierunkowej analizy wrażliwości

W ramach opracowania przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości, badając wpływ zmiany wartości parametrów o największej niepewności na wyniki. Zestawienie analizowanych wariantów jednokierunkowych analiz wrażliwości przedstawiono w tabeli poniżej.

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

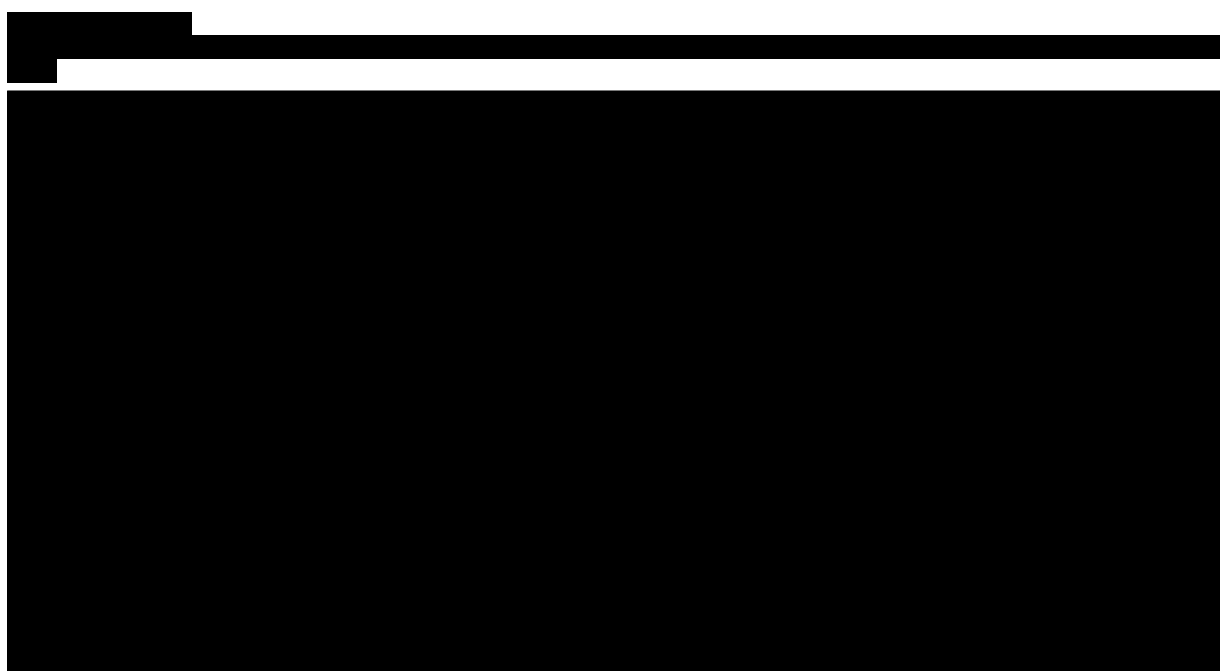
[REDACTED]

3.4.4. Probabilistyczna analiza wrażliwości

Probabilistyczna analiza wrażliwości stanowi oszacowanie wyników modelu przy wartościach parametrów zmieniających się w granicach ich zakresów zmienności. Wyniki liczbowe analizy PSA zaprezentowano w postaci przedziałów ufności w rozdziale 3.4.1 i 3.4.2, poniżej natomiast zamieszczono wykresy stanowiące rezultat symulacji wraz z krzywymi opłacalności.

3.4.4.1. Horyzont czasowy 36 miesięcy

Perspektywa płatnika publicznego





[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

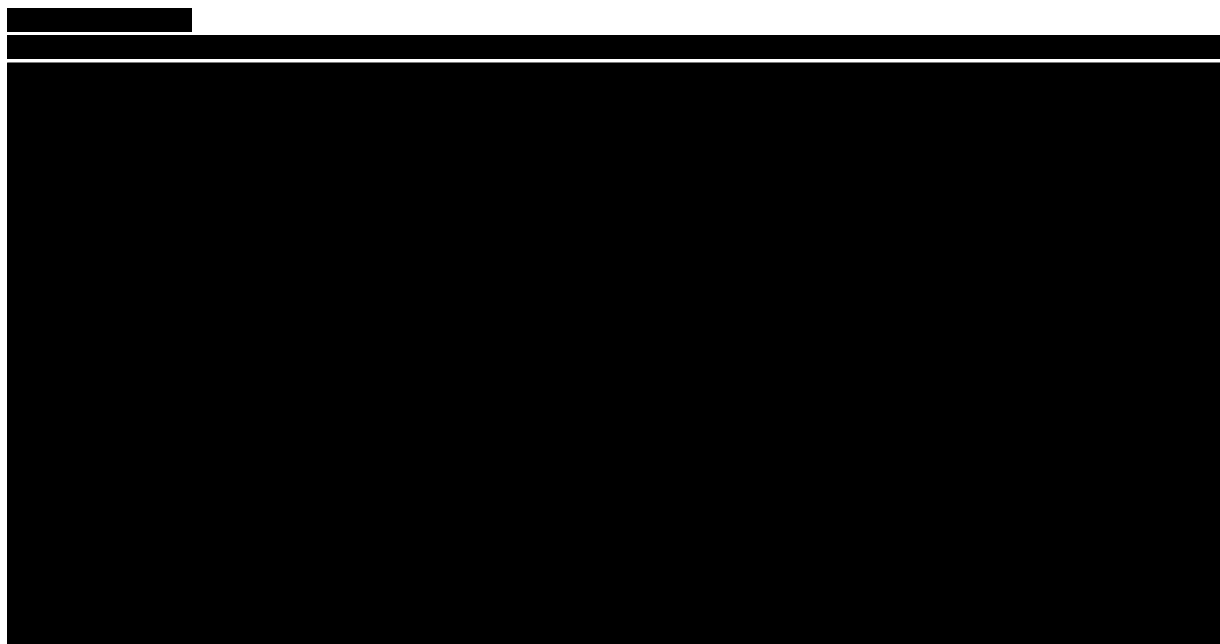
[Redacted text block]





3.4.4.2. Dożywotni horyzont czasowy

Perspektywa płatnika publicznego





[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]





4. PODSUMOWANIE

Porównanie nilotynibu z imatynibem

W ramach analizy podstawowej, w celu uproszczenia modelu, nie przeprowadzono precyzyjnej oceny różnicy w efektywności klinicznej pomiędzy terapią nilotynibem i imatynibem, pomimo iż odnaleziono doniesienia naukowe pozwalają wnioskować o wyższej efektywności klinicznej nilotynibu nad imatynibem w uwzględnionym w analizie horyzoncie czasowym. Wyniki analizy kosztów-użyteczności zaprezentowano jedynie poglądowo korzystając w tym celu z modelu dostarczonego przez Podmiot Odpowiedzialny.

W 2-letnim horyzoncie czasowym średni koszt leczenia jednego pacjenta z PBSz ponoszony przez płatnika (perspektywa płatnika oraz poszerzona perspektywa płatnika) w przypadku stosowania nilotynibu w I linii leczenia [REDACTED]. W przypadku stosowania w I linii imatynibu koszt ten szacowany jest na [REDACTED]. W 2-letnim horyzoncie czasowym koszty leczenia ponoszone na terapię nilotynibem są niższe od kosztu terapii imatynibem o [REDACTED]

Maksymalna cena zbytu netto opakowania nilotynibu (150 mg x 112 tabl.) dla której koszt 2-letniego stosowania nilotynibu jest równy kosztowi stosowania imatynibu, wynosi [REDACTED]

W 3-letnim horyzoncie czasowym średni koszt leczenia jednego pacjenta z PBSz ponoszony przez płatnika (perspektywa płatnika oraz poszerzona perspektywa płatnika) w przypadku stosowania nilotynibu w I linii leczenia [REDACTED]. W przypadku stosowania w I linii imatynibu koszt ten szacowany jest na [REDACTED]. W 3-letnim horyzoncie czasowym koszty leczenia ponoszone na terapię nilotynibem są niższe od kosztu terapii imatynibem o [REDACTED]

Maksymalna cena zbytu netto opakowania nilotynibu (150 mg x 112 tabl.) dla której koszt 3-letniego stosowania nilotynibu jest równy kosztowi stosowania imatynibu, wynosi [REDACTED]

Nilotynib w porównaniu z imatynibem jest terapią bardziej efektywną klinicznie oraz [REDAKTOWANO]
[REDAKTOWANO]
[REDAKTOWANO] terapią tańszą w populacji docelowej. W konsekwencji terapia nilotynibem jest terapią dominującą nad terapią imatynibem. Dominację terapii nilotynibem nad terapią imatynibem stwierdzono zarówno w 2-, jak i 3-letnim horyzoncie czasowym.

Analiza kosztów-użyteczności

Wyniki analizy kosztów-użyteczności (prezentowane poglądowo) potwierdzają wnioski płynące z analizy minimalizacji kosztów. Uzyskane wyniki analizy wskazują na dominację terapii nilotynibem nad terapią imatynibem w pierwszej linii leczenia w 3-letnim horyzoncie czasowym [REDAKTOWANO]
[REDAKTOWANO] W horyzoncie dożywotnim terapia nilotynibem pozostaje terapią opłacalną w odniesieniu do terapii imatynibem w I linii leczenia – koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość pozostaje poniżej przyjętego progu opłacalności i wynosi [REDAKTOWANO] z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów oraz [REDAKTOWANO] z perspektywy płatnika publicznego.

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości wskazują na spójność uzyskanych wyników analizy dla każdego z rozpatrywanych wariantów. Najbardziej znaczący wpływ na uzyskane wyniki ma uwzględnienie dawkowania z badania klinicznego ENESTnd wyznaczonego po 12 miesiącach terapii. Relacja różnicy kosztów wynosi [REDAKTOWANO] odpowiednio dla 2- i 3-letniego horyzontu czasowego (dawkowanie na podstawie badania ENESTnd wyznaczone po 12 miesiącach terapii / dawkowanie na podstawie ChPL). [REDAKTOWANO]
[REDAKTOWANO]

Porównanie nilotynibu z dazatynibem

Ze względu na udowodniony brak różnic w efektywności klinicznej nilotynibu w porównaniu z dazatynibem, do porównania opłacalności tych interwencji przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów.

W 2-letnim horyzoncie czasowym średni koszt leczenia jednego pacjenta z PBSz ponoszony przez płatnika (perspektywa płatnika oraz poszerzona perspektywa płatnika) w przypadku stosowania nilotynibu w I linii leczenia [REDAKTOWANO] W przypadku stosowania w I linii dazatynibu koszt ten szacowany jest na [REDAKTOWANO]. W 2-letnim horyzoncie czasowym koszty leczenia ponoszone na terapię nilotynibem są niższe od kosztu terapii dazatynibem o [REDAKTOWANO]
[REDAKTOWANO]
[REDAKTOWANO]

Maksymalna cena zbytu netto opakowania nilotynibu (150 mg x 112 tabl.) dla której koszt 2-letniego stosowania nilotynibu jest równy kosztowi stosowania dazatynibu, wynosi [REDACTED]

W 3-letnim horyzoncie czasowym średni koszt leczenia jednego pacjenta z PBSz ponoszony przez płatnika (perspektywa płatnika oraz poszerzona perspektywa płatnika) w przypadku stosowania nilotynibu w I linii leczenia [REDACTED]. W przypadku stosowania w I linii dazatynibu koszt ten szacowany jest na [REDACTED]. W 3-letnim horyzoncie czasowym koszty leczenia ponoszone na terapię nilotynibem są niższe od kosztu terapii dazatynibem o [REDACTED]

Maksymalna cena zbytu netto opakowania nilotynibu (150 mg x 112 tabl.) dla której koszt 3-letniego stosowania nilotynibu jest równy kosztowi stosowania dazatynibu, wynosi [REDACTED]

Nilotynib w porównaniu z dazatynibem jest terapią o porównywalnej efektywności klinicznej oraz [REDACTED] terapią tańszą w populacji docelowej. Terapią nilotynibem jest terapią tańszą niż terapia dazatynibem zarówno w 2-, jak i 3-letnim horyzoncie czasowym.

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości wskazują na spójność uzyskanych wyników analizy dla każdego z rozpatrywanych wariantów. Najbardziej znaczący wpływ na uzyskane wyniki ma uwzględnienie dawkowania z badań klinicznych ENESTnd i DASISION wyznaczonego po 12 miesiącach terapii. Uzyskiwane wyniki różnią się jednak nieznacznie, relacja różnicy kosztów wynosi [REDACTED] [REDACTED] odpowiednio dla 2- i 3-letniego horyzontu czasowego (dawkowanie z badań klinicznych ENESTnd i DASISION wyznaczonego po 12 miesiącach terapii / dawkowanie oparte na ChPL).

5. WNIOSKI

Finansowanie nilotinibu ze środków publicznych w I linii leczenia zwiększy możliwości leczenia pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową. Terapia nilotinibem jest terapią o udowodnionej wyższej skuteczności od terapii imatynibem oraz charakteryzuje się porównywalną efektywnością kliniczną do terapii dazatynibem. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

6. DYSKUSJA

W analizie przedstawiono wyniki porównania opłacalności nilotyńbu z imatynibem i dazatynibem stosowanych w I linii leczenia przewlekłej białaczki szpikowej u pacjentów z udokumentowaną obecnością genu BCR-ABL lub chromosomu Philadelphia (Ph+), będących w fazie przewlekłej choroby. Analiza ekonomiczna została poprzedzona przeglądem systematycznym badań klinicznych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo porównywanych interwencji. Wyniki porównania nilotyńbu i imatynibu wskazują na przewagę nilotyńbu w zakresie skuteczności oraz porównywalny profil bezpieczeństwa. Wyniki porównania nilotyńbu i dazatynibu świadczą o braku różnic w ich skuteczności oraz bezpieczeństwie.

[Redacted text block]

W kalkulacji kosztów terapii nie uwzględniono efektów zdrowotnych, a w szczególności czasu trwania terapii poszczególnymi lekami. Brak uwzględnienia tego parametru wynika z braku wiarygodnych danych o dłuższym okresie obserwacji niż 24 miesiące dla terapii nilotyńbem i dazatynibem. Odpowiednie dane zostały odnalezione dla terapii imatynibem i stały się podstawą przeprowadzenia jednego z wariantów jednokierunkowej analizy wrażliwości. Uzyskane wyniki przy założeniu identycznego poziomu porzucania terapii dla analizowanych substancji (udowodnionego w 12- i 24-miesięcznym okresie obserwacji), nie różniły się istotnie od wyników uzyskiwanych dla scenariusza głównego analizy.

Finalnie w analizie wykazano, że terapia nilotyńbem dominuje nad terapią imatynibem oraz jest tańsza w uwzględnionej populacji docelowej i równie efektywna jak terapia dazatynibem.

8. BIBLIOGRAFIA

1. [REDACTED]
2. Narodowy Fundusz Zdrowia - BIP - Zarządzenia Prezesa - Nr 10/2012/DGL.
<http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=4795> (28.2.2012).
3. Hellman A. Zespoły mieloproliferacyjne Andrzej Szczeklik (red). *Choroby wewnętrzne*. Tom 2. Kraków 2006.
4. Narodowy Fundusz Zdrowia. Terapeutyczny Program Zdrowotny 2010, NFZ - Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej. http://www.nfz-wroclaw.pl/download.ashx?id=/28842/3_Leczenie%20przewlek%B3ej%20bia%B3aczki%20szpikowej.pdf.
5. Hellman A. Rozpoznawanie i możliwości leczenia zespołów mieloproliferacyjnych. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej*. 2008; 118(12):756–760.
6. Hellmann A, Bieniaszewska M, Prejzner W. Zespoły mieloproliferacyjne Wiesław, Wiktor Jędrzejczak (red). *Nowotwory układu krwiotwórczego i limfoidalnego*.
7. EMA. Charakterystyka produktu leczniczego - Tasigna (nilotinib).
http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000798/WC500034394.pdf.
8. European Commission approves Novartis drug Tasigna® for treatment of patients with newly diagnosed Ph+ chronic myeloid leukemia. <http://www.novartis.com/newsroom/media-releases/en/2010/1475451.shtml> (27.12.2010).
9. Novartis International AG. Novartis drug Tasigna approved in Switzerland after fast-track review for treatment of patients with newly diagnosed Ph+ CML.
10. FDA. Prescribing information - nilotinib.
http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/022068s004s005lbl.pdf.
11. [REDACTED]
12. Zarządzenie Nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej. <http://www.aotm.gov.pl/index.php?id=13> (4.1.2010).
13. Kantarjian HM, Shah NP, Cortes JE, et al. Dasatinib or imatinib in newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia: 2-year follow-up from a randomized phase 3 trial (DASISION). *Blood*. 2011;
14. Hellmann A, Prejzner W. Aktualne zasady leczenia przewlekłej białaczki szpikowej. *Acta Haematologica Polonica*. 2009; 40(2):225–232.
15. [REDACTED]
16. Hughes TP, Hochhaus A, Branford S, et al. Long-term prognostic significance of early molecular response to imatinib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia: an analysis from the international randomized study of interferon versus STI571 (IRIS). *Blood*. 2010;
17. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
<http://www.mz.gov.pl/wwwmz/slajd?mr=q491&ms=383&ml=pl&mi=383&mx=0&mt=&my=767&ma=019625> (8.5.2012).
18. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków pożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. [http://orka.sejm.gov.pl/opinie6.nsf/nazwa/3491_u/\\$file/3491_u.pdf](http://orka.sejm.gov.pl/opinie6.nsf/nazwa/3491_u/$file/3491_u.pdf).
19. Kantarjian HM, Hochhaus A, Saglio G, et al. Nilotinib versus imatinib for the treatment of patients with newly diagnosed chronic phase, Philadelphia chromosome-positive, chronic myeloid leukaemia: 24-month minimum follow-up of the phase 3 randomised ENESTnd trial. *The Lancet Oncology*. 2011; 12(9):841–851.
20. Saglio G, Kim D-W, Issaragrisil S, et al. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *The New England Journal of Medicine*. 2010; 362(24):2251–2259.

21. Kantarjian H, Shah NP, Hochhaus A, et al. Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *The New England Journal of Medicine*. 2010; 362(24):2260–2270.
22. [REDACTED]
23. Kantarjian H, Pasquini R, Lévy V, et al. Dasatinib or high-dose imatinib for chronic-phase chronic myeloid leukemia resistant to imatinib at a dose of 400 to 600 milligrams daily: two-year follow-up of a randomized phase 2 study (START-R). *Cancer*. 2009; 115(18):4136–4147.
24. European Medicines Agency - Human medicines - Tassigna. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000798/human_med_001079.jsp&mid=WC0b01ac058001d124&murl=menus/medicines/medicines.jsp&jsenabled=true (28.10.2010).
25. European Medicines Agency - Human medicines - Glivec. EMA http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000406/WC500022207.pdf.
26. European Medicines Agency - Human medicines - Sprycel. EMA http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000709/WC500056998.pdf.
27. [REDACTED]
28. O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *The New England Journal of Medicine*. 2003; 348(11):994–1004.
29. Prejzner W, Sacha T, Salamanczuk Z, et al. Standard postępowania diagnostycznego i terapeutycznego u chorych z przewlekłą białczą szpikową w Polsce w roku 2007. *Acta Haematologica Polonica*. 2007; 38(1):
30. Centers of Disease Control and Prevention. http://www.cdc.gov/nchs/products/life_tables.htm (24.2.2012).
31. Szabo SM, Levy AR, Davis C, et al. A multinational study of health state preference values associated with chronic myelogenous leukemia. *Value in Health: The Journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2010; 13(1):103–111.
32. Reed SD, Anstrom KJ, Ludmer JA, et al. Cost-effectiveness of imatinib versus interferon-alpha plus low-dose cytarabine for patients with newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *Cancer*. 2004; 101(11):2574–2583.
33. Gordois A, Scuffham P, Warren E, et al. Cost-utility analysis of imatinib mesilate for the treatment of advanced stage chronic myeloid leukaemia. *British Journal of Cancer*. 2003; 89(4):634–640.
34. Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2011 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2007—2009. <http://monitorpolski.gov.pl/MP/2011/s/99/1003/1> (16.1.2012).
35. GUS - Główny Urząd Statystyczny - Mały Rocznik Statystyczny Polski 2010. http://www.stat.gov.pl/gus/5840_737_PLK_HTML.htm (6.9.2010).
36. Talpaz M, Silver RT, Druker BJ, et al. Imatinib induces durable hematologic and cytogenetic responses in patients with accelerated phase chronic myeloid leukemia: results of a phase 2 study. *Blood*. 2002; 99(6):1928–1937.
37. Hochhaus A, Baccarani M, Deininger M, et al. Dasatinib induces durable cytogenetic responses in patients with chronic myelogenous leukemia in chronic phase with resistance or intolerance to imatinib. *Leukemia: Official Journal of the Leukemia Society of America, Leukemia Research Fund, U.K.* 2008; 22(6):1200–1206.
38. le Coutre P, Ottmann OG, Giles F, et al. Nilotinib (formerly AMN107), a highly selective BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor, is active in patients with imatinib-resistant or -intolerant accelerated-phase chronic myelogenous leukemia. *Blood*. 2008; 111(4):1834–1839.
39. Apperley JF, Cortes JE, Kim D-W, et al. Dasatinib in the treatment of chronic myeloid leukemia in accelerated phase after imatinib failure: the START a trial. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009; 27(21):3472–3479.
40. Sawyers CL, Hochhaus A, Feldman E, et al. Imatinib induces hematologic and cytogenetic responses in patients with chronic myelogenous leukemia in myeloid blast crisis: results of a phase II study. *Blood*. 2002; 99(10):3530–3539.
41. Garg RJ, Kantarjian H, O'Brien S, et al. The use of nilotinib or dasatinib after failure to 2 prior tyrosine kinase inhibitors: long-term follow-up. *Blood*. 2009; 114(20):4361–4368.
42. Deininger M, Schleuning M, Greinix H, et al. The effect of prior exposure to imatinib on transplant-related mortality. *Haematologica*. 2006; 91(4):452–459.

43. Shah NP, Kantarjian HM, Kim D-W, et al. Intermittent Target Inhibition With Dasatinib 100 mg Once Daily Preserves Efficacy and Improves Tolerability in Imatinib-Resistant and -Intolerant Chronic-Phase Chronic Myeloid Leukemia. *Journal of Clinical Oncology*. 2008; 26(19):3204–3212.
44. Silver RT, Cortes J, Waltzman R, et al. Sustained durability of responses and improved progression-free and overall survival with imatinib treatment for accelerated phase and blast crisis chronic myeloid leukemia: long-term follow-up of the STI571 0102 and 0109 trials. *Haematologica*. 2009; 94(5):743–744.
45. Kantarjian HM, Giles F, Gattermann N, et al. Nilotinib (formerly AMN107), a highly selective BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor, is effective in patients with Philadelphia chromosome positive chronic myelogenous leukemia in chronic phase following imatinib resistance and intolerance. *Blood*. 2007; 110(10):3540–3546.
46. Common Terminology Criteria For Adverse Events v 3.0.
http://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf.
47. Kantarjian HM, Larson RA, Guilhot F, et al. Efficacy of imatinib dose escalation in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase. *Cancer*. 2009; 115(3):551–560.
48. GUS - Główny Urząd Statystyczny - Trwanie życia w 2009 r.
http://www.stat.gov.pl/gus/5840_4721_PLK_HTML.htm (29.10.2010).
49. Clinical Care Options Oncology - ENESTnd: Superior Molecular and Cytogenetic Response Rates With Nilotinib vs Imatinib for Newly Diagnosed Chronic-Phase CML Persist With Longer Follow-up.
<http://www.clinicaloptions.com/Oncology/Conference%20Coverage/Clin%20Onc%20June%202010/Tracks/Hematologic%20Malignancies/Capsules/6501.aspx> (26.1.2011).
50. PubMed home. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/> (29.6.2010).
51. CEA Registry. <https://research.tufts-nemc.org/cear4/default.aspx> (30.9.2010).
52. THE ISPOR RESEARCH DIGEST. http://www.ispor.org/research_study_digest/research_index.asp (30.9.2010).
53. Groot. Cost-effectiveness of imatinib versus interferon (INF- α) plus low-dose cytarabine (ARA-c) for newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia (FML) in the Netherlands.
http://www.ispor.org/research_study_digest/details.asp (24.8.2010).
54. Hahn EA, Glendenning GA. Quality of life on imatinib. *Seminars in Hematology*. 2003; 40(2 Suppl 2):31–36.
55. Hahn EA, Glendenning GA, Sorensen MV, et al. Quality of life in patients with newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia on imatinib versus interferon alfa plus low-dose cytarabine: results from the IRIS Study. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2003; 21(11):2138–2146.
56. Ouagari. Cost-effectiveness of imatinib (GLEEVEC) as first-line treatment in chronic myeloid leukemia (CML).
http://www.ispor.org/research_study_digest/details.asp (28.9.2010).
57. Brosa. Cost-effectiveness of dasatinib (Sprycel®) vs. imatinib 800 mg/day in patients with imatinib-resistant chronic myeloid leukemia in Spain. http://www.ispor.org/research_study_digest/details.asp (24.8.2010).
58. Juarez-Garcia. The cost and cost effectiveness of dasatinib (Sprycel®) 100mg therapy for the management of imatinib resistant and intolerant patients in chronic phase with chronic myeloid leukemia (CML) in México.
http://www.ispor.org/research_study_digest/details.asp (24.8.2010).
59. Levy AR, Szabo SM. Utility values for health states for chronic myelogenous leukaemia (CML): estimates from laypersons in Australia, the United Kingdom (UK) and Canada.
http://www.ispor.org/research_study_digest/details.asp (27.9.2010).
60. Orozco. Economic evaluation of dasatinib for the treatment of chronic myelogenous leukaemia in patients resistant to imatinib in Colombia and Venezuela. http://www.ispor.org/research_study_digest/details.asp (24.8.2010).
61. Taylor MJ, Scuffham PA. Pharmacoeconomic benefits of dasatinib in the treatment of imatinib-resistant patients with chronic myelogenous leukemia. *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research*. 2009; 9(2):117–121.
62. Taylor. The relationship between short-term response and long-term outcomes in patients with chronic phase chronic myelogenous leukaemia. http://www.ispor.org/research_study_digest/details.asp (24.8.2010).
63. Dalziel K, Round A, Garside R, et al. Cost effectiveness of imatinib compared with interferon-alpha or hydroxycarbamide for first-line treatment of chronic myeloid leukaemia. *Pharmacoeconomics*. 2005; 23(5):515–526.
64. Warren E, Ward S, Gordois A, et al. Cost-utility analysis of imatinib mesylate for the treatment of chronic myelogenous leukemia in the chronic phase. *Clinical Therapeutics*. 2004; 26(11):1924–1933.
65. Stone RM. Optimizing treatment of chronic myeloid leukemia: a rational approach. *The Oncologist*. 2004; 9(3):259–270.

66. Panigrahi I, Naithani R. Imatinib mesylate: A designer drug. *The Journal of the Association of Physicians of India*. 2006; 54:203–206.
67. Nagai T, Takeuchi J, Dobashi N, et al. Imatinib for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: results of a prospective study in Japan. *International Journal of Hematology*. 2010; 92(1):111–117.
68. Liang X, Hajivandi M, Veach D, et al. Quantification of change in phosphorylation of BCR-ABL kinase and its substrates in response to Imatinib treatment in human chronic myelogenous leukemia cells. *Proteomics*. 2006; 6(16):4554–4564.
69. Kasteng F, Sobocki P, Svedman C, et al. Economic evaluations of leukemia: a review of the literature. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*. 2007; 23(1):43–53.
70. Gillick MR. Molecular medicine, the Medicare drug benefit, and the need for cost control. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2006; 54(9):1442–1446.
71. Efficace F, Kemmler G, Vignetti M, et al. Health-related quality of life assessment and reported outcomes in leukaemia randomised controlled trials – A systematic review to evaluate the added value in supporting clinical decision making☆. *European Journal of Cancer*. 2008; 44(11):1497–1506.
72. Curran MP, Croom KF, Goa KL. Spotlight on imatinib mesylate in chronic myeloid leukemia. *BioDrugs: Clinical Immunotherapeutics, Biopharmaceuticals and Gene Therapy*. 2004; 18(3):207–210.
73. Copland M, Fraser AR, Harrison SJ, et al. Targeting the silent minority: emerging immunotherapeutic strategies for eradication of malignant stem cells in chronic myeloid leukaemia. *Cancer Immunology, Immunotherapy: CII*. 2005; 54(4):297–306.
74. Carter BZ, Mak DH, Schober WD, et al. Regulation of survivin expression through Bcr-Abl/MAPK cascade: targeting survivin overcomes imatinib resistance and increases imatinib sensitivity in imatinib-responsive CML cells. *Blood*. 2006; 107(4):1555–1563.
75. Branford. Efficacy and safety of imatinib in patients with chronic myeloid leukemia and complete or near-complete cytogenetic response to interferon- α - Branford - 2007 - Cancer - Wiley Online Library. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cncr.22842/pdf> (24.8.2010).
76. Aziz Z, Iqbal J, Akram M, et al. Treatment of chronic myeloid leukemia in the imatinib era: perspective from a developing country. *Cancer*. 2007; 109(6):1138–1145.
77. Multani PS, Tobinai K, Kakizoe T, et al. Report of the fifteenth international symposium of the foundation for promotion of cancer research: new horizons in the diagnosis and treatment of hematological malignancies based on molecular genetic features. *Japanese Journal of Clinical Oncology*. 2002; 32(9):371–385.
78. Husereau D. Imatinib mesylate for chronic myeloid leukemia: what do we really know? *Issues in Emerging Health Technologies*. 2002; (42):1–4.
79. Wolff NC, Ilaria RL. Establishment of a murine model for therapy-treated chronic myelogenous leukemia using the tyrosine kinase inhibitor STI571. *Blood*. 2001; 98(9):2808–2816.
80. Glivec - Charakterystyka Produktu Leczniczego. www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/.../WC500022207.pdf.
81. Tasigna - Charakterystyka Produktu Leczniczego. www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/.../WC500034394.pdf.
82. Sprycel - Charakterystyka Produktu Leczniczego. www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/.../WC500056998.pdf.
83. [REDACTED]
84. Narodowy Fundusz Zdrowia - BIP - Zarządzenia Prezesa - Nr 16/2010/DGL. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=4041> (28.10.2010).
85. Chen Z, Wang C, Xu X, et al. Cost-effectiveness study comparing imatinib with interferon-alpha for patients with newly diagnosed chronic-phase (CP) chronic myeloid leukemia (CML) from the Chinese public health-care system perspective (CPHSP). *Value in Health: The Journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2009; 12 Suppl 3:S85–88.
86. Reed SD, Anstrom KJ, Li Y, et al. Updated estimates of survival and cost effectiveness for imatinib versus interferon-alpha plus low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukaemia. *Pharmacoeconomics*. 2008; 26(5):435–446.
87. CEA Registry Home. <https://research.tufts-nemc.org/cear/default.aspx> (29.6.2010).
88. Skrepnek GH, Ballard EE. Cost-efficacy of imatinib versus allogeneic bone marrow transplantation with a matched unrelated donor in the treatment of chronic myelogenous leukemia: a decision-analytic approach. *Pharmacotherapy*. 2005; 25(3):325–334.
89. Warren E, Ward S, Gordois A, et al. Cost-utility analysis of imatinib mesylate for the treatment of chronic myelogenous leukemia in the chronic phase. *Clinical Therapeutics*. 2004; 26(11):1924–1933.

9. SPIS TABEL

[Redacted Table of Contents]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



10. ANEKS

10.1. Zestawienie parametrów analizy minimalizacji kosztów

Szczegółowe zestawienie parametrów dotyczących czasu trwania terapii: rozkładu populacji w okresie między 1 a 12 miesiącem terapii, pomiędzy 13 a 24 miesiącem i po 24 miesiącu terapii zostały przedstawione w rozdziałach, 10.3.2 oraz 10.3.3. Poniżej przedstawiono zestaw wartości parametrów dla analizy podstawowej.

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

The image displays four tables, each with a redacted header and multiple rows of redacted data. The tables are separated by horizontal lines. The first table has a blue header row. The second table has a blue header row. The third table has a blue header row and a grey header row. The fourth table has a blue header row.

10.2. Oszacowanie czasu trwania terapii

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono kalkulacje kosztów opcjonalnych terapii przy założeniu tempa ich porzucania wynikającego z dostępnych publikacji odnalezionych w ramach analizy klinicznej [redacted] (warianty C1-C2 analizy wrażliwości). [1]

Niezbędne do zrealizowania tego celu dane charakteryzują się ograniczonym, bo 24-miesięcznym horyzontem czasowym. W konsekwencji w celu wyznaczenia przebiegu kontynuacji terapii w analizowanym 2- i 3-letnim horyzoncie czasowym skorzystano z metod modelowania matematycznego.

Horyzont czasowy odnalezionych danych był powodem podziału okresu modelowania na trzy części:

- Dwie pierwsze obejmujące okres odpowiednio początkowych 12 i kolejnych 12 miesięcy (łącznie 24 miesiące) przeprowadzone w oparciu o doniesienia naukowe odnalezione w ramach przeglądu systematycznego ██████████ (szczegóły przedstawione w rozdziale 10.2.1),
- Trzecią, obejmującą okres od 24. do 36. miesiąca, dla której kontynuacja terapii została wyznaczona na podstawie krzywych przeżywalności wolnej od zdarzeń (EFS), wyestymowanych na podstawie odnalezionych w publikacjach danych dotyczących terapii imatynibem z badania IRIS (szczegóły przedstawione w rozdziale 10.2.2).

Ze względu na założenia wariantów analizy wrażliwości, przyjęte dla porównania nilotynibu z imatynibem (pominięcie różnic wynikających z wyższej efektywności klinicznej nilotynibu) oraz nilotynibu z dazatynibem (analiza minimalizacji kosztów), krzywe kontynuacji terapii dla wszystkich terapii przyjęto na identycznym poziomie odpowiadającym terapii imatynibem.

10.2.1. Przebieg terapii w pierwszych 12 miesiącach

Pierwsza część została opracowana w celu oceny krzywej kontynuacji terapii w okresie obejmującym pierwsze 12 miesięcy od momentu jej rozpoczęcia (dla każdej z opcjonalnych substancji). Kalkulacja została oparta na odnalezionym badaniu RCT, porównującym nilotynib i imatynib stosowane w I linii leczenia u pacjentów w fazie przewlekłej PBSz– badania ENESTnd (Saglio 2010) [20].

Niezależnie rozważono dwie subpopulacje pacjentów przedstawionych w publikacji badania ENESTnd (Saglio 2010) [20]:

- tych, którzy na koniec 12. miesiąca nadal przyjmowali analizowany lek,
- tych, którzy przed końcem 12. miesiąca przerwali terapię analizowanym lekiem.

Subpopulacja pacjentów poddawanych terapii na koniec 12. miesiąca od jej rozpoczęcia

W subpopulacji pacjentów, którzy na koniec 12 miesiąca nadal poddawani byli terapii, rozważono poziom uzyskanej przez nich odpowiedzi molekularnej. Wyznaczone kategorie przyjęły następującą postać (w oparciu o International Scale (IS) [14]):

- stan większej odpowiedzi molekularnej (MMR),
- stan całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej (CCyR), ale brak uzyskania większej odpowiedzi molekularnej (MMR),

- stan większej odpowiedzi cytogenetycznej (MCyR), ale brak uzyskania całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej (CCyR),
- stan braku uzyskania większej odpowiedzi cytogenetycznej (MCyR).

Odsetki osób uzyskujących poszczególne typy odpowiedzi otrzymano z uwzględnieniem jedynie tych pacjentów, u których odpowiednia ocena odpowiedzi została przeprowadzona.

Subpopulacja pacjentów, u których przerwano terapię przed upływem 12. miesiący od rozpoczęcia terapii

W badaniu przedstawionym w publikacji Saglio 2010 [20] dla subpopulacji pacjentów, u których przerwano terapię przed upływem 12. miesiący od rozpoczęcia terapii, rozważano szereg powodów jej przerwania.

W oparciu o nie, zdefiniowano grupy:

- działania niepożądane, nieprawidłowe wyniki badań,
- odpowiedź suboptymalna lub brak powodzenia terapii,
- progresja choroby (zdefiniowana jako progresja do fazy AP/BC w opinii badacza),
- zgon,
- inne (pacjent nie wymaga dalszej terapii (pacjent poddany został przeszczepowi szpiku), utrata z badania, naruszenie protokołu badania, wycofanie zgody pacjenta na udział w badaniu).

W codziennej praktyce pacjenci zakwalifikowani w badaniu do grupy inne nie przerwaliby terapii lekiem TKI (poza kategorią pacjent nie wymaga dalszej terapii obejmującą pacjentów poddanych przeszczepowi szpiku). Na potrzeby kalkulacji grupa ta została pominięta w obliczeniach.

Analogicznie w kalkulacji nie uwzględniono grupy pacjentów (pacjent nie wymaga dalszej terapii) obejmującej w badaniu jednego pacjenta, który został poddany transplantacji. Postępowanie takie podyktowane jest przyjętym na potrzeby analizy założeniem o braku możliwości przerwania prowadzonej terapii TKI u pacjentów z powodu transplantacji (jedynie pacjenci z niepowodzeniem terapii TKI mogą przejść zabieg transplantacji). Założenie jest konsekwencją wyników uzyskanych z badań oceniających nilotynib i dazatynib, w których zaobserwowano tylko jeden przypadek przerwania terapii z powodu transplantacji na ok. 1400 pacjentów objętych badaniami. Jednocześnie u pacjentów w fazie przewlekłej transplantacja przeprowadzana jest nie z powodów związanych z jej efektywnością (jako terapią opcjonalną), a raczej w związku z ew. dostępnością dawcy. [14, 15, 20, 28] W opinii eksperta zgodnie z odnalezionymi wytycznymi leczenia PBSz transplantacja zalecana jest jako opcja terapeutyczna w fazie przewlekłej choroby jedynie wśród pacjentów młodych, natomiast polskie dane epidemiologiczne wskazują, że średni wiek nowo zdiagnozowanych pacjentów z PBSz w Polsce wynosi około 50 lat. [14, 15, 29]

Zestawienie wyników dla części pierwszej kalkulacji

W konsekwencji, po okresie 12 miesięcy uzyskano podział pacjentów na kategorie:

- kontynuacja terapii:
 - MMR,
 - CCyR, ale nie MMR,
 - MCyR, ale nie CCyR,
 - poniżej MCyR,
- przerwanie terapii:
 - działania niepożądane / nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych,
 - odpowiedź suboptymalna lub brak powodzenia terapii,
 - progresja choroby (zdefiniowana, jako progresja do fazy AP/BC w opinii badacza),
 - zgon.

Na potrzeby oszacowania krzywej trwania terapii przyjęto założenie stałego tempa porzucania terapii, wyznaczonego w taki sposób, by na koniec 12 miesiąca uzyskać wartości odpowiadające odpowiednim odsetkom uzyskanym z badania Saglio 2010 [20]. Szczegółowe wyniki przeprowadzonego oszacowania można odnaleźć w rozdziale 10.3.

10.2.2. Przebieg terapii po 12. miesiącu

Druga część obliczeń została opracowana w celu oceny krzywej kontynuacji terapii w okresie obejmującym okres pomiędzy 12 a 24 miesiącem terapii (dla każdej z opcjonalnych substancji). Kalkulacja przeprowadzono na podstawie publikacji, w której przedstawiono uaktualnione wyniki po minimum 24-miesięcznej obserwacji z badania ENESTnd (Kantarjian 2011) [19].

Kalkulacja została przeprowadzona analogicznie jak w ramach kalkulacji dla pierwszego okresu (pierwszych 12 miesięcy terapii).

W konsekwencji, po okresie 24 miesięcy terapii uzyskano odpowiedni rozkład populacji chorych na kategorie:

- kontynuacja terapii:
 - MMR,
 - CCyR, ale nie MMR,
 - MCyR, ale nie CCyR,
- przerwanie terapii:
 - działania niepożądane / nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych,
 - odpowiedź suboptymalna lub brak powodzenia terapii,

- o progresja choroby (zdefiniowana jako progresja do fazy AP/BC w opinii badacza),
- o zgon.

Odpowiednie tempo porzucania terapii w drugim roku jej trwania przyjęto na stałym poziomie, tak by na koniec 24 miesiąca uzyskać rozkład populacji w ramach rozważanych kategorii odpowiadający odsetkom uzyskanym z badania Kantarjian 2011 [19]. Szczegóły obliczeń można odnaleźć w rozdziale 10.3.

10.2.3. Przebieg terapii po 24. miesiącu

Oszacowanie efektywności terapii (w zakresie jej kontynuacji) dla okresu po 24. miesiącu leczenia zostało przeprowadzone na podstawie badania IRIS – Hughes 2010 [16].

Wymieniona publikacja dotycząca badania IRIS prezentuje wyniki uzyskiwane podczas 7 lat jego trwania, z podziałem ze względu na poziom uzyskanej odpowiedzi na terapię po 12 miesiącach przez poszczególne subpopulacje pacjentów (kategorie wyznaczone poprzez poziom uzyskanego transkryptu BCR-ABL). Wyniki badania Hughes 2010 wskazują na silną korelację pomiędzy poziomem osiągniętej odpowiedzi molekularnej a czasem do wystąpienia zdarzenia, zdefiniowanego jako utrata wcześniej uzyskanej całkowitej odpowiedzi hematologicznej, utrata wcześniej uzyskanej odpowiedzi cytogenetycznej większej, progresja, zgon z dowolnego powodu oraz wzrost liczby białych krwinek pomimo kontynuowania terapii. W celu określenia przebiegu krzywych kontynuacji poszczególnych terapii w okresie pomiędzy 24. a 36. miesiącem symulowanego okresu wykorzystano krzywe EFS (*Event Free Survival*) obejmujących okres 7 lat terapii, a wygenerowanych dla poszczególnych poziomów odpowiedzi molekularnej zdefiniowanych w skali IS, uzyskanych na koniec 12. miesiąca terapii TKI. Tak oszacowane krzywe zostały odpowiednio przeskalowane względem poziomu odpowiedzi w populacji pacjentów po 24 miesiącach terapii (szczegóły w rozdziale 10.3) uzyskanym na podstawie badania Kantarjian 2011 [19].

Jednocześnie na potrzeby niniejszej analizy założono, że w okresie po 24. miesiącu (12. miesiącu w przypadku odpowiedniego wariantu C1 analizy wrażliwości) pacjenci poddawani terapii przerywają ją jedynie z powodu nawrotu choroby, w przeciwieństwie do okresu od początku terapii do 24. miesiąca (12. miesiąca w przypadku wariantu C1 analizy wrażliwości), w którym możliwe jest przerwanie terapii również z powodu wystąpienia działań niepożądanych. Powyższe założenie jest konsekwencją wyników badań dotyczących nilotynibu i imatynibu, wskazujących, iż hematologiczne działania niepożądane występują głównie w początkowym okresie podawania leku. [20, 28] W przypadku, gdy się nie ujawnią, zazwyczaj oznacza to dobrą tolerancję terapii również w późniejszym okresie (w zakresie parametrów hematologicznych).

Szczegóły wyznaczonych parametrów krzywych można odnaleźć w rozdziale 10.3.3.

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

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

Analiza wyników uzyskanych z badania ENESTnd, przedstawionych w ramach publikacji Kantarjian 2011, oparta została założeniach analogicznych do tych, jakie zostały wykorzystane podczas analizy danych z

okresowego raportu z tego badania, tj. publikacji Saglio 2010 (szczegóły w rozdziale 10.3.1). [19, 20] W szczególności założono:

- iż osoby, dla których określono poziom transkryptu BCR-ABL stanowią reprezentacyjną próbkę dla osób kontynuujących terapię,
- w codziennej praktyce pacjenci zakwalifikowani w badaniu do grupy „inne” nie przerwaliby terapii lekiem TKI (w szczególności nie uwzględniono tej subpopulacji w obliczeniach).

Dodatkowo, z powodu braku podania precyzyjnych wyników dotyczących uzyskanych przez pacjentów po 24 miesiącach poziomów transkryptu BCR-ABL, założono, iż odsetek pacjentów z odpowiedzią na poziomie MCyR można wyznaczyć na podstawie odsetka osób, którzy nie uzyskali odpowiedzi na poziomie co najmniej CCyR po 24 miesiącach trwania terapii.

Założenie to jest założeniem konserwatywnym. W codziennej praktyce, zgodnie z zapisami TPZ dotyczącego leczenia PBSz, u takich pacjentów powinno zostać stwierdzone niepowodzenie leczenia, a w konsekwencji przełączenie ich na alternatywną terapię. W szczególności uwzględnienie tej subpopulacji w kalkulacji prowadzi do zawyżenia kosztów prowadzenia terapii. Z racji wyższej skuteczności (wyższych uzyskiwanych poziomów odpowiedzi na terapię w okresie pierwszych 24 miesięcy) nilotybinu w porównaniu z imatynibem (i przyjętego braku różnic w porównaniu z dazatybinem), założenie to bardziej obciąża wyniki uzyskiwane przez terapię nilotybinem niż ma to miejsce w przypadku terapii imatynibem (podobnie w przypadku porównania z dazatybinem).

Szczegółowe zestawienie wyników badania ENESTnd po 24 miesiącach wykorzystanych w ramach analizy zostało zaprezentowane w tabeli powyżej (Tabela 47).

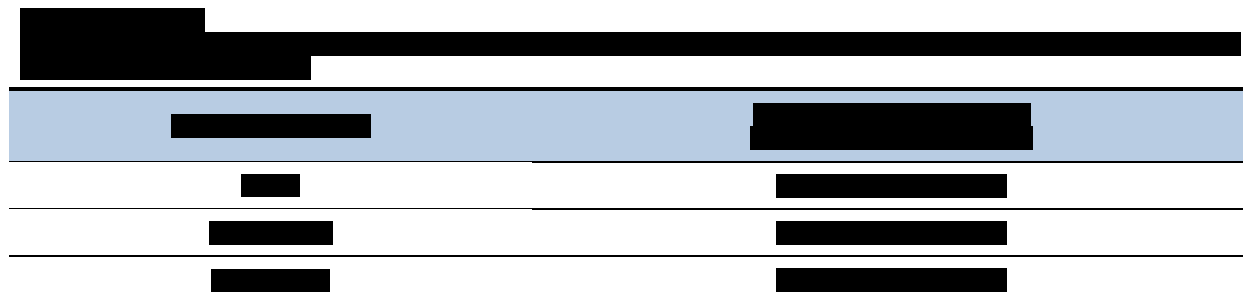
10.3.3. Kontynuacja terapii TKI w okresie po 24. miesiącu

Ocena efektywności stosowania porównywanych terapii w dłuższym horyzoncie czasowym została oparta na wynikach z badania IRIS, przedstawionego w publikacji Hughes 2010 [16]. W publikacji przedstawione zostały wyniki *follow-up* badania oceniającego skuteczności imatynibu po 7 latach od jego rozpoczęcia. W szczególności, co zostało przedstawione w tabeli poniżej, autorzy publikacji zamieścili w niej wyniki wskazujące na związek pomiędzy poziomem uzyskanej odpowiedzi na terapię TKI (imatynibu) po 12 miesiącach leczenia a odsetkiem pacjentów wolnych od zdarzeń po 7 latach obserwacji.

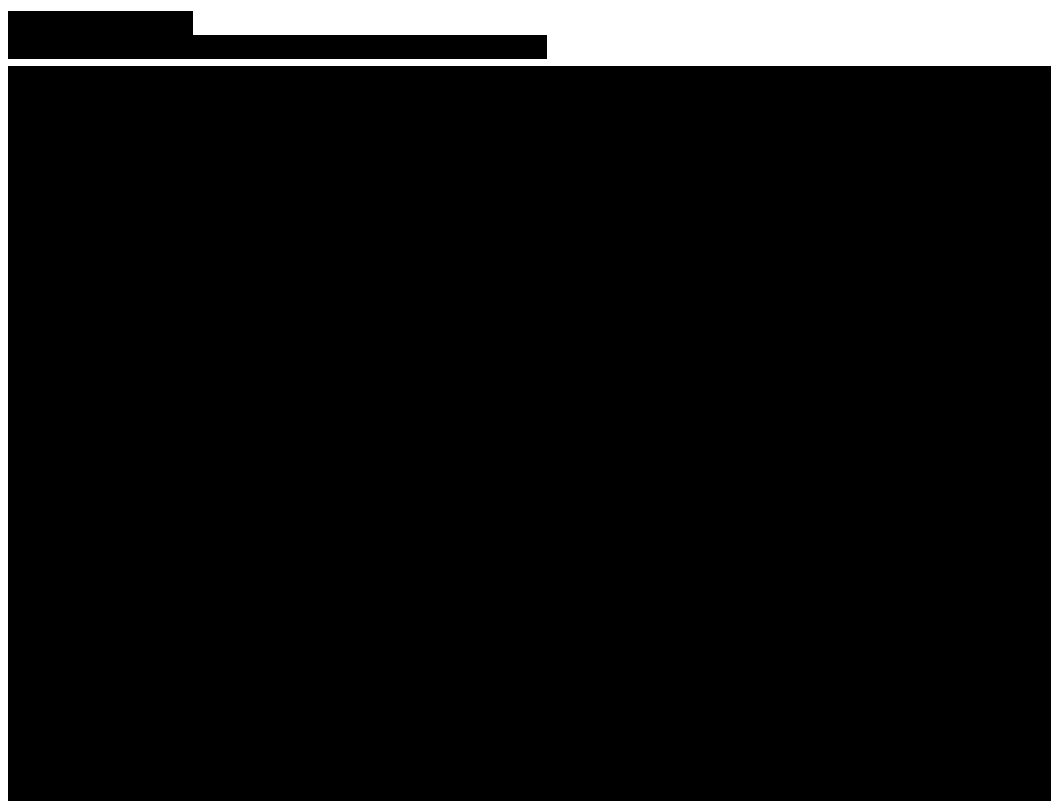
W celu wyznaczenia przeżywalności wolnej od zdarzeń (EFS), zdarzenia zdefiniowano jako:

- utratę całkowitej odpowiedzi hematologicznej (CHR),
- utratę większej odpowiedzi cytogenetycznej (MCyR),
- progresję choroby do stanu akceleracji lub kryzy blastycznej,
- zgon w trakcie badania,

- wzrost liczby białych krwinek (WBC) pomimo kontynuowania terapii, niezależnie od nieuzyskania całkowitej odpowiedzi hematologicznej (CHR).



Dodatkowo w publikacji Hughes 2010 [16] przedstawiono odpowiednie krzywe przeżywalności wolnej od zdarzeń w zależności od poziomu uzyskanej odpowiedzi na koniec 12 miesiąca terapii imatynibem, przedstawione na wykresie poniżej (Wykres 1).



Na potrzeby analizy odczytano wartości powyżej przedstawionych krzywych i przeprowadzono dopasowanie do nich parametrycznych modeli przeżywalności (Gompertza, Log Logistycznego, Weibulla

i wykładniczego) dla poszczególnych subpopulacji, wyznaczonych poprzez poziom uzyskanej po 12 miesiącach przez pacjentów odpowiedzi na terapię imatynibem.

Wyznaczono w ten sposób parametry odpowiednich modeli przeżywalności, pozwalających na przybliżone oszacowanie odsetka pacjentów wolnych od zdarzeń (EFS) zarówno w okresie pomiędzy 1. a końcem 7. roku terapii, jak i ew. ekstrapolację tych wyników na okres po 7 roku terapii.

Najlepsze wyniki dopasowania do przedstawionych w publikacji Hughes 2010 krzywych uzyskano za pomocą modelu Gompertza i taki został uwzględniony w dalszych obliczeniach. Kolejnym modelem o najlepszym dopasowaniu był model Log Logistyczny. [16]

Równania wyznaczające funkcję przeżywalności dla poszczególnych modeli przedstawiają poniższe wzory.

$$\text{Gompertz } S(t) = e^{\frac{\alpha}{\beta} \times (1 - e^{\beta t})} \text{ i } \text{Log Logistic } S(t) = \frac{1}{1 + (\frac{t}{\alpha})^{\beta}},$$

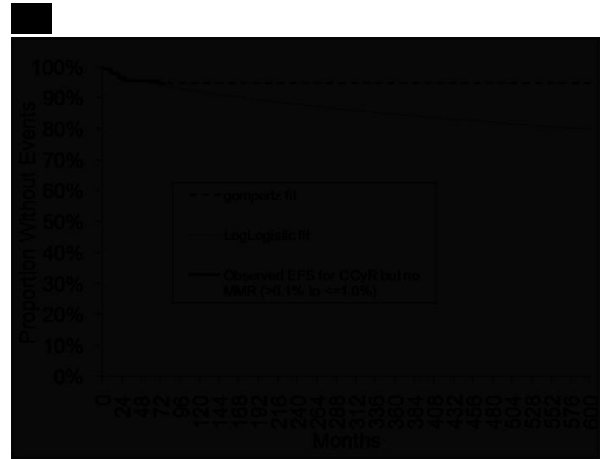
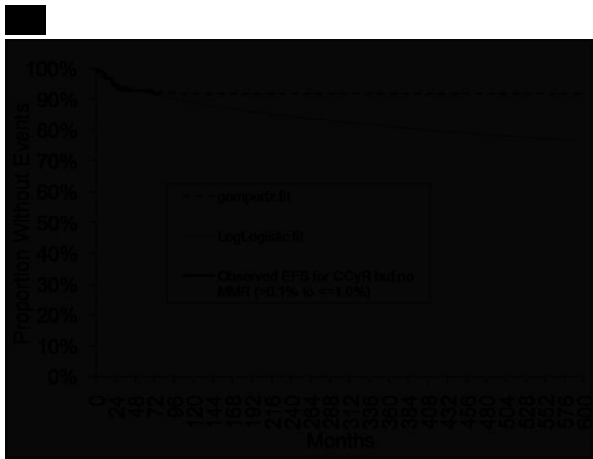
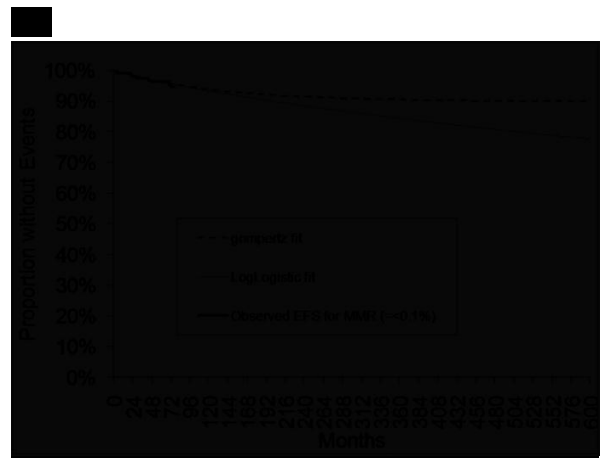
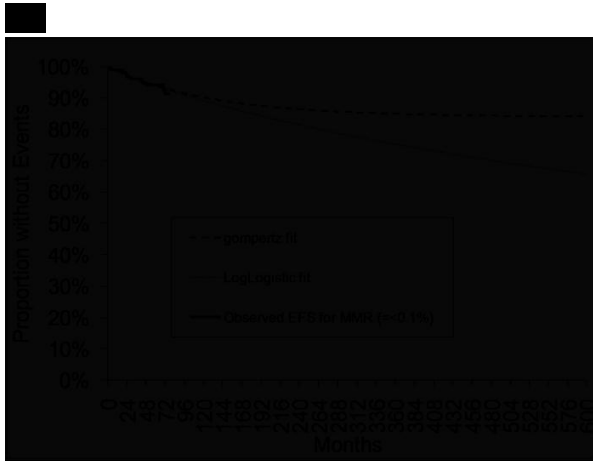
gdzie t oznacza czas wyrażony w miesiącach od rozpoczęcia terapii, natomiast α i β , będące parametrami modelu, przyjmują wartości przedstawione w tabelach poniżej (Tabela 49, Tabela 50, Tabela 51):

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

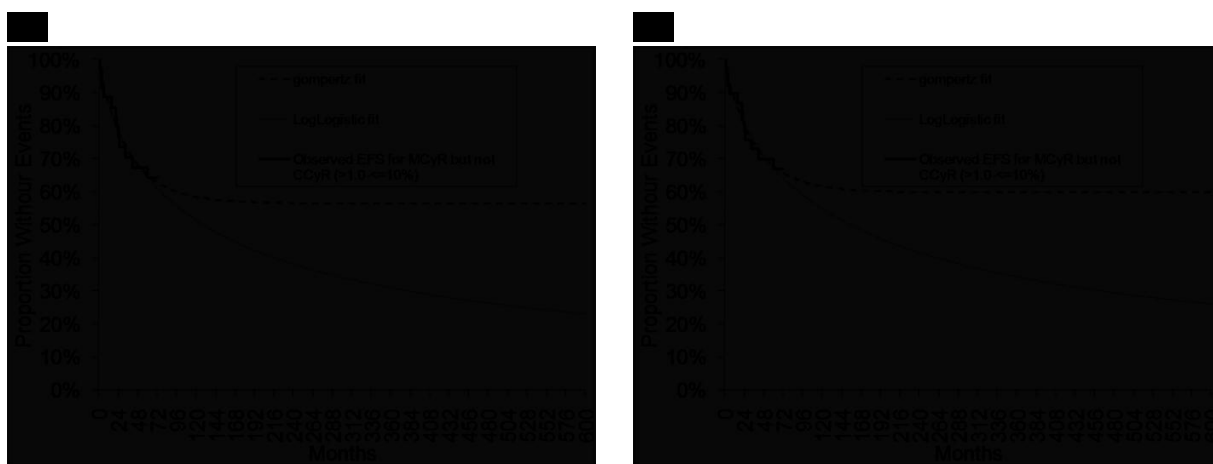
[Redacted]						
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]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

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

[REDACTED]



[REDACTED]



[Redacted text block]

10.3.4. Śmiertelność

W badaniu Hughes 2010 [16] przedstawiono wyniki dotyczące śmiertelności w populacji pacjentów z PBSz. W celu oszacowania podwyższenia śmiertelności związanej z PBSz w warunkach polskich, na podstawie wyników badania oraz danych demograficznych USA [30] wyznaczono wzrost śmiertelności spowodowany PBSz. Dane te zastosowano do danych demograficznych z Polski (uzyskanych z tablic trwania życia prezentowanych przez Główny Urząd Statystyczny) w celu oszacowania śmiertelności w populacji docelowej.

W pliku obliczeniowym analizy przedstawiono uzyskane w wyniku wyżej opisanych obliczeń tablice trwania życia dla polskiej populacji pacjentów z PBSz.

10.4. Analiza kosztów-użyteczności – opis modelu

10.4.1. Charakterystyka modelu (CUA)

Rozdział niniejszy dotyczy dostosowywanego do warunków polskich modelu, wykorzystanego do przeprowadzenia analizy kosztów użyteczności dla porównania stosowania terapii nilotynibem i imatynibem, jako terapii pierwszej linii w leczeniu PBSz. Opis zaprezentowany poniżej jest tłumaczeniem dostarczonej z modelem charakterystyki jego struktury.

10.4.1.1. Struktura modelu

Ocenę długoterminowych efektów stosowania nilotynibu w porównaniu do imatynibu w pierwszej linii leczenia PBSz wykonano w oparciu o składający się z dwóch części model Markowa. Pierwsza z części obejmuje symulację przebiegu choroby przez okres pierwszych 12 miesięcy, a druga okres po 12 miesiącu od momentu rozpoczęcia terapii.

Symulacje przeprowadzono z wykorzystaniem metody kohortowej, tj. symulacja jest prowadzona na grupie pacjentów rozpoczynających terapię w stanie początkowym, by w kolejnych, co miesięcznych cyklach przemieszczać się między stanami zgodnie z odpowiednio wyznaczonymi prawdopodobieństwami przejść.

Przyjęto, że miarą efektów zdrowotnych są lata życia skorygowane jakością (QALY) oraz lata życia (LY) (liczone od momentu rozpoczęcia terapii). Każdej terapii rozważanej w symulacji przyporządkowano koszty stosowanych leków, monitorowania terapii a także koszty leczenia działań niepożądanych. Dodatkowo niezależnie od ocenianej terapii rozważono koszty związane z leczeniem poszczególnych stanów chorobowych PBSz.

Symulacja rozpoczyna się od określenia charakterystyk początkowych kohorty pacjentów (średniego wieku oraz odsetka kobiet) oraz rozkładu początkowego pomiędzy stanami w modelu Markowa (pacjenci rozpoczynają od stanu terapii TKI w fazie przewlekłej PBSz).

Następnie, zgodnie z określonymi prawdopodobieństwami przejść, kohorta jest rozdzielana pomiędzy poszczególne stany modelu Markowa. Dla tak rozdzielonej kohorty obliczane są zarówno poszczególne koszty związane z leczeniem, jak i uzyskane odpowiednio lata życia (LY) oraz lata życia skorygowane jakością (QALY). Zaktualizowane zostają charakterystyki kohorty pacjentów (wiek pacjentów i odsetek kobiet). Z nowymi charakterystykami i rozkładem pomiędzy stanami modelu kohorty pacjentów wykonane zostaje ponowne jej przemieszczenie związane z kolejnym cyklem symulacji.

Przebieg choroby kohorty pacjentów przeprowadzany jest niezależnie dla poszczególnych opcjonalnych terapii porównywanych w ramach niniejszej analizy.

Uzyskane w ten sposób efekty zdrowotne i koszty stosowania opcjonalnych terapii dla poszczególnych cykli symulacji życia kohorty pacjentów są ostatecznie sumowane.

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzona została analiza PSA obejmująca powtórzenie symulacji kohortowej dla zestawu parametrów startowych obejmujących charakterystyki kohorty pacjentów, prawdopodobieństw przejść pomiędzy stanami oraz prawdopodobieństwa wystąpienia poszczególnych typów działań niepożądanych, wylosowanych zgodnie z odpowiednimi przypisanymi im rozkładami prawdopodobieństw. Wielokrotne powtórzenie symulacji pozwala na wyznaczenie przedziałów ufności dla poszczególnych uzyskiwanych wyników i ocenę ich wiarygodności.

Model wykonany został w programie MS Excel 2007.

10.4.1.2. Stany modelu

Symulacja przebiegu PBSz wykonana została w oparciu o dwu częściowy model Markowa:

- część pierwsza (krótkoterminowa) obejmuje okres od momentu rozpoczęcia terapii do 12 miesiąca,
- część druga (długoterminowa) obejmuje okres od 12 do 636 miesiąca (czas do osiągnięcia wieku 100 lat przez pacjenta, który w momencie rozpoczęcia terapii miał lat 47).

Model Markowa – część pierwsza

Pierwsza część modelu Markowa opracowana została w celu przeprowadzenia symulacji obejmującej pierwsze 12 miesięcy od momentu rozpoczęcia terapii (dla każdego z opcjonalnych leków). Schemat stanów, możliwych przejść między nimi i prawdopodobieństwa przejść zostały oparte na jedynym odnalezionym badaniu RCT porównującym w pierwszej linii nilotynib i imatynib stosowanych u pacjentów w fazie przewlekłej PBSz – badania ENESTnd (Saglio 2010) [20].

Niezależnie rozważono dwie subpopulacje pacjentów przedstawionych w publikacji badania ENESTnd (Saglio 2010) [20]:

- tych, którzy na koniec 12 miesiąca nadal przyjmowali analizowany lek,
- tych, którzy przed końcem 12 miesiąca przerwali terapię analizowanym lekiem.

Subpopulacja pacjentów poddawanych terapii na koniec 12 miesiąca od jej rozpoczęcia

W subpopulacji pacjentów, którzy na koniec 12 miesiąca nadal poddawani byli terapii rozważono poziom uzyskanej przez nich odpowiedzi molekularnej. W szczególności wyznaczono odpowiednie stany modelu

Markowa pozwalające na skategoryzowanie poziomu uzyskanej odpowiedzi. Wyznaczone kategorie przyjęły następującą postać (w oparciu o International Scale (IS) [14]):

- stan większej odpowiedzi molekularnej (MMR),
- stan całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej (CCyR), ale brak uzyskania większej odpowiedzi molekularnej (MMR),
- stan większej odpowiedzi cytogenetycznej (MCyR), ale brak uzyskania całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej (CCyR),
- stan braku uzyskania większej odpowiedzi cytogenetycznej (MCyR).

Odpowiednie prawdopodobieństwa uzyskania poszczególnych typów odpowiedzi zostały uzyskane na podstawie wyników zaprezentowanych w badaniu Saglio 2010 [20] z uwzględnieniem jedynie tych pacjentów, u których odpowiednia ocena odpowiedzi została przeprowadzona (pominięto pacjentów z nieprawidłowymi charakterystykami bazowymi oraz tych, u których poziom odpowiedzi nie był oceniany).

Subpopulacja pacjentów, u których przerwano terapię przed upływem 12 miesięcy od rozpoczęcia terapii

W badaniu przedstawionym w publikacji Saglio 2010 [20] dla subpopulacji pacjentów, u których przerwano terapię przed upływem 12 miesięcy od rozpoczęcia terapii rozważano następujące powody jej przerwania:

- działania niepożądane,
- nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych,
- zgon,
- progresja choroby (zdefiniowana, jako progresja do fazy AP/BC w opinii badacza),
- odpowiedź suboptymalna lub brak powodzenia terapii,
- brak wymogu dalszej terapii (pacjent poddany został przeszczepowi szpiku),
- utrata z badania,
- naruszenie protokołu badania,
- wycofanie zgody pacjenta na udział w badaniu.

W oparciu o wymienione powyżej kategorie zdefiniowano grupy kategorii:

- działania niepożądane, nieprawidłowe wyniki badań,
- odpowiedź suboptymalna lub brak powodzenia terapii,
- progresja choroby (zdefiniowana, jako progresja do fazy AP/BC w opinii badacza),

- zgon,
- inne (pacjent nie wymaga dalszej terapii (pacjent poddany został przeszczepowi szpiku), utrata z badania, naruszenie protokołu badania, wycofanie zgody pacjenta na udział w badaniu).

W codziennej praktyce pacjenci zakwalifikowani w badaniu do grupy „inne” nie przerwaliby terapii lekiem TKI (poza kategorią - pacjent nie wymaga dalszej terapii - obejmującej pacjentów poddanych przeszczepowi szpiku). W konsekwencji na potrzeby kalkulacji prawdopodobieństw przejść pomiędzy stanami modelu grupa ta została pominięta w obliczeniach.

Analogicznie, w kalkulacji prawdopodobieństw przejść nie uwzględniono grupy pacjentów – pacjent nie wymaga dalszej terapii – obejmującej w badaniu (Saglio 2010 [20]) jednego pacjenta, który został poddany transplantacji. Postępowanie takie podyktowane jest przyjętym na potrzeby analizy założeniem o braku możliwości przerwania prowadzonej terapii TKI u pacjentów z powodu transplantacji (jedynie pacjenci z niepowodzeniem terapii TKI mogą przejść zabieg transplantacji). Założenie jest konsekwencją wyników uzyskanych z badań oceniających nilotinib i dasatinib, w których zaobserwowano tylko jeden przypadek przerwania terapii z powodu transplantacji na ok. 1 400 pacjentów objętych badaniami. Jednocześnie u pacjentów w fazie przewlekłej transplantacja przeprowadzana jest nie z powodów związanych z jej efektywnością (jako terapią opcjonalną), a raczej w związku z ew. dostępnością dawcy. [14, 15, 20, 28] W opinii eksperta zgodnie z odnalezionymi wytycznymi leczenia PBSz transplantacja zalecana jest jako opcja terapeutyczna w fazie przewlekłej choroby jedynie wśród pacjentów młodych, natomiast startowe charakterystyki kohorty pacjentów poddawanych symulacji w ramach niniejszej analizy wskazują na średni wiek ok. 50 lat. [14, 15, 29]

Zestawienie stanów części pierwszej modelu Markowa

W konsekwencji, po okresie 12 miesięcy pacjenci zostali przyporządkowali do następujących stanów modelu:

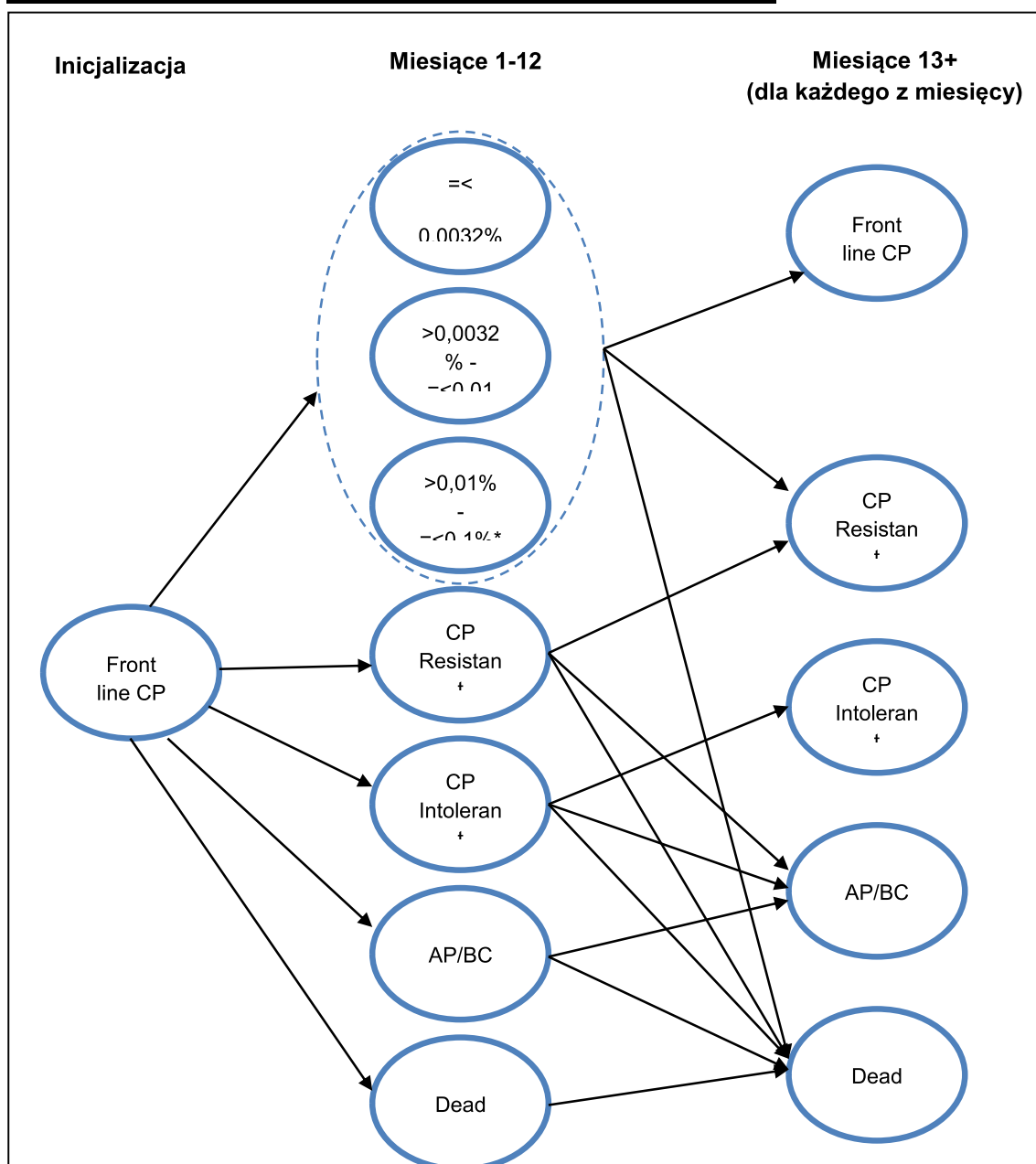
- kontynuacja terapii:
- MMR,
- CCyR, ale nie MMR,
- MCyR, ale nie CCyR,
- poniżej MCyR,
- przerwanie terapii:
- działania niepożądane / nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych,
- odpowiedź suboptymalna lub brak powodzenia terapii,
- progresja choroby (zdefiniowana, jako progresja do fazy AP/BC w opinii badacza),

- zgon.

Prawdopodobieństwa przerwania terapii, jak i uzyskania poszczególnych typów odpowiedzi (przejście do odpowiedniego stanu) w pierwszym roku przyjęto na stałym poziomie wyznaczonym w taki sposób, by na koniec 12 miesięcy uzyskać wartości odpowiadające odpowiednim odsetkom uzyskanym z badania Saglio 2010 [20].

Poniższy rysunek przedstawia stany modelu w jego pierwszej części (dla okresu do 12 miesięcy) łącznie ze stanami z drugiej części (po 12 miesiącu), do których po przejściu przez pierwszą część trafia kohorta symulowanych pacjentów.

Szczegóły wyznaczenia wartości prawdopodobieństw przejść można odnaleźć w rozdziale 10.4.2.3.



*) wartości procentowe wyznaczają poziom transkryptu BCR-ABL

Model Markowa – część druga

Pacjenci, u których przerwana została terapia pierwszą linią TKI w przeciągu pierwszych 12 miesięcy przypisani zostają w zależności od grupy kategorii do jednego ze stanów zgodnie z porządkiem przedstawionym poniżej:

- działania niepożądane / nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych do stanu CP (w przypadku, gdy rozważana jest kolejna linia terapii TKI – stan nietolerancji CP),
- odpowiedź suboptymalna lub brak powodzenia terapii do stanu CP (w przypadku, gdy rozważana jest kolejna linia terapii TKI – stan oporności CP),
- progresja choroby (zdefiniowana, jako progresja do fazy AP/BC w opinii badacza) do stanu AP,
- zgon do stanu zgon.

Pacjenci poddawani terapii, którzy uzyskali odpowiedź, zależnie od osiągniętego poziomu transkryptu BCR-ABL mogą ją utracić, co w konsekwencji prowadzi również do przerwania terapii. [31] Na potrzeby niniejszej analizy założono, że w okresie po 12. miesiącu pacjenci poddawani terapii przerywają ją jedynie z powodu nawrotu choroby, w przeciwieństwie do okresu od początku terapii do 12 miesiąca, w którym możliwe jest przerwanie terapii również z powodu wystąpienia działań niepożądanych. Powyższe założenie jest konsekwencją wyników badań dotyczących nilotybinu i imatynibu, wskazujących, iż hematologiczne działania niepożądane występują głównie w początkowym okresie podawania leku. [20, 28] W przypadku, gdy się nie ujawnią zazwyczaj oznacza to dobrą tolerancję terapii również w późniejszym okresie (w zakresie parametrów hematologicznych).

W przypadku pozostałych działań niepożądanych rozważanych w niniejszej analizie (wysięk opłucnowy (stopień 1-4 WHO) oraz obrzęk obwodowy (stopień 3/4 WHO)) odsetki osób, u których w związku z podawaniem nilotybinu i imatynibu występują są pomijalnie niskie (zob. rozdział 10.4.2.3).

Utrata odpowiedzi na terapię została oszacowana w oparciu o badanie IRIS (STI571). [31] Wyniki badania wskazują na silną korelację pomiędzy poziomem osiągniętej odpowiedzi molekularnej i czasu do wystąpienia zdarzenia, zdefiniowanego jako utrata wcześniej uzyskanej całkowitej hematologicznej odpowiedzi, utrata wcześniej uzyskanej odpowiedzi cytogenetycznej większej, progresja do AP/BC, zgonu z dowolnego powodu oraz wzrost liczby białych krwinek pomimo kontynuowania terapii. W konsekwencji w celu określenia prawdopodobieństw skorzystano z krzywych czasu wolnego od zdarzeń (Event Free Survival - EFS) obejmujących okres 7 lat terapii i wygenerowanych dla poszczególnych poziomów odpowiedzi molekularnej zdefiniowanych w skali International Scale (IS), uzyskanych na koniec 12 miesiąca terapii TKI.

Dodatkowo założono, że pacjent przyjmujący TKI jako terapię pierwszej linii leczenia w momencie wystąpienia zdarzenia znajduje się w fazie przewlekłej choroby. W konsekwencji jego wystąpienie prowadzi do przerwania terapii TKI lub zmiany jej na nową (w zależności od wybranych opcji modelu) i przypisanie pacjentowi stanu CP (lub w przypadku kolejnej linii terapii stanu oporności CP).

W szczególności część druga modelu Markowa zbliżona jest w strukturze do części pierwszej. Jedyna różnica wynika z przyjętego założenia o braku możliwości przerwania terapii z powodu działań

niepożądanych po 12 miesiącu terapii, czego konsekwencją jest pominięcie z rozważań stanu nietolerancji CP.

Szczegółowa struktura modelu z uwzględnieniem opcjonalnych terapii

Konstrukcja modelu Markowa przewiduje u pacjentów, u których przerwano terapię pierwszej linii TKI, w zależności od przyjętych opcji modelu oraz stanu zaawansowania choroby pacjenta, możliwość przejścia do drugiej linii terapii TKI (nowym lekiem lub lekiem o zwiększonej dawce), terapię paliatywną (podawanie hydroksymocznika) i/lub przeszczep szpiku kostnego. Poszczególne opcje dostępne są w arkuszu kalkulacyjnym, jednakże w celu odwzorowania polskiej praktyki klinicznej ostateczną analizę przeprowadzono wyłącznie dla wybranego schematu modelu.

Możliwe przejścia z terapii pierwszej linii obejmują (symbolem „*” oznaczono opcje, które nie zostały uwzględnione w analizowanym modelu – są dostępne w załączonym arkuszu kalkulacyjnym):

- w przypadku oporności na terapię pierwszej linii w stanie CP przejście do:
 - terapii paliatywnej (hydroksymocznika)*,
 - druga linia TKI dla oporności w stanie CP (terapia nilotynibem 800mg),
 - druga linia TKI dla oporności w stanie CP (terapia dazatynibem 100mg),
 - druga linia TKI dla oporności w stanie CP (terapia imatynibem 600mg)*,
- w przypadku nietolerancji na terapię pierwszej linii w stanie CP przejście do:
 - druga linia TKI dla nietolerancji w stanie CP (terapia nilotynibem 800mg),
 - druga linia TKI dla nietolerancji w stanie CP (terapia dazatynibem 100mg),
 - druga linia TKI dla nietolerancji w stanie CP (terapia imatynibem 600mg)*.

Założeniem analizy jest dopuszczenie maksymalnie dwóch linii terapii TKI. W konsekwencji pacjenci, u których następuje przerwanie terapii drugiej linii automatycznie kierowani są na terapię paliatywną i/lub przeszczep szpiku kostnego. Powyższe ograniczenie podyktowane jest brakiem wiarygodnych danych odnośnie bezpieczeństwa i skuteczności stosowania terapii TKI w trzeciej linii.

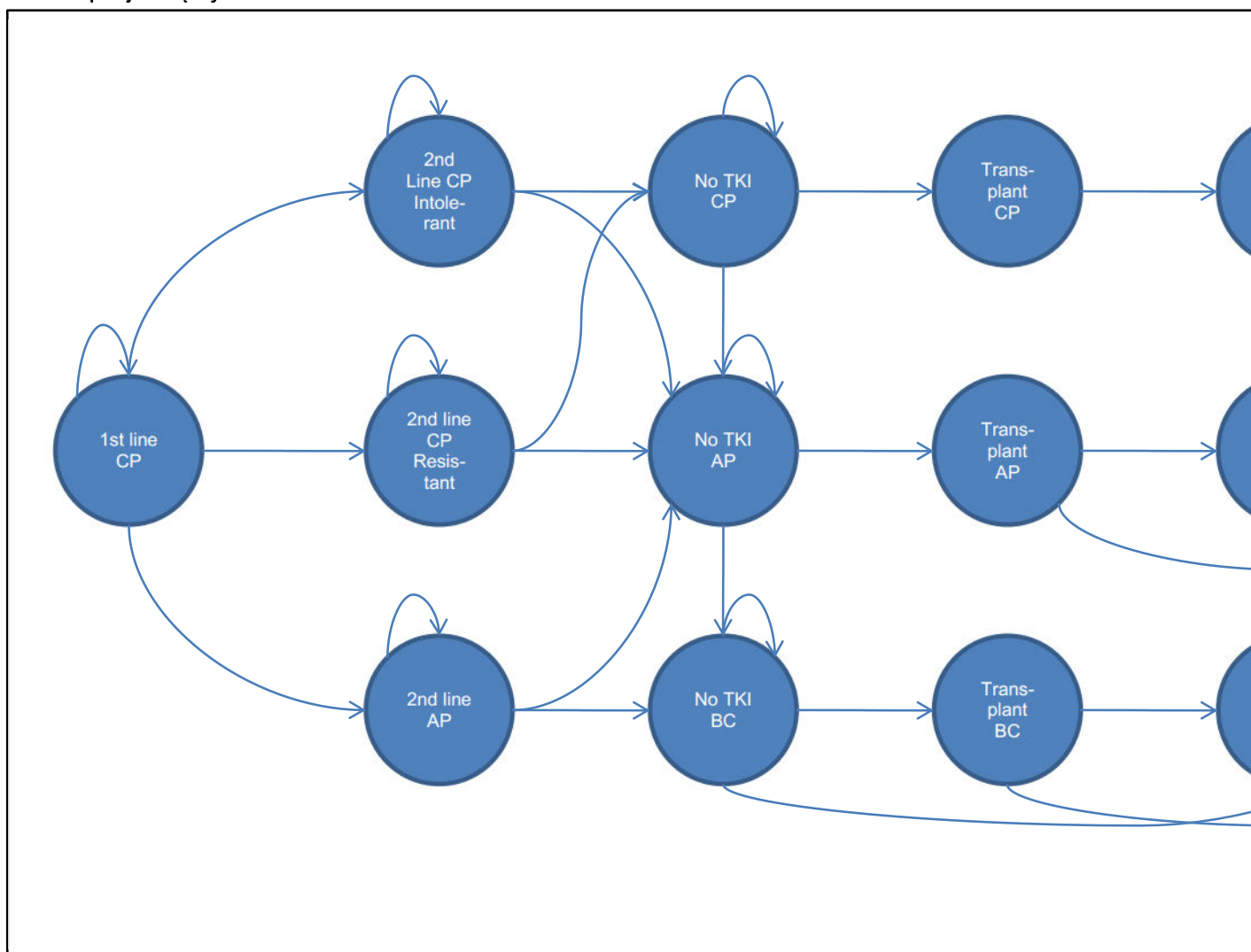
Powyższe założenie wpływa na wyniki pogarszając wynik uzyskiwany przez imatynib. Takie działanie wynika z większej pierwotnej oporności na pierwszoliniową terapię imatynibem i jednoczesnego szybszego tempa jej porzucania. Zwiększa to szanse pacjentów poddawanych w pierwszej linii terapii imatynibem na potrzebę zastosowania u nich terapii trzeciej linii, której wprowadzenie być może zwiększyłoby przeżywalność takich pacjentów. Z drugiej strony należy zaobserwować, iż wprowadzenie trzecioliniowej terapii prawdopodobnie wiązałoby się ze zwiększonymi kosztami, przewyższającymi koszty pierwszoliniowych terapii zarówno imatynibem, jak i nilotynibem. W konsekwencji ew. zysk w postaci zwiększonej przeżywalności związany byłby ze znacznym wzrostem kosztów terapii pogarszającym efektywność kosztową imatynibu względem nilotynibu.

Podkreślenia wymaga również założenie dotyczące progresji ze stanu CP do stanu AP, które może wystąpić jedynie po przerwaniu bieżącej terapii TKI. Odwołując się do rzeczywistości, założenie to podkreśla działania lekarzy mające na celu przerwanie terapii TKI w przypadku pogarszania się stanu chorego i przejścia do kolejnej linii terapii zanim nastąpi progresja choroby do stanu cięższego. Założenie to zgodne jest z wynikami badania IRIS, w którym większość progresji choroby odbyła się dość wcześnie (między rokiem 5 a 6 nie zaobserwowano progresji choroby). Z drugiej strony założenie to byłoby niezgodne z praktyką w przypadku rozpatrywania modelu obejmującego jedynie jedną linię terapii TKI. W takim przypadku praktycy byłoby skłonni leczyć pacjenta niezależnie od uzyskiwanego poziomu odpowiedzi, tak długo jak ew. przerwanie terapii mogłoby doprowadzić do przyspieszonej progresji choroby.

Ze względu na rozpatrywanie w ramach niniejszej analizy sekwencji terapii, powyższe założenie nie ogranicza wiarygodności przedstawianego modelu Markowa.

Poniższy rysunek przedstawia schemat przechodzenia pomiędzy stanami w prezentowanym modelu Markowa. Rysunek nie uwzględnia stanu zgon z powodów niezwiązanych z przewlekłą białaczką szpikową, co podyktowane zostało uproszczeniem jego struktury. Jednakże w modelu z każdego stanu chorobowego zaprezentowanego na poniższym rysunku, przejście do stanu zgon jest możliwe.

Rysunek 18.
Schemat przejść między stanami modelu Markowa



Poniższa tabela przedstawia szczegółowe definicje stanów modelu Markowa.

State	Definition
1st line CP	...
2nd Line CP Intolerant	...
2nd line CP Resistant	...
2nd line AP	...
No TKI CP	...
No TKI AP	...
No TKI BC	...
Transplant CP	...
Transplant AP	...
Transplant BC	...

- analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz poszerzonej perspektywy płatnika (NFZ + pacjent),
- dane dotyczące efektów zdrowotnych terapii uzyskano w oparciu o przeprowadzony przegląd systematyczny [REDACTED],
- dane dotyczące użyteczności stanów zdrowia zaczerpnięto z publikacji Reed 2004 [32],
- uwzględniono ponoszone przez płatnika bezpośrednie koszty różniące związane z finansowaniem terapii inhibitorami kinazy tyrozynowej (TKI) – nilotyńbem, imatynibem i dazatynibem, koszty diagnostyki oraz monitorowania, wizyt specjalistycznych, hospitalizacji, leczenia istotnych działań niepożądanych (anemia w stopniu 3 lub 4 WHO, neutropenia w stopniu 3 lub 4 WHO, trombocytopenia w stopniu 3 lub 4 WHO obrzęk obwodowy w stopniu 3 lub 4 WHO, wysięk opłucnowy), transplantacji, leczenia paliatywnego (terapia hydroksymocznikiem po niepowodzeniu leczenia inhibitorami kinazy tyrozynowej),

[REDACTED]

10.4.1.5. Dyskontowanie

W modelu uwzględniono dyskontowanie kosztów na poziomie 5% i wyników zdrowotnych (QALY) na poziomie 3,5% rocznie zgodnie z wymogami wytycznych AOTM [31]. Dyskontowano koszty sumaryczne i efekty zdrowotne dla każdego cyklu.

Dodatkowo, w analizie wrażliwości, przyjęto roczną stopę dyskontową wynoszącą: 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych (QALY) (wariant A1), 0% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów (wariant A2) oraz 5% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów (wariant A3).

10.4.1.6. Analiza wrażliwości

Parametry uwzględnione w modelu (opracowanego na potrzeby analizy CUA) mogą podlegać zmianom w zależności od różnych czynników i okoliczności, których nie sposób na obecnym etapie przewidzieć. W związku z tym, przeprowadzono obliczenia w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości (PSA).

Probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA) polega na przypisaniu zmiennym rozkładów o odpowiednich parametrach. Wartość średnią przyjmowano na poziomie wyjściowej zmiennej. Jeśli nie było dostępnych danych o odchyleniu standardowym, to przyjmowano zakres zmienności nie większy niż $\pm 25\%$.

Parametry rozkładu populacji na poszczególne kategorie, na podstawie, których wyznaczone zostały prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami modelu, obejmujące okres od 1 do 12 miesiąca terapii, losowane są z rozkładu Dirihleta o parametrach wyznaczonych w oparciu o wyniki z badania ENESTnd (Saglio 2010). [20]

Współczynniki dopasowania śmiertelności wynikające z badania ENESTnd, prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami z 2 linii terapii i po drugiej linii terapii, ryzyko wystąpienia poszczególnych typów działań niepożądanych dla poszczególnych faz choroby oraz wartości użyteczności stanów zdrowia modelowano za pomocą rozkładu Beta o parametrach wyznaczonych w oparciu o dane uzyskane z badań.

Dla kosztów hospitalizacji związanych z leczeniem PBSz, kosztów leczenia działań niepożądanych oraz kosztów transplantacji przyjęto rozkład jednostajny przy założeniu wartości parametrów rozkładu na poziomie $\pm 25\%$ (odpowiednio $\pm 10\%$ dla kosztów hospitalizacji) ich wartości wyznaczonej na podstawie dostępnych danych.

Średnim liczbom wizyt u specjalistów, lekarzy pierwszego kontaktu oraz hospitalizacji w skali miesiąca przypadającym na pacjenta przypisano rozkład normalny o wartościach średnich wyznaczonych na podstawie danych z przeprowadzonego ankietowego badania kosztowego oraz odchyleniu standardowym na poziomie 25% wartości średniej. [22]

Wielkościom dawek stosowanych w pierwszej linii terapii TKI przypisano rozkład normalny z parametrami wyznaczonymi w oparciu o doniesienia z badania ENESTnd (Saglio 2010). [20]

Niezależnie od probabilistycznej analizy wrażliwości przedstawiono zmienność wyników modelu w zależności od zmiany wartości stopy dyskontowej i parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością lub dla których nie można było przypisać żadnego rozkładu.

W jednokierunkowej analizie wrażliwości uwzględniono następujące parametry (w nawiasach określono, w których analizach odpowiednie opcje zostały uwzględnione):

- roczna stopa dyskontowa równa:
 - 5% dla kosztów, 3,5% dla wyników zdrowotnych (analiza podstawowa)
 - 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych, (wariant A1)
 - 5% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych, (wariant A2)
 - 5% dla kosztów i wyników zdrowotnych, (wariant A3)
- dawkowanie leków TKI:

- na poziomie ich dawkowania wskazanego przez ChPL (analiza podstawowa)
- na poziomie ich dawkowania I linii terapii zostały wyznaczone na podstawie wyników badania ENESTnd po 12 miesiącach trwania badania, (wariant B1)
- na poziomie ich dawkowania I linii terapii zostały wyznaczone na podstawie wyników badania ENESTnd po 24 miesiącach trwania badania, (wariant B2)
- koszt transplantacji obejmujący:
 - Koszty ponoszone zarówno przez NFZ jak i POLTRANSPLANT (analiza podstawowa)
 - jedynie koszty ponoszone przez NFZ (bez uwzględnienia wydatków ponoszonych przez POLTRANSPLANT związanych z poszukiwaniem dawcy), (wariant C1)
- metody ekstrapolacji krzywych przerwania lub zmiany pierwszej linii terapii TKI:
 - z wykorzystaniem krzywej Gomperta (analiza podstawowa)
 - z wykorzystaniem krzywej log-logistycznej, (wariant D1)
- uwzględnienie okresu danych z badania IRIS niezbędnych do oszacowania krzywych EFS,
 - 6-letniego (analiza podstawowa)
 - 4-letniego (wariant E1)
- modyfikacja parametrów modeli przeżywalności dopasowanych do krzywych EFS, wykorzystywanych do oszacowania prawdopodobieństwa przerwania I linii terapii TKI po 12 miesiącu trwania symulacji, polegająca na usunięciu z nich zgonów z powodów nie związanych z PBSz,
 - przyjęcie zmodyfikowanych parametrów śmiertelności (analiza podstawowa)
 - brak modyfikacji parametrów śmiertelności (wariant F1)
- użyteczności stanów zdrowia
 - wyznaczone na podstawie wyników zaprezentowanych w publikacji Reed 2004 [32] (analiza podstawowa)
 - wyznaczone na podstawie wyników zaprezentowanych w publikacji Gordois 2003 [33] (wariant G1)
 - wyznaczone na podstawie wyników zaprezentowanych w publikacji Szabo 2010 [31], (wariant G2)
- uwzględnienie w kalkulacji częstości wizyt specjalistycznych
 - wyznaczonej na podstawie wyników badania ankietowego (analiza podstawowa)
 - wyznaczonej na podstawie wyników badania ankietowego, nie uwzględniając wartości niezgodnych z programem lekowym) (wariant H1)
 - wyznaczonej w oparciu o zalecenia programu lekowego (wariant H2)
- koszt leczenia epizodu neutropenii w stopniu 3/4 WHO
 - wyznaczony z uwzględnieniem kosztów związanych hospitalizacjami (analiza podstawowa)
 - bez uwzględniania kosztów związanych hospitalizacjami (wariant I1)
- odsetek pacjentów wymagających hospitalizacji dla poszczególnych stanów chorobowych PBSz

- o wyznaczono przy założeniu, iż w raz ze wzrostem zaawansowania choroby nie będą one małe.
(analiza podstawowa)
- o wyznaczony bez założenia, iż w raz ze wzrostem zaawansowania choroby nie będą one małe.
(wariant J1)

Szczegółowe wartości wykorzystane w ramach poszczególnych wariantów jednokierunkowej analizy wrażliwości zestawiono w rozdziale 3.4.3.1.

10.4.1.7. Próg opłacalności

Próg opłacalności to maksymalny akceptowany koszt uzyskania jednostki efektu zdrowotnego. Próg opłacalności zależy od jednostki efektu zdrowotnego oraz skłonności płatnika do płacenia za dodatkowy efekt zdrowotny. W niniejszej analizie przyjęto, że próg opłacalności dla LYG oraz QALY wynosi trzykrotność produktu krajowego brutto (PKB) na jednego mieszkańca. Zgodnie z Obwieszczeniem Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2011 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2007-2009 [34], PKB per capita wyniosło 33 181 zł, a zatem próg opłacalności niniejszej analizy wynosi 99 543 zł. Dodatkowo przedstawiono zależność prawdopodobieństwa opłacalności danej technologii od różnych progów opłacalności (tzw. wykres krzywej opłacalności - CEAC) mieszczących się w zakresie od 0 złotych do 300 000 złotych. [35]

10.4.2. Dane źródłowe

10.4.2.1. Charakterystyka wejściowa populacji

Charakterystyki wejściowe populacji (obejmujące wiek oraz odsetek mężczyzn w populacji) zostały uzyskane z badań RCT włączonych do przeglądu systematycznego [REDACTED]

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

10.4.2.2. Schematy leczenia PBSz

Konstruowany na potrzeby niniejszej analizy model pozwala na określenie schematów stosowanych terapii TKI, składających się z maksymalnie dwóch następujących po sobie terapii TKI.

Pierwsza linia terapii zdefiniowana jest poprzez cele analizy CUA. W konsekwencji do poszczególnych porównywanych schematów leczenia przypisane są, jako terapie pierwszej linii: terapia nilotynibem i terapia imatynibem.

Terapię drugiej linii, dla każdej z kategorii obejmującej pacjentów: w fazie przewlekłej z opornością na poprzedzającą ją terapię pierwszej linii, w fazie przewlekłej z nietolerancją poprzedzającą ją terapię pierwszej linii oraz pacjentów w fazie akceleracji, można wybrać w sposób niezależny. Podstawę do wyznaczenia prawdopodobieństw przejść w drugiej linii terapii dla nilotynibu stanowiły wyniki badań Kantarjian 2007 oraz Le Courte 2007, dla dazatynibu były to badania Shah 2008 oraz Apperley 2009, zaś dla imatynibu w wysokiej dawce były to badania Kantarjian 2007 oraz Silver 2009. Zestaw dostępnych terapii obejmuje: terapię wysokimi dawkami imatynibu, terapię nilotynibem, terapię dazatynibem oraz brak terapii TKI (terapia paliatywna).

W obecnej praktyce klinicznej w Polsce, w drugiej linii po niepowodzeniu imatynibu stosuje się nilotynib lub dazatynib (bez względu na powód zmiany terapii). Na potrzeby analizy przyjęto konserwatywne założenie, że terapią stosowaną w drugiej linii po niepowodzeniu leczenia imatynibem będzie nilotynib. Jedyną terapią stosowaną w drugiej linii po niepowodzeniu nilotynibu jest dazatynib.

Szczegółowe zestawienie przyjętych schematów można odnaleźć w tabeli poniżej.

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

10.4.2.3. Dane dotyczące efektów zdrowotnych

Na potrzeby analizy skuteczność i bezpieczeństwo porównywanych interwencji w terapii pierwszej linii oceniono na podstawie publikacji włączonych do przeglądu systematycznego [REDACTED].

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa dla kolejnych linii terapii TKI oraz braku leczenia (w kolejnych liniach) oparto na przeszukaniu systematycznym baz informacji medycznych przeprowadzonym na potrzeby konstrukcji niniejszego modelu przez jego autorów z Pharmerit International.

Konstrukcja modelu uwzględni efekty zdrowotne związane ze stosowaniem porównywanych interwencji w okresie pierwszych 12 miesięcy, obejmujących:

- odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź molekularna większą (MMR),

- odsetek pacjentów uzyskujących całkowitą odpowiedź cytogenetyczną (CCyR),
- odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź cytogenetyczną większą (MCyR),
- odsetek pacjentów opornych na terapię,
- odsetek pacjentów z progresją choroby,

oraz ich bezpieczeństwo:

- odsetek pacjentów nietolerujących terapii,
- odsetek zgonów.

Odpowiednie wartości zostały oszacowane na podstawie jedynego odnalezionego w ramach przeglądu systematycznego [redacted] badania klinicznego dotyczącego porównania imatynibu z nilotynibem w terapii I linii pacjentów w fazie przewlekłej PBSz - badania ENESTnd (Saglio 2010). [1, 20]

Oszacowanie efektywności terapii dla okresu po 12 miesiącu terapii zostało przeprowadzone na podstawie badania Hughes 2010 [16] (włączonego do przeglądu systematycznego gdzie znajduje się jego ocena krytyczna). Wymieniona publikacja dotycząca badania IRIS prezentuje wyniki uzyskiwane przez 7 lat jego trwania z uwzględnieniem podziału ze względu na poziom uzyskanej odpowiedzi na terapię po 12 miesiącach przez poszczególne subpopulacje pacjentów (uwzględniając poziom transkryptu BCR-ABL). W szczególności na potrzeby niniejszej analizy skorzystano z krzywych EFS (*Event Free Survival*) wyznaczonych dla każdej z subpopulacji pacjentów.

EFS zdefiniowano, jako czas do wystąpienia zdarzenia: utraty całkowitej odpowiedzi hematologicznej (CHR), utraty większej odpowiedzi cytogenetycznej (MCyR), progresji choroby do stanu AB/BC lub zgonu z dowolnego powodu. [31]

Pozostałe parametry efektywności zostały oszacowane na podstawie systematycznie wyszukanych publikacji, pozwalających na wyznaczenie poszczególnych wartości konstruowanego modelu (szczegółowy opis można odnaleźć w rozdziale 10.3.2) [20, 23, 31, 36–45]

Uwzględnione w ramach analizy bezpieczeństwa poszczególnych terapii działania niepożądane związane z ich stosowaniem, zostały wyznaczone zgodnie z podziałem ze względu na stan zaawansowania choroby, linię leczenia oraz stosowaną terapię. Kategorie działań niepożądanych objęły:

- anemie w stopniu 3 lub 4 WHO¹,
- neutropenie w stopniu 3 lub 4 WHO¹,
- trombocytopenie w stopniu 3 lub 4 WHO¹,
- obrzęk obwodowy w stopniu 3 lub 4 WHO¹,
- wysięk opłucnowy¹.

¹ Definicje stopni działań niepożądanych ustalono w oparciu o *Common Terminology Criteria For Adverse Events* (CTCAE) V3.0 [46]

Poszczególne stopnie ciężkości działań niepożądanych zostały wyznaczone zgodnie z CTCAE (*Common Terminology Criteria For Adverse Events V 3.0*). [46]

Odsetki pacjentów, u których występują działania niepożądane, w przypadku terapii pierwszej linii zostały wyznaczone na podstawie wyników z badania ENESTnd (Saglio 2010) uwzględnionego w przeglądzie systematycznym [1, 20]

Natomiast odpowiednie odsetki dla stanów kolejnych linii terapii, jak i jej braku, wyznaczone zostały w wyniku systematycznego przeszukiwania baz informacji medycznych przeprowadzonego przez twórców modelu z Pharmerit International (szczegółowe informacje można odnaleźć w rozdziale 10.3.2).

Użyteczność poszczególnych stanów zdrowia u pacjentów z PBSz uzyskano opierając się na wynikach badań odnalezionych w wyniku systematycznego przeszukiwania baz danych informacji medycznych. Szczegóły wyszukiwania można odnaleźć w rozdziale 0.

Znając średnią długość trwania poszczególnych stanów zdrowia oraz użyteczność wyznaczono liczbę zyskanych lat życia (LYG) oraz liczbę zyskanych lat życia skorygowanych jakością (QALY) dla porównywanych schematów (porównanie nilotinibu z imatynibem).

Prawdopodobieństwa przejść dla terapii TKI w okresie od 1 do 12 miesięcy

Wyniki badania ENESTnd (Saglio 2010 [20]) zostały wykorzystane w niniejszym opracowaniu do zdefiniowania rozkładu symulowanej populacji po 12 miesiącach terapii. Szczegółowe dane z tego badania dotyczące rozkładu pacjentów oraz wyników uzyskanych poziomów transkryptu BCR-ABL u pacjentów, którzy nie przerwali terapii można odnaleźć w tabelach poniżej (Tabela 43, Tabela 44).

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

Prawdopodobieństwa przejść dla terapii TKI w okresie po 12-tym miesiącu

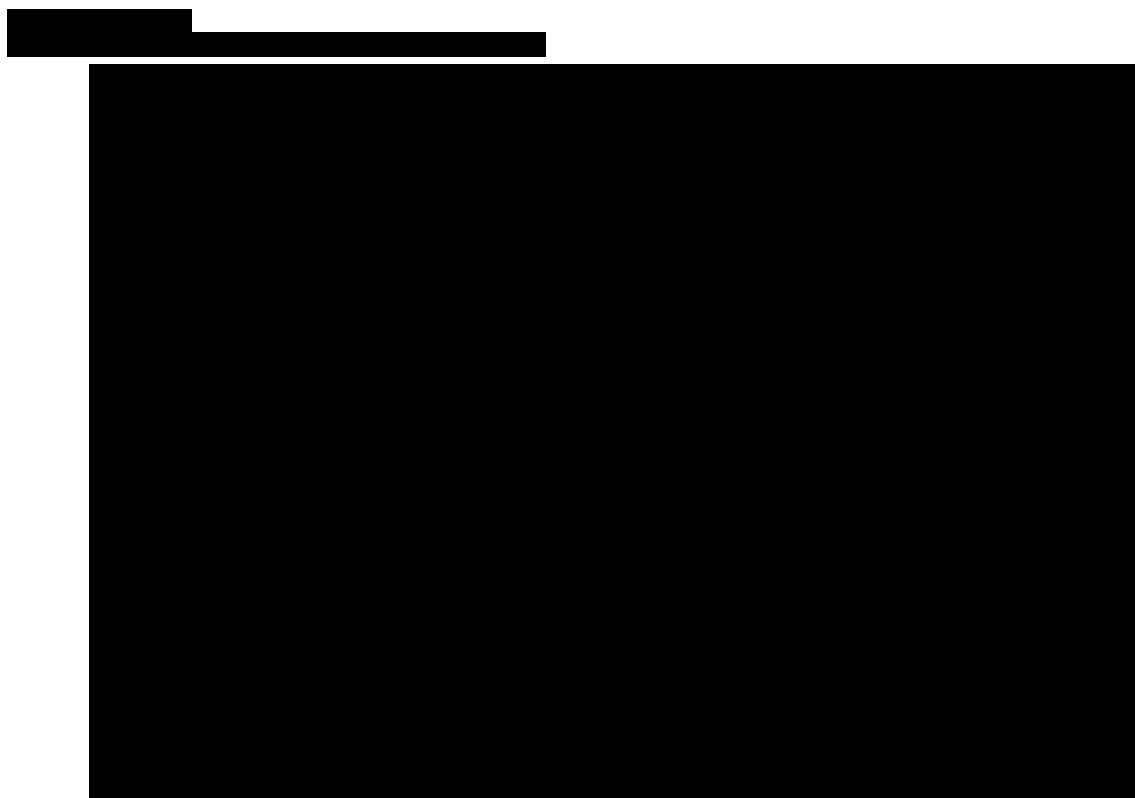
Ocena efektywności stosowania porównywanych terapii w dłuższym horyzoncie czasowym została oparta na wynikach z badania IRIS przedstawionego w publikacji Hughes 2010 [16]. Badanie IRIS jest badaniem mającym na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania imatynibu w leczeniu PBSz. W publikacji przedstawione zostały wyniki follow-up badania po 7 latach od jego rozpoczęcia. W szczególności, co zostało przedstawione w tabeli poniżej, autorzy publikacji zamieścili w niej wyniki wskazujące na związek pomiędzy poziomem uzyskanej odpowiedzi na terapię TKI (imatynibu) po 12 miesiącach terapii a odsetkiem pacjentów wolnych od zdarzeń na koniec 7 roku badania.

W celu wyznaczenia przeżywalności wolnej od zdarzeń (EFS), zdarzenia zdefiniowano jako:

- utratę całkowitej odpowiedzi hematologicznej (CHR),
- utratę większej odpowiedzi cytogenetycznej (MCyR),
- progresję choroby do stanu akceleracji lub kryzy blastycznej,
- zgon w trakcie badania,
- wzrost liczby białych krwinek (WBC) pomimo kontynuowania terapii niezależnie od nieuzyskania całkowitej odpowiedzi hematologicznej (CHR).

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

Dodatkowo w publikacji Hughes 2010 [16] przedstawiono odpowiednie krzywe przeżywalności wolnej od zdarzeń w zależności od poziomu uzyskanej odpowiedzi na koniec 12 miesiąca terapii imatynibem, przedstawione na wykresie poniżej (Wykres 1).



Na potrzeby analizy odczytano wartości powyżej przedstawionych krzywych i przeprowadzono dopasowanie do nich parametrycznych modeli przeżywalności (Gompertza, LogLogistycznego, Weibulla i wykładniczego) dla poszczególnych subpopulacji wyznaczonych poprzez poziom uzyskanej po 12 miesiącach przez pacjentów odpowiedzi na terapię imatinibem.

Wyznaczono w ten sposób parametry odpowiednich modeli przeżywalności pozwalających na przybliżone oszacowanie odsetka pacjentów wolnych od zdarzeń (EFS) zarówno w okresie pomiędzy 1 a końcem 7 rokiem terapii, jak i ekstrapolację tych wyników na okres po 7 roku terapii do końca horyzontu czasowego analizy.

Najlepsze wyniki dopasowania do przedstawionych w publikacji Hughes 2010 krzywych uzyskano za pomocą modelu Gompertza (metoda wykorzystana w wariancie podstawowym analizy). Kolejnym modelem o najlepszym dopasowaniu był model LogLogistyczny (wariant D1). [16]

Równania wyznaczające funkcję przeżywalności dla poszczególnych modeli przedstawiają poniższe wzory.

$$\text{Gompertz } S(t) = e^{\frac{\alpha}{\beta} \times (1 - e^{\beta t})} \text{ i } \text{Log Logistic } S(t) = \frac{1}{1 + (\frac{t}{\alpha})^{\beta}}$$

gdzie t oznacza czas wyrażony w miesiącach od rozpoczęcia terapii, natomiast α i β będące parametrami modelu przyjmują następujące wartości przedstawione w tabelach poniżej (Tabela 49, Tabela 50, Tabela 51):

[Redacted]

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

[Redacted]

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

[Redacted]

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

[Redacted]

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

Wartości parametrów przedstawione w powyższych tabelach zostały wyznaczone z podziałem na dwie kategorie.

Pierwszą z nich jest okres uwzględnionych w ramach dopasowywania danych obejmujących albo jedynie 4 lata follow-up-u (wariant E1), bądź też uwzględnienie pełnego raportowanego okresu tj. 6 lat follow-up-u (wariant podstawowy analizy) (badanie IRIS trwało 12 miesięcy).

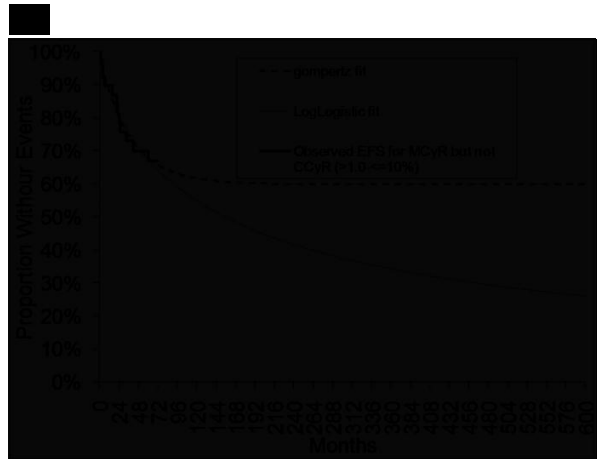
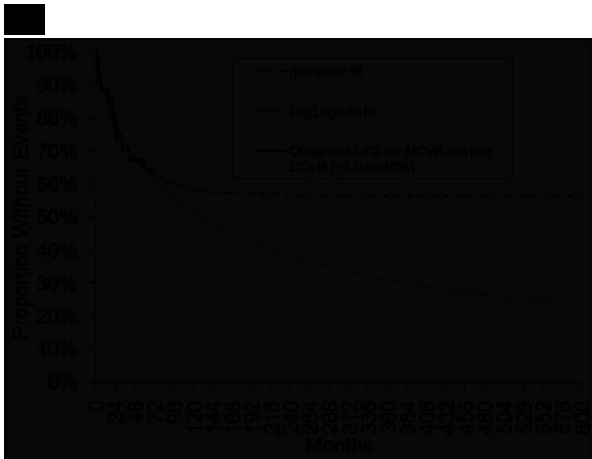
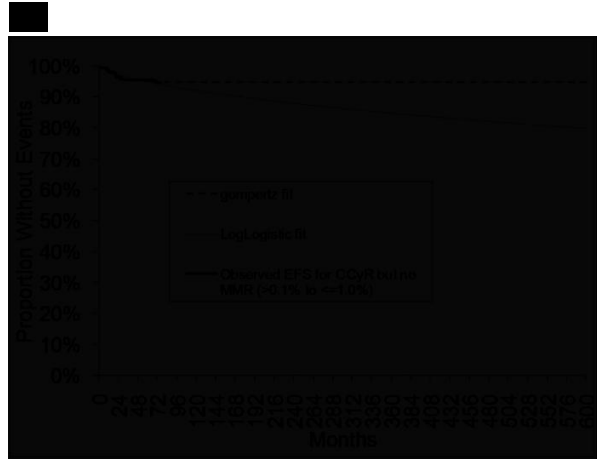
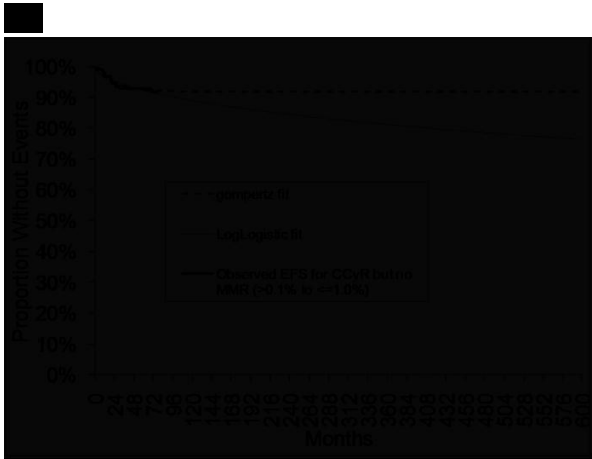
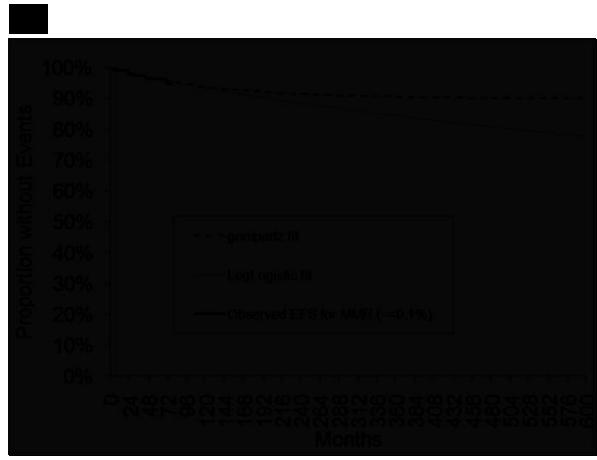
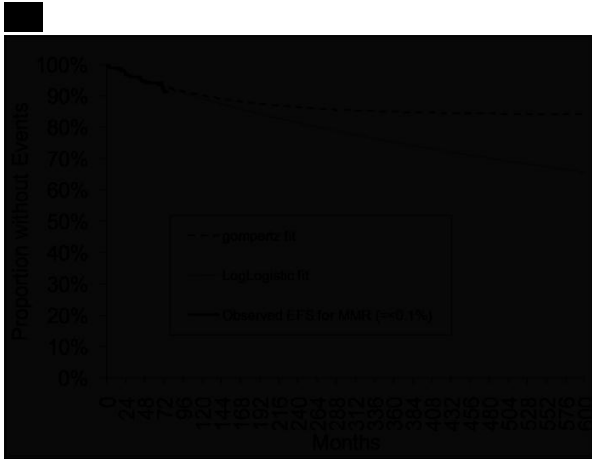
Druga z kategorii wymuszona została poprzez konstrukcję modelu, w którym śmiertelność z powodów innych niż związanych z PBSz oparta jest na tablicach przeżywalności charakterystycznych dla danego kraju. W modelu dostosowanym do warunków polskich wykorzystano dane udostępnione przez GUS. [35]

Zgony z powodów niezwiązanych z przebiegiem PBSz zostały uwzględnione w definicji zdarzeń, w konsekwencji uwzględnione są również w przebiegu krzywych EFS raportowanych w badaniu Hughes 2010. [16] W populacji pacjentów w wieku 48 lat (po symulacji pierwszego roku terapii taki będzie wiek populacji pacjentów w głównym scenariuszu analizy) prawdopodobieństwo zgonu w ciągu kolejnych 7 lat wynosi 3,3% dla populacji USA. Pomimo, iż wyznaczona wartość prawdopodobieństwa jest niewielka może mieć znaczący wpływ na wyniki w przypadku ekstrapolacji krzywych EFS w dłuższym horyzoncie czasowym.

W konsekwencji zostały wyznaczone parametry rozważanych modeli przeżywalności uwzględniające pominięcie z definicji zdarzeń zgonu z powodów niezwiązanych z PBSz. (wariant F1)

W scenariuszach podstawowych analizy wykorzystano wartości wyznaczonych parametrów modeli przeżywalności bez dostosowywania.

[REDACTED]



[REDACTED]

[REDACTED]

Prawdopodobieństwa przejść z II linii terapii TKI

Pacjenci, u których nastąpi przerwanie terapii I linii mogą przejść do terapii II linii leczenia PBSz. Schematy leczenia wyznaczające kolejne następujące po sobie terapie został przedstawiony w rozdziale 10.4.2.2.

Odpowiednie prawdopodobieństwa przejść dla poszczególnych dostępnych typów terapii 2 linii podzielonych ze względu na kategorie obejmujące stosowaną terapię oraz fazę choroby zostały przedstawione poniżej (Tabela 63). Prawdopodobieństwa wyznaczono na podstawie publikacji odnalezionych przez autorów modelu w wyniku przeszukania internetowych baz informacji medycznej. Zasadniczo zostały przyjęte dwie zasady, którymi kierowano się podczas wyznaczania poszczególnych wartości.

Wyżej wspomniane zasady wynikły z podziału, jaki można przeprowadzić na populacji pacjentów przerywających terapię. Pierwszą grupę stanowią pacjenci przerywający terapię z powodu działań niepożądanych, czy toksyczności terapii (ogólna grupa nietolerancji terapii). Dla niej założono, że w przypadku przerwania terapii pacjenci pozostaną w wyjściowej fazie choroby (w szczególności przerwanie II linii terapii w fazie CP spowoduje przejście do fazy No TKI CP, by dopiero w kolejnych cyklach podlegać ryzyku progresji choroby do fazy AP/BC lub zgonu z powodu PBSz).

Drugą grupę stanowią pacjenci przerywający terapię z powodu progresji choroby, oporności na terapię lub utraty uzyskanej odpowiedzi. Dla tej grupy przyjęto, że w przypadku przerwania terapii II linii pacjenci przechodzą do stanu chorobowego odpowiadającego kolejnej fazie choroby (w szczególności pacjent w fazie CP przerywający terapię z powodu progresji/oporności na terapię/utraty odpowiedzi na terapię przechodzi do stanu fazy akceleracji bez terapii TKI (No TKI AP)).

Powyższe założenia stanowią pewne uproszenie. Przerwanie terapii zazwyczaj jest bardzo złożonym zdarzeniem związanym z dużym zestawem warunków. Jednakże z powodu braku jednorodnych danych (znaczące różnice pomiędzy populacjami, czasem oceny efektów terapii, definicjami punktów końcowych odnalezionych badań) przyjęcie powyższego schematu postępowania wydaje się być uzasadnione.

Prawdopodobieństwa przejść dla pozostałych stanów

Pacjenci, u których została przerwana terapia II linii TKI przechodzą do stanów modelu związanych z pogarszaniem się ich stanu zdrowia (z fazy CP do kolejno fazy AP i BC, aż po zgon z powodu PBSz).

Dla części przejść nie było możliwości wyznaczenia wartości prawdopodobieństwa, ze względu na brak danych, ich niską wiarygodność lub raportowany format uniemożliwiający przeliczenie. W szczególności problem ten dotyczył progresji choroby ze stanu CP do AP oraz AP do BC w przypadku braku terapii TKI. Prawdopodobieństwa te zostały wyznaczone w procesie kalibracji modelu, przy dodatkowym założeniu, iż

pacjenci niebędący na terapii TKI w fazie CP lub AP nie mają możliwości przejść do stanu zgonu z powodów związanych z PBSz bez wcześniejszej progresji do stanu BC. Sam proces kalibracji opierał się na ustaleniu wartości pozostałych prawdopodobieństw przejść w modelu (jak np. prawdopodobieństw transplantacji) oraz odnalezieniu takiej wartości dla poszukiwanego prawdopodobieństwa przejścia by uzyskana przeżywalność dla danej fazy choroby odpowiadała wartości uzyskanej z doniesień naukowych (szczegóły w tabeli poniżej (Tabela 64)).

Kolejnym założeniem przyjętym na potrzeby konstrukcji modelu jest przyjęcie możliwości przejścia do stanu transplantacji jedynie ze stanów niezwiązanych z przyjmowaniem terapii TKI (Off TKI). Założenie to jest konsekwencją wyników z badań oceniających nilotynib vs imatynib (Saglio 2010 [20]) i dazatynib vs imatynib (Kantarjian 2009 [23]), w których zaobserwowano jedynie jeden przypadek przerwania terapii z powodu transplantacji na grupę ok. 1 400 pacjentów objętych badaniami.

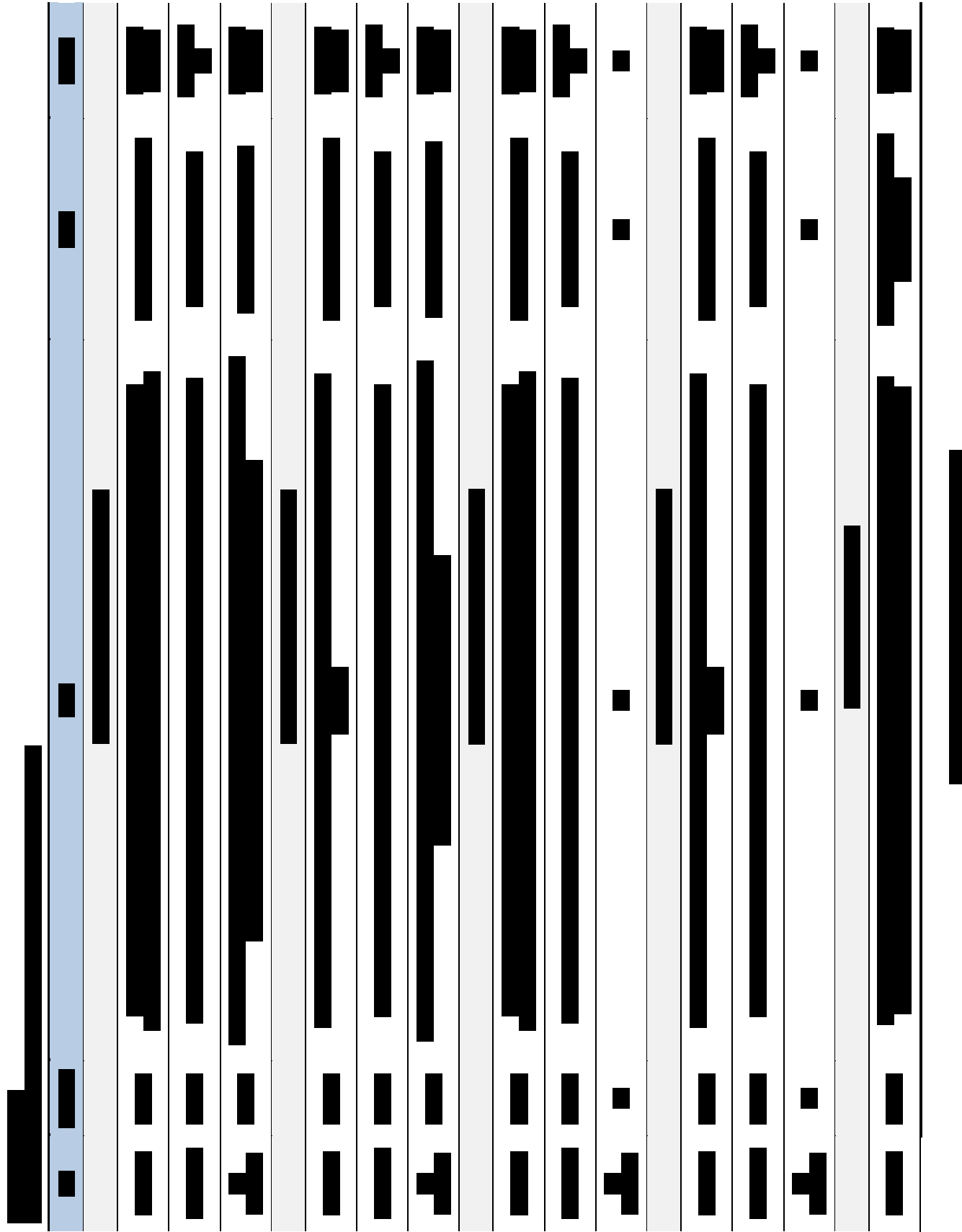
Jednakże, wśród pacjentów, u których nastąpiło przerwanie I linii terapii TKI, odsetek pacjentów poddawanych transplantacji był wyższy. W badaniu Hochhaus 2008 [37] podano odsetek pacjentów poddanych transplantacji (w okresie 15,2 miesiąca) w populacji pacjentów w fazie przewlekłej z nietolerancją lub opornością na terapię imatynibem, leczonych dazatynibem. Odsetek pacjentów w fazie akceleracji poddawanych transplantacji po przerwaniu terapii nilotynibem wynosi 4,7% (Le Coutre 2008 [38]). W analogicznym badaniu dla populacji po terapii dazatynibem, 3% pacjentów zostało poddanych transplantacji (Apperley 2009 [39]). W publikacji Sawyer 2002 [40] przedstawiono wyniki na poziomie 5% dla pacjentów w fazie kryzy blastycznej, którzy przerwali terapię z powodu transplantacji. W końcu w publikacji Garg 2009 [41] podano, że odsetek 6,25% (3 pacjentów z populacji 48) pacjentów leczonych nilotynibem lub dazatynibem po uprzednim niepowodzeniu inhibitora II generacji zostało poddanych zabiegowi transplantacji w okresie 16 miesięcy.

Wszystkie te wartości jednak nie odpowiadają sytuacji wygenerowanej w modelu. W rozważanym w analizie przypadku po niepowodzeniu terapii II linii TKI, możliwe jest przejście pacjenta ze stanu No TKI do stanu transplantacji. W konsekwencji, z racji wykluczenia możliwości rozpoczęcia kolejnej linii terapii TKI, transplantacja w przypadku odnalezienia odpowiedniego dawcy i spełnienia przez biorcę szeregu warunków jest jedyną opcją terapeutyczną. Dodatkowo zgodnie z opinią eksperta, w przypadku wykazania oporności/nietolerancji u pacjenta na drugą linię terapii TKI rozpoczynane są poszukiwania odpowiedniego dawcy dla pacjenta. Wytyczne postępowania dotyczące leczenia PBSz, w przypadku oporności lub nietolerancji leczenia 2 linii, zawierają zalecenie przeprowadzenia zabiegu transplantacji. [14, 15]

W konsekwencji na potrzeby niniejszej analizy, prawdopodobieństwa przeprowadzenia zabiegu transplantacji zostały skalkulowane w oparciu o wyniki ankietowego badania kosztowego, badanie Garg 2009, opinię eksperta oraz przebieg symulacji w prezentowanym modelu. [15, 22, 41] Szczegóły można odnaleźć w rozdziale 0

Pacjenci, którzy przejdą zabieg transplantacji (ze stanu transplantacja) przechodzą do stanu po transplantacji (wyróżnione są stany dla każdej z poszczególnych faz choroby ze względu na różnice w prawdopodobieństwach przejść ze stanu post transplant dotyczących poszczególnych faz choroby).

Szczegóły dotyczące wyznaczonych prawdopodobieństw przejść po 2 linii terapii można odnaleźć w tabeli poniżej (Tabela 64).



Prawdopodobieństwa zgonu z powodów niezwiązanych z PBSz

Prawdopodobieństwa zgonów z powodów niezwiązanych z PBSz zostały wyznaczone w oparciu o polskie tablice przeżywalności, aktualizowane na rok 2009, dostępne na stronach internetowych Głównego Urzędu Statystycznego (GUS). [48]

Oszacowanie prawdopodobieństwa przeprowadzenia transplantacji w zależności od fazy choroby PBSz

Wyznaczenie prawdopodobieństwa przeprowadzenia zabiegu transplantacji zostało przeprowadzone w oparciu o wyniki badań Garg 2009 oraz Hughes 2010, wyniki przeprowadzonego ankietowego badania kosztowego, informacji z wytycznych leczenia PBSz oraz kalkulacji przeprowadzonej na niniejszym modelu. [14, 16, 22, 41]

Poniższa tabela przedstawia wyniki przeprowadzonego oszacowania mediany przeżywalności w zależności od fazy choroby na podstawie wyników zaprezentowanych w badaniu Garg 2009. Wartości zostały skalkulowane w oparciu o dopasowane do krzywych przeżywalności odpowiednich krzywych rozkładu Weibulla. [41]

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

W celu wyznaczenia prawdopodobieństw przeprowadzenia zabiegów transplantacji, niezbędnym było oszacowanie zestawu parametrów. Szczegółowe wartości przedstawione zostały w tabelach poniżej (Tabela 66, Tabela 67).

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

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

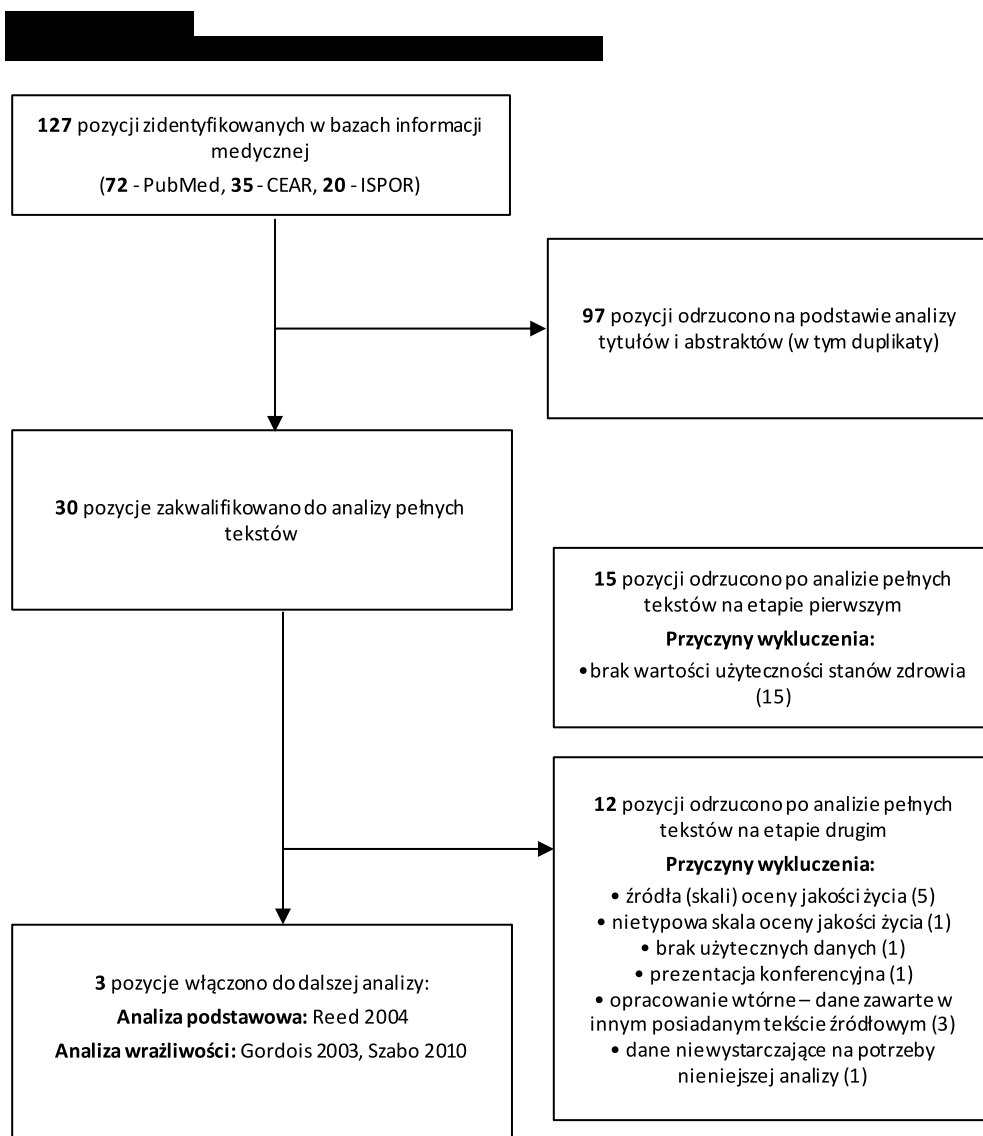
Uwzględniając odsetek pacjentów z przeżyciem wolnym od zdarzeń (EFS) po 7 latach w badaniu IRIS (Hughes 2010) [16] w kalkulacjach możliwe było wyznaczenie odsetka osób, u których zostanie przeprowadzona transplantacja szpiku kostnego (19%). Wartość ta została wyznaczona na podstawie przyjęcia założenia, iż zabieg transplantacji wykonywany jest jedynie u pacjentów przed ukończeniem przez nich 55 roku życia, co zgodne jest z wytycznymi leczenia PBSz. Jednocześnie charakterystyki pacjentów w niniejszym badaniu, a w szczególności średni wiek pacjentów na poziomie 47 lat pozwala przyjąć z pewnym przybliżeniem, iż wartość uzyskana z badania IRIS dotycząca pacjentów wolnych od zdarzeń (czyli iż w ciągu 7 lat terapii TKI 19% pacjentów przerwie terapię co najmniej raz z powodu zdarzeń (zob. *Prawdopodobieństwa przejść dla terapii TKI w okresie po 12-tym miesiącu*) jest odpowiednia dla populacji symulowanej w opracowywanym modelu. W konsekwencji dla odsetka, u którego nastąpiło wystąpienie zdarzenia (zob. *Prawdopodobieństwa przejść dla terapii TKI w okresie po 12-tym miesiącu*) (19%) możliwe jest wykonanie transplantacji, co w tak zdefiniowanej subpopulacji – poniżej 55 roku i z niepowodzeniem dwóch linii terapii TKI – stanowi kryterium do przeprowadzenia transplantacji.

Uzyskane odsetki, wraz z medianą przeżywalności oraz średnimi wartościami oczekiwania na przeprowadzenie transplantacji dla poszczególnych typów zabiegów transplantacji, posłużyły do wyznaczenia prawdopodobieństw przeprowadzenia zabiegu transplantacji w zależności od fazy choroby. Wartość tę wyznaczono, jako odpowiedni, powyżej przyjęty odsetek z odwrotności średniej ważonej średniego czasu przebywania w danej fazie choroby (czas) oraz odsetków poszczególnych subpopulacji przedstawionych w tabeli powyżej (Tabela 66).

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

Po analizie 127 abstraktów (72 abstrakty z bazy PubMed, 35 – z bazy CEAR, 20- z bazy ISPOR), do dalszej analizy wybrano 30 publikacje (baza PubMed - 20 publikacji, baza CEAR - 3 publikacje, baza ISPOR - 7 publikacji). W wyniku dokładnego przeanalizowania wybranych publikacji, odrzucono 15 z nich w pierwszym etapie z powodu braku danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia. Pozostałe zostały włączone do dalszej analizy – drugiego etapu selekcji w oparciu o pełne teksty doniesień. Wyselekcjonowane badania oceniono na wiarygodne w zakresie prezentowanej metodyki, danych wejściowych oraz prezentowanych wyników i opisano szczegółowo poniżej.

Poniżej, w formie diagramu (Rysunek 20) zaprezentowano proces selekcji badań. Strategia wyszukiwania, badania włączone do dalszej analizy oraz zestawienie badań odrzuconych na etapie pełnych tekstów publikacji wraz z powodem odrzucenia zostały przedstawione w poniższych tabelach (Tabela 70, Tabela 71, Tabela 72).



Lp.	Zapytanie	Wynik
#1	gleevec	
#2	glivec	
#3	imatinib	
#4	"imatinib mesylate"	
#5	ST 1571	
#6	ST1571	
#7	STI 571	
#8	STI571	
#9	STI-571	
#10	CGP 57148	
#11	CGP57148B	
#12	CGP-57148	
#13	nilotinib	
#14	"AMN107"	
#15	tasigna	
#16	"nilotinib hydrochloride monohydrate"	
#17	dasatinib	
#18	sprycel	
#19	BMS 354825	
#20	BMS354825	
#21	BMS-354825	
#22	"N-(2-chloro-6-methylphenyl)-2-(6-(4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl)-2-methylpyrimidin-4-ylamino)thiazole-5-carboxamide"	
#23	"(18F)-N-(2-chloro-6-methylphenyl)-2-(6-(4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl)-2-methylpyrimidin-4-ylamino)thiazole-5-carboxamide"	
#24	"Chronic Myeloid Leukemia"	
#25	CML	
#26	Leukemia	
#27	Leukemias	
#28	myeloid	
#29	myelocytic	
#30	myelogenous	
#31	granulocytic	
#32	"Philadelphia-Positive"	
#33	"Philadelphia Positive"	
#34	"Ph1 Positive"	
#35	"Ph1-Positive"	

Lp.	Zapytanie	Wynik
#36	"chronic"	
#37	utility	
#38	"quality of life"	
#39	qol	
#40	QALY	
#41	QLY	
#42	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	7046
#43	#14 OR #15 OR #16 OR #17	440
#44	#19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25	744
#45	#27 OR #28 OR #29 OR #30	232895
#46	#32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40	929120
#47	#31 AND #41	95993
#48	#13 OR #18 OR #26	7299
#49	#43 AND #42	3789
#50	#45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49	211396
#51	#44 AND #50	72

Tytuł	Opis badania	Opis populacji	Wykorzystane skale	Wartości użyteczności
		Populacja z badania IRIS		
Groot 2004 (poster) [53] Cost-effectiveness of imatinib versus interferon (IFN-alfa) plus low-dose cytarabine (Ara-C) for newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia in the Netherlands	Analiza kosztów-efektywności imatynibu w porównaniu z IFN-alfa +LDAC. Horyzont czasowy analizy odzwierciedla czas przeżycia nowo zdiagnozowanych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową	Pacjenci z nowo zdiagnozowaną PBS (w fazie przewlekłej choroby), którzy zostali zakwalifikowani do badania IRIS. (N=1 106)	x	faza przewlekła (leczenie imatynibem): 0,854 faza przewlekła (leczenie IFN-alfa+LDAC): 0,71 faza akceleracji: 0,595 faza kryzy blastycznej: 0,595
Hahn 2003 [54] Quality of life on imatinib	Porównanie jakości życia pacjentów leczonych z powodu PBS. W badaniu porównywano imatynib vs. IFN-alfa+LDAC. Badanie zostało przeprowadzone na populacji IRIS. Jest to międzynarodowe, prospektywne, randomizowane, otwarte badanie porównujące efektywność leczenia pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową za pomocą interferonu-alfa vs. imatynib	Pacjenci w wieku 18-70 lat, w fazie przewlekłej PBS, z chromosomem Ph+, którzy zostali zdiagnozowani w ciągu 6 miesięcy poprzedzających badanie. Pacjenci włączeni do badania nie byli poddawani wcześniejszej terapii (dopuszczone była jedynie terapia hydroksymocznikiem) (N=530: imatynib) (N=519: IFN+LDAC)	FACT-BRM (TOI)	imatynib (po 1 miesiącu leczenia): 84,4 IFN-alfa+LDAC: 67,7
Hahn 2003 [55] Quality of life in patients with newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia on imatinib versus interferon alfa plus low-dose cytarabine: results from the IRIS study	Porównanie jakości życia pacjentów leczonych z powodu przewlekłej białaczki szpikowej. W badaniu porównywano imatynib vs. IFN-alfa+LDAC. Badanie zostało przeprowadzone na populacji IRIS. Jest to międzynarodowe, prospektywne, randomizowane, otwarte badanie porównujące efektywność leczenia pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową za pomocą interferonu-alfa vs. imatynib.	Pacjenci w wieku 18-70 lat, w fazie przewlekłej PBS, z chromosomem Ph+, którzy zostali zdiagnozowani w ciągu 6 miesięcy poprzedzających badanie. Pacjenci włączeni do badania nie byli poddawani wcześniejszej terapii (dopuszczone była jedynie terapia hydroksymocznikiem //lub anagrelidem) (N=530: imatynib) (N=519: IFN+LDAC).	EQ-5D	wartości baseline: imatynib: 0,82 (n=436) IFN+LDAC: 0,812 (n=429)

Tytuł	Opis badania	Opis populacji	Wykorzystane skale	Wartości użyteczności
<p>Khalid El Ouagari 2004 (poster) [56] Cost-utility of imatinib (Gleevec) relative to interferon-alfa as first-line treatment in chronic myeloid leukemia</p>	<p>Analiza kosztów-efektywności i kosztów-użyteczności imatynibu w pierwszej linii leczenia wśród pacjentów z brakiem odpowiedzi lub nietolerancją na leczenie IFN-alfa. Model został oparty na danych pochodzących z 24-miesięcznego, otwartego i randomizowanego badania IRIS.</p>	<p>Populację stanowili pacjenci z populacji IRIS, w fazie przewlekłej nowo zdiagnozowanej przewlekłej białaczki szpikowej, u których stwierdzono występowanie chromosomu Ph+ (imatynib: n=553) (IFN-alfa+LDAC: n=553)</p>	<p>EQ-5D</p>	<p>faza przewlekła (leczenie imatynibem): 0,854 faza przewlekła (leczenie IFN-alfa): 0,71 faza przewlekła (leczenie hydroxyurea): 0,71 faza akceleracji: 0,729 faza kryzy blastycznej: 0,595</p>
<p>Reed 2004 [32] Cost-effectiveness of imatinib versus interferon-alfa plus low-dose cytarabine for patients with newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia</p>	<p>Ocena ekonomiczna przewidywanych kosztów, życia pacjentów oraz życia pacjentów skorygowanego jego jakością z nowo zdiagnozowaną przewlekłą białaczką szpikową, którzy zostali zakwalifikowani do międzynarodowego, otwartego i randomizowanego badania IRIS.</p>	<p>Populację stanowili pacjenci w fazie przewlekłej przewlekłej białaczki szpikowej, którzy otrzymywali imatynib lub IFN-alfa+LDAC jako pierwszą linię leczenia. Wartości użyteczności zaczerpnięte z badania IRIS. (N=1000)</p>	<p>EQ-5D</p>	<p>faza przewlekła (imatynib): 0,854 faza przewlekła (IFN-alfa+LDAC): 0,71 faza akceleracji: 0,595 faza kryzy blastycznej: 0,595</p>
Populacja z badania Levy 2007				
<p>Brosa 2007 (poster) [57] Cost-effectiveness of dasatinib (Sprycel®) vs. imatinib 800 mg/day in patients with imatinib-resistant chronic myeloid leukemia in Spain</p>	<p>Analiza kosztów-efektywności dazatynibu (140 mg/doza) w porównaniu z imatynibem (800 mg/doza). Badanie przeprowadzone z perspektywy hiszpańskiego płatnika publicznego.</p>	<p>Pacjenci w fazie przewlekłej PBS oporni na leczenie imatynibem</p>	<p>x</p>	<p>faza przewlekła (brak odpowiedzi): 0,721 faza przewlekła (odpowiedź): 0,898 faza akceleracji (brak odpowiedzi): 0,527 faza akceleracji (odpowiedź): 0,774 faza kryzy blastycznej (brak odpowiedzi): 0,291 faza kryzy blastycznej (odpowiedź): 0,554</p>
<p>Juarez-Garcia 2008 (poster) [58] The cost and cost effectiveness of dasatinib (Sprycel®) 100 mg therapy for the management of imatinib resistant and intolerant patients in chronic phase with chronic myeloid leukemia (CML) in Mexico</p>	<p>Analiza kosztów-efektywności dazatynibu vs. nilotynib. Analiza została przeprowadzona z perspektywy meksykańskiego płatnika publicznego. Autorzy publikacji stworzyli model Markowa w celu obliczenia inkrementalnych kosztów porównywanych terapii.</p>	<p>Populację stanowili pacjenci w fazie przewlekłej przewlekłej białaczki szpikowej, u których stwierdzono oporność lub nietolerancję na imatynib.</p>	<p>EQ-5D (TTO)</p>	<p>faza przewlekła (brak odpowiedzi): 0,68 faza przewlekła (odpowiedź): 0,85 faza akceleracji (brak odpowiedzi): 0,50 faza akceleracji (odpowiedź): 0,79 faza kryzy blastycznej (brak odpowiedzi): 0,31 faza kryzy blastycznej (odpowiedź): 0,50</p>

Tytuł	Opis badania	Opis populacji	Wykorzystane skale	Wartości użyteczności
<p>Levy 2007 (poster) [59] Utility values for health states for chronic myelogenous leukaemia (CML): estimates from laypersons in Australia, the United Kingdom (UK) and Canada</p>	<p>Celem badania była ocena wartości użyteczności stanu zdrowia wśród pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową.</p>	<p>Populację stanowili pacjenci ze zdiagnozowaną PBS, u których wystąpiły problemy z poruszaniem się. Pacjenci pochodzili z Australii (n=79), Wielkiej Brytanii (n=100) oraz Kanady (n=103).</p>	<p>EQ-5D (TTO)</p>	<p>obliczone wartości średnie ważone liczbą pacjentów z poszczególnych krajów: faza przewlekła (odpowiedź): 0,82 faza przelotowa (brak odpowiedzi): 0,65 faza akceleracji (odpowiedź): 0,68 faza akceleracji (brak odpowiedzi): 0,46 faza kryzy blastycznej (brak odpowiedzi): 0,46 faza kryzy blastycznej (brak odpowiedzi): 0,23 działania niepożądane: 0,45</p>
<p>Orozco 2010 (poster) [60] Economic evaluation of Dasatinib for the treatment of chronic myelogenous leukaemia in patients resistant to imatinib in Colombia and Venezuela</p>	<p>Celem badania było przeprowadzenie analizy ekonomicznej (model Markowa) leczenia przewlekłej białaczki szpikowej dazatynibem (100 mg/doba i 140 mg/doba) w porównaniu z nilotynibem (800 mg/doba) i imatynibem (800 mg/doba).</p>	<p>Populację stanowili pacjenci ze zdiagnozowaną przewlekłą białaczką szpikową, u których stwierdzono oporność na leczenie imatynibem. Pacjenci pochodzili z Kolumbii oraz Wenezueli. (N=10000)</p>	<p>x</p>	<p>faza przewlekła (brak odpowiedzi): 0,721 faza przewlekła (odpowiedź): 0,898 faza akceleracji (brak odpowiedzi): 0,527 faza akceleracji (odpowiedź): 0,774 faza kryzy blastycznej (brak odpowiedzi): 0,291 faza kryzy blastycznej (odpowiedź): 0,554</p>
<p>Taylor 2009 [61] Pharmacoeconomic benefits of dasatinib in the treatment of imatinib-resistant patients with chronic myelogenous leukemia</p>	<p>Ocena farmakoeconomicznych aspektów stosowania dazatynibu u pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową, u których terapia wykorzystująca niskie dawki imatynibu zakończyła się niepowodzeniem.</p>	<p>Populację stanowili pacjenci ze zdiagnozowaną przewlekłą białaczką szpikową, u których stwierdzono brak odpowiedzi na leczenie imatynibem. Wartości użyteczności wykorzystane w publikacji zostały zaczerpnięte z badania Levy 2007. (N=100)</p>	<p>EQ-5D (TTO)</p>	<p>faza przewlekła (odpowiedź): 0,898 faza przewlekła (brak odpowiedzi): 0,721 faza akceleracji (odpowiedź): 0,774 faza akceleracji (brak odpowiedzi): 0,527 faza kryzy blastycznej (odpowiedź): 0,554 faza kryzy blastycznej (brak odpowiedzi): 0,291</p>
<p>Taylor 2007 (poster) [62] The relationship between short-term response and long-term outcomes in patients with chronic phase chronic myelogenous leukaemia: an approach to modeling</p>	<p>Celem badania jest ocena kosztów-efektywności długoterminowej odpowiedzi na leczenie przewlekłej białaczki szpikowej. Dla celów analizy stworzono model Markowa, przy użyciu którego, obliczono koszty i korzyści zdrowotne różnych metod leczenia przewlekłej białaczki szpikowej.</p>	<p>Pacjenci ze zdiagnozowaną przewlekłą białaczką szpikową w fazie przelotowej.</p>	<p>x</p>	<p>faza przewlekła (odpowiedź): 0,898 faza przewlekła (brak odpowiedzi): 0,721 faza akceleracji: 0,527 faza kryzy blastycznej: 0,29</p>

Tytuł	Opis badania	Opis populacji	Wykorzystane skale	Wartości użyteczności
		Pozostałe badania		
<p>Daiziel 2005 [63]</p> <p>Cost effectiveness of imatinib compared with interferon-alpha or hydroxycarbamide for first-line treatment of chronic myeloid leukaemia</p>	<p>Model Markowa oceniający efektywność imatynibu, jako terapii w pierwszej linii leczenia pacjentów w fazie przewlekłej przewlekłej białaczki szpikowej. Badanie porównuje progresję kliniczną, koszty oraz użyteczność leczenia kohorty pacjentów imatynibem z leczeniem IFN-alfa lub hydroksykarbamidem</p>	<p>Hipotetyczna populacja pacjentów w fazie przewlekłej przewlekłej białaczki szpikowej (N=1000)</p>	x	<p>faza przewlekła, odpowiedź cytogenetyczna (leczenie imatynibem): 0,8539 (SD: 0,1925)</p> <p>faza przewlekła (leczenie IFN-alfa): 0,7104 (SD:0,2658)</p> <p>faza przewlekła (leczenie hydroxyurea): 0,9 (SD:0,2)</p> <p>odpowiedź cytogenetyczna (leczenie IFN-alfa): 0,7104 (SD:0,2658)</p> <p>faza akceleracji: 0,729 (SD:0,204)</p> <p>faza kryzy blastycznej: 0,524 (SD: 0,424)</p>
<p>Gordois 2003 [33]</p> <p>Cost-utility analysis of imatinib mesilate for the treatment of advanced stage chronic myeloid leukaemia</p>	<p>Model Markowa symulujący przejścia hipotetycznej kohorty pacjentów pomiędzy stanami modelu w pięcioletnim okresie. Dane przedstawione zostały z perspektywy płatnika publicznego (NHS).</p> <p>Przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności terapii imatynibem (600 mg/doba) vs. chemioterapia złożona i opieka paliatywna w domu lub w szpitalu. Wartości użyteczności uzyskano na podstawie wypełnionych przez 6 klinicystów kwestionariuszy EQ-5D.</p>	<p>Hipotetyczna populacja nowo zdiagnozowanych pacjentów w fazie akceleracji lub w fazie kryzy blastycznej lub poddanych w przeszłości konwencjonalnemu leczeniu zakończonego niepowodzeniem co skutkowało przejściem pacjentów z fazy przewlekłej do fazy akceleracji (N=1000)</p>	EQ-5D	<p>leczenie imatynibem:</p> <p>odpowiedź: 0,91 (zakres: 0,73-1,00)</p> <p>odpowiedź hematologiczna bez odpowiedzi cytogenetycznej: 0,91 (zakres: 0,73-1,00)</p> <p>częściowa odpowiedź hematologiczna: 0,91 (zakres:0,73-1,00)</p> <p>faza akceleracji: 0,58 (zakres: 0,15-1,00)</p> <p>faza kryzy blastycznej: 0,38 (zakres: 0,02-0,69)</p> <p>chemioterapia złożona:</p> <p>faza akceleracji: 0,01 (zakres: -0,33-0,52)</p> <p>faza kryzy blastycznej: -0,09 (zakres: -0,33-0,52)</p> <p>szpitalna opieka paliatywna:</p> <p>faza akceleracji: 0,07 (zakres: -0,33-0,52)</p> <p>faza kryzy blastycznej: -0,18 (-0,33-0,02)</p> <p>domowa opieka paliatywna:</p> <p>faza akceleracji: 0,34 (zakres: 0,08-0,52)</p> <p>faza kryzy blastycznej: 0,04 (zakres: -0,17-0,2)</p>

Tytuł	Opis badania	Opis populacji	Wykorzystane skale	Wartości użyteczności
<p>Szabo 2010 [31] A multinational study of health state preference values associated with chronic myelogenous leukemia</p>	<p>Badanie przeprowadzone na próbie ogólnej populacji czterech krajów (Kanada, USA, Wielka Brytania, Australia) mające na celu ocenę wartości użyteczności stanu zdrowia osób z przewlekłą białaczką szpikową. Respondenci wypełniali ankiety z opisem poszczególnych stopni zaawansowania przewlekłej białaczki szpikowej.</p>	<p>Osoby z populacji ogólnej, które wypełniały kwestionariusz oceny wartości użyteczności stanu zdrowia, oparty na opisie siedmiu stanów zdrowia. Stany zdrowia zostały opisane na podstawie kwestionariusza EQ-5D, literatury opisującej symptomy przewlekłej białaczki szpikowej i klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia. Wymagany wiek respondentów wynosił przynajmniej 18 lat (19 lat dla obywateli Kanady). (Kanada: n=103) (USA: n=74) (Wielka Brytania: n=97) (Australia: n=79)</p>	<p>TTO</p>	<p>faza przewlekła (odpowiedź): 0,84 (CI95%[0,82; 0,86]) faza przewlekła (brak odpowiedzi): 0,66 (CI95%[0,63; 0,68]) faza akceleracji (odpowiedź): 0,70 (CI95%[0,67; 0,72]) faza akceleracji (brak odpowiedzi): 0,44 (CI95%[0,41; 0,47]) faza kryzy blastycznej (odpowiedź): 0,46 (CI95%[0,43; 0,48]) faza kryzy blastycznej (brak odpowiedzi): 0,21 (CI95%[0,19; 0,23])</p>
<p>Warren 2004 [64] Cost-utility analysis of imatinib mesylate for the treatment of chronic myelogenous leukemia in the chronic phase</p>	<p>Ocena inkrementalnych kosztów-użyteczności (model Markowa) stosowania imatynibu w porównaniu z hydroksymocznikiem u pacjentów w fazie przewlekłej przewlekłej białaczki szpikowej, u których leczenie interferonem-alfa w pierwszej linii leczenia zakończyło się niepowodzeniem. Wartości użyteczności zostały przypisane do określonych stanów zdrowia przez grupę 6 klinicystów z Wielkiej Brytanii.</p>	<p>Populację stanowiła hipotetyczna kohorta pacjentów ze zdiagnozowaną przewlekłą białaczką szpikową w fazie przewlekłej, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie IFN-alfa w pierwszej linii. (N=1000)</p>	<p>EQ-5D</p>	<p>faza przewlekła: 0,9 faza akceleracji (pacjenci poddani chemioterapii): 0,01 faza akceleracji (pacjenci poddani leczeniu paliatywnemu w domu): 0,34 faza kryzy blastycznej (pacjenci poddani chemioterapii): -0,09 faza kryzy blastycznej (pacjenci poddani leczeniu paliatywnemu w domu): 0,04</p>

Publikacja	Powód odrzucenia
Stone 2004 [65]	publikacja opisująca sposoby leczenia przewlekłej białaczki szpikowej m.in. imatinibem, brak wartości użyteczności stanów zdrowia
Panigrahi 2006 [66]	publikacja opisująca możliwości klinicznego zastosowania oraz drogę i sposób podawania imatinibu, brak wartości użyteczności stanów zdrowia
Nagai 2010 [67]	publikacja opisująca bezpieczeństwo oraz skuteczność kliniczną stosowania imatinibu wśród populacji japońskiej, brak wartości użyteczności stanów zdrowia
Liang 2006 [68]	charakterystyka inhibitorów kinazy tyrozynowej, brak wartości użyteczności stanów zdrowia
Kasteng 2007 [69]	ocena ekonomiczna leczenia różnych rodzajów białaczki, brak wartości użyteczności stanów zdrowia
Gillick 2006 [70]	publikacja opisująca korzyści rozwoju medycyny molekularnej, brak wartości użyteczności stanów zdrowia
Efficace 2008 [71]	przegląd opisujący ocenę jakości życia i wyniki badań randomizowanych leczenia różnego rodzaju białaczek, brak wartości użyteczności stanów zdrowia
Curran 2004 [72]	publikacja charakteryzująca imatinib, brak wartości użyteczności stanów zdrowia
Copland 2005 [73]	publikacja opisująca dostępne rodzaje immunoterapii w leczeniu PBS, brak wartości użyteczności stanów zdrowia
Carter 2006 [74]	publikacja charakteryzująca możliwości leczenia PBS przy wykorzystaniu inhibitorów kinazy tyrozynowej, brak wartości użyteczności stanów zdrowia
Branford 2007 [75]	publikacja opisująca skuteczność kliniczną oraz bezpieczeństwo stosowania imatinibu w leczeniu PBS, brak wartości użyteczności stanów zdrowia
Aziz 2007 [76]	publikacja opisująca skuteczność leczenia PBS imatinibem, brak wartości użyteczności stanów zdrowia
Multani 2002 [77]	publikacja opisująca możliwości leczenia zmian nowotworowych, brak wartości użyteczności stanów zdrowia
Husereau 2002 [78]	publikacja charakteryzująca imatinib, brak wartości użyteczności stanów zdrowia
Wolff 2001 [79]	publikacja opisująca badanie przeprowadzone na zwierzętach, brak wartości użyteczności stanów zdrowia

Po analizie pełnych tekstów dostępnych publikacji w kolejnym etapie dokonano poszeregowania zebranych badań według populacji poddanych badaniu jakości życia na doniesienia: w których przeprowadzono pomiar wartości użyteczności wśród populacji badania IRIS (Groot 2004 [53], Hahn 2003 [54], Hahn 2003 [55], Khalid El Ouagari 2004 [56], Reed 2004 [32]), na badania w których skorzystano z danych z badania Levy 2007 [59] (Brosa 2007 [57], Juarez-Garcia 2008 [58], Levy 2007 [59], Orozco 2010 [60], Taylor 2007 [62], Taylor 2009 [61]) oraz na doniesienia opierające się na danych autorskich (Dalziel 2005 [63], Gordois 2003 [33], Szabo 2010 [31], Warren 2004 [64]).

W kolejnym etapie szczegółowej analizy doniesień naukowych przeprowadzona została ich agregacja ze względu na wykorzystane do oceny jakości życia pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową skale. W przypadku publikacji Brosa 2007 [57], Dalziel 2005 [63], Groot 2004 [53], Orozco 2010 [60], Taylor 2007 [62] nie podano źródła (skali) oceny jakości życia, co było powodem odrzucenia wyżej wymienionych doniesień z dalszego etapu analizy. Analogicznie postępowanie dotknęło publikacji

Hahn 2003 [54], w której przedstawione zostało badanie, w którym skorzystano ze skali Functional Assessment of Cancer Treatment-Biological Response Modifier (FACT-BCR), lecz ze względu na oparcie się na małej ilości danych zdecydowano się na odrzucenie tej metody oceny jakości życia. W większości publikacji [32, 33, 55, 56, 58, 59, 61, 64], do oceny wartości użyteczności poszczególnych stanów zdrowia, autorzy skorzystali z formularza EuroQol 5D (EQ-5D).

Brak użytecznych danych oraz znaczne różnice w wartościach jakości życia w porównaniu do pozostałych doniesień opartych na badaniu IRIS, stały się powodem do odrzucenia publikacji Hahn 2003 [55] z dalszego etapu analizy.

W przypadku publikacji Khalid El Ouagari [56] oraz Reed 2004 [32], korzystających z wartości użyteczności stanów zdrowia z badania IRIS, z dalszej analizy zostało wykluczone doniesienie Khalid El Ouagari [56] ze względu na jej ograniczoną wiarygodność (stanowi ona prezentację z wygłoszonego wykładu podczas konferencji ISPOR).

Autorzy publikacji Juarez-Garcia 2008 [58], Taylor 2009 [61] korzystają z wartości użyteczności dostępnych w badaniu Levy 2007 [59] i dlatego do dalszej analizy zostało włączone badanie źródłowe. Przedstawiono w niej obliczenia wartości użyteczności niezależnie dla pacjentów z krajów biorących udział w badaniu (Australia, Wielka Brytania, Kanada), w konsekwencji w celu otrzymania uogólnionych wartości jakości życia, obliczono średnie wartości użyteczności stanu zdrowia ważone liczebnością populacji z poszczególnych krajów.

Populację wejściową w badaniu Gordois 2003 [33] stanowili pacjenci z przewlekłą białaczką szpikową w fazie akceleracji i w fazie kryzy blastycznej. Ocenę jakości życia przeprowadzono w oparciu o pomiar wykonany na 6 klinicystach co stanowi ograniczenie wiarygodności uzyskanych wartości parametrów, a w konsekwencji stało się powodem do wyłączenia publikacji z podstawowej analizy (brak pełnego zestawu danych, ograniczona wiarygodność doniesienia). Użyteczne wartości jakości życia zostały jednak włączone do analizy wrażliwości. (wariant G1)

W badaniu Szabo 2010 [31] przeprowadzono pomiar wartości użyteczności na próbie ludności populacji ogólnej czterech krajów (Kanada, USA, Wielka Brytania, Australia). Respondenci wypełniali ankiety z opisem poszczególnych stanów chorobowych przewlekłej białaczki szpikowej, w konsekwencji zdecydowano się na wykorzystanie uzyskanych wartości jakości życia w analizie wrażliwości. (wariant G2)

Wartości użyteczności stanów zdrowia przedstawione w publikacji Warren 2004 [64] nie zostały wykorzystane w analizie, ze względu na ograniczenia publikacji w zakresie prezentowanych danych. Badanie użyteczności przeprowadzono na 6 klinicystach zajmujących się leczeniem osób z przewlekłą białaczką szpikową, jednakże na podstawie raportowanych wartości nie ma możliwości wyznaczenia pełnego spójnego zestawu wartości jakości życia.

Dla potrzeb dalszej analizy zdecydowano się na skorzystanie z wartości użyteczności stanów zdrowia zawartych w publikacji Reed 2004 [32]. Populację pacjentów stanowiły osoby biorące udział w badaniu

IRIS (The International Randomized Interferon versus STI571 Study) oraz w przeciwieństwie do publikacji Levy 2007 [59], dysponowano pełnym tekstem publikacji.

Badanie IRIS to otwarte badanie kliniczne porównujące skuteczność kliniczną imatynibu w porównaniu z interferonem alfa w połączeniu z niską dawką cytarabiny. Zostało przeprowadzone na grupie 1 106 pacjentów z 16 krajów, u których zdiagnozowano przewlekłą białaczkę szpikową w fazie przewlekłej.

Pacjenci biorący udział w badaniu Reed 2004 [32] wypełniali kwestionariusz EQ-5D co 3 miesiące. Po przekonwertowaniu uzyskanych odpowiedzi na wartości użyteczności oraz pogrupowaniu ich według sposobu leczenia i fazy klinicznej choroby uzyskano średnie wartości użyteczności stanów zdrowia. Z powodu niewielkiej liczby pacjentów z badania Reed 2004 [32], u których nastąpiła progresja choroby, do oszacowania użyteczności dla zaawansowanych faz przewlekłej białaczki szpikowej wykorzystano wyniki badania użyteczności dla pacjentów z badania IRIS, niezależnie od początkowego sposobu leczenia.

W przedstawionych poniżej i wykorzystanych w analizie wartościach jakości życia dokonano kilku założeń. Przypisano jednakowe wartości jakości życia dla stanów przewlekłej białaczki szpikowej w przypadku leczenia inhibitorami kinazy tyrozynowej (TKI), jak również w przypadku braku takiego leczenia. Ze względu, iż w publikacji Reed 2004 [32] nie uwzględniono oceny jakości życia w okresie przeprowadzania transplantacji, na potrzeby niniejszej analizy dokonano założenia, że w pierwszym miesiącu po transplantacji użyteczność wynosi 0, by w kolejnych okresach użyteczność stanu zdrowia odpowiadała użyteczności sprzed transplantacji.

Wartości użyteczności poszczególnych stanów zdrowia użyte w niniejszej analizie zostały przedstawione w poniższej tabeli (Tabela 73).

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

W szczególności na potrzeby niniejszej analizy uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- leki (inhibitory kinazy tyrozynowej),
- diagnostyka oraz monitoring,
- wizyty specjalistyczne,
- hospitalizacje,
- leczenie istotnych działań niepożądanych, takich jak:
 - anemia w stopniu 3 lub 4 WHO²,
 - neutropenia w stopniu 3 lub 4 WHO¹,
 - trombocytopenia w stopniu 3 lub 4 WHO¹,
 - obrzęk obwodowy w stopniu 3 lub 4 WHO¹,
 - wysięk opłucnowy¹,
- transplantacje,
- leczenie paliatywne (terapia hydroksymocznikiem po niepowodzeniu leczenia inhibitorami kinazy tyrozynowej).

Leki

Koszty jednostkowe substancji czynnych zostały opisane w ramach analizy minimalizacji kosztów (patrz rozdz. 2.7).

Prognozowane dawkowanie nilotynibu i imatynibu stosowanego w pierwszej linii terapii PBSz przyjęto analogicznie jak w przypadku analizy CMA (patrz rozdz. 2.6). Dawkowanie dazatynibu, nilotynibu i imatynibu w drugiej linii terapii oraz dawkowanie pozostałych preparatów przyjęto w oparciu o dawkowanie uzyskane z ChPL poszczególnych leków. [80–82]

Wartości dawek uwzględnione w niniejszej analizie zaprezentowano w poniższych tabelach.

[REDACTED]

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

[REDACTED]

² Definicje stopni działań niepożądanych ustalono w oparciu o *Common Terminology Criteria For Adverse Events (CTCAE) V3.0* [46]

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

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

Diagnostyka i monitorowanie

W celu oszacowania kosztów diagnostyki oraz monitorowania pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową wykorzystano rezultaty przeprowadzonej ankietowej analizy kosztów [22]. W poniższej tabeli zamieszczono szczegółowe wartości przyjęte w niniejszej analizie.

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

Wizyty specjalistyczne

Koszt związany ze standardowymi wizytami kontrolnymi u pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową oszacowano w oparciu o dane NFZ oraz wyniki badania ankietowego przeprowadzonego na potrzeby (opis zamieszczony w dokumencie analizy kosztów, która stanowi aneks do tej analizy [22]).

W wariantach podstawowym i dodatkowym przyjęto częstość wizyt specjalistycznych wyznaczoną na podstawie wyników badania ankietowego. W analizie wrażliwości rozpatrzono warianty, w przypadku których częstość wizyt specjalistycznych wyznaczona jest na podstawie badania ankietowego po

odrzuconiu odpowiedzi niezgodnych z TPZ oraz wyznaczona w oparciu o zalecenia TPZ (warianty H1 i H2).

Wartości przyjęte w analizie zaprezentowano w poniższych tabelach.

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

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

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

Wizyty u lekarza POZ

Koszty wizyt u lekarza podstawowej opieki zdrowotnej przyjęto w oparciu o przeprowadzoną analizę kosztów [83]. Szczegółowe wartości zamieszczono w poniższej tabeli.

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

Hospitalizacje

W celu oszacowania kosztów hospitalizacji związanej z leczeniem PBSz wykorzystano rezultaty przeprowadzonej analizy kosztów [22]. Z uwagi na różnice w koszcie hospitalizacji oraz odsetku hospitalizowanych pacjentów w zależności od fazy PBSz wyniki przedstawiono z rozbiciem na fazę przewlekłą, fazę akceleracji oraz fazę kryzy blastycznej.

Wartości przyjęte w ramach niniejszej analizy oraz rezultaty obliczeń zaprezentowano w poniższych tabelach. Szczegółową analizę danych wraz z opisem obliczeń kosztów hospitalizacji zamieszczono w analizie kosztów. [22]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

Wyniki odnośnie odsetka pacjentów wymagających hospitalizacji dla poszczególnych stanów chorobowych przedstawione powyżej wyznaczono przy założeniu, iż w raz ze wzrostem zaawansowania choroby nie będą one małe. Założenie to jest konsekwencją uzyskanych w ramach analizy kosztów wyników, w których respondenci często udzielali odpowiedzi o zerowej wartości dla bardziej zaawansowanych stanów zdrowia PBSz (fazy akceleracji i fazy kryzy blastycznej). W takim przypadku założono, iż odsetki pacjentów wymagających hospitalizacji dla bardziej zaawansowanych stanów chorobowych będą odpowiadały odsetkowi pacjentów wymagających hospitalizacji będących w stanie przewlekłym PBSz – wartości te zostały wykorzystane w ramach wariantu J1 jednokierunkowej analizy wrażliwości. Braki danych w tym zakresie są prawdopodobnie spowodowane niewielką liczbą pacjentów w bardziej zaawansowanych stadiach będących pod opieką ankietowanych lekarzy, co jest konsekwencją naturalnego przebiegu choroby. [22]

Jednocześnie w ramach głównych scenariuszy analizy przyjęto dodatkowe założenie, iż dane dotyczące fazy kryzy blastycznej odnośnie zerowego odsetka pacjentów wymagających hospitalizacji nie zostaną uwzględnione w kalkulacji. Odpowiednie uzyskane wartości poszczególnych parametrów można odnaleźć w tabeli poniżej. [22]

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

Leczenie istotnych działań niepożądanych

Koszt leczenia działań niepożądanych przypadający na jeden epizod przyjęto zgodnie z przeprowadzoną analizą kosztów [22]. W przypadku każdego z działań niepożądanych uwzględniono następujące kategorie kosztowe: dodatkowe leczenie (leki, przetoczenia krwi, przetoczenia koncentratu płytek), hospitalizacje oraz dodatkowe wizyty ambulatoryjne. W przypadku wystąpienia epizodu neutropenii rozpatrzono dwa warianty kosztu leczenia: wariant podstawowy uwzględniający całkowity koszt wyznaczony na podstawie badania ankietowego oraz wariant uwzględniający wyłącznie koszt preparatów G-CSF oraz dodatkowych wizyt ambulatoryjnych (zgodnie z opinią eksperta, wariant I1 analizy wrażliwości). W dokumencie analizy kosztowej [22] znajduje się bardziej szczegółowy opis uwzględnionych kategorii kosztowych wpływających na wydatki związane z leczeniem działań niepożądanych. Z powodu braku danych na temat momentu wystąpienia danego działania niepożądanego koszty ich leczenia dodawane są w pierwszym miesiącu terapii.

Szczegółowe wartości zamieszczono w poniższej tabeli.

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

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

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

Transplantacje

W celu oszacowania kosztów związanych z transplantacjami komórek krwiotwórczych pochodzących ze szpiku lub krwi obwodowej wykorzystano rezultaty przeprowadzonej analizy kosztów [22]. W tabeli poniżej zamieszczono wartości uwzględnione w niniejszej analizie.

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

Leczenie paliatywne (terapia hydroksymocznikiem po niepowodzeniu leczenia inhibitorami kinazy tyrozynowej).

Założono, że po niepowodzeniu dwóch linii terapii inhibitorami kinazy tyrozynowej pacjenci są poddawani terapii paliatywnej hydroksymocznikiem w dziennej dawce 2 800 mg (40 mg/kg m c przy założeniu masy ciała pacjenta na poziomie 70 kg). Koszt 1 mg substancji uzyskano z katalogu chemioterapii (Zarządzenie Nr 16/2010/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 22 marca 2010r. [84]). Wielkości uwzględnione w analizie zamieszczono w poniższych tabelach.

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

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

10.4.3. Walidacja modelu

10.4.3.1. Walidacja wewnętrzna

W celu ujawnienia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą obliczeń przeprowadzono systematyczne testowanie modelu. Analizowano wyniki symulacji w przypadku użycia zerowych i skrajnych wartości parametrów wejściowych. Przeprowadzono analizę kodu zastosowanego w modelu pod kątem błędów syntaktycznych oraz przetestowano powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości. Wszystkie błędy wykryte podczas walidacji wewnętrznej zostały poprawione.

10.4.3.2. Walidacja konwergencji

Celem wykonania walidacji konwergencji modelu opracowanego na potrzeby niniejszej analizy przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie publikacji analiz ekonomicznych opracowywanego problemu zdrowotnego. Procedurę wyszukiwania oraz charakterystyki odnalezionych analiz szczegółowo opisano w rozdziale 10.5.

W odnalezionych analizach nie porównywano efektywności kosztowej stosowania poszczególnych terapii ze względu na różnice występujące w funkcjonowaniu systemu ochrony zdrowia w różnych krajach.

Po zebraniu charakterystyk odnalezionych analiz dokonano implementacji danych z poszczególnych badań do walidowanego modelu. Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 91).

[REDACTED]

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

[REDACTED]

Dokonano agregacji badań ze względu na populację wejściową. Rozróżniono grupę badań opartą na danych pochodzących z badania IRIS (Chen 2009, Reed 2004, Reed 2008) oraz grupę badań, w których autorzy nie podali charakterystyk pacjentów (Dalziel 2005, Gordois 2003, Warren 2004). Z braku innych danych przyjęto, że charakterystyki początkowe pacjentów z badań drugiej grupy są identyczne jak w przypadku badań z grupy pierwszej. Charakterystyki pacjentów z badania IRIS są zbliżone do uzyskanych dla populacji polskiej na podstawie przeprowadzonego badania ankietowego.

Na podstawie przeprowadzonej analizy konwergencji dotyczącej odnalezionych analiz ekonomicznych, przy uwzględnieniu dokonanego założenia, można stwierdzić, iż wyniki walidowanej analizy są zgodne z wynikami odnalezionych analiz. Duże rozbieżności w uzyskiwanych wynikach pojawiły się jedynie w przypadku dwóch badań. W obu przypadkach rozbieżności wynikają z różnic w charakterystykach wejściowych pacjentów.

W przypadku pierwszego z nich Gordois 2003 różnica w uzyskiwanych wynikach jest konsekwencją różnicy w zaawansowaniu choroby w populacji wejściowej analizy. W badaniu tym analizowano populację chorych w fazie akceleracji lub kryzy blastycznej.

W badaniu Warren 2004 populacja chorych włączanych do analizy obejmowała pacjentów po niepowodzeniu terapii interferonem-alfa. Ponadto, w badaniu tym korzystano z wartości użyteczności stanu zdrowia pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową uzyskanych na podstawie oceny klinicystów. Bardzo niskie wartości jakości życia dla fazy akceleracji (0,01 vs. 0,60, odpowiednio dla badania Warren 2004 i wartości domyślnych użytych w analizie) oraz kryzy blastycznej (-0,09 vs. 0,60, odpowiednio dla badania Warren 2004 oraz wartości domyślnych użytych w analizie) są powodem niskich wartości QALY uzyskanych w badaniu Warren 2004. W pozostałych przypadkach uzyskiwane wartości są zbliżone, a ew. różnice wynikają z przyjętych odmiennych podejść do symulacji.

10.4.3.3. Walidacja zewnętrzna

Z powodu braku możliwości odnalezienia badań obserwacyjnych, które pozwoliłyby na ocenę poprawności uzyskiwanych wyników w prezentowanym w niniejszej analizie modelu, zdecydowano się na przeprowadzenie walidacji zewnętrznej w podziale na dwa okresy: okres do jednego roku od rozpoczęcia terapii, dla którego skorzystano z wyników analizy zaprezentowanej w publikacji Saglio

2010 [20] oraz okres do siedmiu lat od rozpoczęcia terapii, dla którego skorzystano z wyników analizy opisanej w badaniu Hughes 2010 [16].

Dla okresu do jednego roku od rozpoczęcia terapii zdecydowano się na korzystanie z badania Saglio 2010. Ze względu na fakt, iż model prezentowany w niniejszej analizie jest oparty na danych pochodzących z tego doniesienia, skutkuje to idealną zgodnością wyników.

Dla okresu do siedmiu lat od rozpoczęcia terapii korzystano z danych zawartych w publikacji Hughes 2010 [16], w którym to zaprezentowano wyniki badania IRIS (International Study of Interferon and STI571). Takie podejście wydaje się słuszne z uwagi na fakt, iż duża liczba doniesień naukowych korzysta z badania IRIS, co potwierdza jego wysoką jakość, a w konsekwencji dużą wiarygodność uzyskanych wyników.

W prezentowanym w niniejszej analizie modelu korzystano krzywej Gompertz-a dopasowanej do krzywej EFS zaprezentowanej w badaniu IRIS.

Uzyskane na podstawie krzywej odsetki pacjentów wolnych od zdarzeń dla poszczególnych cykli analizowanych w modelu przyjmują wartości bliskie ich odpowiednikom uzyskanym z krzywych EFS badania IRIS, w konsekwencji prawdopodobieństwa przejść w modelu i przejścia pomiędzy stanami w sposób precyzyjny przedstawiają przebieg choroby zaprezentowany w badaniu IRIS.

10.4.4. Ograniczenia analizy kosztów-użyteczności

- Prawdopodobieństwa przerwania terapii (przejście do odpowiedniego stanu) w pierwszym roku przyjęto na stałym poziomie wyznaczonym w taki sposób by na koniec 12 miesięcy uzyskać wartości odpowiadające odpowiednim odsetkom uzyskanym z badania Saglio 2010 [20].
- Przerwanie terapii TKI po 12 miesiącach może nastąpić jedynie z powodu utraty odpowiedzi na terapię TKI (związane z efektywnością poszczególnych terapii TKI). Wykluczona została możliwość przerwania terapii z powodu wystąpienia działań niepożądanych/toksyczności związanych z stosowaniem terapii TKI, co jest konsekwencją wniosków płynących z badań klinicznych wskazujących, iż działania niepożądane dotyczą głównie pierwszego roku terapii.
- Model dopuszcza stosowanie do dwóch linii terapii TKI. Trzecia linia nie została uwzględniona ze względu na brak wiarygodnych danych odnośnie skuteczności/bezpieczeństwa stosowania takiej terapii.
- Założono, iż progresja choroby odbywa się poprzez wszystkie kolejne fazy zaawansowania choroby tj. z fazy CP do AP i BC, a następnie ew. zgonu z powodu PBSz. Założenie posłużyło do uproszczenia obliczeń związanych z wyznaczeniem prawdopodobieństw przejść pomiędzy stanami po przerwaniu terapii I linii TKI.
- Przerwanie terapii II linii TKI w przypadku nietolerancji/toksyczności terapii nie zmienia zaawansowania choroby u pacjenta (pozostaje w tej samej fazie choroby). Założenie posłużyło

do uproszczenia obliczeń związanych z wyznaczeniem prawdopodobieństw przejść pomiędzy stanami po przerwaniu terapii I linii TKI.

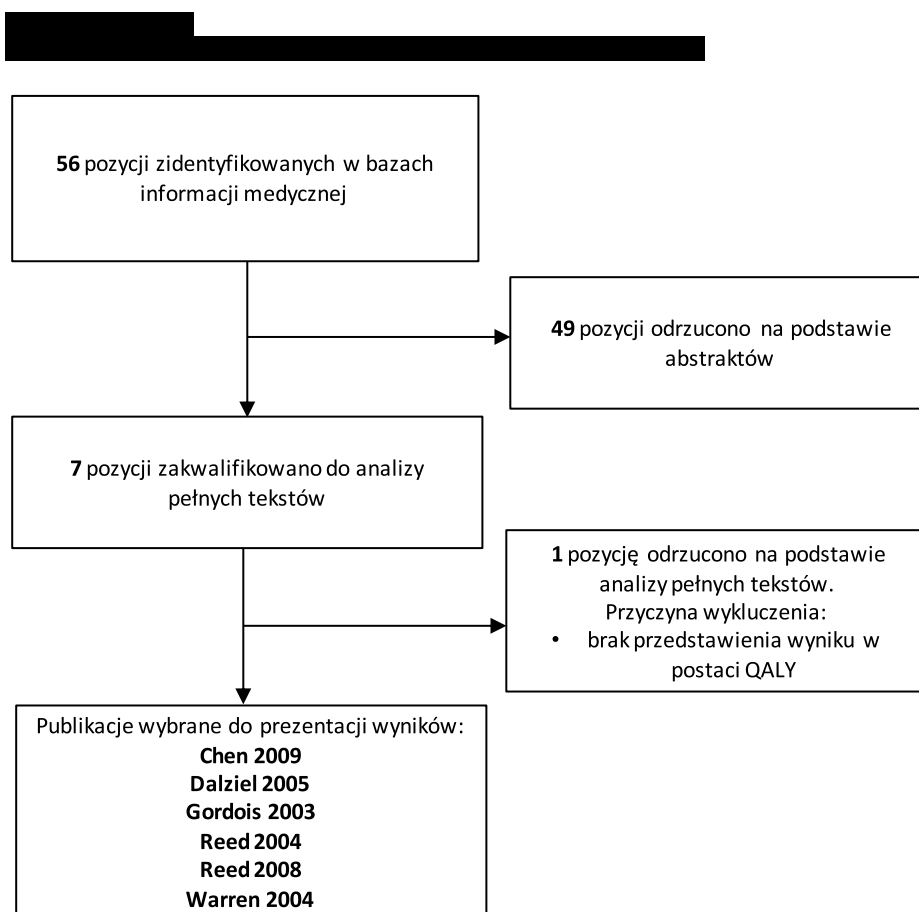
- Przerwanie terapii II linii TKI w przypadku progresji/oporności na terapię/nawrotu choroby pacjenta pociąga za sobą progresję choroby do kolejnej w fazy zaawansowania choroby. Założenie posłużyło do uproszczenia obliczeń związanych z wyznaczeniem prawdopodobieństw przejść pomiędzy stanami po przerwaniu terapii I linii TKI.
- Przyjęto, iż uzyskane wyniki poziomu transkryptu BCR-ABL w populacji, u której pomiar został wykonany, odpowiadają wynikom, jakie uzyskała część populacji badania ENESTnd, która po 12 miesiącach terapii nadal w niej uczestniczyła uzyskując na nią odpowiedź. [20]
- Z powodu braku dostępnych danych dotyczących czasu wolnego od zdarzeń w wystarczająco długim horyzoncie czasowym, na potrzeby analizy przeprowadzono dopasowanie parametrycznych modeli przeżywalności, z pomocą których ekstrapolowano przebieg krzywych EFS (z badania IRIS (Hughes 2010 [16])) na dożywotni horyzont czasowy pacjentów.
- Wyznaczone koszty związane z leczeniem działania niepożądanego - obrzęku obwodowego w stopniach 3/4 WHO - kształtują się na niskim poziomie ze względu na przedstawienie przez lekarzy schematów leczenia dla stopni 1/2 WHO, co jest konsekwencją rzadkiego występowania ciężkich postaci tego działania niepożądanego. [22, 46]
- Wyniki odnośnie odsetka pacjentów wymagających hospitalizacji dla poszczególnych stanów chorobowych wykorzystane w analizie wyznaczono przy założeniu, iż w raz ze wzrostem zaawansowania choroby nie będą one malały. Założenie to jest konsekwencją uzyskanych w ramach ankietowej analizy kosztów wyników, w których respondenci często udzielali odpowiedzi o zerowej wartości dla bardziej zaawansowanych stanów zdrowia PBSz (fazy akceleracji i fazy kryzy blastycznej). W konsekwencji założono, iż odsetki pacjentów wymagających hospitalizacji dla bardziej zaawansowanych stanów chorobowych będą odpowiadały odsetkowi pacjentów wymagających hospitalizacji będących w stanie przewlekłym PBSz. Braki danych w tym zakresie są prawdopodobnie spowodowane niewielką ilością pacjentów w bardziej zaawansowanych stadiach będących pod opieką ankietowanych lekarzy, co jest konsekwencją naturalnego przebiegu choroby. [22]
- Nie odnaleziono publikacji dotyczących użyteczności stanów zdrowia z badań przeprowadzonych na populacji Polski, w konsekwencji wykorzystano dane z badania przeprowadzonych na terenie Wielkiej Brytanii. Pomimo najpełniejszego zestawu danych uzyskanych z badania Reed 2004, wymagane było przyjęcie założeń odnośnie użyteczności dotyczących stanu transplantacji i stanów po wykonanym zabiegu transplantacji (zerowa wartość użyteczności stanu zdrowia dla transplantacji oraz wartość użyteczności stanu zdrowia po transplantacji na poziomie wartości odpowiadającej użyteczności stanu zdrowia pacjenta związanej z fazą choroby przed zabiegiem transplantacji). [32]

- Ze względu na długość cyklu uwzględnionego w konstrukcji modelu wynoszącego jeden miesiąc, przyjęto na potrzeby analizy założenie, że kwota ryczaftu wypłacana jest przez okres całego roku w miesięcznych ratach.
- Poziom dawkowania poszczególnych preparatów został wyznaczony na potrzeby analizy na podstawie dawkowania uzyskanego z ChPL poszczególnych leków. Należy jednak podkreślić, iż wskazania rejestracyjne zaakceptowane przez FDA umożliwiają zmianę dawki w zależności od uzyskiwanych efektów zdrowotnych, występujących działań niepożądanych oraz ew. oporności lub braku tolerancji na podawane leki. W konsekwencji dawkowanie leków w realnym zastosowaniu może ulegać znacznym zmianom, co może mieć wpływ na uzyskiwane wyniki.

10.5. Przegląd analiz ekonomicznych

Przeszukanie publikacji dotyczących modeli ekonomicznych w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej w bazie Medline odbyło się w oparciu o strategię zaprezentowaną poniżej (██████████). Przeszukiwania dokonano w dniu 20 lipca 2010 roku. W pierwszej kolejności dokonano w sposób systematyczny przeszukania bazy MEDLINE przez PubMed [50]. Następnie przeszukano bazę CEA Registry [87] (stosując odrębne zapytania: „imatinib”, „nilotinib”, „CML” oraz „chronic myelogenous leukemia”) nie znajdując żadnych dodatkowych publikacji poza odnalezionymi wcześniej w bazie MEDLINE. Proces weryfikacji odnalezionych doniesień naukowych został przeprowadzony dwuetapowo. Pierwszy etap weryfikacji, selekcja doniesień na podstawie abstraktów, został przeprowadzony niezależnie przez dwóch analityków. Do drugiego etapu analizy włączono wszystkie doniesienia naukowe spełniające przyjęte przed rozpoczęciem wyszukiwania kryteria włączenia i wykluczenia (██████████). W przypadku wystąpienia niezgodności opinii, ostateczne stanowisko uzgadniano na drodze konsensusu lub korzystano z pomocy innego analityka. Wyselekcjonowane badania oceniono na wiarygodne w zakresie prezentowanej metodyki, danych wejściowych oraz prezentowanych wyników.

Poniżej, w formie diagramu (██████████) zaprezentowano proces selekcji badań – w tym doniesień naukowych wykluczonych (Skrepnek 2005 [88]) w poszczególnych etapach selekcji wraz z przyczyną wykluczenia.



Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> Populacja pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową Analizy ekonomiczne dowolnego typu 	<ul style="list-style-type: none"> Opracowania wtórne i poglądowe (w przypadku dostępu do danych źródłowych) Niewłaściwa tematyka publikacji Interwencje w doniesieniu nie pokrywane się z żadną z interwencji niniejszej analizy Publikacje w formie abstraktów nie zawierających informacji umożliwiających wykorzystanie doniesienia

Lp.	Zapytanie	Liczba wyników
#1	CML	10367
#2	chronic	763801
#3	myelogenous	20208
#4	leukemia	228558
#5	leukaemia	228558
#6	#2 and #3 and #4	15040
#7	#2 and #3 and #5	15040
#8	cost	458284
#9	effectiveness	200004
#10	utility	80742
#11	analysis	4967879
#12	economic	562832
#13	#8 and #9	36073
#14	#13 and #11	23423
#15	#8 and #10	6130
#16	#15 and #11	3994
#17	evaluation	1448722
#18	#12 and #17	64416
#19	#1 or #6 or #7	18728
#20	#13 or #14 or #15 or #16 or #18	95304
#21	#19 and #20	56

Odnaleziono 7 publikacji, z których do prezentacji w niniejszej analizie wybrano wyniki przedstawione w 6 publikacjach (Chen 2009, Dalziel 2005, Gordois 2003, Reed 2004, Reed 2008, Warren 2004) [32, 33, 63, 85, 86, 89]. Porównanie z wynikami zaprezentowanymi w publikacji Skrepnek 2005 [88] nie zostało przeprowadzone ze względu na brak przedstawienia w nim wyniku w postaci QALY.

Szczegółowe zestawienie podstawowych charakterystyk i wyników odnalezionych analiz zamieszczono w poniższej tabeli (██████████).

Autor, rok	Populacja	Interwencje	Rodzaj analizy	Horyzont czasowy	Kraj	Wyniki
Chen 2009 [85]	Nowo zdiagnozowane osoby z przewlekłą białaczką szpikową; do badania zostały włączone osoby zakwalifikowane do populacji IRIS.	Imatynib vs. Interferon-alpha	Analiza kosztów- użyteczności	Czas życia pacjenta	Chiny	Zdyskontowane QALY [95% CI]: imatynib: 11,8 [11,36;12,24] interferon: 5,4 [5,06;5,74] różnica: 6,4 [5,85;6,95]
Dalziel 2005 [63]	Osoby, u których stwierdzono przewlekłą białaczkę szpikową (nie podano proporcji płci oraz średniego wieku badanej populacji)	Imatynib, Interferon, Hydroksykarbamid	Analiza kosztów- efektywności; model Markova	max 20 lat	UK	Zdyskontowane QALY: imatynib: 7,03 IFNalfa: 5,04 hydroksykarbamid: 4,99
Gordois 2003 [33]	Hipotetyczna populacja osób, u których stwierdzono przewlekłą białaczkę szpikową w fazie akceleracji lub kryzy blastycznej (nie podano proporcji płci oraz średniego wieku badanej populacji)	Imatynib vs. Chemioterapia złożona	Analiza kosztów- użyteczności; model Markova	5 lat	UK	Zdyskontowane QALY: pacjenci w fazie akceleracji: imatynib: 2,04 chemioterapia złożona: 2,00 pacjenci w fazie kryzy blastycznej: imatynib: 0,53 chemioterapia złożona: 0,48
Reed 2004 [32]	Osoby, u których stwierdzono przewlekłą białaczkę szpikową w fazie przewlekłej (populacja z badania IRIS)	Imatynib vs. Interferon+cytarabina	Analiza kosztów- efektywności	Czas życia pacjenta	USA	Zdyskontowane QALY: imatynib: 9,06 IFN+LDAC: 5,17 różnica: 3,89
Reed 2008 [86]	Osoby, u których stwierdzono przewlekłą białaczkę szpikową w fazie przewlekłej (populacja z badania IRIS)	Imatynib vs. Interferon+cytarabina	Analiza kosztów- efektywności	Czas życia pacjenta	USA	Zdyskontowane QALY [95% CI]: imatynib: 10,71 [10,24;11,12] IFN+LDAC: 5,18 [4,80;5,48] różnica: 5,53 [4,99;6,09]

Autor, rok	Populacja	Interwencje	Rodzaj analizy	Horyzont czasowy	Kraj	Wyniki
Warren 2004 [64]	<p>Hipotetyczna populacja osób, u których stwierdzono przewlekłą białaczkę szpikową w fazie przewlekłej oraz brak odpowiedzi na terapię interferonem-alfa (nie podano proporcji płci oraz średniego wieku badanej populacji)</p>	<p>Imatynib vs. hydroksymocznik</p>	<p>Analiza kosztów-użyteczności; model Markova</p>	<p>Czas życia pacjenta</p>	<p>UK</p>	<p>Zdyskontowane QALY: imatynib: 5,95 hydroksymocznik: 3,49 różnica QALY: 2,46</p>



10.6. Opis aktualizacji

W lipcu 2012 roku przeprowadzono aktualizację analizy. W stosunku do wersji 1.0 zakończonej 29 lutego 2012 analiza została uzupełniona o:

- przegląd systematyczny analiz ekonomicznych
- wyniki zdrowotne,
- wyniki bez uwzględnienia instrumentu podziału ryzyka,
- wyniki przedstawione zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i poszerzonej perspektywy płatnika (NFZ + pacjent),
- wyniki analizy kosztów-użyteczności dla porównania nilotynib vs imatynib
- opis modelu wykorzystanego do oszacowań analizy kosztów-użyteczności
- zestawienie parametrów wejściowych analizy,
- zestawienie wartości parametrów wejściowych analizy wrażliwości.