

**Pozakonazol (Noxafil®)
w profilaktyce inwazyjnych
zakażeń grzybiczych u pacjentów
z nowotworami hematologicznymi
oraz po przeszczepie szpiku kostnego**

Analiza ekonomiczna



Warszawa
grudzień 2013

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Konflikt interesów:

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez MSD Polska Sp. z o.o.

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

MSD Polska Sp. z o.o.

Ul. Chłodna 51

00-867 Warszawa

tel.: (48 22) 549 51 00

fax: (48 22) 549 51 01

Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Cytowanie: [REDACTED] Pozakonazol (Noxafil®) w profilaktyce inwazyjnych zakażeń grzybiczych u pacjentów z nowotworami hematologicznymi oraz po przeszczepie szpiku kostnego. Analiza ekonomiczna. Warszawa, grudzień 2013.

Streszczenie

Cel

Celem analizy jest ekonomiczne uzasadnienie stosowania pozakonazolu (POZ, Noxafil®, MSD) w profilaktyce inwazyjnych zakażeń grzybiczych (IZG) u chorych:

- z ostrą białaczką szpikową (AML) lub zespołem mielodysplastycznym (MDS) otrzymujących chemioterapię mogącą powodować długotrwałą neutropenię i u których jest duże ryzyko rozwoju IZG, w porównaniu do flukonazolu i/lub itrakonazolu (FLU/ITR, tj. leków z grupy azoli s [REDACTED])
- po przeszczepieniu szpiku (allo-HSCT), którzy otrzymują duże dawki leków immunosupresyjnych z powodu choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (GVHD) i u których jest duże ryzyko rozwoju IZG, w porównaniu do flukonazolu i/lub itrakonazolu (FLU/ITR, tj. leków z grupy azoli [REDACTED])

Metodyka

W analizie ekonomicznej wykorzystano 2 modele dostarczone przez Wnioskodawcę opracowane przez i3 Innovus w 2007 roku (Medford, MA, USA):

- model NEUTROPENIA, w którym populację stanowią chorzy z AML/MDS i towarzyszącą neutropenią (pozakonazol vs flukonazol/ittrakonazol);
- model GVHD, w którym populację stanowią pacjenci po allo-HSCT z GVHD (pozakonazol vs flukonazol, pozakonazol vs ittrakonazol - dla itrakonazolu przyjęto takie same parametry, jak dla flukonazolu, z wyjątkiem kosztów zakupu leku).

W ramach analizy kosztów-użyteczności wyniki były mierzone w postaci zyskanych lat życia skorygowanych o jakość (QALY). W analizie kosztów-efektywności wyniki mierzono w zyskanych latach życia (LYG).

W horyzoncie czasowym odpowiednim dla dostępnych badań klinicznych (okres 100/112 dni od rozpoczęcia profilaktyki IZG), przy użyciu modelu drzewa decyzyjnego, oszacowano koszty profilaktyki i leczenia IZG oraz efekty zdrowotne w postaci częstości występowania IZG. Następnie, dostępne dane ekstrapolowano poza horyzont badań klinicznych przy użyciu modelu Markowa z 1-miesięcznymi cyklami. Ekstrapolacja wyników badań dożywotnio pozwoliła na oszacowania QALY i LYG dla chorych, którzy przeżyli okres profilaktyki IZG.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, czyli Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz z perspektywy płatnika publicznego i świadczeniobiorcy, czyli z perspektywy NFZ i pacjenta łącznie.

Parametry skuteczności pozakonazolu i flukonazolu/ittrakonazolu przyjęto na podstawie opublikowanych badań RCT: Cornely 2007 w modelu NEUTROPENIA i Ullmann 2007 w modelu GVHD.

Parametry kosztowe oszacowano specyficznie dla polskiego systemu ochrony zdrowia w oparciu o [REDACTED]

[Redacted text block]

Dla oszacowania niepewności parametrów wykorzystanych w analizie podstawowej przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości.

[Redacted text block]

Wyniki

Poniżej przedstawiono wyniki analizy kosztów-efektywności i kosztów-użyteczności dla porównania pozakonazolu z flukonazolem/itronazolem (POZ vs FLU/ITR) z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia (koszty z perspektywy łącznej były zbliżone i nie wpływają na wnioski z analizy) [Redacted]

Model NEUTROPENIA

- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]

- [redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

Model GVHD

- [redacted]
[redacted]
 - [redacted]
[redacted]
 - [redacted]
[redacted]
 - [redacted]
[redacted]
 - [redacted]
[redacted]
 - [redacted]
[redacted]
 - [redacted]
[redacted]
 - [redacted]
[redacted]
 - [redacted]
[redacted]

Wnioski

Inwazyjne zakażenia grzybicze są jedną z głównych przyczyn zgonu u chorych z obniżoną odpornością, w tym pacjentów z AML/MDS i towarzyszącą neutropenią oraz po allo-HSCT z GVHD. Dlatego też, u większości chorych należących do wspomnianych powyżej grup wysokiego ryzyka stosowana jest profilaktyka przeciwgrzybicza.

[REDACTED]

[REDACTED]

Głównym czynnikiem wpływającym na przewagę pozakonazolu nad azolami [REDACTED] jest mniejsza częstość występowania inwazyjnych zakażeń grzybiczych, w tym inwazyjnych aspergiloz, co z kolei wpływa na wydłużenie życia pacjentów.

Pozakonazol jest lekiem, który przynosi pacjentowi korzyści w postaci wydłużenia lat życia oraz lat życia skorygowanych o jakość. Otrzymany koszt uzyskania dodatkowego roku życia dla porównania pozakonazolu i leków [REDACTED] (flukonazolu/itakonazolu) wskazuje, że pozakonazol może być uznany za kosztowo-efektywną opcję terapeutyczną u pacjentów z AML/MDS i towarzyszącą neutropenią. [REDACTED]

[REDACTED]

Słowa kluczowe

pozakonazol, inwazyjne zakażenia grzybicze, nowotwory hematologiczne, przeszczep szpiku kostnego, analiza ekonomiczna













Skróty i akronimy

allo-HSCT	allogeniczny przeszczep szpiku kostnego (ang. <i>allogenic hematopoietic stem cell transplantation</i>)
AML	ostra białaczka szpikowa (ang. <i>acute myoblastic leukemia</i>)
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych w Polsce
BC	analiza podstawowa (ang. <i>base case</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
DDD	zdefiniowana dawka dobową (ang. <i>defined daily dose</i>)
FLU	flukonazol
GVHD	choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (ang. <i>Graft-Versus-Host Disease</i>)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i>)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. <i>incremental cost-utility ratio</i>)
ITR	itrakonazol
IZG	inwazyjne zakażenia grzybicze (ang. <i>invasive fungal infections, IFI</i>)
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
KET	ketokonazol
LYG	zyskane lata życia (ang. <i>life years gained</i>)
MDS	zespół mielodysplastyczny (ang. <i>myodysplastic syndrome</i>)
MZ	Minister Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
P	prawdopodobieństwo
PDD	dobowa dawka przepisana (ang. <i>prescribed daily dose</i>)
PICO	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome</i>)
POZ	pozakonazol
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality adjusted life years</i>)

RCT	randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
SA	analiza wrażliwości (ang. <i>sensitivity analysis</i>)
SEER	<i>Surveillance, Epidemiology, and End Results</i>
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
WOR	worykonazol

Spis treści

Streszczenie	4
Słowa kluczowe	8
Skróty i akronimy	9
Spis treści	11
1 Cel pracy	14
2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny	16
3 Perspektywa	20
4 Populacja	21
5 Technika analityczna	22
6 Pozakonazol vs flukonazol/ittrakonazol	23
6.1 Strategia analityczna.....	23
6.2 Horyzont czasowy.....	24
6.3 Model.....	25
6.3.1 Opis modelu.....	25
6.3.2 Schemat modelu.....	25
6.3.3 Założenia modelu.....	27
6.4 Walidacja.....	29
6.4.1 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych.....	29
6.4.2 Przegląd systematyczny badań dotyczących wartości użyteczności stanów zdrowia w docelowej populacji chorych.....	34
6.5 Parametry.....	36
6.5.1 Skuteczność.....	36
6.5.1.1 Pacjenci z AML/MDS i towarzyszącą neutropenią.....	36
6.5.1.2 Pacjenci po allo-HSCT z GVHD.....	38
6.5.2 Użyteczność.....	39
6.5.3 Zużycie zasobów.....	40
6.5.4 Dawkowanie.....	41
6.5.5 Koszty.....	42

	
	
	
	
	
6.5.6	Analiza wrażliwości 49
6.5.7	Podsumowanie parametrów 52
6.6	Dyskontowanie 55
6.7	Wyniki – pacjenci z AML/MDS i towarzyszącą neutropenią (POZ vs FLU/ITR) 56
6.7.1	Analiza podstawowa..... 56
6.7.2	Deterministyczna analiza wrażliwości 57
6.7.3	Analiza progowa..... 60
6.8	Wyniki – pacjenci po allo-HSCT z GVHD (POZ vs FLU) 63
6.8.1	Analiza podstawowa..... 63
6.8.2	Deterministyczna analiza wrażliwości 64
6.8.3	Analiza progowa..... 67
6.9	Wyniki - pacjenci po allo-HSCT z GVHD (POZ vs ITR) 70
6.9.1	Analiza podstawowa..... 70
6.9.2	Deterministyczna analiza wrażliwości 71
6.9.3	Analiza progowa..... 74
	
8	Ograniczenia..... 79
9	Dyskusja..... 81
10	Wyniki końcowe..... 85
11	Wnioski 87
12	Aneks..... 88
12.1	Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych..... 88
12.2	Przegląd systematyczny badań dotyczących wartości użyteczności stanów zdrowia w docelowej populacji chorych 94
12.3	Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ..... 99
Spis tabel.....103	

Spis rycin106

Piśmiennictwo107

1 Cel pracy

Celem analizy jest ekonomiczne uzasadnienie stosowania pozakonazolu (POZ, Noxafil®, MSD) w profilaktyce inwazyjnych zakażeń grzybiczych (IZG) u chorych:

- z ostrą białaczką szpikową (AML) lub zespołem mielodysplastycznym (MDS) otrzymujących chemioterapię mogącą powodować długotrwałą neutropenię i u których jest duże ryzyko rozwoju IZG, w porównaniu do flukonazolu i/lub itra-
konazolu (FLU/ITR, tj. leków z grupy azoli ██████████);
- po przeszczepieniu szpiku (allo-HSCT), którzy otrzymują duże dawki leków im-
munosupresyjnych z powodu choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi
(GVHD) i u których jest duże ryzyko rozwoju IZG, w porównaniu do flukonazolu
i/lub itra-
konazolu (FLU/ITR, tj. leków z grupy azoli ██████████
██████████

██████████
██████████
██████████
██████████
██████████
██████████
██████████
██████████
██████████
██████████
██████████

Kontekst analizy ekonomicznej zdefiniowany w schemacie PICO przedstawiono w po-
niższej tabeli.

Tab. 1. Kontekst analizy wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	<p>1. pacjenci z ostrą białaczką szpikową (AML) lub zespołem mielodysplastycznym (MDS) otrzymujący chemioterapię mogącą powodować długotrwałą neutropenię i u których jest duże ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych (IZG)</p> <p>2. pacjenci po przeszczepieniu szpiku kostnego (allo-HSCT), którzy otrzymują duże dawki leków immunosupresyjnych z powodu choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (GVHD) i u których jest duże ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych (IZG)</p>
Interwencja (I)	pozakonazol (POZ, Noxafil®, MSD)
Komparator (C)	<p>populacja 1: flukonazol/ittrakonazol (FLU/ITR, tj. leki z grupy azoli [REDACTED])</p> <p>populacja 2: flukonazol/ittrakonazol (FLU/ITR, tj. leki z grupy azoli [REDACTED])</p>
Wyniki (O)	<p>pozakonazol vs flukonazol/ittrakonazol:</p> <ul style="list-style-type: none"> koszt zyskanego roku życia (PLN/LYG), koszt dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu (PLN/QALY), <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>
Perspektywa	<ul style="list-style-type: none"> płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia; połączona perspektywa płatnika publicznego i chorego.
Horyzont czasowy	pozakonazol vs flukonazol/ittrakonazol: dożywotni
Parametry	<p>skuteczność:</p> <ul style="list-style-type: none"> prawdopodobieństwo/ryzyko względne wystąpienia IZG prawdopodobieństwo wystąpienia zgonu z powodu IZG prawdopodobieństwo wystąpienia zgonu z innego powodu (niż IZG) 5-letnie przeżycie względne chorych z AML/MDS roczna umieralność chorych z GVHD <p>użyteczność stanów zdrowia</p> <p>koszty:</p> <ul style="list-style-type: none"> bezpośrednie koszty medyczne związane z zakupem leków bezpośrednie koszty medyczne związane z leczeniem IZG

2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

- [Redacted list item]
- [Redacted list item]
- [Redacted list item]

[Redacted text block]

- [Redacted list item]
- [Redacted list item]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

* Zgodnie z wynikami badania RCT - 79 dni (Ullmann 2007); zgodnie z opiniami ekspertów - 68 dni (patrz: [Redacted] Pozakonazol (Noxafil®) w profilaktyce inwazyjnych zakażeń grzybiczych u pacjentów z nowotworami hematologicznymi oraz po przeszczepie szpiku kostnego. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Warszawa, grudzień 2013.).

Tab. 2.

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

AML - ostra białaczka szpikowa (ang. *acute myoblastic leukemia*); GVHD - choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (ang. *Graft-Versus-Host Disease*); MDS - zespół mielodysplastyczny (ang. *myodysplastic syndrome*); PDD - dobową dawką przepisana (ang. *prescribed daily dose*).

3 Perspektywa

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (wersja 2.1)⁵ oraz Rozporządzeniem MZ ws minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych⁶ „analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:

- z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych;
- z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.”

Z tego względu analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne, którym w Polsce jest Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej, tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy, czyli perspektywy NFZ i pacjenta łącznie.

W niniejszej analizie uwzględnione zostały wyłącznie koszty medyczne, istotne z punktu widzenia płatnika. W analizie nie zostały uwzględnione koszty pośrednie.

4 Populacja

Populację docelową dla analizowanych opcji terapeutycznych stanowią pacjenci:

- z ostrą białaczką szpikową (AML) lub zespołem mielodysplastycznym (MDS) otrzymujących chemioterapię mogącą powodować długotrwałą neutropenię i u których jest duże ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych (IZG);
- po przeszczepieniu szpiku (allo-HSCT), którzy otrzymują duże dawki leków immunosupresyjnych z powodu choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (GVHD) i u których jest duże ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych (IZG).⁴

5 Technika analityczna

Ocena ekonomiczna porównania pozakonazolu z flukonazolem/ittrakonazolem składała się z dwóch typów analiz: kosztów-użyteczności (CUA) i kosztów-efektywności (CEA). W CUA wyniki były mierzone w zyskanych latach życia skorygowanych o jakość (QALY). W CEA wyniki mierzono w zyskanych latach życia (LYG). Wyniki CUA, jak i CEA przedstawiono w postaci inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności, odpowiednio ICUR i ICER.



6 Pozakonazol vs flukonazol/ittrakonazol

6.1 Strategia analityczna

W celu ekonomicznego uzasadnienia stosowania pozakonazolu w porównaniu do flukonazolu/ittrakonazolu w profilaktyce IZG u chorych z AML/MDS i towarzyszącą neutropenią oraz pacjentów po allo-HSCT z GVHD, ze względu na przyjęcie dłuższego horyzontu czasowego niż w dostępnych badaniach klinicznych, w analizie kosztów-efektywności i kosztów-użyteczności dla analizowanego problemu decyzyjnego wykorzystano podejście oparte na modelowaniu.

W analizie wykorzystano 2 modele dostarczone przez Wnioskodawcę opracowane przez i3 Innovus w 2007 roku (Medford, MA, USA):

- model NEUTROPENIA, w którym populację stanowią chorzy z AML/MDS i towarzyszącą neutropenią (pozakonazol vs flukonazol/ittrakonazol);
- model GVHD, w którym populację stanowią pacjenci po allo-HSCT z GVHD (pozakonazol vs flukonazol, pozakonazol vs ittrakonazol - dla ittrakonazolu przyjęto takie same parametry, jak dla flukonazolu, z wyjątkiem kosztów zakupu leku).

Parametry dotyczące skuteczności leków zostały przyjęte zgodnie z pierwotnymi założeniami autorów modelu. Zadanie analityczne polegało na adaptacji modelu do warunków polskich – oszacowaniu i wprowadzeniu polskich danych kosztowych, weryfikacji założeń i struktury modelu w polskich warunkach klinicznych i interpretacji otrzymanych wyników analizy kosztów-efektywności i kosztów-użyteczności.

Dane kosztowe specyficzne dla warunków polskiej służby zdrowia, [REDAKTOWANE], którego celem było zbadanie aktualnej praktyki klinicznej w Polsce, liczebności populacji docelowej oraz kosztów profilaktyki i leczenia IZG u dorosłych pacjentów:

- z ostrą białaczką szpikową lub zespołem mielodysplastycznym otrzymujących chemioterapię mogącą powodować długotrwałą neutropenię i u których jest duże ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych;

- po przeszczepieniu szpiku, którzy otrzymują duże dawki leków immunosupresyjnych z powodu choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi i u których jest duże ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

(Noxafil®) w profilaktyce inwazyjnych zakażeń grzybiczych u pacjentów z nowotworami hematologicznymi oraz po przeszczepie szpiku kostnego. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Warszawa, grudzień 2013).

Rezultatem modelowania są oczekiwane koszty stosowania pozakonazolu i flukonazolu/ittrakonazolu oraz zyskane lata życia (LYG), a także oczekiwane lata życia skorygowane o jakość (QALY), pozwalające na oszacowanie inkrementalnych współczynników kosztów-efektywności (ang. *incremental cost-effectiveness ratio*, ICER) i kosztów-użyteczności (ang. *incremental cost-utilities ratio*, ICUR) rozważanych terapii.

6.2 Horyzont czasowy

W niniejszej analizie określono długofalowy wpływ stosowania profilaktyki IZG na przeżycie chorych z AML/MDS i towarzyszącą neutropenią oraz pacjentów po allo-HSCT z GVHD. Koszty profilaktyki i leczenia IZG oraz efekty zdrowotne w postaci częstości występowania IZG oszacowano w horyzoncie odpowiednim dla dostępnych badań klinicznych (100 dni w badaniu Cornely 2007⁷ i 112 dni w badaniu Ullmann 2007⁸), natomiast koszty choroby podstawowej i wyniki zdrowotne w postaci LYG i QALY oszacowano w dożywotnim horyzoncie czasowym [REDACTED]

[REDACTED] Ponieważ drugi analizowany okres przekracza horyzont dostępnych badań klinicznych, konieczne było wykorzystanie modelu pozwalającego na ocenę efektów stosowania profilaktyki IZG w okresie długofalowym.

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (wersja 2.1)⁵ „Horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. Powinien on być taki sam dla pomiaru kosztów i wyników zdrowotnych”. W niniejszym modelu analizowano wyjątkową sytuację, w której krótkotrwałe stosowanie leku dożywotnio wpływa na przeżycie pacjentów. W związku z tym, różny horyzont czasowy dla kosztów i efektów zdrowotnych uznano za akceptowalne założenie analizy.

6.3 Model

6.3.1 Opis modelu

[Redacted text block]

6.3.2 Schemat modelu

[Redacted text block]

Rvc. 1.



6.3.3 Założenia modelu

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

6.4 Walidacja

Przed przeprowadzeniem ostatecznej analizy, wykonano walidację modeli w celu weryfikacji technicznej poprawności. Modele zostały przetestowane z użyciem różnych ustawień parametrów wejściowych, żeby sprawdzić, czy wyniki wydają się uzasadnione. Walidacja obejmowała sprawdzenie wyników dla ekstremalnych wartości parametrów wejściowych. Wyniki weryfikowano pod względem logicznej spójności.

Poszukiwano innych opublikowanych modeli oceniających opłacalność leczenia (patrz rozdz. 6.4.1) oraz badań pierwotnych i wtórnych dotyczących wartości użyteczności dla stanów zdrowia u chorych z AML, MDS i po allo-HSCT (patrz rozdz. 6.4.2).

6.4.1 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

W celu wykonania walidacji zewnętrznej modeli poszukiwano innych opublikowanych analiz ekonomicznych oceniających opłacalność profilaktyki inwazyjnych zakażeń grzybiczych u chorych z AML/MDS i towarzyszącą neutropenią oraz pacjentów po allo-HSCT z GVHD. Przeszukiwano następujące elektroniczne systemy baz danych: PubMed, EMBASE, *the Cochrane Library*, *the Center for Reviews and Dissemination* (CRD) oraz *Cost-effectiveness Analysis Registry* (CEAR) z datą odcięcia 16 października 2013 r.

W procesie wyszukiwania badań zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie dla systemu baz danych MEDLINE (PubMed), EMBASE (Elsevier), *the Cochrane Library*, *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) oraz *Cost-effectiveness Analysis Registry* (CEAR). Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii, w oparciu o filtry proponowane przez *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN).⁹

Wyszukiwania nie ograniczono do konkretnej jednostki chorobowej i populacji.² Ze względu na szeroko ujęty problem decyzyjny strategię dla bazy MEDLINE (PubMed), EMBASE (Elsevier) oraz *the Cochrane Library* przedstawiono w postaci szczegółowej strategii wyszukiwania bez wykorzystania dodatkowych filtrów.

W strategiach wyszukiwania nie zastosowano ograniczeń dotyczących daty lub języka publikacji.

² Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w odniesieniu do analiz ekonomicznych, należy wykonać przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku, a jeżeli analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane – w populacji szerszej niż wskazana we wniosku.

W aneksie 12.1 przedstawiono strategię wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazach MEDLINE, EMBASE, *the Cochrane Library*, *the Centre for Reviews and Dissemination* oraz *Cost-effectiveness Analysis Registry* (tab. 36-40).

Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy [REDACTED]. Badania włączano do systematycznego przeglądu piśmiennictwa, jeśli spełniały następujące kryteria włączenia:

- uwzględniały koszty i efekty zdrowotne porównywanych technologii;
- porównywano pozakonazol z co najmniej jednym komparatorem (flukonazol, itra-konazol, [REDACTED]);
- dotyczyły dorosłych chorych z AML/MDS i towarzyszącą neutropenią oraz pacjentów po allo-HSCT z GVHD;
- zostały opublikowane w formie pełnotekstowej, w języku angielskim, polskim, niemieckim lub francuskim.

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Do 16 października 2013 r. zidentyfikowano 22 prace, których pełne teksty oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji do przeglądu i wykluczenia z niego. Diagram wg QUOROM¹⁰/PRISMA¹¹ przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych, przedstawiono na ryc. 8 w Aneksie 12.1.

W procesie wyszukiwania zidentyfikowano 15 badań pierwotnych i 1 przegląd systematyczny oceniające efektywność kosztową pozakonazolu. Listę publikacji włączonych i wykluczonych z opracowania przedstawiono w tabeli odpowiednio 41 i 42 w Aneksie 12.1.

W tabelach poniżej przedstawiono wyniki 15 badań pierwotnych włączonych do niniejszej analizy. W 11 publikacjach autorzy zaadaptowali modele ekonomiczne wykorzystane w niniejszej analizie: 8 badań dotyczyło modelu NEUTROPENIA, 4 badania – modelu GVHD (w 1 publikacji zawarto wyniki obu modeli). Ponadto, włączono 4 analizy ekonomiczne, w których zastosowano inne metody/modele w celu oszacowania kosztów i wyników zdrowotnych pozakonazolu w porównaniu do flukonazolu, itra-konazolu [REDACTED]. W badaniach tych populację stanowili chorzy po allo-HSCT, pacjenci z AML oraz AML przyjmujący pierwszą chemioterapię konsolidacyjną, a także chorzy z długotrwałą neutropenią.

Pomimo znacząco niższych kosztów zakupu flukonazolu/itra-konazolu w porównaniu do pozakonazolu, wyższa skuteczność profilaktyki IZG przy użyciu pozakonazolu (mniejsza liczba IZG - niższe koszty leczenia IZG; mniejsza liczba zgonów z powodu IZG – wydłużenie przeżycia) spowodowała, że większości analiz ekonomicznych pozakonazol stanowił kosztowo-efektywną opcję terapeutyczną w porównaniu do flukonazolu/itra-konazolu, zwłaszcza w populacji z AML/MDS, gdzie w większości krajów był lekiem dominującym (wyższa

skuteczność przy niższych kosztach stosowania) nad flukonazolem/ittrakonazolem. ■

W badaniu Pechlivanoglou 2011 wykonano przegląd systematyczny analiz ekonomicznych w bazach danych PubMed, EMBASE, *Web of Science* za pomocą słów kluczowych (*'cost' or 'economic'*) and (*'antifungal' or 'invasive fungal infections' or 'systemic fungal infections'*) and (*'prophylaxis' or 'prevention' or 'treatment' or 'management'*) z datą odcięcia koniec września 2010 r. Dodatkowo przeszukiwano referencje odnalezionych doniesień. Zidentyfikowano 11 publikacji, w tym 4 badania dotyczące porównania pozakonazolu z azolami ■
■ włączone do niniejszej analizy: Stam 2008, Collins 2008, O'Sullivan 2009 i Greiner 2010 – wnioski z tych badań przedstawiono w tabeli poniżej.

Wnioski dotyczące efektywności kosztowej pozakonazolu w porównaniu do flukonazolu/ittrakonazolu stosowanych w profilaktyce IZG u chorych z AML/MDS i towarzyszącą neutropenią oraz pacjentów po allo-HSCT z GVHD, w oparciu o wyniki modeli wykorzystanych w niniejszej analizie z uwzględnieniem uwarunkowań różnych krajów, potwierdzają również autorzy opracowań Papadopoulos 2013 i Lyseng-Williamson 2011, wykluczonych z niniejszej analizy ze względu na brak spełnienia cech przeglądu systematycznego.

Zidentyfikowane analizy ekonomiczne w większości są analizami kosztów-efektywności ze względu na brak specyficznych danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia. Jedynie w badaniu Jansen 2010 (Holandia) przyjęto wartości użyteczności dla przewlekłej GVHD pochodzące z publikacji Lee 1997 oraz w badaniu Stam 2008 (Holandia) przyjęto, że wartości użyteczności dla CML pochodzące z raportu Dalziel 2004/2005 odpowiadają wartościom użyteczności dla AML. W badaniu Rely 2011 (Meksyk; wykluczone ze względu na publikację w języku hiszpańskim) przyjęto założenia zgodne z analizą Stam 2008. W żadnej ze zidentyfikowanych publikacji nie uwzględniono obniżenia wartości użyteczności z powodu IZG ze względu na brak danych.

Tab. 3. Wyniki przeglądu analiz ekonomicznych – modele użyte w niniejszej analizie.

Nr	Publikacja	Państwo, waluta	Per- spek- tywa	Użytec- zność	Δ IZG	Δ LYG	Δ QALY	Δ koszty	ICER, kosz- ty/IZG	ICER, koszty /LYG	ICUR, koszty /QALY	Pozakonazol kosztowo- efektywny
Model NEUTROPENIA, POZ vs FLU/ITR												
1	Athanasakis 2013	Grecja, EUR	PP	-	0,06	0,016	-	391	6 455	24 196	-	tak
2	Tahami Monfared 2012	Kanada, CAD	PP	-	0,06	0,09	-	-444	D	D	-	tak, dominuje
3	Grau 2012	Hiszpania, EUR	PP	-	0,06	0,09	-	-1 807	D	D	-	tak, dominuje
4	Dranitsaris 2011	Kanada, CAD	PP	-	-	0,01	-	-4259 (F)/ -4044 (I)	D	D	-	tak, dominuje
5	Michallet 2011	Francja, EUR	PP	-	-	0,02	-	-859	-	D	-	tak, dominuje
6	Greiner 2010	Szwajcaria, CHF	PP	-	0,06	0,016	-	-1 118	D	D	-	tak, dominuje
7	O'Sullivan 2009	USA, USD	PP	-	0,06	0,07	-	-600	D	D	-	tak, dominuje
8	Stam 2008	Holandia, EUR	PP	Dalziel 2004/05	0,06	0,10	0,08	-183	D	D	D	tak, dominuje
Model GVHD, POZ vs FLU												
1	O'Sullivan 2012	USA, USD	PP	-	0,04	0,21	-	3 150	85 300	15 300	-	tak
2	Jansen 2010	Holandia, EUR	PP	Lee 1997	0,04	0,19	0,17	4 566	-	24 032	26 225	tak
3	de la Cámara 2010	Hiszpania, EUR	PP	-	0,04	0,23	-	4 626	125 371	20 246	-	tak
4	Greiner 2010	Szwajcaria, CHF	PP	-	0,04	0,15	-	7 040	177 780	48 324	-	tak

D – dominacja (wyższa skuteczność przy niższych kosztach) POZ nad FLU/ITR; F/FLU – flukonazol; I/ITR – itrakonazol; ICER - inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ang. *incremental cost-effectiveness ratio*); ICUR - inkrementalny współczynnik kosztów-żyteczności (ang. *incremental*

cost-utility ratio); IZG – tu: uniknięte inwazyjne zakażenia grzybicze (ang. *invasive fungal infections*, IFI); LYG - zyskane lata życia (ang. *life years gained*); POZ – pozakonazol; PP – perspektywa płatnika publicznego; QALY - lata życia skorygowane o jakość (ang. *quality adjusted life years*).

Tab. 4. Wyniki przeglądu analiz ekonomicznych – inne modele.

Nr	Publikacja	Państwo, waluta	Per-spektywa	Horyzont czasowy	Model	Populacja	Porównanie	Δ koszty	Δ wynik zdrowotny	ICER	Wnioski
1	Sanchez-Ortega 2013	Hiszpania, EUR	szpital	badanie	-	po allo-HSCT	POZ vs ITR	1 482	0,125 IZG 0,275 LYG	11 856 EUR/IZG 5 218 EUR/LYG	pozakonazol jest kosztowo-efektywny
2	Heng 2013	Australia, AUD	szpital	badanie	D	AML (I konsolidacja)	POZ vs FLU POZ vs WOR	8419* 4 736*	- -	- -	POZ jest mniej korzystny w porównaniu do FLU oraz WOR
3	Al-Badriyeh 2010	Australia, AUD	szpital	badanie	D	AML	POZ vs WOR	-17458*	-	-	POZ jest bardziej korzystny w porównaniu do WOR
4	Collins 2008	USA, USD	szpital	badanie	D	długotrwała neutropenia	POZ vs FLU/ITR	-2507	-0,06 IZG	D	POZ dominuje

allo-HSCT - allogeniczny przeszczep szpiku kostnego (ang. *allogenic hematopoietic stem cell transplantation*); AML - ostra białaczka szpikowa (ang. *acute myoblastic leukemia*); D – model drzewa decyzyjnego; FLU – flukonazol; ICER - inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ang. *incremental cost-effectiveness ratio*); ITR – itrakonazol; IZG – tu: uniknięte inwazyjne zakażenia grzybicze (ang. *invasive fungal infection*, IFI); LYG - zyskane lata życia (ang. *life years gained*); POZ – pozakonazol; WOR – worykonazol.

* oszacowano z uwzględnieniem proporcji pacjentów, u których profilaktyka IZG za pomocą pozakonazolu, flukonazolu i worykonazolu zakończyła się sukcesem i niepowodzeniem.

6.4.2 Przegląd systematyczny badań dotyczących wartości użyteczności stanów zdrowia w docelowej populacji chorych

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w odniesieniu do analiz ekonomicznych,⁶ jeżeli analiza obejmuje oszacowania użyteczności stanów zdrowia, to musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby.

W celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby przeszukiwano bazy: MEDLINE (PubMed), EMBASE (Elsevier), *the Cochrane Library*, *the Center for Reviews and Dissemination* oraz *Cost-effectiveness Analysis Registry* z datą odcięcia 16.10.2013 r.

W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie dla systemu baz danych MEDLINE (PubMed), EMBASE (Elsevier), *the Cochrane Library*, *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) oraz *Cost-effectiveness Analysis Registry* (patrz Aneks 12.2, odpowiednio tab. 43-47). Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii.

Wyszukiwanie ograniczono do populacji chorych z AML/MDS oraz po allo-HSCT. Ze względu na szeroko ujęty problem decyzyjny strategię dla bazy MEDLINE (PubMed), EMBASE (Elsevier) oraz *the Cochrane Library* przedstawiono w postaci szczegółowej strategii wyszukiwania bez wykorzystania dodatkowych filtrów.

W strategii wyszukiwania nie wprowadzono ograniczeń dotyczących daty lub języka publikacji.

Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy ██████████ ██████████

Badania włączano do systematycznego przeglądu piśmiennictwa, jeśli spełniały następujące kryteria włączenia:

- dotyczyły ogólnej populacji dorosłych chorych z AML/MDS lub chorych po allo-HSCT z GVHD;
- opisywały stany zdrowia przyjęte w modelu ekonomicznym jako zasadniczy cel pracy;
- zostały opublikowane w formie pełnotekstowej, w języku angielskim, polskim, niemieckim lub francuskim.

Założono, że do modelu zostaną wstawione wartości użyteczności o największej wiarygodności. Brano pod uwagę: zgodność definicji stanu zdrowia, metodykę wyznaczenia wartości użyteczności oraz liczbę stanów zdrowia opisanych w danej publikacji.

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Do 16 października 2013 r. nie zidentyfiko-

wano badań pierwotnych spełniających kryteria kwalifikacji do niniejszego przeglądu systematycznego. Zidentyfikowano jedynie 2 analizy ekonomiczne, w których wykorzystano użyteczność stanu zdrowia, jakim jest AML – Pan 2010 oraz Gidwani 2012. Wobec braku innych doniesień dotyczących użyteczności stanów zdrowia użytych w modelu, badania Gidwani 2012 oraz Pan 2010 włączono do niniejszego przeglądu systematycznego. Diagram wg QUOROM¹⁰/PRISMA¹¹ przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań dotyczących wartości użyteczności w profilaktyce IZG, przedstawiono na ryc. 9 w Aneksie 12.2.

Dodatkowo, poszukiwano źródeł wartości użyteczności stanów zdrowia wykorzystanych w analizach ekonomicznych zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych. W większości zidentyfikowanych analiz ekonomicznych nie uwzględniono wartości użyteczności, a współczynnik ICER dotyczył ilorazu kosztów i zyskanych lat życia (lub unikniętych IZG). Jedynie w badaniu Jansen 2010 (Holandia) przyjęto wartości użyteczności dla przewlekłej GVHD pochodzące z publikacji Lee 1997 oraz w badaniu Stam 2008 (Holandia) przyjęto, że wartości użyteczności dla CML pochodzące z raportu Dalziel 2004/2005 odpowiadają wartościom użyteczności dla AML. W badaniu Rely 2011 (Meksyk; wykluczono z powodu publikacji w języku hiszpańskim) przyjęto założenia zgodne z analizą Stam 2008.

W żadnej ze zidentyfikowanych publikacji nie uwzględniono obniżenia wartości użyteczności z powodu IZG ze względu na brak danych.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania włączono 5 analiz ekonomicznych, w których oszacowano użyteczności stanów zdrowia użyte w modelu. Listę publikacji włączonych i wykluczonych z opracowania przedstawiono w tabeli odpowiednio 48 i 49 w Aneksie 12.2

Wartości użyteczności przyjęte w niniejszej analizie ekonomicznej przedstawiono w rozdz. 6.5.2.



6.5 Parametry

6.5.1 Skuteczność

6.5.1.1 Pacjenci z AML/MDS i towarzyszącą neutropenią

W modelu NEUTROPENIA, gdzie populację stanowili chorzy z AML/MDS i towarzyszącą neutropenią uwzględniono następujące parametry skuteczności:

- prawdopodobieństwo wystąpienia potwierdzonego lub prawdopodobnego IZG w ciągu 100 dni od rozpoczęcia profilaktyki (flukonazol/itronazol),
- ryzyko względne wystąpienia potwierdzonego lub prawdopodobnego IZG w ciągu 100 dni od rozpoczęcia profilaktyki (pozakonazol),
- prawdopodobieństwo wystąpienia zgonu z powodu IZG w ciągu 100 dni od rozpoczęcia profilaktyki,
- prawdopodobieństwo wystąpienia zgonu z innego powodu (niż IZG) w ciągu 100 dni od rozpoczęcia profilaktyki,
- względne 5-letnie przeżycie chorych z AML i MDS po 100 dniach od rozpoczęcia profilaktyki.

Zgodnie z danymi w badaniu Cornely 2007⁷ potwierdzone lub prawdopodobne IZG w ciągu 100 dni od randomizacji (rozpoczęcia profilaktyki IZG) wystąpiły u 14/304 (5%) chorych w grupie pozakonazolu i 33/298 (11%) chorych w grupie flukonazolu/itronazolu.

W modelu, jako parametry wejściowe włączono prawdopodobieństwo wystąpienia potwierdzonego lub prawdopodobnego IZG w ciągu 100 dni od rozpoczęcia profilaktyki w grupie flukonazolu/itronazolu (0,11) oraz obliczone w Analizie klinicznej³ ryzyko względne wystąpienia potwierdzonego lub prawdopodobnego IZG w ciągu 112 dni od rozpoczęcia profilaktyki w grupie pozakonazolu (0,42) – patrz rycina poniżej. Podejście to jest akceptowane przez ISPOR.¹²

Ryc. 2. Ocena skuteczności: POZ vs FLU/ITR. Chorzy z AML lub MDS. Badanie Cornely 2007. Potwierdzone lub prawdopodobne IZG w fazie właściwej badania (RR).



Spośród 14 przypadków IZG w grupie POZ i 33 przypadków IZG w grupie FLU/ITR odpowiednio 5 (36%) i 16 (48%) zakończyło się zgonem. Zgony z przyczyn innych niż IZG występowały z częstością 15% i 17% - przyjęto uśrednioną wartość 16% dla obu grup -

założono, że prawdopodobieństwo wystąpienia zgonu z innych powodów niż IZG w ciągu 100 dni od randomizacji jest niezwiązane z przyjmowaną profilaktyką przeciwgrzybiczą. Z powodu braku specyficznych danych dla populacji polskiej, względne 5-letnie przeżycie związane z chorobą podstawową po upływie 100 dni od randomizacji przyjęto zgodnie z pierwotnymi założeniami autorów modelu na 0,209 dla chorych z AML i 0,08 dla chorych z MDS. Założono, że przeżycie to jest takie samo w przypadku chorych, którzy przeżyli IZG oraz chorych, u których IZG nie wystąpiło. Zakładając, że chorzy z MDS stanowią 14% populacji z AML/MDS (Cornely 2007⁷), ważone 5-letnie przeżycie dla chorych z AML/MDS wynosi 0,191.

W modelu NEUTROPENIA itraconazol przyjmowało 19% pacjentów z grupy flukonazol/itraconazol zgodnie z badaniem klinicznym Cornely 2007.⁷

Tab. 5. Parametry skuteczności - pacjenci z AML/MDS i towarzyszącą neutropenią (model NEUTROPENIA).

Parametr	Wartość	Źródło
P wystąpienia potwierdzonego lub prawdopodobnego IZG w ciągu 100 dni od rozpoczęcia profilaktyki		
flukonazol/itraconazol	0,11	Cornely 2007
RR wystąpienia potwierdzonego lub prawdopodobnego IZG w ciągu 100 dni od rozpoczęcia profilaktyki		
pozakonazol	0,42	Analiza kliniczna
P wystąpienia zgonu z powodu IZG w ciągu 100 dni od rozpoczęcia profilaktyki		
pozakonazol	0,36	Cornely 2007
flukonazol/itraconazol	0,48	Cornely 2007
P wystąpienia zgonu z innego powodu (niż IZG) w ciągu 100 dni od rozpoczęcia profilaktyki		
pozakonazol/flukonazol/itraconazol	0,16	Cornely 2007
Względne 5-letnie przeżycie chorych z AML po 100 dniach od rozpoczęcia profilaktyki		
pozakonazol/flukonazol/itraconazol	0,209	SEER ¹³
Względne 5-letnie przeżycie chorych z MDS po 100 dniach od rozpoczęcia profilaktyki		
pozakonazol/flukonazol/itraconazol	0,08	Kantarjian 2006 ¹⁴
Odsetek pacjentów przyjmujących itraconazol w grupie flukonazol/itraconazol		
itraconazol	19%	Cornely 2007

P – prawdopodobieństwo; RR – ryzyko względne (ang. *relative risk*).

6.5.1.2 Pacjenci po allo-HSCT z GVHD

W modelu GVHD, gdzie populację stanowili pacjenci po allo-HSCT z GVHD uwzględniono następujące parametry skuteczności:

- prawdopodobieństwo wystąpienia potwierdzonego lub prawdopodobnego IZG w ciągu 112 dni od rozpoczęcia profilaktyki (flukonazol),
- ryzyko względne wystąpienia potwierdzonego lub prawdopodobnego IZG w ciągu 112 dni od rozpoczęcia profilaktyki (pozakonazol),
- prawdopodobieństwo wystąpienia zgonu z powodu IZG w ciągu 112 dni od rozpoczęcia profilaktyki,
- prawdopodobieństwo wystąpienia zgonu z innego powodu (niż IZG) w ciągu 112 dni od rozpoczęcia profilaktyki,
- roczna śmiertelność chorych z GVHD po 112 dniach od rozpoczęcia profilaktyki.

Zgodnie z danymi w badaniu Ullmann 2007⁸ potwierdzone lub prawdopodobne IZG w ciągu 112 dni od randomizacji (rozpoczęcia profilaktyki IZG) wystąpiły u 16/301 (5,3%) chorych w grupie pozakonazolu i 27/299 (9%) chorych w grupie flukonazolu.

W modelu, jako parametry wejściowe włączono prawdopodobieństwo wystąpienia potwierdzonego lub prawdopodobnego IZG w ciągu 112 dni od rozpoczęcia profilaktyki w grupie flukonazolu/itronazolu (0,09) oraz obliczone w Analizie klinicznej³ ryzyko względne wystąpienia potwierdzonego lub prawdopodobnego IZG w ciągu 112 dni od rozpoczęcia profilaktyki w grupie pozakonazolu (0,59). Podejście to jest akceptowane przez ISPOR.¹²

Ryc. 3. Ocena skuteczności: POZ vs FLU. Chorzy po przeszczepieniu szpiku. Badanie Ullmann 2007. Potwierdzone lub prawdopodobne IZG w fazie właściwej badania (RR).



Spośród 16 przypadków IZG w grupie POZ i 27 przypadków IZG w grupie FLU odpowiednio 4 (25%) i 12 (44%) zakończyło się zgonem. Zgony z przyczyn innych niż IZG występowały z częstością 24% w obu grupach. Z powodu braku specyficznych danych dla populacji polskiej, roczną śmiertelność związaną z chorobą podstawową (GVHD) po upływie 112 dni od randomizacji przyjęto zgodnie z pierwotnymi założeniami autorów modelu na 6% (Wingard 1989¹⁵). Założono, że wartość ta jest taka sama w przypadku chorych, którzy przeżyli IZG oraz chorych, u których IZG nie wystąpiło.

Tab. 6. Parametry skuteczności - pacjenci po allo-HSCT z GVHD (model GVHD).

Parametr	Wartość	Źródło
P wystąpienia potwierdzonego lub prawdopodobnego IZG w ciągu 112 dni od rozpoczęcia profilaktyki		
flukonazol	0,09	Ullmann 2007
RR wystąpienia potwierdzonego lub prawdopodobnego IZG w ciągu 112 dni od rozpoczęcia profilaktyki		
pozakonazol	0,59	Analiza kliniczna
P wystąpienia zgonu z powodu IZG w ciągu 112 dni od rozpoczęcia profilaktyki		
pozakonazol	0,25	Ullmann 2007
flukonazol	0,44	Ullmann 2007
P wystąpienia zgonu z innego powodu (niż IZG) w ciągu 112 dni od rozpoczęcia profilaktyki		
pozakonazol/flukonazol	0,24	Ullmann 2007
Roczna umieralność pacjentów z GVHD po 112 dniach od rozpoczęcia profilaktyki		
pozakonazol/flukonazol	0,06	Wingard 1989 ¹⁵

P – prawdopodobieństwo; RR – ryzyko względne (ang. *relative risk*).

Dla itraconazolu przyjęto takie same parametry skuteczności i długość terapii, jak dla flukonazolu.

6.5.2 Użyteczność

W celu identyfikacji wartości użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w modelu przeprowadzono przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych dotyczących wartości użyteczności stanów zdrowia w docelowej populacji chorych (patrz rozdz. 6.4.2).

Tab. 7. Wartości użyteczności stanów zdrowia przyjęte w modelu – analiza podstawowa.

6.5.3 Zużycie zasobów

W celu zbadania aktualnej praktyki klinicznej w Polsce, liczebności populacji docelowej oraz kosztów profilaktyki i leczenia IZG u dorosłych pacjentów:

- z ostrą białaczką szpikową lub zespołem mielodysplastycznym otrzymujących chemioterapię mogącą powodować długotrwałą neutropenię i u których jest duże ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych;
- po przeszczepieniu szpiku, którzy otrzymują duże dawki leków immunosupresyjnych z powodu choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi i u których jest duże ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych,

██████████ Pozakonazol (Noxafil®) w profilaktyce inwazyjnych zakażeń grzybiczych u pacjentów z nowotworami hematologicznymi oraz po przeszczepie szpiku kostnego. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Warszawa, grudzień 2013). ██████████

6.5.4 Dawkowanie

Dobowe dawki leków w profilaktyce IZG przyjęto zgodnie z dawkowaniem stosowanym w badaniach klinicznych Cornely 2007⁷ i Ullmann 2007⁸, które są zgodne ze schematami dawkowania przedstawionymi w Charakterystykach Produktów Leczniczych (ChPL).^{4,16}

W przypadku leczenia IZG schematy dawkowania leków przedstawione w ChPL różniły się w zależności od rodzaju zakażenia i stanu chorego,^{4,16,17,18,19} w związku z czym dobowe dawki leków stosowanych w pozaszpitalnym leczeniu IZG przyjęto w oparciu o zdefiniowane dawki dobowe (ang. *defined daily dose*) wg Światowej Organizacji Zdrowia (ang. *World Health Organization, WHO*) oszacowane po uwzględnieniu wszystkich wskazań, w jakich dany lek jest stosowany.²⁰

Dobowe dawki leków zgodnie z badaniami RCT, ChPL i WHO przedstawiono w poniższej tabeli.

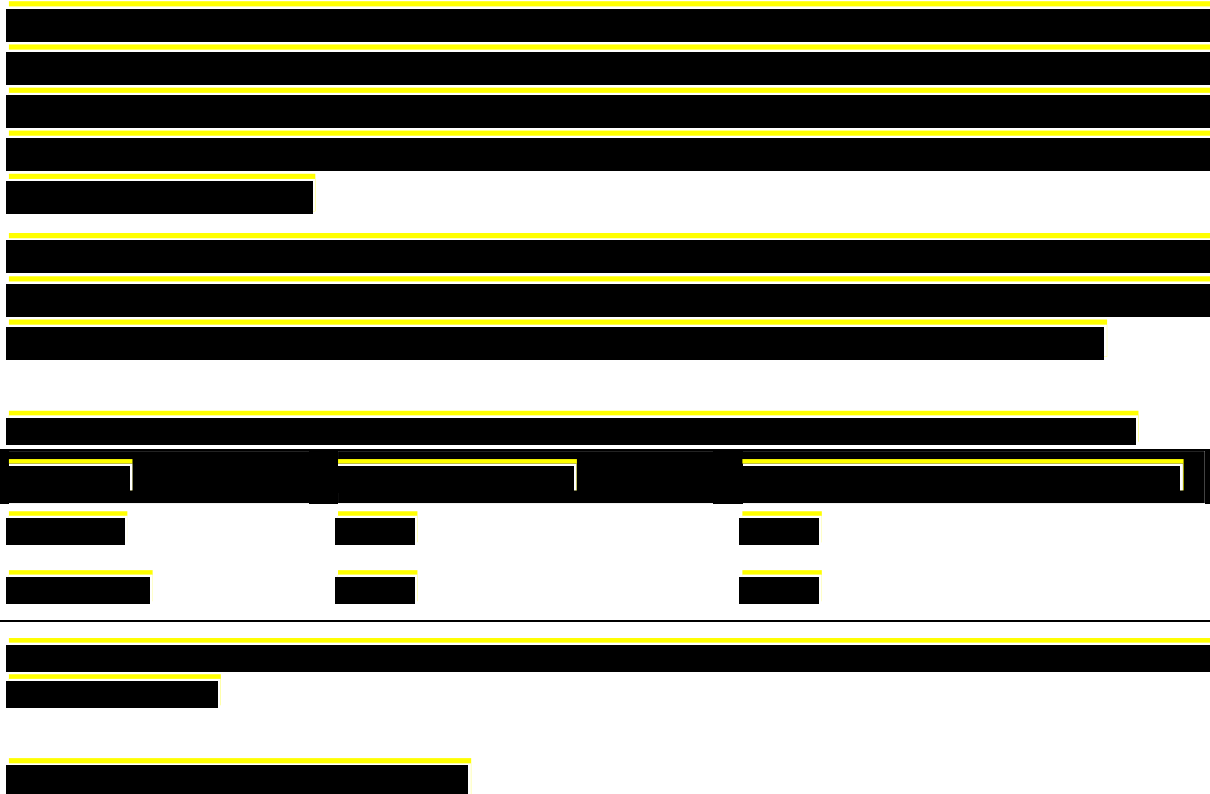
Tab. 9. Dawki dobowe leków w zależności od wskazania i źródła danych.

Substancja czynna	Profilaktyka IZG	Profilaktyka IZG	Wszystkie wskazania
	Badanie RCT, mg	ChPL, mg	WHO, mg
pozakonazol	600	600	800
flukonazol	400	400	200
itrakonazol	400	-	200
██████████	█	█	█
██████████	█	█	█

6.5.5 Koszty

6.5.5.1 Pozakonazol

Ceny pozakonazolu wraz z uzasadnieniem grupy limitowej przedstawiono w rozdz. 2.

The table content is completely redacted with black bars. Only the table structure, including a header row with three columns and a few data rows, is visible.

Flukonazol i itrakonazol finansowane są w ramach grupy limitowej 110.1 i 110.2 i wydawane za odpłatnością 50% we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji oraz:

- w profilaktyce zakażeń grzybiczych u chorych z rozpoznaniem przewlekłej białaczki limfatycznej otrzymujących analogi puryn lub alemtuzumab (flukonazol);
- w leczeniu profilaktycznym u pacjentów z zaburzeniami odporności lub chorobami rozrostowymi układu krwiotwórczego (flukonazol i itrakonazol);
- w leczeniu zapobiegawczym (pierwotne lub wtórne) u pacjentów po autologicznym lub allogenicznym przeszczepie szpiku (itrakonazol).²

Ketokonazol, uwzględniony w niniejszej analizie w ramach pozaszpitalnego leczenia IZG, finansowany jest w ramach grupy limitowej 109.0 i wydawany za odpłatnością 50% we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji oraz w profilaktyce zakażeń grzybiczych u chorych z rozpoznaniem przewlekłej białaczki limfatycznej otrzymujących analogi puryn lub alemtuzumab.²

Poniżej przedstawiono preparaty handlowe flukonazolu, itrakonazolu i ketokonazolu finansowane w ramach wykazu leków refundowanych.

Tab. 11. Ceny preparatów flukonazolu, itrakonazolu i ketokonazolu finansowanych w ramach wykazu leków refundowanych – stan na listopad/grudzień 2013 r. (marża hurtowa 6%).²

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu, PLN	Cena hurtowa brutto, PLN	Cena detaliczna, PLN	Wysokość limitu finansowania, PLN	Poziom odpłatności	Wysokość ref., PLN	Wysokość dopłaty chorego, PLN	Udział w rynku (NFZ), %
FLU	Flucofast, kaps., 50 mg	7 kaps.	10,58	11,21	14,73	12,25	50%	6,12	8,61	8%
FLU	Flucofast, kaps., 50 mg	14 kaps.	21,60	22,90	28,43	24,51	50%	12,25	16,18	5%
FLU	Flucofast, kaps., 150 mg	1 kaps.	4,32	4,58	6,32	5,25	50%	2,62	3,70	8%
FLU	Flucofast, kaps. twarde, 100 mg	7 kaps. (blist.)	22,14	23,47	29,00	24,51	50%	12,25	16,75	10%
FLU	Flucofast, kaps. twarde, 100 mg	28 kaps. (4 blist.po 7 szt.)	91,80	97,31	109,85	98,02	50%	49,01	60,84	1%
FLU	Fluconazin, syrop, 5 mg/ml	150 ml (but.)	25,14	26,65	33,10	32,72	50%	16,36	16,74	0%
FLU	Fluconazole Polfarmex, tabl., 150 mg	1 tabl. (blist.)	3,87	4,10	5,84	5,25	50%	2,62	3,22	6%
FLU	Fluconazole Polfarmex, tabl., 150 mg	3 tabl. (blist.)	11,60	12,30	16,40	15,75	50%	7,87	8,53	1%
FLU	Fluconazole Polfarmex, tabl., 100 mg	28 tabl.	72,18	76,51	89,05	89,05	50%	44,52	44,53	1%
FLU	Fluconazole Polfarmex, syrop, 5 mg/ml	150 ml (but.)	24,79	26,28	32,72	32,72	50%	16,36	16,36	3%
FLU	Fluconazole Polfarmex, tabl., 50 mg	14 tabl. (2 blist.po 7 szt.)	19,09	20,24	25,77	24,51	50%	12,25	13,52	3%
FLU	Fluconazole Polfarmex, tabl., 50 mg	7 tabl. (blist.)	9,02	9,56	13,08	12,25	50%	6,12	6,96	6%
FLU	Fluconazole Polfarmex, tabl., 100 mg	7 tabl. (blist.)	19,09	20,24	25,77	24,51	50%	12,25	13,52	10%
FLU	Fluconazole Polfarmex, tabl., 200 mg	7 szt. (1 blist.po 7)	36,50	38,69	47,23	47,23	50%	23,61	23,62	0%
FLU	Fluconazole Polfarmex, tabl., 200 mg	14 szt. (2 blist.po 7)	72,36	76,70	89,25	89,25	50%	44,62	44,63	0%
FLU	Flumycon, kaps., 50 mg	14 kaps.	24,08	25,52	31,05	24,51	50%	12,25	18,80	2%

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu, PLN	Cena hurtowa brutto, PLN	Cena detaliczna, PLN	Wysokość limitu finansowania, PLN	Poziom odpłatności	Wysokość ref., PLN	Wysokość dopłaty chorego, PLN	Udział w rynku (NFZ), %
FLU	Flumycon, kaps., 100 mg	7 kaps.	26,67	28,27	33,81	24,51	50%	12,25	21,56	5%
FLU	Flumycon, kaps., 100 mg	28 kaps.	80,72	85,56	98,10	98,02	50%	49,01	49,09	1%
FLU	Flumycon, kaps., 50 mg	7 kaps. (blist.)	9,56	10,13	13,65	12,25	50%	6,12	7,53	2%
FLU	Flumycon, syrop, 5 mg/ml	150 ml	24,84	26,33	32,77	32,72	50%	16,36	16,41	3%
FLU	Flumycon, kaps., 150 mg	7 kaps.	28,08	29,76	36,82	36,76	50%	18,38	18,44	0%
FLU	Flumycon, kaps., 150 mg	1 kaps. (blist.)	4,58	4,85	6,59	5,25	50%	2,62	3,97	4%
FLU	Flumycon, kaps., 200 mg	7 kaps.	38,18	40,47	49,01	49,01	50%	24,5	24,51	6%
FLU	Mycosyst, kaps., 100 mg	7 kaps. (blist.)	23,61	25,03	30,57	24,51	50%	12,25	18,32	3%
FLU	Mycosyst, kaps., 50 mg	7 kaps. (blist.)	9,89	10,48	14,00	12,25	50%	6,12	7,88	4%
FLU	Mycosyst, kaps., 100 mg	28 kaps. (blist.)	90,72	96,16	108,71	98,02	50%	49,01	59,70	0%
FLU	Mycosyst, kaps., 200 mg	7 kaps. (blist.)	36,72	38,92	47,47	47,47	50%	23,73	23,74	5%
ITR	Itragen, kaps. twarde, 100 mg	28 kaps.	79,92	84,72	97,26	97,26	50%	48,63	48,63	1%
ITR	Itrax, kaps. twarde, 100 mg	4 kaps.	11,28	11,96	15,77	14,00	50%	7,00	8,77	1%
ITR	Itrax, kaps. twarde, 100 mg	28 kaps.	78,90	83,63	96,18	96,18	50%	48,09	48,09	2%
ITR	Orungal, kaps., 100 mg	4 kaps.	13,28	14,08	17,89	14,00	50%	7,00	10,89	20%
ITR	Orungal, kaps., 100 mg	28 kaps.	85,32	90,44	102,99	98,02	50%	49,01	53,98	20%
ITR	Trioxal, kaps., 100 mg	4 kaps.	14,90	15,79	19,60	14,00	50%	7,00	12,60	14%
ITR	Trioxal, kaps., 100 mg	28 kaps. (4 blist.po 7 szt.)	85,32	90,44	102,99	98,02	50%	49,01	53,98	42%

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu, PLN	Cena hurtowa brutto, PLN	Cena detaliczna, PLN	Wysokość limitu finansowania, PLN	Poziom odpłatności	Wysokość ref., PLN	Wysokość dopłaty chorego, PLN	Udział w rynku (NFZ), %
KET	Ketoconazole Hasco, tabl. , 200 mg	10 tabl.	6,42	6,81	9,36	9,36	50%	4,68	4,68	5%
KET	Ketokonazol Polfarmex, tabl. , 200 mg	10 tabl. (blis.)	6,42	6,81	9,36	9,36	50%	4,68	4,68	60%
KET	Ketokonazol Polfarmex, tabl. , 200 mg	20 tabl. (2 blis.po 10 szt.)	13,85	14,68	18,90	18,72	50%	9,36	9,54	35%

Kolorem szarym zaznaczono preparaty stanowiące podstawę limitu w grupach 110.1 (Flumycon), 110.2 (Fluconazole Polfarmex) i 109.0 (Ketokonazol Polfarmex).²

W poniższej tabeli oszacowano średni koszt za PDD (profilaktyka IZG) i DDD (pozaszpitalne leczenie IZG) flukonazolu i itraconazolu oraz DDD ketokonazolu (pozaszpitalne leczenie IZG) wazone udziałem w rynku poszczególnych opakowań handlowych zgodnie z danymi sprzedażowymi NFZ za lipiec 2013 r. (Komunikat DGL z 23.10.2013 r.).²¹

Tab. 12. Koszt dziennej terapii flukonazolem, itraconazolem i ketokonazolem w profilaktyce i pozaszpitalnym leczeniu IZG.

Substancja czynna	Profilaktyka IZG (PDD=400 mg)		Leczenie IZG (DDD=200 mg)	
	Koszt NFZ, PLN/PDD	Koszt NFZ i pacjenta łącznie, PLN/PDD	Koszt NFZ, PLN/DDD	Koszt NFZ i pacjenta łącznie, PLN/DDD
flukonazol	7,08	16,02	3,54	8,01
itraconazol	7,00	16,01	3,50	8,01
ketokonazol	-	-	0,47	0,94

DDD - zdefiniowana dawka dobową (ang. *defined daily dose*) zgodnie z WHO (uśredniono dawki stosowane we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach); PDD - dobową dawkę przepisana (ang. *prescribed daily dose*).

[Redacted content]

6.5.5.4 Szpitalne leczenie IZG

Zgodnie z wynikami przeprowadzonego [Redacted] przyjęto, że szpitalne leczenie IZG jest finansowane w ramach:

- grupy S01 (JGP, NFZ): *Intensywne leczenie ostrych białaczek > 17 r.ż. w przypadku chorych z AML/MDS i towarzyszącą neutropenią;*

- katalogu świadczeń odrębnych: *Ciężkie powikłania infekcyjne u chorego po przeszczepieniu narządu lub szpiku, wymagające intensywnego leczenia przeciwgrzybiczego i/lub przeciwwirusowego - diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia po wykonaniu przeszczepu > 3 dni* w przypadku chorych po allo-HSCT z GVHD.

Alternatywny sposób finansowania w ramach grupy S02 (JGP, NFZ): *Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego > 10 dni* wskazany przez pojedynczych ekspertów testowano w ramach analizy wrażliwości w obu modelach.

Wycenę punktu szpitalnego przyjęto na 52 PLN.

Szczegółowe informacje na temat kosztów szpitalnego leczenia IZG przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 13. Koszty szpitalnego leczenia IZG.

Analiza	Kod grupy	Kod produktu	Nazwa grupy	Wartość punkto- wa	Cena za 1 punkt	Koszt, PLN	Źródło
BC NEU- TRO- PENIA	S01	5.51.01. 0016001	Intensywne leczenie ostrych białaczek > 17 r.ż.	550	52	28 600	Zarządzenie Nr 45/2013 /DSOZ, Katalog grup
BC GVHD	-	5.52.01. 0001463	Ciężkie powikłania infekcyjne u chorego po przeszczepieniu narządu lub szpiku, wymagające intensywnego leczenia przeciwgrzybiczego i/lub przeciwwirusowego - diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia po wykonaniu przeszczepu > 3 dni	458	52	23 816	Zarządzenie Nr 90/2012 /DSOZ, Katalog Świadczeń Odrębnych
SA 3A NEU- TRO- PENIA, GVHD	S02	5.51.01. 0016002	Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego > 10 dni	190	52	9 880	Zarządzenie Nr 45/2013 /DSOZ, Katalog grup

6.5.5.5 Pozaszpitalne leczenie IZG

6.5.5.6 Koszty choroby podstawowej

W modelu nie uwzględniono kosztów leczenia choroby podstawowej, tj. AML/MDS oraz GVHD - włączenie tego typu kosztów uznano za niezasadne w ocenie efektywności kosztowej leku stosowanego w profilaktyce IZG.

6.5.6 Analiza wrażliwości

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM)⁵ i Rozporządzeniem MZ ws minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych,⁶ analiza wrażliwości jest niezbędna ze względu na niepewność wyników analizy ekonomicznej.

Stabilność wyników scenariusza podstawowego testowano poprzez deterministyczne analizy wrażliwości podstawowych parametrów wejściowych w celu oceny, które parametry miały najbardziej krytyczny wpływ na stabilność wyników.

Analizy wrażliwości przeprowadzono w celu określenia wrażliwości wyników uzyskanych w modelu w odniesieniu do niepewności głównych danych wejściowych modelu:

W poniższej tabeli zebrano analizowane scenariusze. Poza parametrami zmienionymi zgodnie z opisem w poniższej tabeli, pozostałe parametry były takie jak w przypadku scenariusza podstawowego.

Wyniki dla poszczególnych wariantów, zebrane w postaci odpowiednich wykresów i tabel, zamieszczone zostały w rozdziale 6.7.2 (model NEUTROPENIA) oraz w rozdziale 6.8.2 i 6.9.2 (model GVHD).

Tab. 16. Parametry badane w ramach deterministycznej analizy wrażliwości. Pacjenci z AML/MDS i towarzyszącą neutropenią (model NEUTROPENIA).

Parametr	Analiza podsta- wowa	Źródło danych	Scenariusz	Analiza wrażliwości	Źródło danych	Uwagi
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tab. 17. Parametry badane w ramach deterministycznej analizy wrażliwości. Pacjenci po allo-HSCT z GVHD (model GVHD).

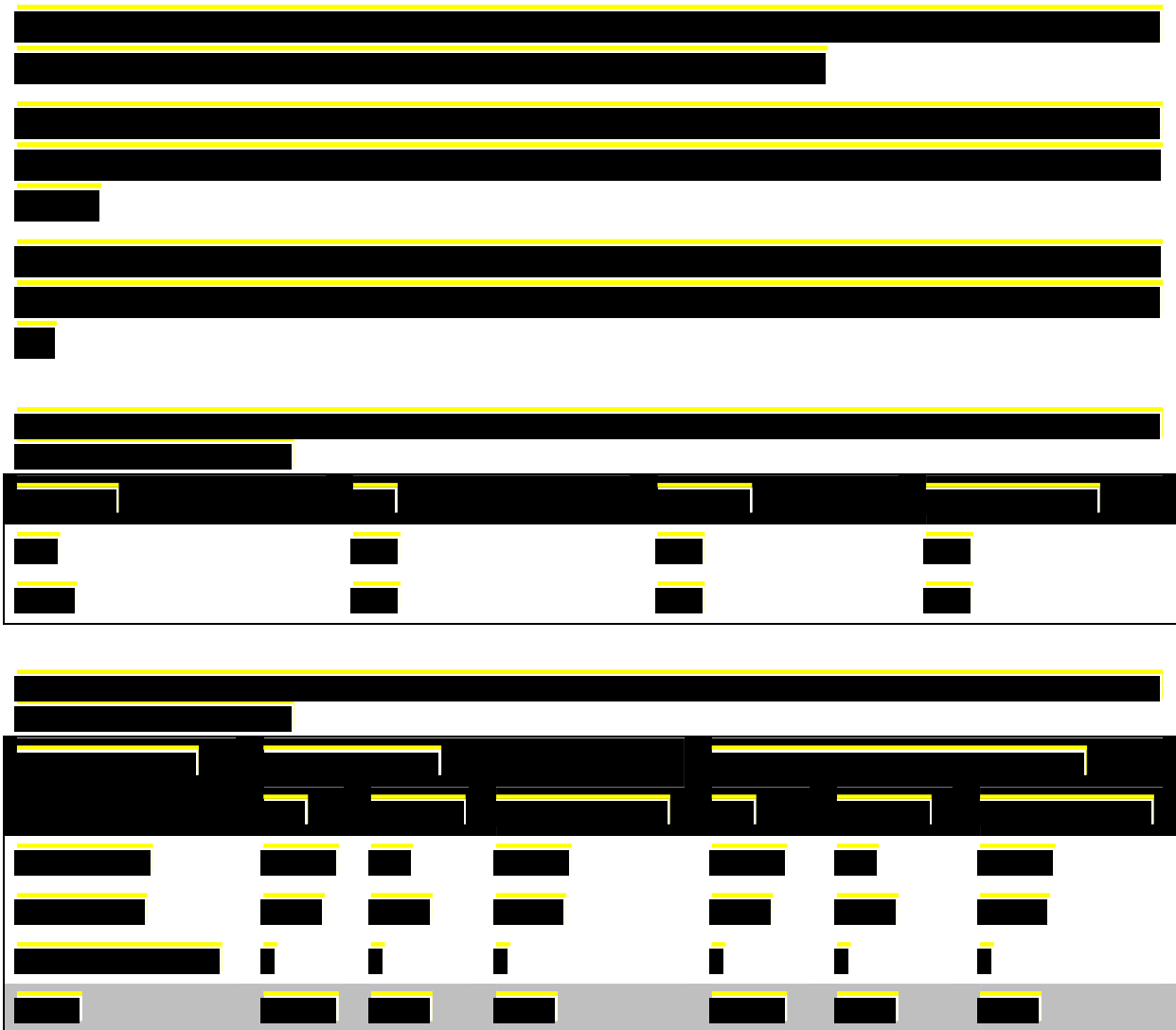
Parametr	Analiza podstawowa	Źródło danych	Scenariusz	Analiza wrażliwości	Źródło danych	Uwagi
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[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 stopy dyskontowej dla wyników zdrowotnych są przedmiotem analizy wrażliwości zgodnie z wytycznymi AOTM (5% i 0% dla wyników zdrowotnych).⁵

6.7 Wyniki - pacjenci z AML/MDS i towarzyszącą neutropenią (POZ vs FLU/ITR)

Poniżej przedstawiono wyniki analizy ekonomicznej dla pozakonazolu i flukonazolu/ittrakonazolu w profilaktyce IZG u chorych z AML/MDS i towarzyszącą neutropenią z perspektywy płatnika publicznego, czyli Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz z perspektywy płatnika publicznego i świadczeniobiorcy, czyli z perspektywy NFZ i pacjenta łącznie.

6.7.1 Analiza podstawowa



The table content is almost entirely redacted with black bars. Only a few small black boxes are visible within the table grid, likely representing some data points or headers that were not fully obscured.

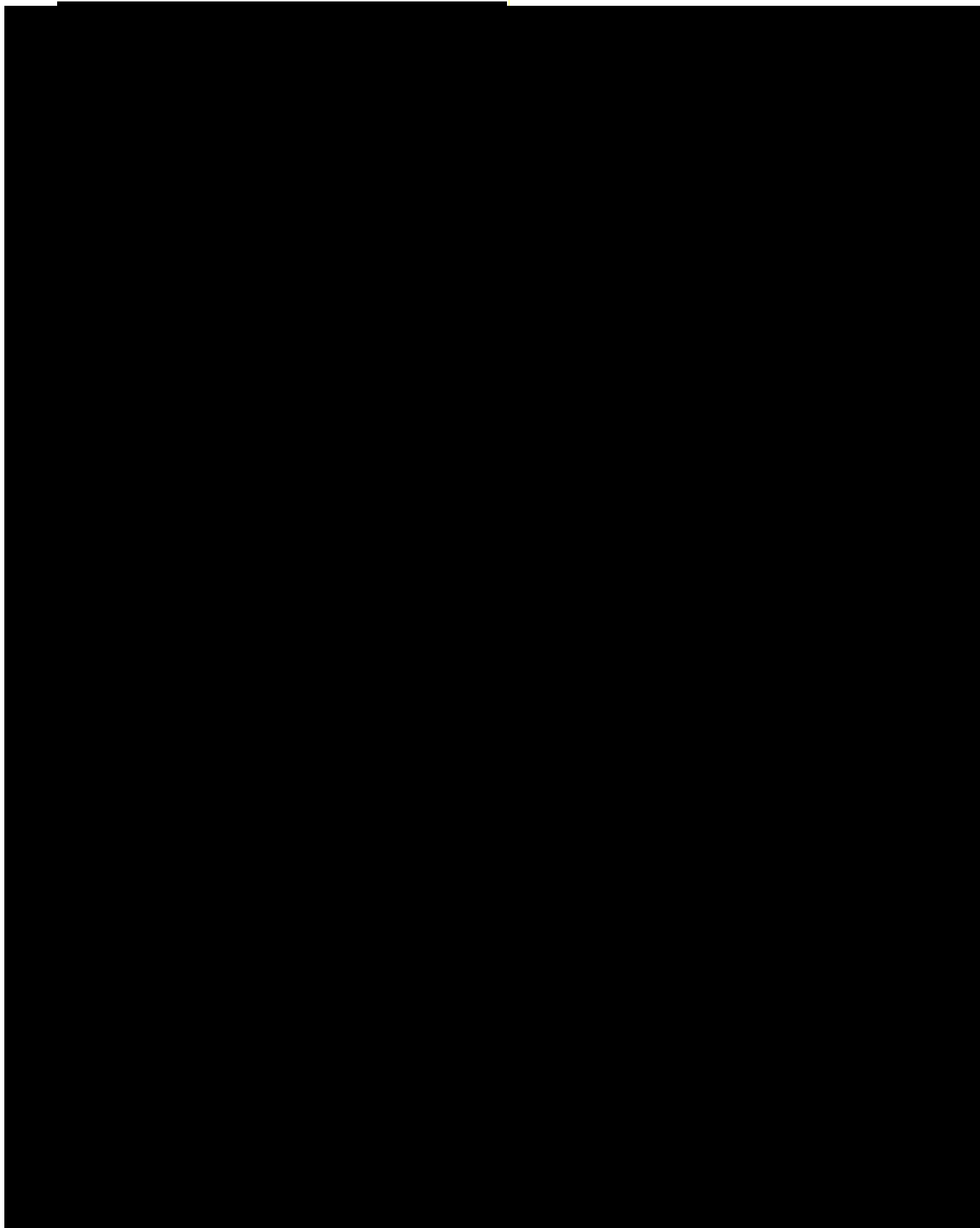
A table with multiple rows and columns, where the content is almost entirely redacted with black bars. Only a few small white rectangular areas are visible within the cells, suggesting some data points were present but are obscured.

6.7.2 Deterministyczna analiza wrażliwości

Dla oszacowania niepewności parametrów wykorzystanych w analizie podstawowej, takich jak użyteczność stanów zdrowia, stopy dyskontowe oraz koszty leczenia IZG, przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości zgodnie z opisem w rozdz. 6.5.6.

W poniższych tabelach zebrano wyniki poszczególnych scenariuszy analizy wrażliwości dla porównania POZ z FLU/ITR z perspektywy NFZ oraz perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta.

A large table with multiple rows and columns, where the content is almost entirely redacted with black bars. Only a few small white rectangular areas are visible within the cells, suggesting some data points were present but are obscured.



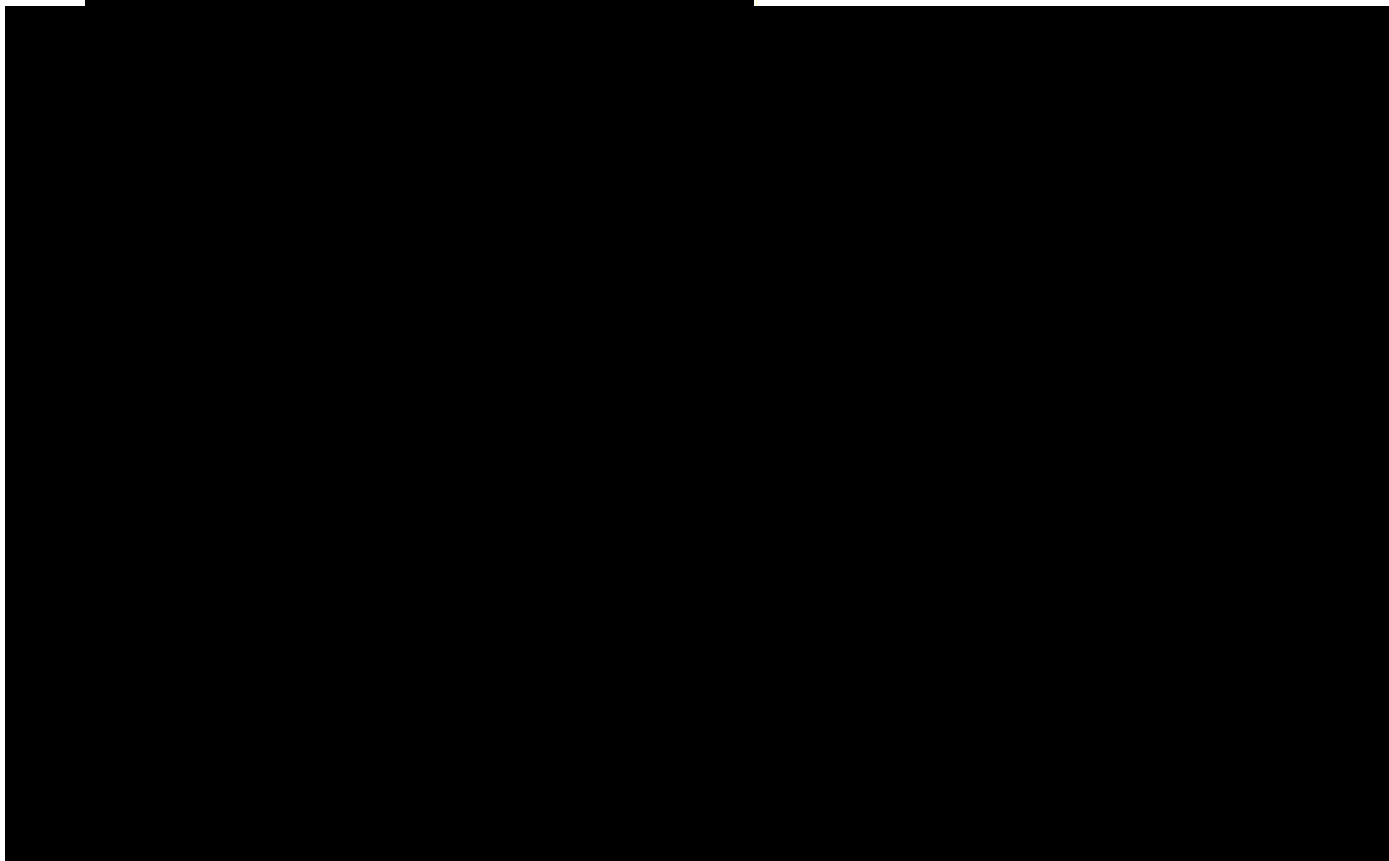
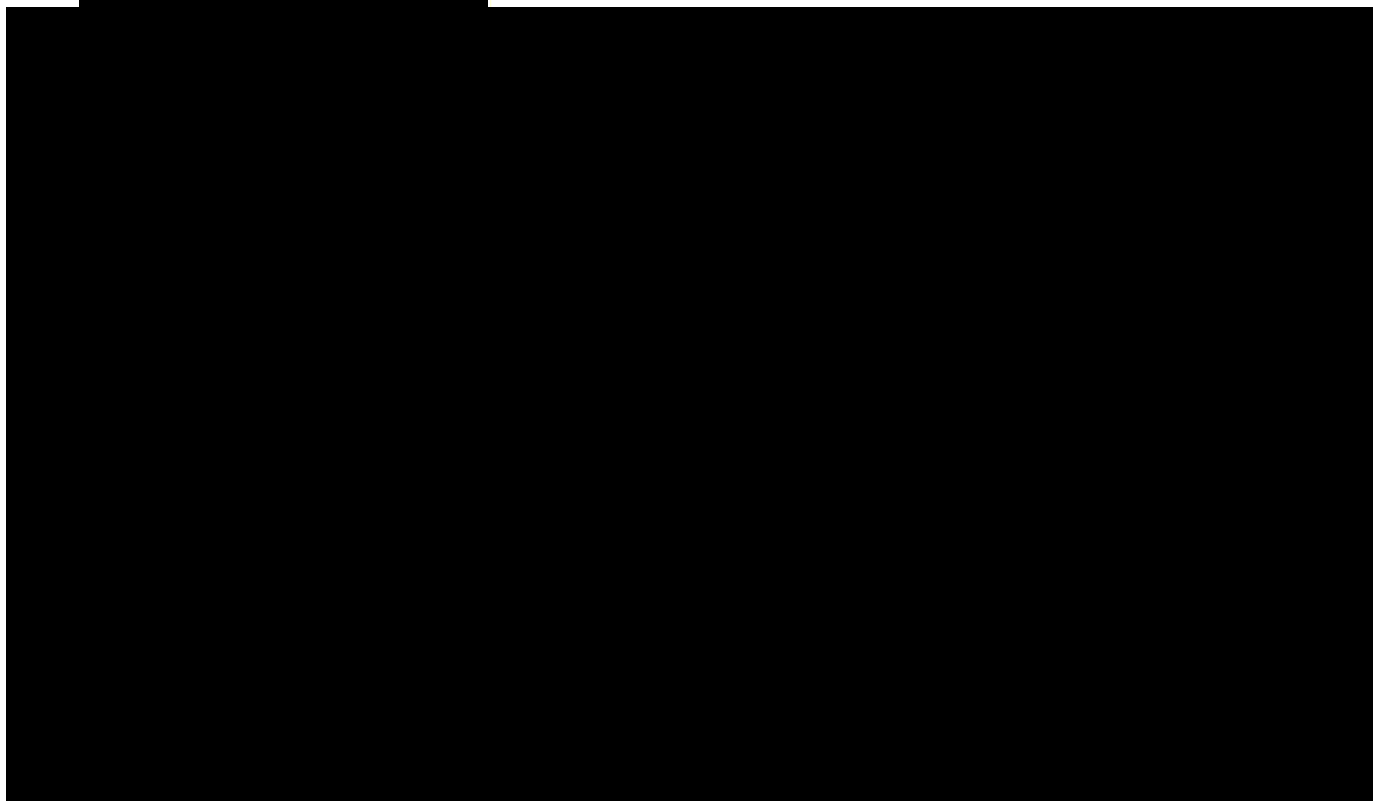
The table is a complex grid with approximately 12 columns and 10 rows. The top portion of the table contains several rows of text, some of which are grouped by brackets. The bottom portion of the table is divided into several vertical sections, each containing multiple lines of text. The entire table is rendered as a black silhouette with yellow outlines, indicating that the original content has been redacted.

6.8 Wyniki – pacjenci po allo-HSCT z GVHD (POZ vs FLU)

Poniżej przedstawiono wyniki analizy ekonomicznej dla pozakonazolu i flukonazolu w profilaktyce IZG u chorych po allo-HSCT z GVHD z perspektywy płatnika publicznego, czyli Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz z perspektywy płatnika publicznego i świadczeniobiorcy, czyli z perspektywy NFZ i pacjenta łącznie.

6.8.1 Analiza podstawowa

The table is a complex data matrix with multiple rows and columns. The top and bottom sections consist of several rows of text, many of which are redacted with black bars. The central section is a grid with 4 columns and 4 rows of data points. Each data point is represented by a small black box with a yellow L-shaped corner marker. The bottom row of this grid has a grey background. The table is framed by yellow lines.



[Redacted text block]

6.9 Wyniki - pacjenci po allo-HSCT z GVHD (POZ vs ITR)

Poniżej przedstawiono wyniki analizy ekonomicznej dla pozakonazolu i itrakonazolu w profilaktyce IZG u chorych po allo-HSCT z GVHD z perspektywy płatnika publicznego, czyli Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz z perspektywy płatnika publicznego i świadczeniobiorcy, czyli z perspektywy NFZ i pacjenta łącznie.

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

6.9.1 Analiza podstawowa

[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]

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

[REDACTED]
[REDACTED]

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

[REDACTED]
[REDACTED]

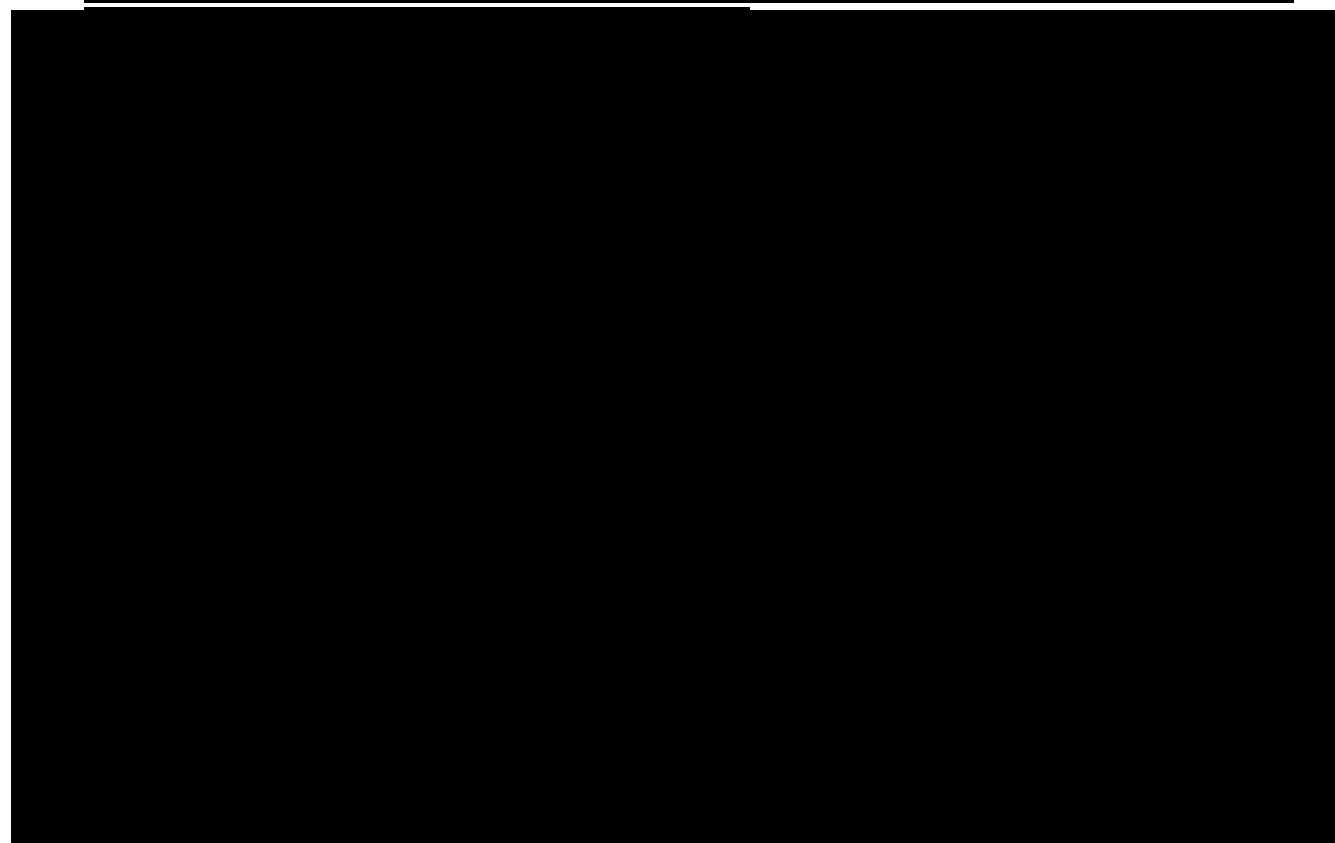
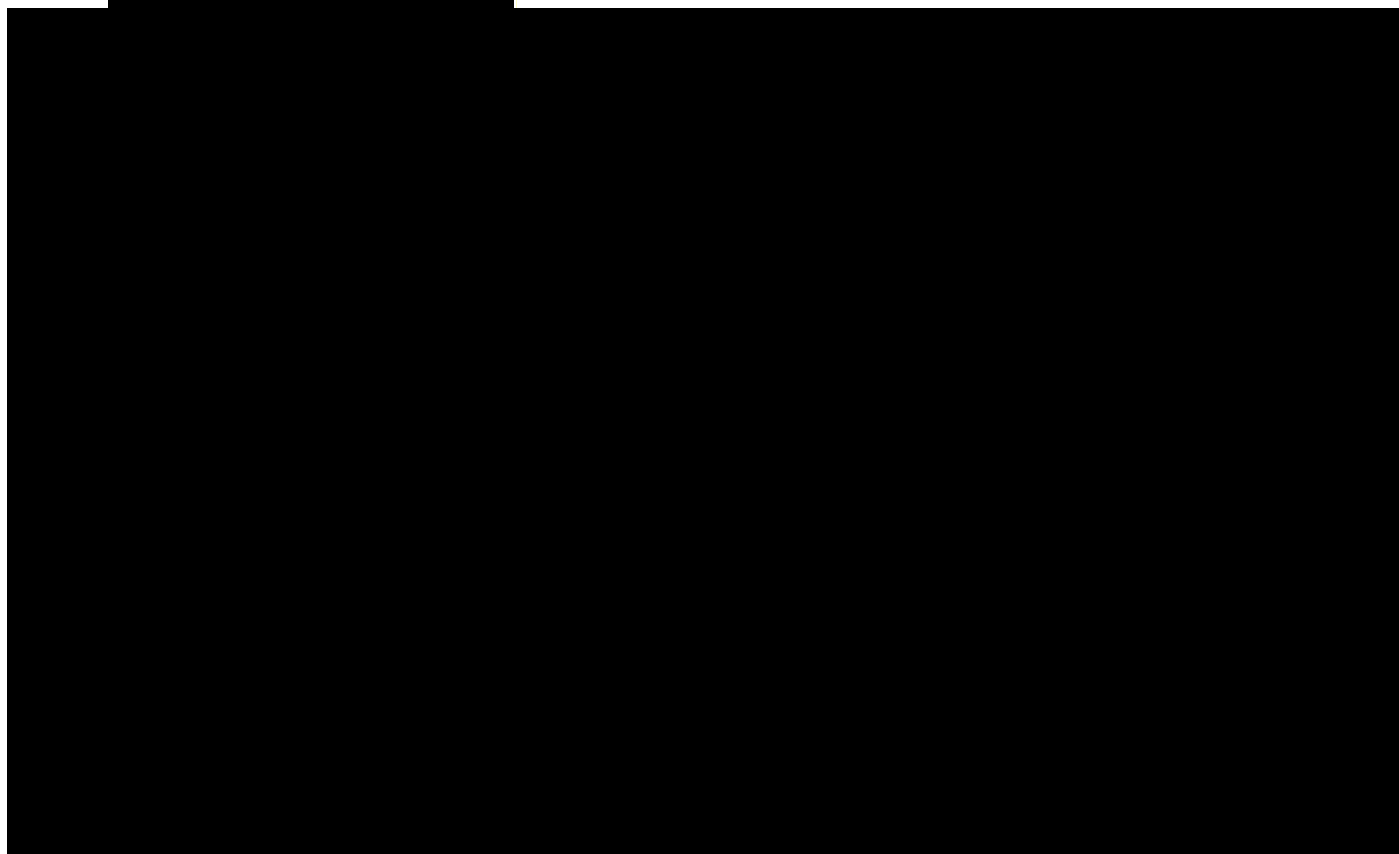
A table with multiple rows and columns, all of which are completely redacted with black bars. The table structure is not discernible.

6.9.2 Deterministyczna analiza wrażliwości

Dla oszacowania niepewności głównych parametrów wykorzystanych w analizie podstawowej, takich jak użyteczność stanów zdrowia, stopy dyskontowe oraz koszty leczenia IZG, przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości zgodnie z opisem w rozdz. 6.5.6.

W poniższych tabelach zebrano wyniki poszczególnych scenariuszy analizy wrażliwości dla porównania POZ z FLU z perspektywy NFZ oraz perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta.

A table with multiple rows and columns, all of which are completely redacted with black bars. The table structure is not discernible.



6.9.3 Analiza progowa

Analiza progowa (analiza graniczna, ang. *threshold analysis*) wymaga skalkulowania krytycznych wartości zmiennych, przy których zmienia się wnioszek końcowy.

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań w niniejszym rozdziale oszacowano ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt dodatkowego roku życia oraz koszt dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu jest zbliżony do wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy, tj. **111 381 PLN/QALY(PLN/LYG)**.²²



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

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

8 Ograniczenia

W modelu NEUTROPENIA flukonazol i itrakonazol analizowano łącznie w ramach jednej grupy ([REDACTED] co jest zgodne ze zdefiniowanym w rozdz. 1 problemem decyzyjnym. W modelu GVHD flukonazol i itrakonazol analizowano osobno z powodu braku badań RCT porównujących pozakonazol i itrakonazol w populacji chorych po allo-HSCT z GVHD [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[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 containing multiple paragraphs of blacked-out content]

9 Dyskusja

Inwazyjne zakażenia grzybicze (IZG) są jedną z głównych przyczyn zgonu u chorych z obniżoną odpornością, w tym pacjentów z nowotworami hematologicznymi i po przeszczepie szpiku kostnego. Dlatego też, u większości chorych należących do wspomnianych powyżej grup wysokiego ryzyka stosowana jest profilaktyka przeciwgrzybicza.

Celem niniejszej analizy było ekonomiczne uzasadnienie stosowania pozakonazolu w profilaktyce inwazyjnych zakażeń grzybiczych u chorych z AML/MDS i towarzyszącą neutropenią oraz po allo-HSCT z GVHD w porównaniu do flukonazolu i/lub itrakonazolu

Docelowa populacja dotyczy chorych, którzy mogą odnieść najwięcej korzyści z zastosowanej technologii lekowej i może być uznana jako priorytetowa.

W celu porównania pozakonazolu z flukonazolem i/lub itrakonazolem przeprowadzono analizę kosztów-efektywności i kosztów-użyteczności w oparciu o 2 dostarczone przez Wnioskodawcę modele ekonomiczne opracowane przez i3 Innovus. Modele pozwalają na modelowanie długoterminowych wyników klinicznych, kosztów oraz współczynników kosztów-efektywności i kosztów-użyteczności stosowanych terapii. Parametry modelu były oparte na danych klinicznych, opublikowanych danych literaturowych, wewnętrznych danych Wnioskodawcy oraz opinii klinicystów. W pierwotnych modelach ekonomicznych uwzględniono specyfikę rynku polskiego, perspektywę płatnika publicznego, czyli Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz perspektywę płatnika publicznego i świadczeniobiorcy, czyli NFZ i pacjenta łącznie.

W ramach analizy kosztów-użyteczności wyniki były mierzone w postaci zyskanych lat życia skorygowanych o jakość (QALY). W analizie kosztów-efektywności wyniki mierzone w zyskanych latach życia (LYG).

W horyzoncie czasowym odpowiednim dla dostępnych badań klinicznych (okres 100/112 dni od rozpoczęcia profilaktyki IZG), przy użyciu modelu drzewa decyzyjnego, oszacowano koszty profilaktyki i leczenia IZG oraz efekty zdrowotne w postaci częstości występowania IZG. Następnie, dostępne dane ekstrapolowano poza horyzont badań klinicznych przy użyciu modelu Markowa z 1-miesięcznymi cyklami.

Zaletą niniejszej analizy ekonomicznej jest wykorzystanie danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa z randomizowanych badań klinicznych (badania *head-to-head*) bezpośrednio porównujących stosowanie pozakonazolu i flukonazolu/ittrakonazolu w docelowej populacji chorych, co pozwala na precyzyjną ocenę różnic pomiędzy lekami, oraz dokładne oszacowanie kosztów w warunkach polskich z uwzględnieniem opinii specjalistów.

W analizie testowano szerokie przedziały parametrów w deterministycznych analizach wrażliwości, pozwalając na zrozumienie czynników wpływających na współczynniki kosztów-efektywności i kosztów-użyteczności oraz wagę niepewności oszacowań.

Modele uwzględnione w niniejszej analizie zostały zaadaptowane w wielu krajach (11 publikacji pełnotekstowych i kilkanaście abstraktów konferencyjnych) - uznano, że główne parametry i założenia modelu odpowiadają również warunkom polskiej praktyki klinicznej.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Pozakonazol jest lekiem, który przynosi wymierne korzyści chorym z grup wysokiego ryzyka rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych. Pozwala na uniknięcie IZG – jednej z głównych przyczyn zgonu chorych zmagających się z neutropenią lub GVHD – w stopniu zdecydowanie większym niż obecnie refundowane ze środków publicznych w Polsce leki, tj. flukonazol i itrakonazol, tym samym powodując redukcję kosztów leczenia IZG ponoszonych przede wszystkim przez NFZ.



10 Wyniki końcowe

Poniżej przedstawiono wyniki analizy kosztów-efektywności i kosztów-użyteczności dla porównania pozakonazolu z flukonazolem/itronazolem (POZ vs FLU/ITR) z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia (koszty z perspektywy łącznej były zbliżone i nie wpływają na wnioski z analizy)



- [Redacted]

- [Redacted]

- [Redacted]

- [Redacted]

- [Redacted]

- [Redacted]

[Redacted]

- [Redacted]

- [Redacted]

11 Wnioski

Inwazyjne zakażenia grzybicze są jedną z głównych przyczyn zgonu u chorych z obniżoną odpornością, w tym pacjentów z AML/MDS i towarzyszącą neutropenią oraz po allo-HSCT z GVHD. Dlatego też, u większości chorych należących do wspomnianych powyżej grup wysokiego ryzyka stosowana jest profilaktyka przeciwgrzybicza.

[REDACTED]

[REDACTED]

Głównym czynnikiem wpływającym na przewagę pozakonazolu nad azolami [REDACTED] [REDACTED] mniejsza częstość występowania inwazyjnych zakażeń grzybiczych, w tym inwazyjnych aspergiloz, co z kolei wpływa na wydłużenie życia pacjentów.

Pozakonazol jest lekiem, który przynosi pacjentowi korzyści w postaci wydłużenia lat życia oraz lat życia skorygowanych o jakość. [REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]



[REDACTED]



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tab. 49. Analizy ekonomiczne włączone do przeglądu.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
Badania pierwotne - modele wykorzystane w niniejszej analizie		
1	Sánchez-Ortega 2013	Sánchez-Ortega I, Patiño B, Muñoz C, Arnan M, Peralta T, Clopés A, de Sevilla AF, Duarte RF. Cost-effectiveness of primary antifungal prophylaxis with posaconazole versus itraconazole in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. <i>J Med Econ.</i> 2013;16(6):736-43.
2	Athanasakis 2013	Athanasakis K, Petrakis I, Kyriopoulos J. Posaconazole vs fluconazole/itraconazole in the prophylaxis of invasive fungal infections in immunocompromised patients: a cost-effectiveness analysis in Greece. <i>J Med Econ.</i> 2013;16(5):678-84.
3	Tahami Monfared 2012	Tahami Monfared AA, O'Sullivan AK, Rotstein C, Papadopoulos G. Economic evaluation of posaconazole versus standard azole therapy as prophylaxis against invasive fungal infections in patients with prolonged neutropenia in Canada. <i>Can J Infect Dis Med Microbiol.</i> 2012;23(2):59-64.
4	Grau 2012	Grau S, de la Cámara R, Sabater FJ, Jarque I, Carreras E, Casado MA, Sanz MA. Cost-effectiveness of posaconazole versus fluconazole or itraconazole in the prevention of invasive fungal infections among high-risk neutropenic patients in Spain. <i>BMC Infect Dis.</i> 2012 Apr 3;12:83.
5	O'Sullivan 2012	O'Sullivan AK, Weinstein MC, Pandya A, Thompson D, Langston AA, Perfect JR, Papadopoulos G. Cost-effectiveness of posaconazole versus fluconazole for prevention of invasive fungal infections in U.S. patients with graft-versus-host disease. <i>Am J Health Syst Pharm.</i> 2012;69(2):149-56.
6	Dranitsaris 2011	Dranitsaris G, Khoury H. Posaconazole versus fluconazole or itraconazole for prevention of invasive fungal infections in patients undergoing intensive cytotoxic therapy for acute myeloid leukemia or myelodysplasia: a cost effectiveness analysis. <i>Support Care Cancer.</i> 2011;19(11):1807-13.
7	Michallet 2011	Michallet M, Gangneux JP, Lafuma A, Herbrecht R, Ribaud P, Caillot D, Dupont B, Moreau P, Berger P, O'Sullivan AK. Cost effectiveness of posaconazole in the prophylaxis of invasive fungal infections in acute leukaemia patients for the French healthcare system. <i>J Med Econ.</i> 2011;14(1):28-35.
8	Jansen 2010	Jansen JP, O'Sullivan AK, Lugtenburg E, Span LF, Janssen JJ, Stam WB. Economic evaluation of posaconazole versus fluconazole prophylaxis in patients with graft-versus-host disease (GVHD) in the Netherlands. <i>Ann Hematol.</i> 2010;89(9):919-26.
9	de la Cámara 2010	de la Cámara R, Jarque I, Sanz MA, Grau S, Casado MA, Sabater FJ, Carreras E. Economic evaluation of posaconazole vs fluconazole in the prevention of invasive fungal infections in patients with GVHD following haematopoietic SCT. <i>Bone Marrow Transplant.</i> 2010;45(5):925-32.
10	Greiner 2010	Greiner RA, Meier Y, Papadopoulos G, O'Sullivan AK, Imhof A. Cost-effectiveness of posaconazole compared with standard azole therapy for prevention of invasive fungal infections in patients at high risk in Switzerland. <i>Oncology.</i> 2010;78(3-4):172-80.

11	O'Sullivan 2009	O'Sullivan AK, Pandya A, Papadopoulos G, Thompson D, Langston A, Perfect J, Weinstein MC. Cost-effectiveness of posaconazole versus fluconazole or itraconazole in the prevention of invasive fungal infections among neutropenic patients in the United States. <i>Value Health</i> . 2009;12(5):666-73.
12	Stam 2008	Stam WB, O'Sullivan AK, Rijnders B, Lugtenburg E, Span LF, Janssen JJ, Jansen JP. Economic evaluation of posaconazole vs. standard azole prophylaxis in high risk neutropenic patients in the Netherlands. <i>Eur J Haematol</i> . 2008;81(6):467-74.
13	Collins 2008	Collins CD, Ellis JJ, Kaul DR. Comparative cost-effectiveness of posaconazole versus fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with prolonged neutropenia. <i>Am J Health Syst Pharm</i> . 2008;65(23):2237-43.
Badania pierwotne - inne modele		
1	Heng 2013	Heng SC, Slavin MA, Al-Badriyeh D, Kirsa S, Seymour JF, Grigg A, Thursky K, Bajel A, Nation RL, Kong DC. Pharmacoeconomic evaluation of fluconazole, posaconazole and voriconazole for antifungal prophylaxis in patients with acute myeloid leukaemia undergoing first consolidation chemotherapy. <i>J Antimicrob Chemother</i> . 2013;68(7):1669-78.
2	Al-Badriyeh 2010	Al-Badriyeh D, Slavin M, Liew D, Thursky K, Downey M, Grigg A, Bajel A, Stewart K, Kong DC. Pharmacoeconomic evaluation of voriconazole versus posaconazole for antifungal prophylaxis in acute myeloid leukaemia. <i>J Antimicrob Chemother</i> . 2010;65(5):1052-61.
Opracowania wtórne		
1	Pechlivanoglou 2011	Pechlivanoglou P, De Vries R, Daenen SM, Postma MJ. Cost benefit and cost effectiveness of antifungal prophylaxis in immunocompromised patients treated for haematological malignancies: reviewing the available evidence. <i>Pharmacoeconomics</i> . 2011;29(9):737-51.

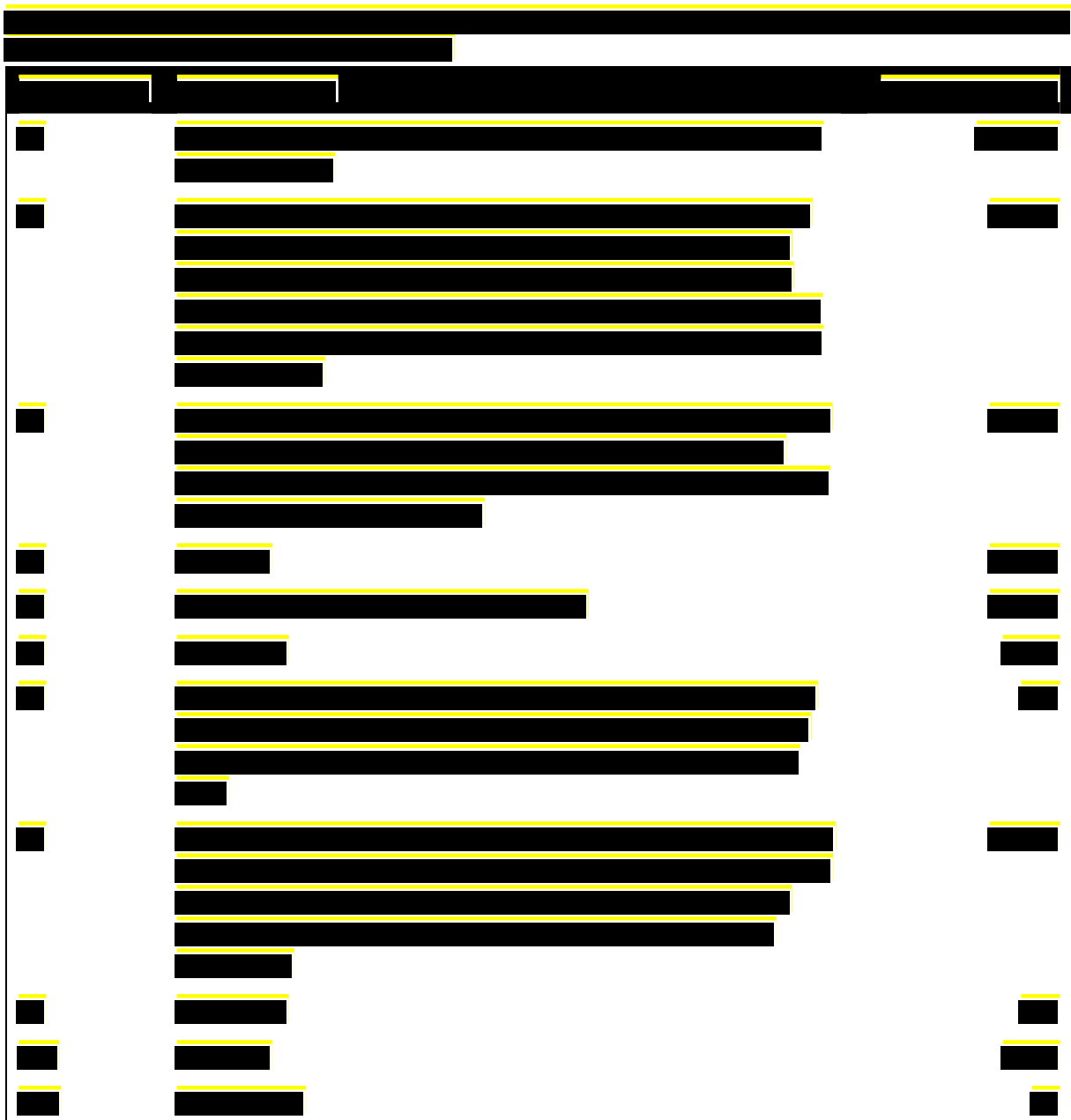
Tab. 50. Analizy ekonomiczne wykluczone z przeglądu z przyczyną odrzucenia.

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
1	Papadopoulos G, Hunt S, Prasad M. Adapting a global cost-effectiveness model to local country requirements: posaconazole case study. <i>J Med Econ</i> . 2013;16(3):374-80.	brak cech przeglądu systematycznego (m.in. strategii wyszukiwania badań)
2	Luong ML, Husain S, Rotstein C. Pharmacoeconomic assessment of therapy for invasive aspergillosis. <i>Mycoses</i> . 2013;56(3):338-49.	brak cech przeglądu systematycznego (m.in. strategii wyszukiwania badań)
3	Lyseng-Williamson KA. Posaconazole: a pharmacoeconomic review of its use in the prophylaxis of invasive fungal disease in immunocompromised hosts. <i>Pharmacoeconomics</i> . 2011;29(3):251-68.	brak cech przeglądu systematycznego (1 autor)

4	Rely K, Alexandre PK, Escudero GS. [Cost effectiveness of posaconazole versus fluconazole/itraconazole in the prophylactic treatment of invasive fungal infections in Mexico]. <i>Value Health</i> . 2011;14(5 Suppl 1):S39-42.	artykuł opublikowany w języku hiszpańskim
5	Lazzaro C. [Economic evaluation of posaconazole in prophylaxis of invasive fungal infections in Italian neutropenic patients with acute myeloid leukaemia or myelodysplastic syndrome]. <i>Infez Med</i> . 2010;18(2):91-103.	artykuł opublikowany w języku włoskim
6	Nemerovski CW, Mackler ER, DePestel DD, Collins CD, Welch KS, Stevenson JG. Drug costs and utilization after implementation of a posaconazole prophylaxis protocol in adults with acute myelogenous leukemia. <i>Am J Health Syst Pharm</i> . 2010;67(4):295-9.	brak porównania z komparatorami

12.2 Przegląd systematyczny badań dotyczących wartości użyteczności stanów zdrowia w docelowej populacji chorych

Poniżej przedstawiono strategię wyszukiwania badań dotyczących wartości użyteczności stanów zdrowia w docelowej populacji chorych w bazach MEDLINE (PubMed), EMBASE (Elsevier), *the Cochrane Library*, *the Centre for Reviews and Dissemination Cost-effectiveness Analysis Registry* (tabele 43-47), schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań (diagram QUOROM¹⁰/PRISMA¹¹, ryc. 9) oraz spis badań włączonych i wykluczonych z analizy (odpowiednio tabela 48 i tabela 49).



Ryc. 11. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia – diagram QUOROM¹⁰/PRISMA¹¹.



Tab. 56. Publikacje dotyczące użyteczności stanów zdrowia włączone do analizy.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
1	Gidwani 2012	Gidwani R, Khan ZM, Fenaux P, Beach CL, Pashos CL. A cost-effectiveness analysis of using azacitidine vs. decitabine in treating patients with myelodysplastic syndromes. <i>J Med Econ.</i> 2012;15(1):145-54.
2	Pan 2010	Pan F, Peng S, Fleurence R, Linnehan JE, Knopf K, Kim E. Economic analysis of decitabine versus best supportive care in the treatment of intermediate- and high-risk myelodysplastic syndromes from a US payer perspective. <i>Clin Ther.</i> 2010;32(14):2444-56.
3	Dalziel 2005	Dalziel K, Round A, Garside R, Stein K. Cost effectiveness of imatinib compared with interferon-alpha or hydroxycarbamide for first-line treatment of chronic myeloid leukaemia. <i>Pharmacoeconomics.</i> 2005;23(5):515-26.
4	Dalziel 2004	Dalziel K, Round A, Stein K, Garside R, Price A. Effectiveness and cost-effectiveness of imatinib for first-line treatment of chronic myeloid leukaemia in chronic phase: a systematic review and economic analysis. <i>Health Technol Assess.</i> 2004;8(28):iii, 1-120.
5	Lee 1997	Lee SJ, Kuntz KM, Horowitz MM, McGlave PB, Goldman JM, Sobocinski KA, Hegland J, Kollman C, Parsons SK, Weinstein MC, Weeks JC, Antin JH. Unrelated donor bone marrow transplantation for chronic myelogenous leukemia: a decision analysis. <i>Ann Intern Med.</i> 1997;127(12):1080-8.

Tab. 57. Publikacje dotyczące użyteczności stanów zdrowia wykluczone z analizy z przyczyną odrzucenia.

Nr	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
1	Yu ZP, Ding JH, Wu F, Liu J, Wang J, Cheng J, Zhao G. Quality of life of patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with antihuman thymocyte globulin. <i>Biol Blood Marrow Transplant.</i> 2012 Apr;18(4):593-9.	brak danych na temat użyteczności stanów zdrowia

12.3 Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ

Nr	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
1	Czy analiza ekonomiczna zawiera:		
	a) analizę podstawową,	6.7.1, 6.8.1, 6.9.1	tak
	b) analizę wrażliwości,	6.5.6, 6.7.2, 6.8.2, 6.9.2	tak
	c) przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku, a jeżeli analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane – w populacji szerszej niż wskazana we wniosku?	6.4.1, 12.1	tak
2	Czy analiza podstawowa, zawiera:		
	zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem:	6.7.1, 6.8.1, 6.9.1	tak
	oszacowania kosztów stosowania każdej technologii,	6.7.1, 6.8.1, 6.9.1	tak
	oszacowania wyników zdrowotnych każdej technologii,	6.7.1, 6.8.1, 6.9.1	tak
	oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowaną technologią,	6.7.1, 6.8.1, 6.9.1	tak
	oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych, wnioskowaną technologią – w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu opisanego w punkcie 10b.	6.7.1, 6.8.1, 6.9.1	tak
	oszacowane ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość lub dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowaną technologią, jest równy wysokości prognozy,	6.7.3, 6.8.3, 6.9.3	tak
	zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	6.5.7	tak

Nr	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
	wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	6.3.3	tak
	dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań oraz przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowej technologii?	-	dołączony
3	Czy w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, przedstawiono oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej?	6.9	tak
4	Czy w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych, przedstawiono oszacowanie ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica jest równa zero?	6.9	tak
5	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, oszacowania i kalkulacje, o których mowa w pkt. 10 (a (i, pkt. 10 b-d oraz pkt. 14, zawierają następujące warianty:		
	z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka,	-	nie dotyczy
	bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	6.7, 6.8, 6.9	tak
6	Jeżeli analiza kliniczna, nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania. Czy jeżeli zachodzą powyższe okoliczności analiza ekonomiczna zawiera:		
	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia,	-	nie dotyczy
	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;	-	nie dotyczy

Nr	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
	kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt.14a, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt. 14b?	-	nie dotyczy
7	Czy jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, zostały przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych?	6.6	tak
8	Czy jeżeli wartości obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby?	6.4.2, 12.2	tak
9	Czy analiza wrażliwości zawiera:		
	określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań,	6.5.6	tak
	uzasadnienie zakresów zmienności,	6.5.6	tak
	oszacowanie przy założeniu wartości, stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej?	6.7.2, 6.8.2, 6.9.2	tak
10	Czy analizę ekonomiczną przeprowadzono w 2 wariantach:		
	z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych,	6.7, 6.8, 6.9	tak
	z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy?	6.7, 6.8, 6.9	tak
11	Czy oszacowania z pkt. 10a-d dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej?	6.2	tak
12	Czy przeglądy modeli ekonomicznych i użyteczności, zawierają opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych oraz opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu?	12.1, 12.2	tak
	Ogólne adnotacje		

Nr	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
13	Czy analizy: kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i racjonalizacyjna zawierają: dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiające jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	Piśmiennictwo	-
	wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	W tekście	-

Spis tabel

Tab. 1. Kontekst analizy wg schematu PICO.....	15
Tab. 2. Kalkulacja ceny pozakonazolu (Noxafil, zawiesina doustna, 40 mg/ml, 105 ml) – stan na 2013 r. z marżą hurtową 6%.....	19
Tab. 3. Wyniki przeglądu analiz ekonomicznych – modele użyte w niniejszej analizie.....	32
Tab. 4. Wyniki przeglądu analiz ekonomicznych – inne modele.....	33
Tab. 5. Parametry skuteczności - pacjenci z AML/MDS i towarzyszącą neutropenią (model NEUTROPENIA).....	37
Tab. 6. Parametry skuteczności - pacjenci po allo-HSCT z GVHD (model GVHD).....	39
Tab. 7. Wartości użyteczności stanów zdrowia przyjęte w modelu – analiza podstawowa.....	40
Tab. 8. Wartości użyteczności stanów zdrowia przyjęte w modelu – analiza wrażliwości.....	40
Tab. 9. Dawki dobowe leków w zależności od wskazania i źródła danych.....	41
Tab. 10. Koszt dziennej terapii pozakonazolem w profilaktyce i pozaszpitalnym leczeniu IZG.....	42
Tab. 11. Ceny preparatów flukonazolu, itraconazolu i ketokonazolu finansowanych w ramach wykazu leków refundowanych – stan na listopad/grudzień 2013 r. (marża hurtowa 6%).....	43
Tab. 12. Koszt dziennej terapii flukonazolem, itraconazolem i ketokonazolem w profilaktyce i pozaszpitalnym leczeniu IZG.....	46
Tab. 13. Koszty szpitalnego leczenia IZG.....	47
Tab. 14. Pozaszpitalne leczenie IZG – [REDACTED].....	48
Tab. 15. Koszty pozaszpitalnego leczenia IZG.....	49
Tab. 16. Parametry badane w ramach deterministycznej analizy wrażliwości. Pacjenci z AML/MDS i towarzyszącą neutropenią (model NEUTROPENIA).....	50
Tab. 17. Parametry badane w ramach deterministycznej analizy wrażliwości. Pacjenci po allo-HSCT z GVHD (model GVHD).....	51
Tab. 18. Podsumowanie parametrów – pacjenci z AML/MDS i towarzyszącą neutropenią (model NEUTROPENIA).....	52
Tab. 19. Podsumowanie parametrów – pacjenci po allo-HSCT z GVHD (model GVHD).....	54
Tab. 20. Wyniki kliniczne – analiza podstawowa. Pacjenci z AML/MDS i towarzyszącą neutropenią (model NEUTROPENIA).....	56
Tab. 21. Wyniki kosztowe – analiza podstawowa. Pacjenci z AML/MDS i towarzyszącą neutropenią (model NEUTROPENIA).....	56
Tab. 22. Wyniki kosztów-efektywności i kosztów-użyteczności - analiza podstawowa. Pacjenci z AML/MDS i towarzyszącą neutropenią (model NEUTROPENIA).....	57
Tab. 23. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości z perspektywy NFZ. Pacjenci z AML/MDS i towarzyszącą neutropenią (model NEUTROPENIA).....	58
Tab. 24. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta. Pacjenci z AML/MDS i towarzyszącą neutropenią (model NEUTROPENIA).....	58

[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
Tab. 27. Wyniki kliniczne – analiza podstawowa. Pacjenci po allo-HSCT z GVHD (model GVHD, POZ vs FLU).....	63
Tab. 28. Wyniki kosztowe – analiza podstawowa. Pacjenci po allo-HSCT z GVHD (model GVHD, POZ vs FLU).....	63
Tab. 29. Wyniki kosztów-efektywności i kosztów-użyteczności - analiza podstawowa. Pacjenci po allo-HSCT z GVHD (model GVHD, POZ vs FLU).	64
Tab. 30. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości z perspektywy NFZ. Pacjenci po allo-HSCT z GVHD (model GVHD, POZ vs FLU).....	65
Tab. 31. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta. Pacjenci po allo-HSCT z GVHD (model GVHD, POZ vs FLU).....	65
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
Tab. 34. Wyniki kliniczne – analiza podstawowa. Pacjenci po allo-HSCT z GVHD (model GVHD, POZ vs ITR).....	70
Tab. 35. Wyniki kosztowe – analiza podstawowa. Pacjenci po allo-HSCT z GVHD (model GVHD, POZ vs ITR).....	70
Tab. 36. Wyniki kosztów-efektywności i kosztów-użyteczności - analiza podstawowa. Pacjenci po allo-HSCT z GVHD (model GVHD, POZ vs ITR).	71
Tab. 37. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości z perspektywy NFZ. Pacjenci po allo-HSCT z GVHD (model GVHD, POZ vs ITR).....	72
Tab. 38. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta. Pacjenci po allo-HSCT z GVHD (model GVHD, POZ vs ITR).....	72
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
Tab. 44. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w systemie bazy MEDLINE (PubMed) do dnia 16.10.2013 r.....	88
Tab. 45. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w systemie bazy EMBASE (Elsevier) do dnia 16.10.2013 r.....	88
Tab. 46. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w systemie bazy <i>The Cochrane Library</i> do dnia 16.10.2013 r.....	89

Tab. 47. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w systemie bazy <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> do dnia 16.10.2013 r.	89
Tab. 48. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w systemie bazy <i>Cost-effectiveness Analysis Registry</i> do dnia 16.10.2013 r.	90
Tab. 49. Analizy ekonomiczne włączone do przeglądu.....	91
Tab. 50. Analizy ekonomiczne wykluczone z przeglądu z przyczyną odrzucenia.	92
Tab. 51. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w systemie bazy MEDLINE (PubMed) do dnia 16.10.2013 r.....	94
Tab. 52. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w systemie bazy EMBASE (Elsevier) do dnia 16.10.2013 r.....	95
Tab. 53. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w systemie bazy <i>The Cochrane Library</i> do dnia 16.10.2013 r.....	95
Tab. 54. Strategia wyszukiwania badań dotyczących wartości użyteczności stanów zdrowia w systemie bazy <i>the Centre for Reviews and Dissemination</i> do dnia 16.10.2013 r.....	96
Tab. 55. Strategia wyszukiwania badań dotyczących wartości użyteczności stanów zdrowia w systemie bazy <i>Cost-effectiveness Analysis Registry</i> do dnia 16.10.2013 r.	96
Tab. 56. Publikacje dotyczące użyteczności stanów zdrowia włączone do analizy.	98
Tab. 57. Publikacje dotyczące użyteczności stanów zdrowia wykluczone z analizy z przyczyną odrzucenia.	98

Spis rycin

Ryc. 1. Schemat modelu NEUTROPENIA/GVHD.....	26
Ryc. 2. Ocena skuteczności: POZ vs FLU/ITR. Chorzy z AML lub MDS. Badanie Cornely 2007. Potwierdzone lub prawdopodobne IZG w fazie właściwej badania (RR).	36
Ryc. 3. Ocena skuteczności: POZ vs FLU. Chorzy po przeszczepieniu szpiku. Badanie Ullmann 2007. Potwierdzone lub prawdopodobne IZG w fazie właściwej badania (RR).....	38
Ryc. 4. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości z perspektywy NFZ. Pacjenci z AML/MDS i towarzyszącą neutropenią (model NEUTROPENIA).....	59
Ryc. 5. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta. Pacjenci z AML/MDS i towarzyszącą neutropenią (model NEUTROPENIA).....	59
Ryc. 6. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości z perspektywy NFZ. Pacjenci po allo-HSCT z GVHD (model GVHD, POZ vs FLU).....	66
Ryc. 7. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta. Pacjenci po allo-HSCT z GVHD (model GVHD, POZ vs FLU).....	66
Ryc. 8. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości z perspektywy NFZ. Pacjenci po allo-HSCT z GVHD (model GVHD, POZ vs ITR).....	73
Ryc. 9. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta. Pacjenci po allo-HSCT z GVHD (model GVHD, POZ vs ITR).....	73
Ryc. 10. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dla pozakonazolu – diagram QUOROM/PRISMA.....	90
Ryc. 11. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia – diagram QUOROM/PRISMA.....	97

medycznych narastająco od początku roku do lipca 2013 r. (Komunikat DGL z 23.10.2013 r.).

²² Komunikat w sprawie obowiązującej wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość. <http://www.aotm.gov.pl/index.php?id=779> [stan na 18.11.2013 r.].

²³ Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ). Statystyka JGP (Jednorodne Grupy Pacjentów). <http://prog.nfz.gov.pl/APP-JGP/> [dostęp 12.11.2013 r.].

[REDACTED]

²⁵ Apteka Aqua Vitae. <http://www.aquavitae.com.pl/product-pol-5620-Vfend-200-mg-20-tabletek.html> [dostęp 18.11.2013 r.].

[REDACTED]