

ANALIZA EKONOMICZNA

IMATYNIB (MEAXIN[®]) W LECZENIU PACJENTÓW Z OSTRĄ BIAŁACZKĄ LIMFOBLASTYCZNĄ Z CHROMOSOMEM PHILADELPHIA

Wersja 1.0



HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

ul. Starowiślna 17/3
31-038 Kraków
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32;
Faks: +48 (0) 12 395-38-32
www.hta.pl

Projekt zakończono: 22.01.2014

I

[Redacted text block]

Zgodnie z procedurami firmy HTA Consulting analizę poddano wewnętrznej kontroli jakości w następujących obszarach:

[Redacted text block]

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

KRKA-Polska Sp. z o.o.

ul. Równoległa 5
02-235 Warszawa

[Redacted text block]

SPIS TREŚCI

STRESZCZENIE	7
1. WPROWADZENIE	11
1.1. Cel	11
1.2. Problem zdrowotny	12
1.3. Interwencja oceniana	13
1.4. Uzasadnienie metodyki analizy oraz wyboru komparatorów	13
2. METODYKA	16
2.1. Technika analityczna.....	16
2.2. Struktura modelu	17
2.3. Populacja docelowa	21
2.4. Porównywane interwencje	21
2.5. Perspektywa analizy	25
2.6. Horyzont czasowy analizy.....	25
2.7. Efekty zdrowotne.....	25
2.8. Koszty.....	26
2.9. Dyskontowanie	27
2.10. Korekta połowy cyklu	28
2.11. Analiza wrażliwości	28
3. DANE ŹRÓDŁOWE	31
3.1. Charakterystyka populacji docelowej.....	31
3.2. Efektywność interwencji	32
3.3. Użyteczności stanów zdrowia	57
3.4. Koszty.....	61
4. CHARAKTERYSTYKA MODELU.....	70
4.1. Założenia	70
4.2. Zasada działania	72
4.3. Opcje modelu	72
5. WYNIKI	74
█ █	74

■	■	75
6.	WALIDACJA		79
6.1.	Walidacja wewnętrzna		79
6.2.	Walidacja konwergencji.....		79
6.3.	Walidacja zewnętrzna		80
7.	PODSUMOWANIE I WNIOSKI		81
■	■	81
■	■	81
■	■	82
8.	OGRANICZENIA		83
9.	DYSKUSJA		85
10.	BIBLIOGRAFIA		87
11.	SPIS TABEL I WYKRESÓW		92
12.	ZGODNOŚĆ Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI		96
13.	ANEKS		99
13.1.	Analiza inkrementalna.....		99
13.2.	Strategie wyszukiwania.....		106
13.3.	Powierzchnia ciała		115
13.4.	Wiek		118
13.5.	Metoda estymacji parametrów rozkładu Weibulla		121
13.6.	Metodyka obliczeń uwzględniających wartości hazardu względnego		122
13.7.	Parametry modelu.....		123
13.8.	Walidacja wewnętrzna – wyniki		134

INDEKS SKRÓTÓW

ALL	Ostra białaczka limfoblastyczna (<i>Acute Lymphoblastic Leukemia</i>)
alloHSCT	Allogeniczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych (<i>Allogenic Haematopoietic Stem Cell Transplantation</i>)
ALL Ph(+)	Ostra białaczka limfoblastyczna z obecnością chromosomu Philadelphia (<i>Philadelphia chromosome positive Acute Lymphoblastic Leukemia</i>)
AML	Ostra białaczka szpikowa (<i>Acute Myeloid Leukemia</i>)
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych w Polsce
CEAC	Krzywa akceptowalności (<i>Cost-Effectiveness Acceptability Curve</i>)
CER	Współczynnik kosztów-efektywności (<i>Cost-Effectiveness Ratio</i>)
CHEM	Chemioterapia standardowa
CML	Przewlekła białaczka szpikowa (<i>Chronic Myeloid Leukemia</i>)
CUR	Współczynnik kosztów-użyteczności (<i>Cost-Utility Ratio</i>)
DAZA	Dazatynib
DFS	Przeżycie wolne od choroby (<i>Disease-Free Survival</i>)
EQ-5D	Kwestionariusz oceny jakości życia (<i>EuroQol 5D</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (<i>Health Technology Assessment</i>)
ICER	Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (<i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i>)
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (<i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>)
IMA	Imatynib
IMA+CHEM	Terapia skojarzona imatynibem i chemioterapią standardową
IMA_M	Meaxin [®]

IMA_G	Glivec®
MR	Remisja molekularna (<i>Molecular Remission</i>)
MRD	Minimalna choroba resztkowa (<i>Minimal Residual Disease</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OS	Przeżycie całkowite (<i>Overall Survival</i>)
PALG	Polska Grupa ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (<i>Polish Adult Leukemia Group</i>)
PALG ALL6	Wytyczne leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej w Polsce (<i>Clinical guidelines of treatment of acute lymphoblastic leukemia in Poland</i>)
QALY	Lata życia skorygowane jakością (<i>Quality-Adjusted Life Years</i>)
RI	Wystąpienie nawrotu choroby (<i>Recurrence Incidence</i>)
TKI	Inhibitory kinazy tyrozynowej (<i>Tyrosine Kinase Inhibitors</i>)
TTO	Kwestionariusz oceny jakości życia (<i>Time Trade Off</i>)

STRESZCZENIE

■ Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności imatynibu (Meaxin[®]) stosowanego w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL). Firma KRKA-Polska ubiega się o finansowanie preparatu Meaxin[®] w leczeniu ALL w ramach katalogu chemioterapii.

Populację docelową analizy zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi imatynibu (preparat Meaxin[®]) stanowią:

- dorośli oraz dzieci i młodzież z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Philadelphia (ALL Ph(+)) w skojarzeniu z chemioterapią,
- dorośli z nawracającą lub oporną na leczenie ALL Ph(+) w monoterapii.

■ Metodyka

Aktualna praktyka kliniczna w Polsce leczenia ALL Ph(+) opiera się na stosowaniu inhibitorów kinazy tyrozynowej (TKI). W większości przypadków w pierwszej kolejności stosowany jest imatynib (IMA), zaś w kolejnej linii stosowany jest dazatynib (DAZA). Wszyscy pacjenci z ALL Ph(+) w Polsce stosują terapię TKI, która aktualnie finansowana jest w Polsce w ramach chemioterapii niestandardowej. Ze względu na powyższe głównym komparatorem dla preparatu Meaxin[®] jest oryginalny preparat imatynibu – Glivec[®]. Jako że preparat generyczny oraz preparat oryginalny nie różnią się efektywnością, analizę przeprowadzono w formie porównania miesięcznych kosztów terapii – analiza minimalizacji kosztów.

Dazatynib jako terapia kolejnej linii nie został uwzględniony w analizie jako komparator, niemniej jednak w celu ujęcia pełnego spektrum możliwych wydatków ponoszonych w populacji pacjentów z ALL Ph(+) również dla tego leku oszacowano miesięczne koszty terapii.

Aby raport spełniał zapisy zawarte w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie powinny spełniać analizy załączone do wniosku refundacyjnego, przeprowadzono dodatkowe obliczenia mające na celu wyznaczenie całkowitych efektów zdrowotnych uzyskiwanych za pomocą imatynibu, współczynnika kosztów-użyteczności oraz ceny progowej wyznaczonej względem współczynnika kosztów-użyteczności. Obliczenia te przeprowadzono przy pomocy skonstruowanego modelu Markowa z pamięcią uwzględniającego dożywny horyzont czasowy oraz miesięczną długość cyklu. W modelu tym wyniki generowane są za pomocą mikrosymulacji Monte Carlo. W obliczeniach tych w celu zapewnienia zgodności z rozporządzeniem z dnia 2 kwietnia 2012 roku uwzględniono również dodatkowy komparator – chemioterapię standardową (CHEM) bez możliwości stosowania imatynibu na żadnym etapie leczenia. Należy podkreślić, że aktualnie w Polsce wszyscy pacjenci stosują TKI, a zatem chemioterapia standardowa nie jest interwencją stosowaną w warunkach polskich i nie będzie zastępowana przez imatynib po wpisaniu preparatu Meaxin[®] na wykaz leków refundowanych.

Przeprowadzona analiza kliniczna nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości stosowania IMA+CHEM nad stosowaniem samej CHEM. W związku z powyższym analiza inkrementalna przeprowadzona na podstawie wyników modelowania dla tego porównania jest nieuprawniona i charakteryzuje się ograniczoną wiarygodnością. Z uwagi na to, wnioskowanie niniejszej analizy dla porównania IMA+CHEM

z CHEM opiera się na wynikach uzyskanych w zakresie wyznaczonych współczynników kosztów-użyteczności. Takie postępowanie jest zgodne z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie powinny spełniać analizy załączone do wniosku refundacyjnego. Dodatkowo w aneksie zamieszczono wyniki inkrementalne uzyskane dla porównania IMA+CHEM z CHEM.

W zbudowanym modelu postępowanie terapeutyczne określono na podstawie wytycznych PALG ALL6 dotyczących leczenia pacjentów ALL Ph(+) [1] przy uwzględnieniu opinii eksperta z zakresu hematologii [2]. Pacjenci rozpoczynają terapię pierwszej linii z zastosowaniem IMA+CHEM lub CHEM. W kolejnych cyklach modelu w zależności od uzyskanej odpowiedzi na leczenie, przy uwzględnieniu danych dotyczących przeżycia pacjentów oraz występowania progresji choroby pacjenci przechodzą kolejne fazy leczenia pierwszoliniowego lub rozpoczynają leczenie drugiej linii z zastosowaniem dazatynibu. Pacjenci stosują dazatynib do wystąpienia progresji choroby/zgonu pacjenta. Dodatkowo, w przypadku pacjentów poniżej 55. roku życia, u których stwierdzono remisję całkowitą po zakończeniu fazy konsolidacji leczenia, przeprowadzany jest przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych. W przypadku, gdy poza całkowitą remisją stwierdzona zostaje u pacjenta większa lub całkowita odpowiedź molekularna, przeszczepienie następuje po zakończeniu fazy indukcji leczenia. W każdym cyklu modelu możliwy jest zgon pacjenta.

Koszty świadczeń określono z perspektywy płatnika publicznego oraz z łącznej perspektywy płatnika publicznego i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki. Ze względu na charakter świadczeń uwzględnionych w analizie (brak partycypacji pacjentów w kosztach głównych interwencji uwzględnionych w analizie) koszty z obu perspektyw są tożsame.

W modelu efekty zdrowotne określono na podstawie wyników badań klinicznych uwzględnionych w przeprowadzonej analizie klinicznej. Jako miarę efektu zdrowotnego przyjęto czas przeżycia wolny od progresji/choroby oraz przeżycie całkowite (po fazie indukcji uwzględniono również występowanie całkowitej remisji oraz odpowiedzi molekularnej). Dane dotyczące użyteczności stanów zdrowia wyznaczono na podstawie badań odnalezionych w ramach przeprowadzonego systematycznego przeszukania baz informacji medycznych. Nie odnaleziono danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia pacjentów z ALL. Z tego względu w analizie posłużono się danymi dotyczącymi użyteczności stanów zdrowia pacjentów z innymi rodzajami białaczek.

W analizie podstawowej (analiza minimalizacji kosztów) uwzględniono jedynie koszty leków, jako że wszystkie pozostałe kategorie kosztowe należą do kosztów wspólnych, nie różnicujących analizowanych interwencji. W modelu uwzględniono następujące kategorie kosztowe: koszty leków, koszty kwalifikacji do terapii, koszty podania, koszty monitorowania. W modelu uwzględniono dyskontowanie kosztów na poziomie 5% rocznie i dyskontowanie efektów zdrowotnych na poziomie 3,5%. Wyniki przedstawiono w formie całkowitych współczynników kosztów-użyteczności. Z uwagi na charakter danych klinicznych analiza inkrementalna przeprowadzona na podstawie wyników modelu jest nieuprawniona i charakteryzuje się ograniczoną wiarygodnością. Niemniej jednak w analizie dodatkowo przedstawiono dodatkowo wyniki uzyskane w zakresie inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności oraz prawdopodobieństwa opłacalności stosowania imatynibu.

■ Wyniki

Analiza minimalizacji kosztów

[Redacted text block]

Dodatkowa analiza kosztów-użyteczności

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

■ Wnioski końcowe

[Redacted text block]



1. WPROWADZENIE

1.1. Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności imatynibu (Meaxin[®]) stosowanego w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej.

Analizę przeprowadzono zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparator, wyniki / punkty końcowe):

Populacja

Populację docelową zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi imatynibu (preparat Meaxin[®]) [3] stanowią:

- dorośli oraz dzieci i młodzież z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Philadelphia (ALL Ph(+)) w skojarzeniu z chemioterapią,
- dorośli z nawracającą lub oporną na leczenie ALL Ph(+) w monoterapii.

Interwencja

Imatynib (Meaxin[®]).

Komparatory

- imatynib (Glivec[®]) – różnica w kosztach, brak różnic w efektach zdrowotnych,
- chemioterapia standardowa - różnice w efektach zdrowotnych i kosztach (komparator dodatkowy uwzględniony w celu zapewnienia zgodności z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA dołączone do wniosku refundacyjnego [4]; aktualnie chemioterapia bez inhibitorów kinazy tyrozynowej nie jest stosowana w leczeniu ALL Ph(+) w Polsce.

Punkty końcowe

- koszty terapii wyrażone w polskich złotych (zł),
- cena progowa wyznaczona na podstawie porównania kosztów (zł),
- lata życia (LY),
- lata życia skorygowane jakością (QALY),
- współczynniki kosztów-użyteczności (CUR),
- cena progowa wyznaczona na podstawie porównania CUR,

- inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR), cena progowa wyznaczona na podstawie ICUR – ze względu na charakter dostępnych danych klinicznych analiza inkrementalna na podstawie wyników modelu jest nieuzasadniona i charakteryzuje się ograniczoną wiarygodnością. Wyniki dla ICUR przedstawiono w analizie dodatkowo w celu spełnienia wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA dołączone do wniosku refundacyjnego zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku.

1.2. Problem zdrowotny

Ostre białaczki limfoblastyczne (*acute lymphoblastic leukemia*, ALL) to heterogenna grupa złośliwych nowotworów wywodzących się z komórek prekursorowych limfocytów, zwanych limfoblastami. Nowotwory te charakteryzują się obecnością w szpiku i krwi małych lub średnich komórek blastycznych, ze skąpą cytoplazmą o różnym zagęszczeniu chromatyny. [5, 6]

W przypadku ALL przebieg choroby jest bardzo agresywny, a objawy kliniczne, które wynikają głównie z gromadzenia limfoblastów w szpiku oraz w innych tkankach i narządach, rozwijają się w ciągu kilku tygodni. W początkowej fazie u pacjenta mogą występować jedynie nieprawidłowości w badaniach krwi. [5, 6] W celu rozpoznania ALL niezbędne jest wykonanie badań diagnostycznych, które obejmują morfologię krwi, biopsję szpiku kostnego oraz badanie histopatologiczne zajętych narządów (w przypadku braku zajęcia szpiku). Do najważniejszych czynników prognostycznych zalicza się wiek pacjenta, typ białaczki oraz obecność chromosomu Philadelphia (Ph), czyli translokacji (9;22)(q43;q11.2). [7] Wystąpienie Ph należy do głównych czynników pogarszających rokowanie, a chorych z ALL Ph(+) klasyfikuje się jako grupę wysokiego ryzyka. [8]

W przypadku ALL nie ma powszechnie przyjętych standardów postępowania terapeutycznego. Leczenie polega przede wszystkim na stosowaniu chemioterapii wielolekowej i obejmuje 4 etapy: przedleczenia, indukcji, konsolidacji i podtrzymania. Zgodnie z treścią wytycznych u wszystkich chorych z ALL Ph(+) zaleca się stosowanie inhibitorów kinazy tyrozynowej w połączeniu z chemioterapią, spośród których imatynib wskazany został jako lek pierwszego rzutu. [1] Ponadto w każdym przypadku należy dążyć do przeprowadzenia przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych. Ze względu na szybki postęp choroby decyzja o rozpoczęciu leczenia powinna być podejmowana natychmiast po rozpoznaniu.

Ocena odpowiedzi na leczenie jest kluczowym elementem terapii ALL, gdyż pozwala ustalić dalsze postępowanie w oparciu o indywidualną odpowiedź pacjenta. Postępowanie w przypadku nawrotów choroby obejmuje zastosowanie chemioterapii reindukcyjnej i allogenicznego przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych, radioterapię paliatywną oraz w przypadku pacjentów z ALL Ph(+) podanie inhibitora kinazy tyrozynowej innego niż stosowanego uprzednio w fazie indukcji i konsolidacji (np. dazatynibu). [9]

1.3. Interwencja oceniana

Imatynib (Meaxin[®]) jest inhibitorem kinazy tyrozynowej (kod ATC: L01XE08). Wskazania do jego stosowania obejmują leczenie:

- dorosłych oraz dzieci i młodzież z nowo rozpoznaną ALL Ph(+) w skojarzeniu z chemioterapią,
- dorosłych z nawracającą lub oporną na leczenie ALL Ph(+) w monoterapii. [3]

Oryginalnym lekiem zawierającym substancję czynną imatynib jest Glivec[®] (podmiot odpowiedzialny posiadający dopuszczenie do obrotu: Novartis Europharm Limited). Pierwsze dopuszczenie do obrotu preparatu Glivec[®] datuje się na 7 listopada 2001 roku. [10] Data pierwszego dopuszczenia do obrotu preparatu Meaxin[®] to 7 marca 2013 roku. [3]

Aktualnie w Polsce imatynib finansowany jest w populacji docelowej w ramach chemioterapii niestandardowej [11]. Firma KRKA-Polska ubiega się o finansowanie produktu Meaxin[®] w analizowanym wskazaniu w ramach wykazu leków refundowanych w części C dotyczącej katalogu chemioterapii.

W rekomendacji nr 6/2011 z dnia 28 lutego 2011 r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Philadelphia (ALL Ph(+)) przy wykorzystaniu produktu leczniczego Glivec (imatynib)”, rozumianego jako świadczenia wchodzącego w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej [11] prezes AOTM nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych omawianego świadczenia, w uzasadnieniu wskazując, że jest to aktualna praktyka kliniczna w Polsce.

W rekomendacji nr 91/2011 z dnia 19 grudnia 2011 r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej lub zmiany sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „podanie dasatynibu we wskazaniu leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Philadelphia w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii” [12] prezes AOTM również nie rekomenduje usunięcia tego świadczenia z wykazu świadczeń wykonywanych w ramach chemioterapii niestandardowej. W uzasadnieniu zwrócono uwagę, że w przypadku niepowodzenia wcześniejszych terapii stosowanych u pacjentów z ALL Ph(+) dazatynib ma charakter terapii ratunkowej, stosowanej w ciężkim stadium choroby.

1.4. Uzasadnienie metodyki analizy oraz wyboru komparatorów

Aktualna praktyka kliniczna w Polsce leczenia ALL Ph(+) opiera się na stosowaniu inhibitorów kinazy tyrozynowej (TKI). W większości przypadków w pierwszej kolejności stosowany jest imatynib (IMA), zaś w kolejnej linii stosowany jest dazatynib (DAZA). Wszyscy pacjenci z ALL Ph(+) w Polsce stosują terapię TKI [2]. Ze względu na powyższe głównym komparatorem dla preparatu Meaxin[®] (IMA_M) jest oryginalny preparat imatynibu – Glivec[®] (IMA_G). Aktualnie Glivec[®] finansowany jest w Polsce

w ramach chemioterapii niestandardowej [11]. Jako że preparat generyczny oraz preparat oryginalny nie różnią się efektywnością, analizę przeprowadzono w formie porównania miesięcznych kosztów terapii – analiza minimalizacji kosztów. W porównaniu uwzględniono jedynie koszty leków, jako że pozostałe kategorie kosztowe nie są różniące dla analizowanych interwencji. Wyznaczono koszty leków, różnicę w tych kosztach oraz cenę progową – taką cenę preparatu ocenianego, dla której różnica w kosztach jest zerowa.

Zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi [13] dazatynib powinien być stosowany w leczeniu ALL Ph(+) po niepowodzeniu wcześniejszych terapii. Potwierdza to opinia specjalisty z zakresu hematologii [2], zgodnie z którą w pierwszej kolejności rozważa się u pacjenta zastosowanie imatynibu. Dodatkowo badania we wskazaniu rejestracyjnym dazatynibu zostały przeprowadzone w populacji pacjentów po niepowodzeniu/oporności na IMA. Z tego względu dazatynib nie stanowi bezpośredniego komparatora, lecz jest leczeniem kolejnej linii. Niemniej jednak w celu ujęcia pełnego spektrum wydatków ponoszonych w populacji pacjentów z ALL Ph(+) również dla tego leku oszacowano miesięczne koszty terapii.

Aby raport spełniał zapisy zawarte w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie powinny spełniać analizy załączone do wniosku refundacyjnego [4], przeprowadzono dodatkowe obliczenia mające na celu wyznaczenie całkowitych efektów zdrowotnych uzyskiwanych za pomocą imatynibu (za miarę efektów zdrowotnych przyjęto lata życia skorygowane jakością - QALY), współczynnika kosztów-użyteczności oraz ceny progowej liczonej względem współczynnika kosztów-użyteczności. Obliczenia te przeprowadzono przy pomocy skonstruowanego modelu Markowa z pamięcią uwzględniającego dożywni horyzont czasowy oraz miesięczną długość cyklu. W obliczeniach tych w celu zapewnienia zgodności z rozporządzeniem z dnia 2 kwietnia 2012 roku uwzględniono również dodatkowy komparator – chemioterapię standardową (CHEM) bez możliwości stosowania imatynibu na żadnym etapie leczenia. Dla tego komparatora w przeprowadzonej analizie klinicznej [14] wykazano istotne różnice w efektywności względem imatynibu. Należy podkreślić, że aktualnie w Polsce wszyscy pacjenci stosują TKI [2], a zatem chemioterapia standardowa nie jest interwencją stosowaną w warunkach polskich i nie będzie zastępowana przez imatynib po wpisaniu preparatu Meaxin® na wykaz leków refundowanych.

W skonstruowanym modelu matematycznym efektywność terapii określono na podstawie wyników badań włączonych do przeprowadzonej analizy klinicznej [14]. Założono, że w ramieniu komparatora stosowana jest taka sama chemioterapia, jak w przypadku chemioterapii skojarzonej z imatynibem stosowanej w ramieniu interwencji ocenianej.

Przeprowadzona analiza kliniczna nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości stosowania imatynibu w skojarzeniu z chemioterapią nad stosowaniem samej chemioterapii. Wszystkie poza jedną publikacją uwzględnioną w analizie klinicznej dotyczą badań obserwacyjnych z historyczną grupą kontrolną. W jednym badaniu, do którego włączano pacjentów powyżej 55. roku życia, randomizowano pacjentów ze względu na stosowane leczenie w fazie indukcji leczenia. Wyniki tego badania pozwalają zatem na dokonanie porównania ocenianych schematów,

jednakże wyłącznie w okresie pierwszej fazy leczenia, trwającej relatywnie krótko (ok. 1 miesiąca) w zestawieniu z uwzględnionym w modelu dożywnym horyzontem czasowym. W związku z powyższym analiza inkrementalna przeprowadzona na podstawie wyników modelowania dla porównania imatynibu podawanego w skojarzeniu z chemioterapią ze stosowaniem samej tylko chemioterapii jest nieuprawniona i charakteryzuje się ograniczoną wiarygodnością. Z uwagi na to, za główne wyniki modelu należy uznać uzyskane wartości ilorazów kosztów-użyteczności oraz wynikające z ich porównania ceny progowe. Takie postępowanie jest zgodne z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie powinny spełniać analizy załączone do wniosku refundacyjnego. Dodatkowo w aneksie zamieszczono wyniki inkrementalne uzyskane dla porównania IMA+CHEM z CHEM.

W analizie nie przeprowadzono osobnych obliczeń dla populacji dzieci i populacji dorosłych, pomimo istnienia odrębnych dowodów naukowych dla imatynibu w tych populacjach. Ze względu na niewielką liczbę dzieci (10–15 zachorowań rocznie) w stosunku do liczny dorosłych (200–250 zachorowań rocznie) w populacji ALL Ph(+) [15] uznano, że wyniki dla populacji dorosłych są reprezentatywne dla całej populacji docelowej analizy. Wyniki analizy dotyczą zarówno pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą ALL Ph(+), jak również z nawracającą lub oporną na leczenie ALL Ph(+) w monoterapii.

2. METODYKA

2.1. Technika analityczna

Podstawowe obliczenia analizy zostały przeprowadzone w formie analizy minimalizacji kosztów, w której uwzględniono koszty leków w miesięcznym horyzoncie czasowym oraz różnicę w tych kosztach. W celu zachowania zgodności z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie powinny spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego [4], w analizie przeprowadzono dodatkowe obliczenia oparte o skonstruowany model matematyczny, za pomocą którego wyznaczono koszty oraz efekty zdrowotne dla porównywanych schematów terapeutycznych. Model umożliwia przeprowadzenie symulacji rozwoju choroby w dożywotnym horyzoncie czasowym. Za miarę efektów zdrowotnych przyjęto lata życia skorygowane jakością – QALY.

Zasadniczym elementem oszacowania QALY jest uwzględnienie informacji o tym, jak przebieg choroby wpływa na jakość życia pacjentów. Im gorsza jest jakość życia pacjenta w określonym stanie zdrowia, tym niższą wagę (użyteczność) przypisuje się danemu stanowi. Użyteczność stanu zdrowia zawiera się najczęściej w przedziale [0,1], gdzie 1 oznacza użyteczność stanu pełnego zdrowia, natomiast 0 oznacza użyteczność przypisywaną zgonowi. Dopuszcza się także użyteczności ujemne, które opisują stany gorsze niż śmierć.

Znając ścieżkę życia pacjenta w modelu, możliwe jest wyznaczenie QALY. Zestawienie wyników kosztowych oraz QALY dla porównywanych interwencji pozwala wyznaczyć współczynnik kosztów-użyteczności (CUR, *cost-utility ratio*) oraz inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR, *incremental cost-utility ratio*).

W niniejszej analizie, z uwagi na brak danych klinicznych pozwalających na bezpośrednie porównanie ocenianych interwencji, wnioskowanie należy opierać na uzyskanych wynikach w zakresie współczynników CUR. Wyniki inkrementalne przedstawiono dodatkowo w celu spełnienia minimalnych wymagań, jakie powinny spełniać analizy załączone do wniosku refundacyjnego zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku.

$$CUR_L = \frac{\text{koszt}_L}{QALY_L},$$

$$ICUR_{L \text{ vs } K} = \frac{\text{koszt}_L - \text{koszt}_K}{QALY_L - QALY_K}.$$

W kontekście współczynników CUR, najbardziej opłacalną interwencją jest lek o współczynniku o najniższej wartości. Biorąc pod uwagę współczynnik ICUR, oceniany lek zostanie uznany za interwencję opłacalną w porównaniu z komparatorem, jeżeli ICUR przyjmie wartość niższą od progu opłacalności. Im niższa wartość ICUR, tym mniej będzie kosztować uzyskanie dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego przy zastosowaniu ocenianego leku zamiast komparatora. Interwencja oceniana będzie dominować (będzie zdominowana) nad komparatorem, jeżeli jej stosowanie wiązać się będzie z niższymi (wyższymi) kosztami i większymi (mniejszymi) efektami zdrowotnymi – w takim przypadku nie wyznacza się ICUR.

2.2. Struktura modelu

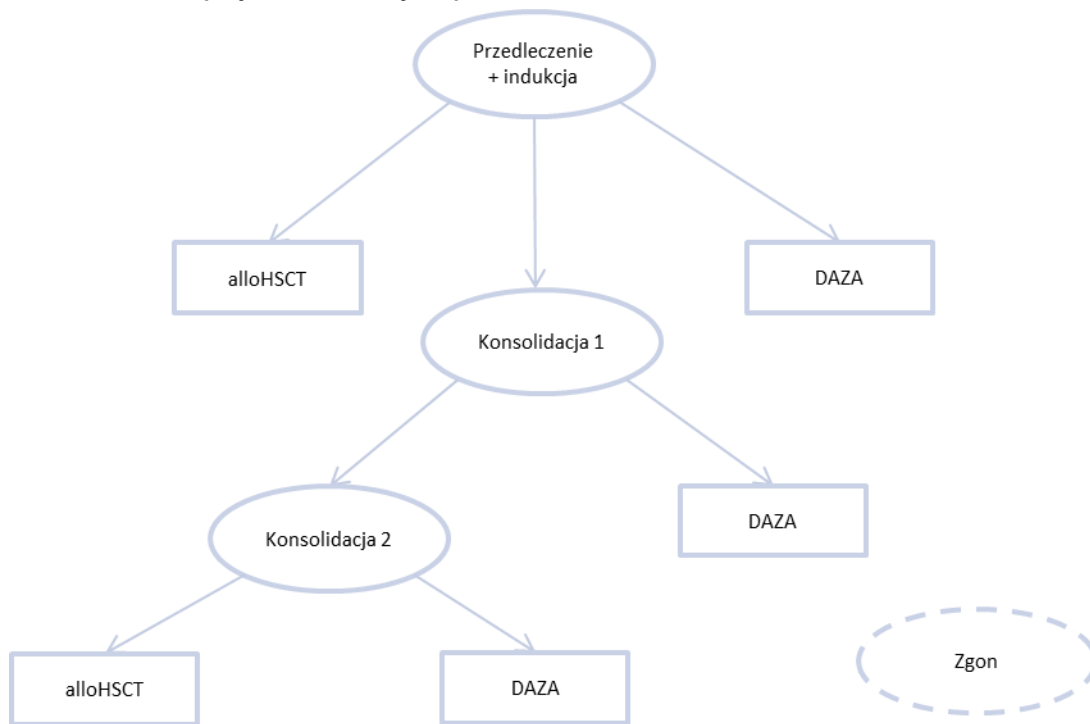
W analizie podstawowej przeprowadzono porównanie miesięcznych kosztów stosowania imatynibu w postaci preparatu Meaxin[®] oraz Glivec[®]. Dodatkowo wyznaczono również miesięczne koszty dazatynibu w postaci preparatu Sprycel[®], w celu ujęcia pełnego spektrum możliwych wydatków ponoszonych w populacji pacjentów z ALL Ph(+). Jedynymi zmiennymi uwzględnionymi w obliczeniach jest cena preparatu Meaxin[®], cena preparatu Glivec[®], cena preparatu Sprycel[®] oraz dzienne zużycie tych preparatów. Pozostałe dane opisane w dokumencie analizy stosowane są w obliczeniach bazujących na skonstruowanym modelu Markowa.

W obliczeniach dodatkowych przeprowadzono symulację życia pacjentów z ALL Ph(+) za pomocą modelu matematycznego. Skonstruowany model Markowa z pamięcią umożliwił przeprowadzenie symulacji rozwoju ALL Ph(+) w dożywotnym horyzoncie czasowym. Wyniki modelu Markowa wygenerowano za pomocą mikrosymulacji Monte Carlo. Symulacja rozpoczyna się od momentu rozpoczęcia leczenia pacjenta z populacji docelowej. W modelu rozważono dwie możliwe ścieżki postępowania w zależności od wieku pacjentów (<55. roku życia i >55. roku życia, zgodnie z wytycznymi PALG ALL6 [1]). Ścieżki postępowania zostały zdefiniowane na podstawie zapisów wytycznych PALG ALL6 [1] przy uwzględnieniu opinii eksperta z zakresu hematologii [2].

2.2.1. Pacjenci <55 roku życia

Pacjent rozpoczyna leczenie I linii, jakim jest terapia IMA+CHEM (lub CHEM w przypadku dodatkowych obliczeń). Leczenie I linii podzielone jest na fazę indukcji oraz dwie fazy konsolidacji. Po fazie indukcji i po fazie konsolidacji 2 w przypadku całkowitej remisji (CR) pacjenci mogą zostać zakwalifikowani do allogenicznego przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych (alloHSCT). Po fazie indukcji, w celu zakwalifikowania pacjenta do alloHSCT wymagane jest dodatkowo uzyskanie u pacjenta odpowiedzi molekularnej. W przypadku braku odpowiedzi na leczenie (po fazie indukcji) lub progresji choroby (od fazy konsolidacji) pacjenci przechodzą do leczenia kolejnej linii, jaką jest dazatynib. Poniżej przedstawiono schemat pierwszej linii terapii uwzględnionej w modelu.

Rysunek 1.
Schemat modelu – pacjenci <55 roku życia, pierwsza linia leczenia



Dokładny opis uwzględnionych schematów oraz metoda szacowania prawdopodobieństw zostały przedstawione w dalszej części dokumentu.

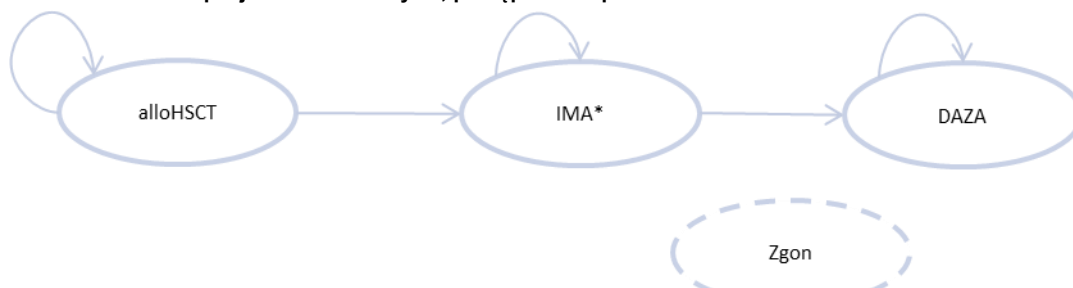
W przypadku, gdy pacjent został zakwalifikowany do leczenia dazatynibem, analogicznie jak we wcześniejszej linii terapii, celem terapeutycznym jest przygotowanie pacjenta do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych. Zgodnie z wytycznymi PALG ALL6 terapia dazatynibem powinna trwać przynajmniej 3 miesiące. Po tym czasie w przypadku dobrej odpowiedzi na leczenie pacjent zostaje zakwalifikowany do alloHSCT. W przeciwnym wypadku (wystąpienie progresji choroby) zgodnie z wytycznymi stosowane jest leczenie eksperymentalne dobierane indywidualnie dla każdego pacjenta w zależności od jego stanu zdrowia i czynników prognostycznych. Ze względu na bardzo zindywidualizowane postępowanie terapeutyczne oraz prawdopodobnie krótki przyszły czas przeżycia, w analizie dla uproszczenia obliczeń założono, że w przypadku progresji u pacjenta w II linii terapii następuje zgon. Zatem modelowanie drugiej linii terapii sprowadza się do modelowania zgonu pacjentów w pierwszych trzech cyklach terapii (pozostali pacjenci stosują DAZA). Po trzech miesiącach u pacjentów, u których nie wystąpił zgon, następuje alloHSCT.

Rysunek 2.
Schemat modelu – pacjenci <55 roku życia, druga linia leczenia



W przypadku pacjentów, u których przeprowadzono alloHSCT, modelowany jest czas do nawrotu choroby. Po wystąpieniu nawrotu choroby pacjent otrzymuje terapię tym lekiem, którego stosowanie umożliwiło przeprowadzenie przeszczepienia. A zatem w przypadku pacjentów stosujących przez przeszczepieniem imatynib, zostanie on zastosowany po wystąpieniu wznowy. W przypadku dalszej progresji choroby u tych pacjentów leczenie zostanie zmienione na dazatynib, zaś po progresji DAZA założono zgon pacjenta (analogicznie jak we wcześniejszym przypadku). W przypadku, gdy lekiem stosowanym przed alloHSCT był dazatynib, pacjent przechodzi do terapii podtrzymującej tym lekiem a następnie w przypadku wystąpienia progresji choroby założono zgon pacjenta.

Rysunek 3.
Schemat modelu – pacjenci <55 roku życia, postępowanie po alloHSCT



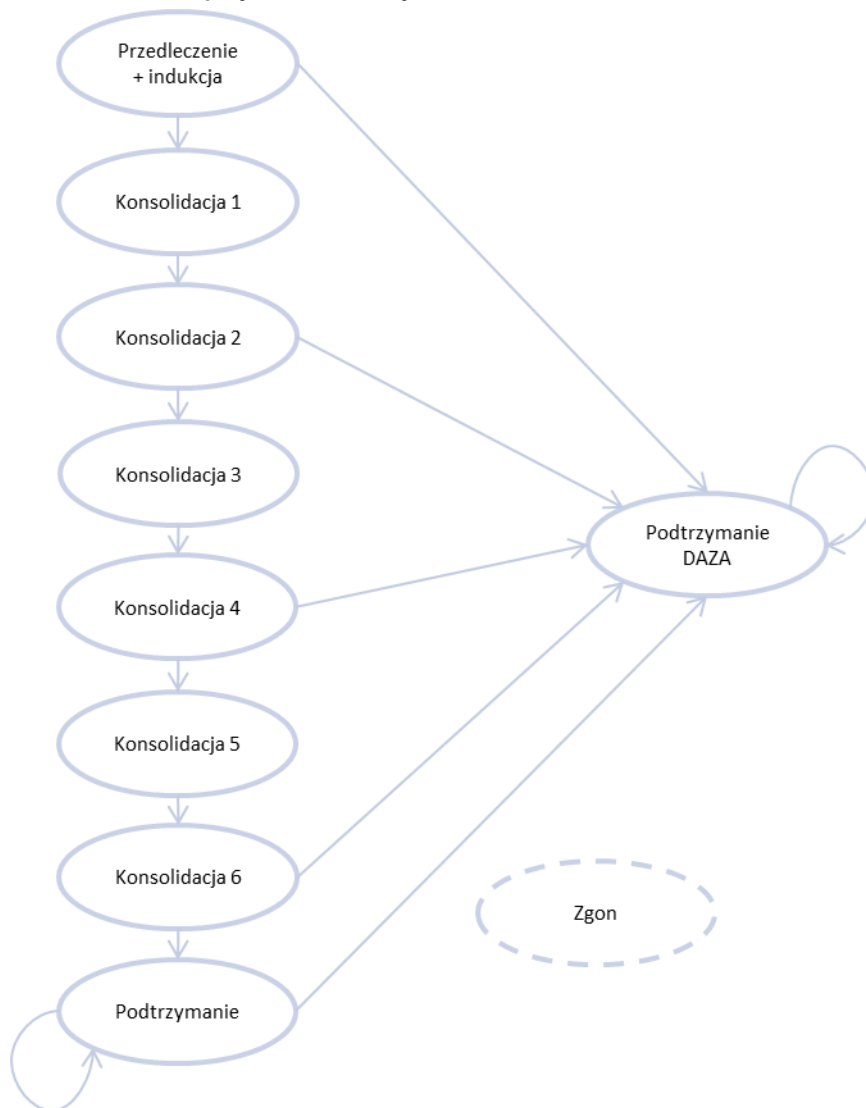
* pacjenci stosują tę linię terapii tylko w przypadku, gdy alloHSCT nastąpił u nich w wyniku zastosowania imatynibu

W analizie dla uproszczenia obliczeń założono, że u pacjentów po alloHSCT nie jest wykonywany kolejny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych. Postępowanie z pacjentem po przeszczepie nastawione jest na zapobieganie nawrotom choroby ze względu na znacznie gorsze wyniki ponownych przeszczepów u pacjentów z populacji docelowej [2] i z tego względu zrezygnowano z uwzględnienia tego typu zdarzeń w obliczeniach. Dodatkowo zgodnie z opinią eksperta z dziedziny hematologii z uwagi na niewielką skuteczność oraz stosunkowo długi czas oczekiwania na ewentualne otrzymanie drugiego materiału do przeszczepienia w praktyce dochodzi do niego bardzo rzadko.

2.2.2. Pacjenci >55 roku życia

U pacjentów starszych z ALL Ph(+) postępowanie terapeutyczne różni się od postępowania u pacjentów młodszych ze względu na częsty brak możliwości stosowania wyniszczającego organizm leczenia przygotowawczego do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych. U pacjentów z tej grupy wiekowej przeszczep jest ewentualną opcją terapeutyczną, a nie leczeniem celowanym. Z tego względu w analizie zrezygnowano z modelowania przeszczepów krwiotwórczych komórek macierzystych. U pacjentów w pierwszej kolejności stosowane jest leczenie IMA+CHEM (lub CHEM w przypadku dodatkowych obliczeń). Leczenie podzielone jest na fazę indukcji oraz 6 faz konsolidacji. Po fazie indukcji i po każdej fazie konsolidacji o numerze parzystym sprawdzana jest odpowiedź na leczenie. W przypadku braku odpowiedzi pacjent przechodzi na leczenie dazatynibem, zaś w przeciwnym wypadku leczenie jest kontynuowane. Po 6-tej fazie konsolidacji w przypadku odpowiedzi na leczenie u pacjentów, którzy stosowali IMA+CHEM, stosowane jest leczenie podtrzymujące IMA. W przypadku pacjentów, którzy stosowali CHEM, nie są naliczane koszty terapii podtrzymującej ze względu na trudności z określeniem tego rodzaju terapii. Założono, że w takim przypadku u pacjenta przeprowadzane będą jedynie wizyty kontrolne. W każdym kolejnym cyklu modelu w przypadku wystąpienia progresji choroby pacjent przechodzi na leczenie dazatynibem. W przypadku leczenia dazatynibem, analogicznie jak w poprzednim modelu założono, że po wystąpieniu progresji choroby następuje zgon pacjenta.

Rysunek 4.
Schemat modelu – pacjenci >55 roku życia



2.3. Populacja docelowa

Populację docelową w analizie zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi imatynibu (preparat Meaxin[®]) [3] stanowią:

- dorośli oraz dzieci i młodzież z nowo rozpoznaną ALL Ph(+) w skojarzeniu z chemioterapią,
- dorośli z nawracającą lub oporną na leczenie ALL Ph(+) w monoterapii.

2.4. Porównywane interwencje

2.4.1. Imatynib

Dawkowanie i czas trwania terapii ustalono na podstawie charakterystyki produktu leczniczego dla imatynibu (preparat Meaxin[®]) [3] oraz wytycznych PALG ALL6 [1].

Tabela 1.
Charakterystyka imatynibu

Parametr	Dzieci	Dorośli
Dawkowanie	340 mg/m ² pc p.o.	600 mg/dobę p.o.
Czas trwania terapii	Bd	U pacjentów z nowo rozpoznaną chorobą różny w zależności od zastosowanego schematu. U pacjentów nawracających/opornych do progresji choroby.

pc – powierzchnia ciała
Bd – brak danych

Ze względu na fakt, że w analizie nie rozróżniono populacji dorosłych i populacji dzieci (patrz rozdz. 1.4) w analizie podstawowej uwzględniono wielkość dawki imatynibu wynoszącą 600 mg/dobę. W analizie wrażliwości (scenariusz 1) uwzględniono dawkowanie imatynibu wynoszące 340 mg/m² powierzchni ciała przy średniej wartości powierzchni ciała oszacowanej na podstawie danych Głównego Urzędu Statystycznego (opis danych przedstawiono w aneksie, rozdz. 13.3.2). Przy uwzględnieniu wielkości dawki oraz średniej powierzchni ciała dzieci (wynoszącej 1,11 m²) wielkość dawki przyjęta w analizie wynosi około 373 mg, co przy dostępnych wielkościach tabletek (100 mg i 400 mg) oznacza podawanie pacjentowi dawki równej 400 mg/dobę.

Zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi w przypadku wystąpienia toksyczności wielkość dawki imatynibu należy zmniejszyć z 600 do 400 mg na dobę i z 340 do 260 mg/m² powierzchni ciała na dobę. W analizie nie uwzględniono możliwości zmniejszenia dawki imatynibu na żadnym etapie leczenia.

Poniżej przedstawiono podsumowanie danych dotyczących dawkowania imatynibu.

Tabela 2.
Dawkowanie imatynibu uwzględnione w analizie

Scenariusz	Wielkość dawki
Analiza podstawowa	600 mg/dobę
Analiza wrażliwości (scenariusz 1)	400 mg/dobę

Schematy terapeutyczne uwzględnione w analizie zakładają stosowanie imatynibu w skojarzeniu z chemioterapią przed alloHSCT. Założono, że po przeszczepie i w leczeniu podtrzymującym imatynib stosowany jest w monoterapii.

2.4.2. Chemioterapia standardowa

W analizie założono, że w przypadku stosowania schematu chemioterapii bez imatynibu, jest on taki sam, jak schemat towarzyszący terapii imatynibem. Poniżej przedstawiono poszczególne fazy terapii ALL Ph(+). W każdej fazie terapii przed alloHSCT za wyjątkiem przedleczenia w ramieniu interwencji ocenianej stosowany jest również imatynib (który nie został uwzględniony w rozpisany schemacie).

Tabela 3.
Przedleczenie

PALG ALL Ph(+) <55 rż			PALG ALL Ph(+) >55 rż		
Lek	Dawka	Dni	Lek	Dawka	Dni
Prednizon p.o.	60 mg/m ² (≥40rż 40 mg/m ²) ^a	-7 do -1	Dexametazon p.o.	10 mg/m ²	-5 do -1
Depocyte i.t.	50 mg	Między -7 i -3	Methotrexat i.th.	12 mg	Między -5 i -1

a) w analizie nie uwzględniono zmniejszenia dawki dla pacjentów starszych

Tabela 4.
Indukcja

PALG ALL Ph(+) <55 rż			PALG ALL Ph(+) >55 rż		
Lek	Dawka	Dni	Lek	Dawka	Dni
Prednizon p.o.	60 mg/m ² (≥40rż 40 mg/m ²) ^a	1-28	Dexametazon p.o.	10 mg/m ²	1-2, 8-11, 15-18, 22-25
Winkrystyna i.v.	2 mg	1, 8, 15, 22	Winkrystyna i.v.	1 mg	1, 8, 15, 22
Daunorubicyna i.v.	40 mg/m ²	1, 8, 15			
Depocyte i.t.	50 mg	10			

a) w analizie nie uwzględniono zmniejszenia dawki dla pacjentów starszych

Tabela 5.
Konsolidacja – PALG ALL6 Ph(+) <55 rż

Konsolidacja 1			Konsolidacja 2		
Lek	Dawka	Dni	Lek	Dawka	Dni
Methotrexat i.v.	500 mg/m ²	36, 43	Cyklofosfamid i.v.	1000 mg/m ²	57, 74
Dexametazon p.o.	10 mg/m ²	36-40, 43-47	Cytarabina i.v.	2x2 g/m ²	58, 59, 75, 76
Etopozyd i.v.	100 mg/m ²	36, 43	Depocyte i.t.	50 mg	91
Depocyte i.t.	50 mg	45			
Folinian wapnia	15 mg	6 dawek ^a			

a) Podawane co 6 godzin, pierwsza dawka 48h po metotrexacie

Tabela 6.
Konsolidacja – PALG ALL6 Ph(+) >55 rż

Konsolidacja 1, 3, 5			Konsolidacja 2, 4, 6		
Lek	Dawka	Dni	Lek	Dawka	Dni
Methotrexat i.v.	1000 mg/m ² (500 mg/m ² >70rż) ^a	1	Cytarabina i.v.	1000 mg/m ² (500 mg/m ² >70rż) ^a	1, 3, 5
Folinian wapnia.	50 mg 48h po MTX, następnie 6x15 mg				
Asparaginaza i.v.	10 000 U/m ² (5000 U/m ² >70rż) ^a	2			

a) w analizie nie uwzględniono zmniejszenia dawki u pacjentów starszych

b) MTX - metotrexat

W analizie nie uwzględniono leczenia wspomagającego – G-CSF. Leczenie to kontynuowane jest do uzyskania konkretnych wyników zdrowotnych w zakresie wartości granulocytów obojętnochłonnych, których określenie nie było celem niniejszej analizy.

Część leków podawanych w schematach terapeutycznych dawkuje się w zależności od powierzchni ciała pacjentów. Powierzchnię ciała dorosłych wyznaczono na podstawie danych Głównego Urzędu Statystycznego (opis danych przedstawiono w aneksie, rozdz. 13.3.1). Wyznaczona średnia powierzchnia ciała dorosłych w Polsce wynosi 1,86 m² i taka wartość została uwzględniona w obliczeniach. W analizie nie uwzględniono obliczeń dla zmniejszonego dawkowania chemioterapii wynikającego z mniejszej powierzchni ciała u dzieci ze względu na fakt, że koszty chemioterapii nie są parametrem różnicującym analizowane interwencje, a zatem nie będą miały wpływu na wnioskowanie.

2.4.3. Dazatynib

Dawkowanie i czas trwania terapii ustalono na podstawie charakterystyki produktu leczniczego dla dazatynibu [13] oraz wytycznych PALG ALL6 [1]. W analizie założono, że dazatynib podawany jest w monoterapii.

Tabela 7.
Charakterystyka dazatynibu

Parametr	Dorośli
Dawkowanie	140 mg/dobę/p.o.
Czas trwania terapii	Do progresji choroby lub nietolerancji leczenia

pc – powierzchnia ciała
Bd – brak danych

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego, w badaniach klinicznych obejmujących pacjentów dorosłych z CML oraz z ALL Ph(+) zezwalano na zwiększenie dawki do 140 mg raz na dobę (faza przewlekła CML) lub do 180 mg raz na dobę (faza zaawansowana CML lub ALL Ph(+)) u pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedzi hematologicznej lub cytogenetycznej stosując zalecaną dawkę początkową. Dodatkowo w przypadku wystąpienia toksyczności zalecane jest zmniejszenie dawki do 100 mg, 80 mg lub 50 mg na dobę. W analizie nie uwzględniono zmiany dawki dazatynibu spowodowanej wynikami zdrowotnymi.

Zgodnie z wytycznymi PALG ALL6 leczenie podtrzymujące dazatynibem powinno być prowadzone w dawce 100 mg na dobę i taka wielkość dawki została przyjęta w obliczeniach.

Poniżej przedstawiono podsumowanie założeń dotyczących dawkowania dazatynibu.

Tabela 8.
Dawkowanie dazatynibu uwzględnione w analizie

Faza leczenia	Wielkość dawki
Przed alloHCST (II linia terapii ALL Ph(+))	140 mg/dobę p.o.
Leczenie podtrzymujące	100 mg/dobę p.o.

2.5. Perspektywa analizy

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z poszerzonej perspektywy płatnika (NFZ + pacjent). Ze względu na zakładany sposób finansowania imatynibu oraz aktualny sposób finansowania interwencji opcjonalnych (katalog chemioterapii) nie dochodzi do współpłacenia pacjentów za rozważane technologie medyczne. Wyniki analizy są tożsame dla obu uwzględnionych w analizie perspektyw.

2.6. Horyzont czasowy analizy

Ze względu na metodykę analizy (analiza minimalizacji kosztów porównująca lek generyczny z lekiem oryginalnym) w podstawowych obliczeniach uwzględniono miesięczne koszty terapii (przyjęto, że miesiąc ma 30 dni). Przyjęta długość horyzontu czasowego jest wystarczająca w celu oceny różnic między kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów, w związku z czym horyzont czasowy analizy jest zgodny z wytycznymi AOTM.

W obliczeniach dodatkowych mających na celu wyznaczenie CUR dla imatynibu oraz porównanie IMA+CHEM względem CHEM uwzględniono dożywotni horyzont czasowy. Ostra białaczka limfoblastyczna jest chorobą przewlekłą, nawracającą z małymi rokowaniami na pełne wyleczenie. Z tego względu dożywotni horyzont czasowy jest najbardziej odpowiedni do pokazania pełnego spektrum wydatków oraz efektów zdrowotnych generowanych u pacjentów. W modelu przyjęto długość cyklu równą jeden miesiąc (przy założeniu, że w roku jest 365 dni oraz 12 miesięcy).

2.7. Efekty zdrowotne

Na potrzeby niniejszej analizy skuteczność i bezpieczeństwo porównywanych interwencji w terapii ALL oceniono na podstawie publikacji włączonych do przeprowadzonej analizy klinicznej [14]. Dla imatynibu oraz chemioterapii uwzględniono następujące efekty zdrowotne:

- całkowita remisja choroby (ang. *complete remission*, CR),
- całkowita lub większa remisja molekularna (ang. *molecular remission*, MR) w odniesieniu do poziomu minimalnej choroby resztkowej (ang. *minimal residual disease*, MRD),
- przeżycie wolne od choroby (ang. *disease free survival*, DFS),
- przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS).

W analizie nie uwzględniono częstości występowania działań niepożądanych ze względu na ich sposób finansowania ze środków publicznych. Działania niepożądane związane ze stosowaniem TKI i chemioterapii występować będą najprawdopodobniej w pierwszej fazie choroby (czas fazy indukcji i konsolidacji). Terapia stosowana jest wtedy u pacjenta w lecznictwie szpitalnym. Leczenie działań niepożądanych występujących w czasie hospitalizacji jest rozliczane w ramach tej hospitalizacji, a zatem uwzględnienie działań niepożądanych nie prowadziło do istotnych zmian w całkowitych

kosztach terapii. Dodatkowo nie odnaleziono danych, które pozwoliłyby na uzależnienie użyteczności stanów zdrowia od występowania działań niepożądanych, a zatem ich uwzględnienie nie miałyby wpływu na obliczenia w zakresie wyników zdrowotnych.

Dodatkowo do celów analizy niezbędne było określenie efektywności przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych oraz efektywności dazatynibu w kolejnej linii terapii. W tym celu przeprowadzono przeszukania bazy Medline (przez PubMed, szczegóły dotyczące przeprowadzonych przeszukań przedstawiono w aneksie, rozdz. 13.2.3 i 13.2.4) oraz niesystematyczne przeszukiwanie zasobów Internetu. W przypadku przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych uwzględniono następujące efekty zdrowotne:

- krzywe czasu do nawrotu (ang. *relapse incidence*, RI),
- przeżycie całkowite (OS).

Dla dazatynibu uwzględniono efekty zdrowotne w zakresie przeżycia wolnego od progresji (ang. *progression free survival*, PFS),

Zgodnie z wytycznymi PALG ALL6 [1] w przypadku niepowodzenia terapii stosowane jest leczenie eksperymentalne, dobierane indywidualnie w każdym przypadku. Najprawdopodobniej pacjentów, u których stwierdzono niepowodzenie terapii imatynibu oraz dazatynibu jest niewiele. Biorąc pod uwagę powyższe, w analizie dla uproszczenia obliczeń założono, że wystąpienie progresji choroby w czasie terapii dazatynibem oznacza zakończenie ścieżki życia pacjentów z ALL Ph(+).

Ze względu na fakt, iż dazatynib został uwzględniony w modelu dodatkowo jako kolejna linia terapeutyczna, do analizy nie włączono danych dotyczących bezpieczeństwa tej terapii.

Szczegółowe zestawienie danych stosowanych w poszczególnych punktach czasowych terapii przedstawiono w rozdziale 3.2.1.

W celu oszacowania lat życia skorygowanych jakością, niezbędnym było oszacowanie danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w modelu. W tym celu przeprowadzono systematyczne przeszukiwanie baz danych obejmujące populację pacjentów ALL Ph(+). Nie odnaleziono danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia u pacjentów z tej populacji. Z tego względu przeprowadzono dodatkowe przeszukania dotyczące użyteczności stanów zdrowia obserwowanych w innych rodzajach białaczek. Szczegółowy opis przeprowadzonych przeszukań przedstawiono w aneksie (rozdz. 13.2.2).

2.8. Koszty

W podstawowych obliczeniach analizy przeprowadzonych w miesięcznym horyzoncie czasowym uwzględniono jedynie koszty imatynibu (preparatu Meaxin[®] w ramieniu interwencji badanej i preparatu Glivec[®] w ramieniu komparatora). Pozostałe koszty należą do kategorii kosztów wspólnych, a zatem ich uwzględnienie nie będzie miało wpływu na wnioski płynące z analizy.

W obliczeniach opartych na dożywotnim modelu Markowa uwzględniono ponoszone przez płatnika bezpośrednie koszty medyczne związane z finansowaniem terapii ALL za pomocą imatynibu i chemioterapii. W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty kwalifikacji do terapii (w analizie uwzględniono w ramach hospitalizacji związanej z przedleczeniem),
- koszty leków (cena interwencji ocenianej otrzymana od Zamawiającego, pozostałe wyznaczone na podstawie aktualnego wykazu leków refundowanych [16] za wyjątkiem daunorubicyny, której koszt ustalono na podstawie katalogu substancji czynnych wchodzących w skład leków niedopuszczonych do obrotu na terytorium RP (import docelowy) [17]),
- koszty podania leków (wliczone w koszty hospitalizacji związanej z leczeniem [18], w przypadku TKI stosowanych w monoterapii założono brak kosztów podania w związku z możliwością stosowania leków w warunkach domowych),
- koszty monitorowania terapii (w początkowym etapie terapii wliczone w koszty hospitalizacji związanej z leczeniem, po przeprowadzeniu alloHSCT oraz w trakcie leczenia podtrzymującego w ramach katalogu świadczeń kontraktowanych odrębnie [19]),
- koszty przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (na podstawie aktualnego wykazu świadczeń gwarantowanych w zakresie lecznictwa szpitalnego [20] przy uwzględnieniu danych dotyczących podziału przeszczepień ze względu na spokrewnienie dawcy [21]).

W analizie w celu uproszczenia obliczeń nie uwzględniono kosztów po przeszczepie krwiotwórczych komórek macierzystych wynikających ze stosowania terapii wspomagającej (leki immunosupresyjne, immunoglobuliny, antybiotykoterapia itd.) oraz kosztów powikłań poprzyszczepowych.

Szczegółowy opis danych kosztowych przedstawiono w rozdziale 3.4.

2.9. Dyskontowanie

W podstawowych obliczeniach analizy przeprowadzonych w miesięcznym horyzoncie czasowym nie uwzględniono dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych.

W obliczeniach opartych na dożywotnim modelu Markowa uwzględniono dyskontowanie kosztów i efektów zdrowotnych. W analizie podstawowej przyjęto, że roczne stopy dyskontowe wynoszą 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych, zgodnie z wytycznymi AOTM [22] oraz rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych [4].

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości przetestowano następujące warianty dotyczące stóp dyskontowych:

- 5% dla kosztów i efektów zdrowotnych,
- 0% dla kosztów i efektów zdrowotnych,
- 5% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych.

2.10. Korekta połowy cyklu

W podstawowych obliczeniach analizy przeprowadzonych w miesięcznym horyzoncie czasowym nie uwzględniono cykli, a co za tym idzie, również korekty połowy cyklu.

Korekta połowy cyklu w modelu Markowa polega na przyjęciu założenia, że przejście pacjentów pomiędzy stanami modelu odbywa się w połowie cyklu – bez tej modyfikacji obliczenia prowadzone są tak jakby pacjenci przechodzili na początku lub na końcu cyklu. Zastosowanie tej korekty ma znaczenie szczególnie w przypadku modeli z długimi cyklami, gdyż wtedy mogą wystąpić największe różnice pomiędzy obliczeniami dla początku/końca cyklu.

W modelu wykorzystanym w niniejszej analizie długość cyklu wynosi 1 miesiąc, a zatem jest względnie długa, biorąc pod uwagę szybki postęp choroby w czasie. Z tego względu w modelu uwzględniono korektę połowy cyklu.

2.11. Analiza wrażliwości

W podstawowych obliczeniach analizy przeprowadzonych w miesięcznym horyzoncie czasowym nie przeprowadzono analizy wrażliwości ze względu na fakt, że jedyną zmienną uwzględnioną w obliczeniach są ceny preparatów Meaxin[®] i Glivec[®].

Parametry uwzględnione w dodatkowych obliczeniach na podstawie skonstruowanego modelu mogą podlegać zmianom w zależności od różnych czynników i okoliczności, których nie sposób w obecnej chwili przewidzieć. W związku z tym w ramach analizy przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości oraz jednokierunkowe analizy wrażliwości dla parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością.

Probabilistyczna analiza wrażliwości

Probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA) polega na przypisaniu parametrom modelu odpowiednich rozkładów prawdopodobieństwa, a następnie na przeprowadzeniu wielokrotnych symulacji dla zestawów parametrów każdorazowo losowanych z zadanych rozkładów prawdopodobieństwa. Uzyskane wyniki pozwalają na wyznaczenie przedziałów ufności dla wyników klinicznych i ekonomicznych, a także na wyznaczenie krzywych akceptowalności (CEAC) w przypadku analiz kosztów-żyteczności lub kosztów-efektywności.

Wyniki w skonstruowanym modelu Markowa generowane są za pomocą mikrosymulacji Monte Carlo. W analizie deterministycznej przeprowadzono symulację na 100 000 pacjentach. W probabilistycznej analizie wrażliwości wykonywano 1000 symulacji, w każdej z nich uwzględniający 1000 pacjentów. W ramach każdej symulacji obliczono koszty, QALY oraz współczynniki kosztów-żyteczności.

Dla poszczególnych parametrów uwzględnionych w modelu przyjęto następujące rozkłady prawdopodobieństwa (wartość średnią w rozkładach przyjęto na poziomie wartości z analizy deterministycznej, wariancję wyznaczono na podstawie danych z odnalezionych badań):

- dla parametrów krzywych regresji liniowej, które zastosowano do wyznaczenia prawdopodobieństw przeżycia oraz progresji, założono rozkład normalny, jako najlepiej przybliżający wartości symetrycznie skupione wokół wartości średniej [23],
- dla odsetków (odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie, odsetek pacjentów w grupach wiekowych) prawdopodobieństw przyjęto rozkład beta na odcinku [0; 1]; rozkład beta pozwala na określenie niepewności dla zmiennych przyjmujących wartości w ograniczonym przedziale [23],
- dla współczynnika hazardu względnego (HR) przyjęto rozkład log-normalny, rozkład ten odpowiada ilorazowi dwóch zmiennych niezależnych o dodatnich wartościach, wobec tego najlepiej określa iloraz funkcji hazardu, opisujących, w jaki sposób zmienia się w czasie ryzyko zajścia zdarzenia w grupie badanej w stosunku do grupy kontrolnej [24],
- dla wartości użyteczności przyjęto rozkład beta (przyjmujący wartości na odcinku 0-1), zalecany do modelowania wartości użyteczności w przypadku, gdy odbiegają one od wartości bliskich zero [23].

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Niezależnie od probabilistycznej analizy wrażliwości przetestowano zmienność wyników modelu w zależności od zmiany wartości parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością lub które nie zostały uwzględnione w probabilistycznej analizie wrażliwości.

Poniżej przedstawiono spis uwzględnionych scenariuszy jednokierunkowych analiz wrażliwości:

- dawkowanie imatynibu:
 - 600 mg/dobę (scenariusz 0),
 - 400 mg/dobę (scenariusz 1),
- efektywność alloHSCT:
 - określona na podstawie wyników badania Laport 2008 [25] (scenariusz 0),
 - określona na podstawie wyników badania Bachanova 2013 [26] (scenariusz 2),
- użyteczności stanów zdrowia:
 - wartości oszacowane na podstawie wyników kwestionariusza EQ-5D (scenariusz 0),
 - wartości oszacowane na podstawie wyników pomiaru preferencji metodą TTO (scenariusz 3),
- roczna stopa dyskontowa dla kosztów i efektów zdrowotnych:
 - 3,5% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów (scenariusz 0),
 - 0% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów (scenariusz 4a),
 - 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych (scenariusz 4b),
 - 5% dla kosztów i wyników zdrowotnych (scenariusz 4c).

Opis scenariuszy rozważanych w jednokierunkowych analizach wrażliwości, zakres zmienności poszczególnych parametrów oraz uzyskane wyniki przedstawiono w rozdziale 5.2.3.1.

3. DANE ŹRÓDŁOWE

W niniejszym rozdziale opisano dane, które zaimplementowano do dożywotniego modelu Markowa. Dane te, za wyjątkiem cen imatynibu (oraz dawki dziennej opisanej w rozdziale 2.4.1), nie zostały zastosowane w obliczeniach analizy przeprowadzonych w formie analizy minimalizacji kosztów w miesięcznym horyzoncie czasowym.

3.1. Charakterystyka populacji docelowej

Z punktu widzenia obliczeń analizy istotnymi parametrami, które będą miały wpływ na otrzymane wyniki, są:

- odsetek pacjentów <55 roku życia wśród wszystkich pacjentów ALL Ph(+) w Polsce,
- średni wiek pacjentów w wyróżnionych grupach wiekowych,
- powierzchnia ciała pacjentów.

Dane dotyczące odsetka pacjentów młodszych i starszych są niezbędne w celu określenia schematu postępowania u poszczególnych symulowanych pacjentów. Dokładny wiek pacjentów w tych grupach wiekowych jest niezbędny w celu określenia maksymalnego czasu trwania symulacji (dożywotni horyzont czasowy wymaga określenia wieku pacjentów); parametr ten nie ma znaczącego wpływu na wyniki analizy. Dane określono na podstawie wyników przeprowadzonego przeszukania bazy Medline oraz dodatkowego przeszukania zasobów Internetu. Szczegółowy opis przeszukania oraz odnalezionych danych przedstawiono w aneksie (rozd. 13.4). Poniżej przedstawiono podsumowanie danych dotyczących średniego wieku pacjentów.

Tabela 9.
Średni wiek pacjentów

Populacja	Odsetek pacjentów	Wiek – wartość średnia	Wiek – odchylenie standardowe ^a
<55 r.ż.	71,7%	39,08	3,31
>55 r.ż.	28,3%	61,88	1,37

a) wartość odchylenia standardowego obliczono na podstawie wyników badania przedstawiającego histogram rozkładu pacjentów z ALL Ph(+) w kolejnych dekadach życia, oszacowania odchylenia nie oddają w pełni niepewności związanej z wiekiem pacjentów, nie mają jednak dużego wpływu na uzyskane wyniki

Powierzchnia ciała pacjentów stosowana jest do wyznaczenia dawki chemoterapeutyków stosowanych u pacjentów z populacji docelowej. Szczegółowy opis obliczeń oraz finalne dane zastosowane w modelu przedstawiono w aneksie (rozd. 13.3). Wartość średnia powierzchni ciała dorosłych uwzględniona w analizie wynosi 1,86 m².

3.2. Efektywność interwencji

3.2.1. Wprowadzenie

Poniżej przedstawiono stabelaryzowane zestawienie źródeł danych wraz z metodyką ich dobierania w poszczególnych punktach czasowych modelu.

Tabela 10.
Efektywność terapii u pacjentów <55 roku życia - metodyka

Faza leczenia	Czas trwania leczenia	Rodzaj odpowiedzi	Przejęcie do następnego stanu	Źródło/interpretacja parametru
IMA+CHEM/CHEM, przedleczenie	7 dni (w modelu naliczane w czasie 0)	x	100% pacjentów rozpoczyna fazę indukcji	x
IMA+CHEM/CHEM, indukcja	1 cykl ^a	Zgon	x	% pacjentów żywych po fazie indukcji
		CR, całkowita lub większa MR ^b	alloHSCT	% pacjentów z odpowiedzią po fazie indukcji
		CR	Konsolidacja 1	% pacjentów z odpowiedzią po fazie indukcji
		NR	DAZA	% pacjentów bez odpowiedzi po fazie indukcji
IMA+CHEM/CHEM, konsolidacja 1	1 cykl ^c	Zgon	x	OS w 2. msc
		DFS w 2 miesiącu	alloHSCT	% pacjentów bez progresji w 2. msc
IMA+CHEM/CHEM, konsolidacja 2	1 cykl ^d		DAZA	% pacjentów z progresją w 2. msc
		Zgon	x	OS w 3. msc
IMA+CHEM/CHEM, konsolidacja 2	1 cykl ^d	DFS w 2 miesiącu	alloHSCT	% pacjentów bez progresji w 3. msc
			DAZA	% pacjentów z progresją w 3. msc
DAZA	3 cykle	Zgon	x	OS w każdym cyklu (modelowane na podstawie PFS DAZA)
		Brak progresji po 3. msc	alloHSCT	Wszyscy pacjenci, którzy nie mają progresji po 3 msc.
alloHSCT	1 cykl	Zgon	x	OS (badania dot. alloHSCT)
		DFS w 1 msc	DAZA	% pacjentów z progresją w 1. msc
			alloHSCT	% pacjentów bez progresji w 1. msc
alloHSCT	Do wznowy molekularnej	Zgon	x	OS w kolejnych miesiącach (badania dot. alloHSCT)
		Krzywa do nawrotu	IMA/DAZA podtrzymanie	DFS w każdym cyklu ^e
			alloHSCT	Wszyscy pacjenci, którzy nie mają progresji w kolejnych cyklach

Faza leczenia	Czas trwania leczenia	Rodzaj odpowiedzi	Przejście do następnego stanu	Źródło/interpretacja parametru
		Zgon	x	OS w kolejnych miesiącach (badania dot. IMA nawracające ALL Ph(+))
IMA podtrzymanie	Do progresji		DAZA podtrzymanie	DFS w każdym cyklu
		DFS	IMA podtrzymanie	Wszyscy pacjenci, którzy nie mają progresji w kolejnych cyklach
DAZA podtrzymanie	Do progresji		Zgon	DFS w każdym cyklu
		DFS	DAZA podtrzymanie	Wszyscy pacjenci, którzy nie mają progresji w kolejnych cyklach

a) zgodnie z wytycznymi PALG ALL6 faza indukcji trwa 35 dni; w modelu przyjęto 28 dni (i naliczono ca kowite koszty leków stosowanych w fazie indukcji) w celu uproszczenia obliczeń
b) MRD < 5 x 10⁻⁴
c) zgodnie z wytycznymi PALG ALL6 faza konsolidacji 1 trwa 21 dni; w modelu przyjęto 28 dni (i naliczono całkowite koszty leków stosowanych w fazie konsolidacji 1) w celu uproszczenia obliczeń
d) zgodnie z wytycznymi PALG ALL6 faza konsolidacji 2 trwa 35 dni; w modelu przyjęto 28 dni (i naliczono ca kowite koszty leków stosowanych w fazie konsolidacji 2) w celu uproszczenia obliczeń
e) po wystąpieniu nawrotu u pacjenta stosowane jest leczenie podtrzymujące imatynibem lub dazatynibem w zależności od tego, jaki rodzaj terapii był stosowany przed przeszczepieniem

U pacjentów >55 roku życia odpowiedź na leczenie IMA sprawdzana jest po fazie indukcji (trwającej 25 dni, przy czym w modelu dla uproszczenia obliczeń przyjęto 1 cykl w modelu) oraz po każdej fazie konsolidacji o numerze parzystym. Każda faza konsolidacji trwa kilka dni, przerwa w leczeniu po konsolidacjach o numerach nieparzystych nie powinna trwać dłużej niż 4 tygodnie, a po konsolidacjach o numerach parzystych przerwa nie powinna trwać dłużej niż 6 tygodni. Dla uproszczenia obliczeń w modelu przyjęto, że każda faza konsolidacji wraz z wymaganą przerwą trwa 1 cykl w modelu. W każdym cyklu modelu możliwy jest zgon pacjenta (modelowany za pomocą krzywej OS). W cyklach, w których sprawdzana jest odpowiedź na leczenie, pacjent może przejść do kolejnej fazy leczenia imatynibem lub przejść na leczenie podtrzymujące dazatynibem. Po wszystkich fazach konsolidacji u pacjenta może zostać zastosowane leczenie podtrzymujące imatynibem lub dazatynibem. Przechodzenie pacjentów na leczenie podtrzymujące dazatynibem modelowane jest na podstawie krzywej DFS (początkowo w punktach sprawdzania odpowiedzi na leczenie, następnie w każdym cyklu modelu). W czasie leczenia podtrzymującego dazatynibem u pacjentów starszych stosowane są takie same dane i zasady przechodzenia, jak u pacjentów młodszych.

3.2.2. Imatynib

Efektywność leczenia imatynibem odzwierciedlono w opracowanym modelu przez uwzględnienie danych klinicznych dotyczących:

- przeżycia pacjentów leczonych imatynibem,
- przeżycia wolnego od progresji na terapii imatynibem,
- odsetka pacjentów uzyskujących całkowitą remisję (CR) po fazie indukcji terapii imatynibem,
- odsetka pacjentów uzyskujących całkowitą lub większą remisję molekularną.

Rodzaj oraz źródła uwzględnionych w analizie danych klinicznych są różne dla pacjentów poniżej i powyżej 55. roku życia, z uwagi na zróżnicowaną ścieżkę terapeutyczną tych pacjentów oraz uzyskiwane odmienne efekty zdrowotne w trakcie leczenia imatynibem. Dodatkowo w przypadku pacjentów młodszych, efektywność imatynibu zróżnicowano dla pacjentów przed i po przeprowadzeniu przeszczepienia.

Przy wyznaczaniu efektywności imatynibu opierano się na badaniach włączonych do przeprowadzonej analizy klinicznej. Do przeprowadzonej analizy klinicznej włączonych zostało 15 badań (Ottmann 2002 [27], Thomas 2004 [28], Ottmann 2007 [29], de Labarthe 2007 [30], Delannoy 2006 [31], Fielding 2013 [32], Wassmann 2002 [33], Ribera 2010 [34], Wassmann 2005 [35], Bassan 2010 [36], Burke 2009 a [37], Burke 2009 b [38], Biondi 2012 [39], Rives 2011 [40], Schultz 2009 [41]). Badania Biondi 2012, Burke 2009 b, Rives 2011 oraz Schultz 2009 dotyczą populacji dzieci. W badaniu Burke 2009 a oceniano skuteczność stosowania imatynibu u pacjentów po alloHSCT wśród dorosłych i dzieci. Z uwagi na to, że modelowanie w niniejszej analizie przeprowadzono wyłącznie w populacji dorosłych (rozd. 1.4), wymienione badania nie zostały uwzględnione w obliczeniach. Do dwóch badań (Ottmann 2007, Delannoy 2006) włączano pacjentów powyżej 55. roku życia. W związku z tym badania te posłużyły jako źródło danych o efektywności imatynibu w tej populacji pacjentów. Trzy spośród pozostałych badań (Ottmann 2002, Wassmann 2002, Wassmann 2005) dotyczyły pacjentów po nawrocie choroby. Dane z tych badań zostały uwzględnione w analizie dla pacjentów leczonych imatynibem po alloHSCT. Pozostałe badania uwzględniono przy wyznaczaniu efektywności imatynibu dla pacjentów poniżej 55. roku życia przed przeszczepieniem.

W niniejszym rozdziale przedstawiono wszystkie dane kliniczne dla imatynibu, które zostały uwzględnione w analizie.

3.2.2.1. Pacjenci < 55. roku życia

Przed alloHSCT

W trakcie wyznaczania efektywności imatynibu w leczeniu pacjentów z ALL Ph(+) poniżej 55. roku życia analizie poddano 5 badań włączonych do przeprowadzonej analizy klinicznej (Thomas 2004, de Labarthe 2007, Fielding 2013, Ribera 2010, Bassan 2010). W czterech badaniach dostępne były dane pozwalające na określenie odsetka pacjentów z całkowitą remisją po indukcji leczenia. Dane dotyczące odpowiedzi molekularnej po fazie indukcji odnaleziono w dwóch spośród rozważanych publikacji. W poniższych tabelach przedstawiono dane z badań dotyczące uzyskania całkowitej remisji oraz odpowiedzi molekularnej u pacjentów leczonych imatynibem po fazie indukcji leczenia, uwzględnione w niniejszej analizie.

Tabela 11.
Efektywność imatynibu w zakresie całkowitej remisji uzyskiwanej u pacjentów < 55. roku życia po fazie indukcji

Badanie	Liczba pacjentów w badaniu	Odsetek pacjentów z CR
Thomas 2004	15 ^a	93%
Fielding 2013 ^b	89	79%
Ribera 2010	30	90%
Bassan 2010	53	92%
Średnia ważona		86%
Odchylenie standardowe^c		3%

a) nie uwzględniono pacjentów, którzy w badaniu mieli odpowiedź CR przed rozpoczęciem leczenia imatynibem

b) w badaniu porównywano dwie grupy pacjentów otrzymujących imatynib od połowy indukcji leczenia lub po zakończeniu indukcji; w analizie uwzględniono dane dla pacjentów z badania z ramienia, w którym podawano imatynib w trakcie indukcji

c) odchylenie standardowe uzyskano w ramach obliczeń niniejszej analizy przy założeniu rozkładu dwumianowego dla odsetka

Tabela 12.
Efektywność imatynibu w zakresie odpowiedzi molekularnej u pacjentów < 55. roku życia po fazie indukcji

Badanie	Liczba pacjentów z CR	Liczba pacjentów z MR	Odsetek pacjentów z MR ^a
Thomas 2004	13 ^b	5	38%
Ribera 2010	27	12	44%
Średnia ważona			43%
Odchylenie standardowe^c			8%

a) spośród pacjentów z CR

b) nie uwzględniono pacjentów, którzy w badaniu mieli odpowiedź CR przed rozpoczęciem leczenia imatynibem oraz dla których nie było danych odnośnie odpowiedzi molekularnej

c) odchylenie standardowe uzyskano w ramach obliczeń niniejszej analizy przy założeniu rozkładu dwumianowego dla odsetka

Z uwagi na sposób przeprowadzania obliczeń w modelu odsetek pacjentów z całkowitą lub większą odpowiedzią molekularną wyznaczono w stosunku do pacjentów z całkowitą remisją.

W niniejszej analizie przeżycie pacjentów oraz występowanie nawrotów choroby po uzyskaniu u pacjentów całkowitej remisji modelowano na podstawie dostępnych w rozważanych badaniach danych dotyczących przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji choroby. W trzech spośród uwzględnionych badań (Thomas 2004, Fielding 2013, Bassan 2010) istniała możliwość przeprowadzenia przeszczepienia bezpośrednio po fazie indukcji terapii, przy czym nie przedstawiono wyników badań z podziałem pacjentów w zależności od przeprowadzenia przeszczepienia przed zakończeniem kolejnych faz leczenia. W niniejszej analizie w przypadku przeprowadzenia alloHSCT po fazie indukcji, pacjenci po przeszczepieniu modelowani są zgodnie z danymi z badań dla przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych (rozdz. 3.2.4). W związku z tym parametry efektywności imatynibu dotyczące przeżycia oraz występowania nawrotów choroby do końca ostatniej fazy konsolidacji stosowane są w modelu względem pacjentów, u których nie przeprowadzono alloHSCT. Z uwagi na to, przy wyznaczaniu omawianych parametrów nie uwzględniono danych z badań Thomas 2004, Fielding 2013 oraz Bassan 2010. W dwóch pozostałych badaniach (de Labarthe 2007 i Ribera 2010) przeszczepienie możliwe było do przeprowadzenia dopiero po zakończonej fazie konsolidacji leczenia. W związku z tym uzyskane z tych badań przeżycie i przeżycie

wolne od progresji w pierwszych miesiącach leczenia dotyczy pacjentów bez przeszczepienia, co jest zgodne z metodyką obliczeń skonstruowanego modelu.

Dane dotyczące czasu przeżycia wolnego od choroby (DFS) oraz przeżycia całkowitego (OS) przedstawiono w badaniach de Labarthe 2007 i Ribera 2010 w postaci krzywych Kaplana-Meiera. Poza krzywymi w badaniach tych nie raportowano innych danych dotyczących występowania zgonów bądź nawrotów choroby. Dane sczytano z krzywych za pomocą programu xyExtract wersja 4.1 (2008). Dla każdej krzywej sczytano wartości prawdopodobieństwa w kolejnych miesięcznych odstępach czasu. Następnie, w kolejnych punktach czasowych uśredniono sczytane z krzywych wartości przy zastosowaniu średniej ważonej. Od momentu zakończenia krzywej z badania obejmującego krótszy horyzont czasowy przyjmowano bezpośrednio wartości uzyskane z dłuższej krzywej. Takie postępowanie uzasadnione było uzyskaniem najlepszego wizualnego dopasowania uśrednionej krzywej do danych surowych. Do tak przygotowanych danych dopasowano regresję Weibulla (poprzez zlinearyzowanie krzywej przeżycia, szczegółowy sposób przeprowadzenia obliczeń opisano w aneksie, rozdz. 13.3). W probabilistycznej analizie wrażliwości zgodnie z rozkładem normalnym losowano parametry regresji liniowej na podstawie wyników odchylenia standardowego dla współczynnika kierunkowego i wyrazu wolnego, a następnie wyznaczano na ich podstawie wartości parametrów skali i kształtu rozkładu Weibulla.

Uzyskane krzywe Weibulla służą w modelu uzyskaniu odpowiednich prawdopodobieństw w trzech pierwszych cyklach (do zakończenia konsolidacji). Z uwagi na to rozważano zastosowanie w analizie odsetków uzyskanych wprost z krzywych Kaplana-Meiera zawartych w badaniach. Ostatecznie zrezygnowano z takiego podejścia z uwagi na trudności w przeprowadzeniu probabilistycznej analizy wrażliwości, w której każdy z odsetków w kolejnych cyklach losowany byłby niezależnie. Niezależne losowanie powiązanych parametrów mogłoby doprowadzić do niespójności w obliczeniach pomiędzy cyklami. W przypadku zastosowania dopasowanych krzywych Weibulla na podstawie parametrów regresji liniowej, w losowaniu w probabilistycznej analizie wrażliwości uzyskuje się za każdym razem pełną krzywą, co zapewnia uzyskiwanie spójnych prawdopodobieństw zgonu i progresji w kolejnych cyklach. Należy dodatkowo zauważyć (Wykres 1, Wykres 2), że uzyskane krzywe Weibulla w początkowym okresie są bardzo zbliżone do krzywych empirycznych, w związku z czym wydaje się, iż ewentualny błąd związany z ich zastosowaniem jest zaniedbywalny.

Poniżej przedstawiono uzyskane wartości parametrów krzywych Weibulla zastosowane w analizie deterministycznej, jak również ich graficzne przedstawienie na tle bezpośrednich danych z publikacji. Dodatkowo zaprezentowano wartości parametrów regresji liniowej wraz z ich odchyleniami standardowymi.

Tabela 13.
Efektywność imatynibu u pacjentów < 55. roku życia przed alloH SCT - współczynniki regresji Weibulla

Parametr	OS	DFS
Parametr skali	37,27	32,66

Parametr	OS	DFS
Parametr kształtu	0,98	1,02

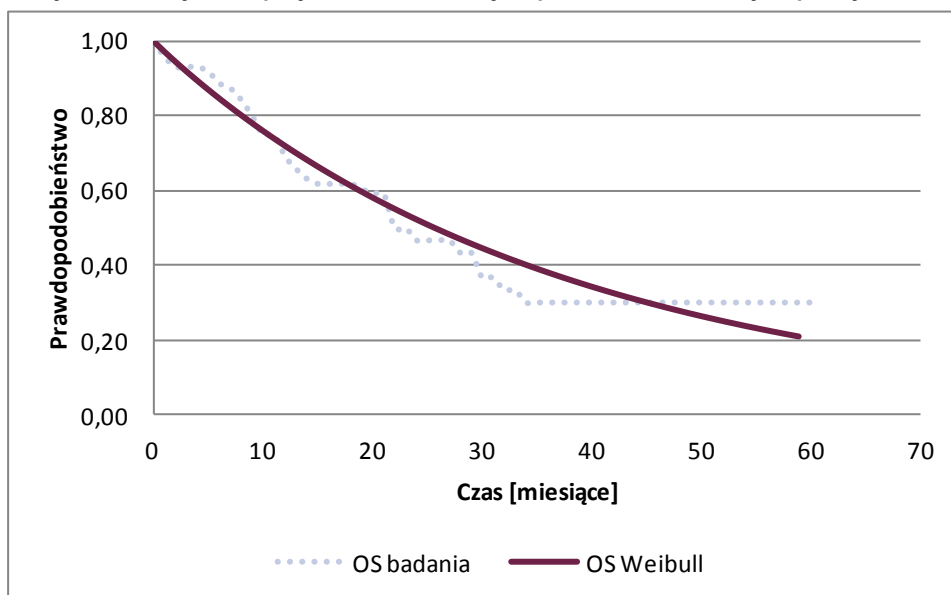
Regresja przeprowadzona przy jednostce czasu równej 1 miesiąc

Tabela 14.
Efektywność imatynibu u pacjentów < 55. roku życia przed alloHSCT - współczynniki regresji liniowej)

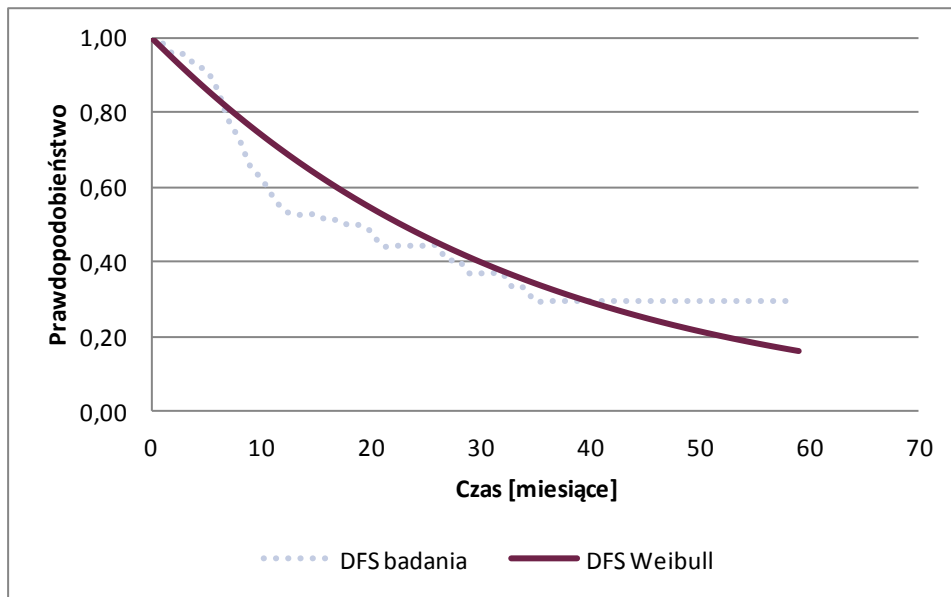
Parametr	Wartość średnia	Odchylenie standardowe
OS		
Współczynnik kierunkowy	0,98	0,03
Wyraz wolny	-3,55	0,09
DFS		
Współczynnik kierunkowy	1,02	0,04
Wyraz wolny	-3,54	0,14

Regresja przeprowadzona przy jednostce czasu równej 1 miesiąc

Wykres 1.
Efektywność imatynibu u pacjentów < 55. roku życia przed alloHSCT – krzywa przeżycia



Wykres 2.
Efektywność imatynibu u pacjentów < 55. roku życia przed alloHSCT – krzywa przeżycia wolnego od choroby



Na podstawie powyższych krzywych w trakcie modelowania uzyskiwane są prawdopodobieństwa wystąpienia zgonów i nawrotów w trakcie kolejnych faz konsolidacji leczenia. Dodatkowo na podstawie krzywej OS wyznaczane jest również w modelu prawdopodobieństwo zgonu pacjenta po fazie indukcji.

Po nawrocie po alloHSCT

Trzy spośród badań uwzględnionych w przeprowadzonej analizie klinicznej (Ottmann 2002, Wassmann 2002, Wassmann 2005) dotyczyły pacjentów, u których wystąpił nawrót choroby. Jednym z kryteriów włączenia pacjentów do badania Wassmann 2002 był brak wcześniejszego przeprowadzenia przeszczepienia. Z kolei do badania Ottmann 2002 poza pacjentami z nawrotem po przeszczepieniu włączano pacjentów ze wznową choroby po chemioterapii. Wyniki badania Ottmann 2002 dostępne były w populacji wszystkich pacjentów włączonych do badania bez względu na stosowane leczenie przed wystąpieniem nawrotu. W związku z powyższymi danymi z badań Ottmann 2002 oraz Wassmann 2002 nie uwzględniono w analizie w aspekcie efektywności imatynibu stosowanego po nawrocie choroby po przeprowadzonym alloHSCT.

Ścieżka leczenia pacjenta w modelu z zastosowaniem imatynibu od momentu wystąpienia nawrotu choroby po przeprowadzonym alloHSCT nie jest zależna od uzyskiwanej u pacjenta odpowiedzi na leczenie. W modelu pacjent otrzymuje leczenie imatynibem do momentu wystąpienia zgonu lub progresji. Występowanie wymienionych zdarzeń jest modelowane na podstawie krzywych OS i DFS z badania Wassmann 2005.

Dane dotyczące czasu przeżycia wolnego od choroby (DFS) oraz przeżycia całkowitego (OS) przedstawiono w badaniu Wassmann 2005 w postaci krzywych Kaplana-Meiera. Na podstawie tych danych wyznaczono współczynniki regresji Weibulla, zgodnie z metodyką opisaną wcześniej. Poniżej

przedstawiono uzyskane wartości parametrów krzywych Weibulla zastosowane w analizie deterministycznej, jak również ich graficzne przedstawienie na tle bezpośrednich danych z publikacji. Dodatkowo zaprezentowano wartości parametrów regresji liniowej wraz z ich odchyleniami standardowymi.

Tabela 15.
Efektywność imatynibu u pacjentów < 55. roku życia po nawrocie po alloHSCT - współczynniki regresji Weibulla

Parametr	OS	DFS
Parametr skali	36,30	20,53
Parametr kształtu	0,99	0,78

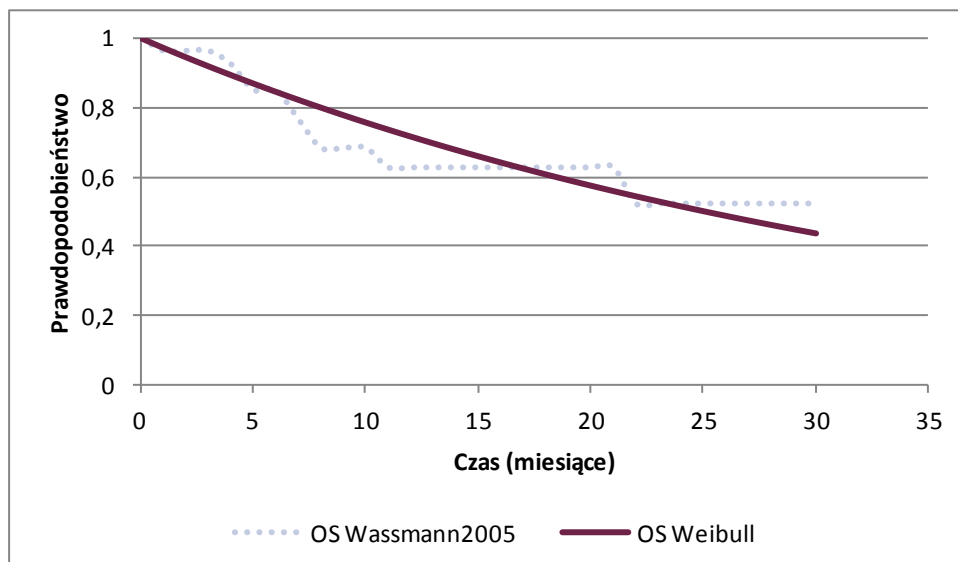
Regresja przeprowadzona przy jednostce czasu równej 1 miesiąc

Tabela 16.
Efektywność imatynibu u pacjentów < 55. roku życia po nawrocie po alloHSCT - współczynniki regresji liniowej

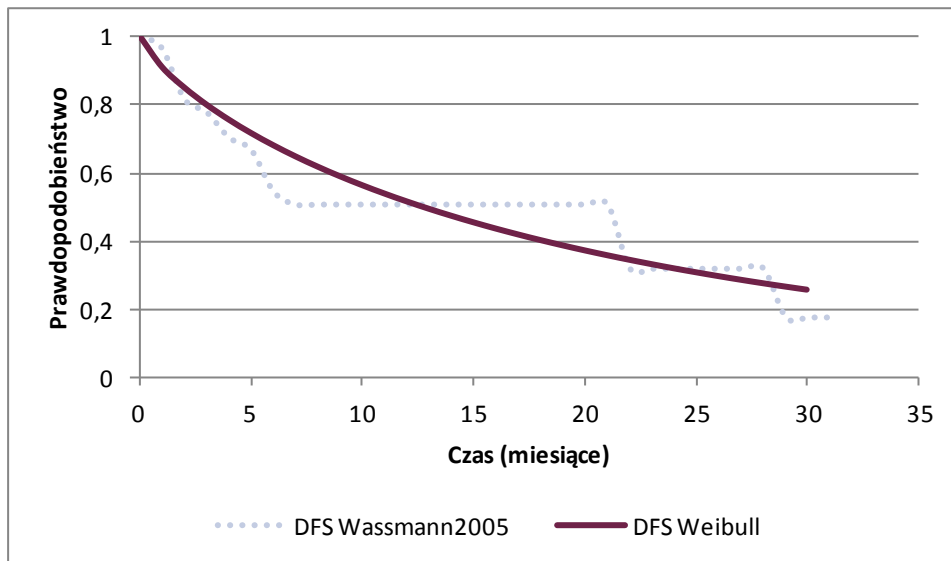
Parametr	Wartość średnia	Odchylenie standardowe
OS		
Współczynnik kierunkowy	0,99	0,06
Wyraz wolny	-3,56	0,17
DFS		
Współczynnik kierunkowy	0,78	0,06
Wyraz wolny	-2,36	0,17

Regresja przeprowadzona przy jednostce czasu równej 1 miesiąc

Wykres 3.
Efektywność imatynibu u pacjentów < 55. roku życia po nawrocie po alloHSCT – krzywa przeżycia



Wykres 4.
Efektywność imatynibu u pacjentów < 55. roku życia po nawrocie po alloHSCT – krzywa przeżycia wolnego od choroby



Na podstawie powyższych krzywych w kolejnych cyklach modelu uzyskiwane są prawdopodobieństwa wystąpienia zgonów i nawrotów.

3.2.2.2. Pacjenci > 55. roku życia

Do dwóch spośród uwzględnionych w przeprowadzonej analizie klinicznej badań (Ottmann 2007, Delannoy 2006) włączano pacjentów powyżej 55. roku życia. W związku z tym dane z wymienionych badań posłużyły do wyznaczenia parametrów modelu stosowanych w obliczeniach dla tej populacji pacjentów.

Zgodnie z protokołem PALG ALL6 ścieżka leczenia pacjentów powyżej 55. roku życia uzależniona jest od uzyskania całkowitej remisji choroby po fazie indukcji leczenia. W związku z tym, podobnie jak w przypadku pacjentów poniżej 55. roku życia, w miarę dostępności danych starano się dla fazy indukcji terapii uzyskać parametry na podstawie danych z badań dotyczących dokładnie tego momentu terapii.

Badanie Ottmann 2007 jest badaniem randomizowanym, w którym analizowano dwie grupy pacjentów. W jednej grupie w fazie indukcji stosowany był imatynib w monoterapii, zaś w drugiej chemioterapia bez imatynibu. Po fazie indukcji schemat leczenia wszystkich pacjentów został ujednoczony i pacjenci z obu grup rozpoczęli terapię imatynibem w skojarzeniu z chemioterapią. W badaniu nie wykazano istotnych statystycznie różnic w całkowitym przeżyciu i przeżyciu wolnym od choroby pomiędzy analizowanymi grupami pacjentów. Badanie Delannoy 2006 jest badaniem obserwacyjnym z historyczną grupą kontrolną i jako takie charakteryzuje się niższą wiarygodnością od badania Ottmann 2007, w szczególności w przypadku danych pozwalających na porównanie stosowania imatynibu z chemioterapią. Z uwagi na stosowanie w badaniu Ottmann 2007 terapii skojarzonej u wszystkich pacjentów począwszy od pierwszej fazy konsolidacji, dane z tego badania wystarczające do porównania imatynibu z chemioterapią dotyczą wyłącznie fazy indukcji leczenia.

W związku z tym, w przypadku tej fazy leczenia badanie Ottmann 2007 uznano za podstawowe źródło danych w niniejszej analizie, pomimo ograniczenia, że imatynib w fazie konsolidacji w badaniu stosowany był w monoterapii (w analizie imatynib stosowany jest w skojarzeniu z chemioterapią). Poniżej przedstawiono dane z fazy indukcji badania Ottmann 2007 zastosowane w analizie.

Tabela 17.
Efektywność imatynibu u pacjentów > 55. roku życia po fazie indukcji – Ottmann 2007

Zdarzenie	Liczba pacjentów w badaniu ^a	Liczba pacjentów ze zdarzeniem	Odsetek	SD ^b
CR	27	26	96%	4%
Zgon		0	0%	0%

a) w grupie pacjentów stosujących imatynib w fazie indukcji

b) odchylenie standardowe uzyskano w ramach obliczeń niniejszej analizy przy założeniu rozkładu dwumianowego dla odsetka

Uzyskane z badania Ottmann 2007 dane dotyczące skuteczności fazy indukcji leczenia stanowią najbardziej odpowiednie źródło (spośród zgromadzonych w ramach analizy klinicznej) pozwalające na porównanie leczenia pacjentów z ALL Ph(+) z zastosowaniem samej chemioterapii ze stosowaniem chemioterapii w skojarzeniu z imatynibem w tej fazie leczenia. Po zakończeniu fazy indukcji leczenia, u wszystkich pacjentów z badania Ottmann 2007 rozpoczęto leczenie z zastosowaniem terapii skojarzonej. W związku z tym w przypadku kolejnych faz konsolidacji leczenia dane z badania Ottmann 2007 odzwierciedlają jedynie skuteczność imatynibu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią, zatem nie są wystarczające w celu dokonania porównania ze stosowaniem samej chemioterapii. Jedyne dane dotyczące efektywności stosowania chemioterapii bez TKI w populacji pacjentów powyżej 55. roku życia odnaleziono w badaniu Delannoy 2006. W badaniu tym uzyskane wyniki dla chemioterapii skojarzonej z imatynibem porównano z wynikami dla chemioterapii, na podstawie danych dotyczących historycznej grupy kontrolnej. Z uwagi na to, że uwzględnione w analizie dane kliniczne dla chemioterapii pochodzą z badania Delannoy 2006, w obliczeniach uwzględniono również wyniki tego badania dla ramienia imatynibu.

W związku z powyższym efektywność imatynibu po zakończeniu fazy indukcji leczenia została określona na podstawie danych skumulowanych z dwóch badań klinicznych: Ottmann 2007 oraz Delannoy 2006, przy czym z badania Ottmann 2007 uwzględniono wyniki dla wszystkich pacjentów, niezależnie od terapii stosowanej w fazie indukcji.

Dane dotyczące czasu przeżycia wolnego od choroby (DFS) oraz przeżycia całkowitego (OS) przedstawiono w badaniach Ottmann 2007 oraz Delannoy 2006 w postaci krzywych Kaplana-Meiera. Poza krzywymi w badaniach tych nie raportowano innych danych dotyczących występowania zgonów bądź nawrotów choroby. Dane sczytano z krzywych za pomocą programu xyExtract wersja 4.1 (2008). Po skumulowaniu danych z krzywych dla imatynibu przeprowadzono regresję Weibulla.

Poniżej przedstawiono uzyskane wartości parametrów krzywych Weibulla zastosowane w analizie deterministycznej, jak również ich graficzne przedstawienie na tle bezpośrednich danych z publikacji. Dodatkowo zaprezentowano wartości parametrów regresji liniowej wraz z ich odchyleniami standardowymi.

Tabela 18.
Efektywność imatynibu u pacjentów > 55. roku życia - współczynniki regresji Weibulla

Parametr	OS	DFS
Parametr skali	30,02	22,23
Parametr kształtu	0,98	1,08

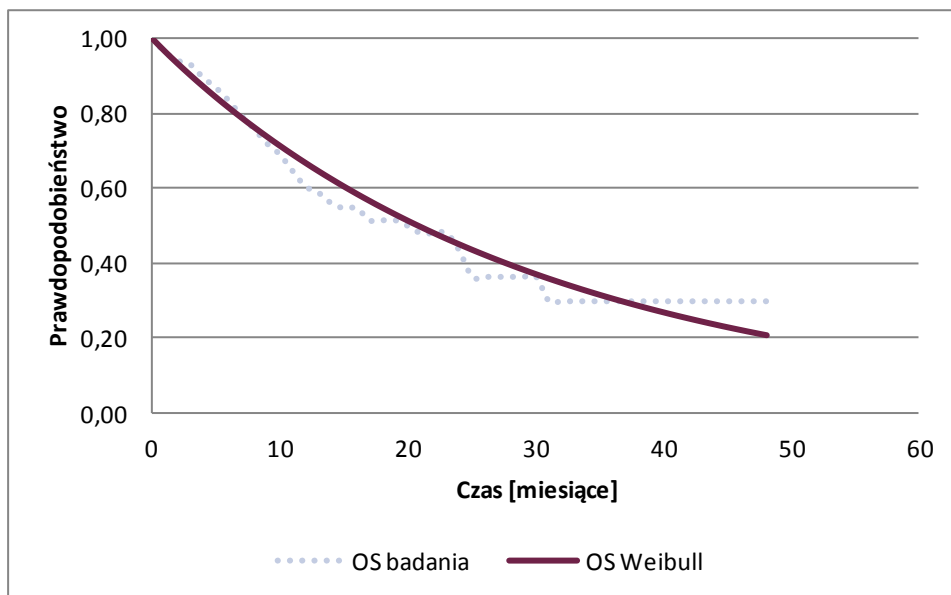
Regresja przeprowadzona przy jednostce czasu równej 1 miesiąc

Tabela 19.
Efektywność imatynibu u pacjentów > 55. roku życia - współczynniki regresji liniowej

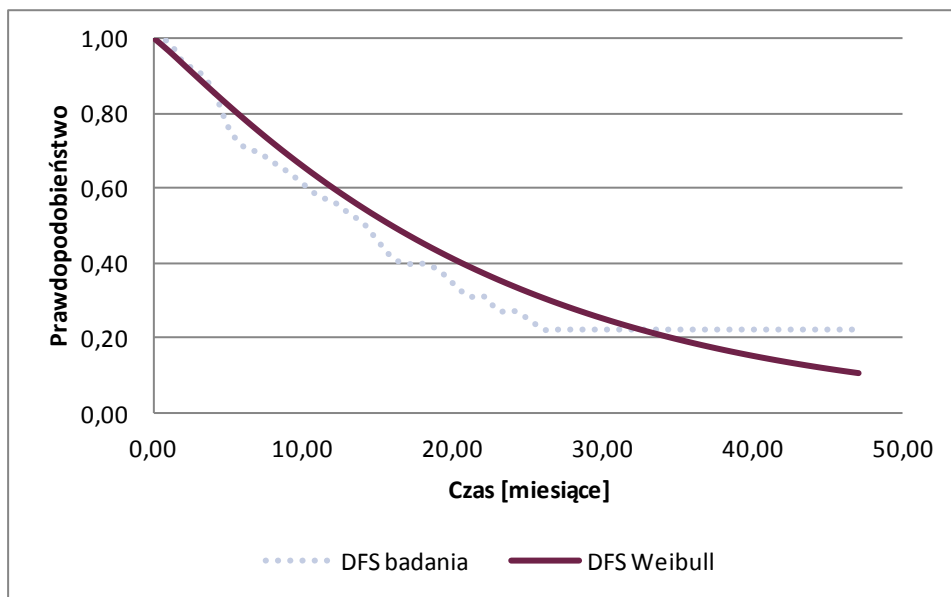
Parametr	Wartość średnia	Odchylenie standardowe
OS		
Współczynnik kierunkowy	0,98	0,02
Wyraz wolny	-3,34	0,07
DFS		
Współczynnik kierunkowy	1,08	0,05
Wyraz wolny	-3,36	0,14

Regresja przeprowadzona przy jednostce czasu równej 1 miesiąc

Wykres 5.
Efektywność imatynibu u pacjentów > 55. roku życia – krzywa przeżycia



Wykres 6.
Efektywność imatynibu u pacjentów > 55. roku życia – krzywa przeżycia wolnego od choroby



Na podstawie powyższych krzywych w trakcie modelowania uzyskiwane są prawdopodobieństwa wystąpienia zgonów i nawrotów w trakcie kolejnych cykli modelu.

3.2.3. Chemioterapia

Efektywność leczenia chemioterapii odzwierciedlono w opracowanym modelu przez uwzględnienie danych klinicznych dotyczących analogicznych punktów końcowych, jak w przypadku imatynibu. Metodyka doboru badań, z których skorzystano przy wyznaczaniu efektywności chemioterapii, jest zgodna z opisanym powyżej postępowaniem przyjętym dla imatynibu. Analogiczny jest również sposób wyznaczenia poszczególnych parametrów.

3.2.3.1. Pacjenci < 55. roku życia

W trakcie wyznaczania efektywności chemioterapii w leczeniu pacjentów z ALL Ph(+) poniżej 55. roku życia postępowano zgodnie z postępowaniem dla imatynibu. W poniższych tabelach przedstawiono dane z badań dotyczące uzyskiwania całkowitej remisji oraz odpowiedzi molekularnej u pacjentów leczonych chemioterapią po fazie indukcji leczenia, które zostały uwzględnione w niniejszej analizie.

Tabela 20.
Efektywność chemioterapii w zakresie całkowitej remisji uzyskiwanej u pacjentów < 55. roku życia po fazie indukcji

Badanie	Liczba pacjentów w badaniu	Odsetek pacjentów z CR
Thomas 2004	50	66% ^a
de Labarthe 2007	198	53%
Fielding 2013 ^c	266	67%
Bassan 2010	41	80%

Badanie	Liczba pacjentów w badaniu	Odsetek pacjentów z CR
	Średnia ważona	63%
	Odchylenie standardowe^a	2%

a) odchylenie standardowe uzyskano w ramach obliczeń niniejszej analizy przy założeniu rozkładu dwumianowego dla odsetka

Tabela 21.

Efektywność chemioterapii w zakresie odpowiedzi molekularnej u pacjentów < 55. roku życia

Badanie	Liczba pacjentów z CR ^a	Liczba pacjentów z MR	Odsetek pacjentów z MR ^d
de Labarthe 2007^c	49	13	27%
	Wartość		27%
	Odchylenie standardowe^d		6%

a) pacjenci, dla których był pomiar pod kątem odpowiedzi molekularnej

b) spośród pacjentów z CR

c) na podstawie badania Dombret 2002 [42] opisującego wyniki dla historycznej grupy kontrolnej uwzględnionej w badaniu de Labarthe 2007

d) odchylenie standardowe uzyskano w ramach obliczeń niniejszej analizy przy założeniu rozkładu dwumianowego dla odsetka

Z uwagi na sposób przeprowadzania obliczeń w modelu odsetek pacjentów z całkowitą lub większą odpowiedzią molekularną wyznaczono w stosunku do pacjentów z całkowitą remisją.

Podobnie jak w przypadku imatynibu efektywność chemioterapii w kolejnych cyklach modelu, jak również przeżycie pacjentów po fazie indukcji, opracowano na podstawie wyników badań de Labarthe 2007 i Ribera 2010. Odpowiednie dane dla chemioterapii odnaleziono wyłącznie w badaniu de Labarthe 2007.

Dane dotyczące czasu przeżycia wolnego od choroby (DFS) oraz przeżycia całkowitego (OS) przedstawiono w badaniu de Labarthe 2007 w postaci krzywych Kaplana-Meiera. Poza krzywymi w badaniu nie raportowano innych danych dotyczących występowania zgonów bądź nawrotów choroby. Dane z krzywych sczytano, a następnie na ich podstawie przeprowadzono regresję Weibulla, analogicznie jak w przypadku krzywych dla imatynibu. Również w przypadku danych dla chemioterapii w obliczeniach zrezygnowano ze stosowania w analizie odsetków uzyskanych wprost z krzywej Kaplana-Meiera zawartej w badaniu.

Poniżej przedstawiono uzyskane wartości parametrów krzywych Weibulla zastosowane w analizie deterministycznej, jak również ich graficzne przedstawienie na tle bezpośrednich danych z publikacji. Dodatkowo zaprezentowano wartości parametrów regresji liniowej wraz z ich odchyleniami standardowymi.

Tabela 22.

Efektywność chemioterapii u pacjentów < 55. roku życia przed alloHSCT - współczynniki regresji Weibulla

Parametr	OS	DFS
Parametr skali	18,92	14,94
Parametr kształtu	1,53	0,99

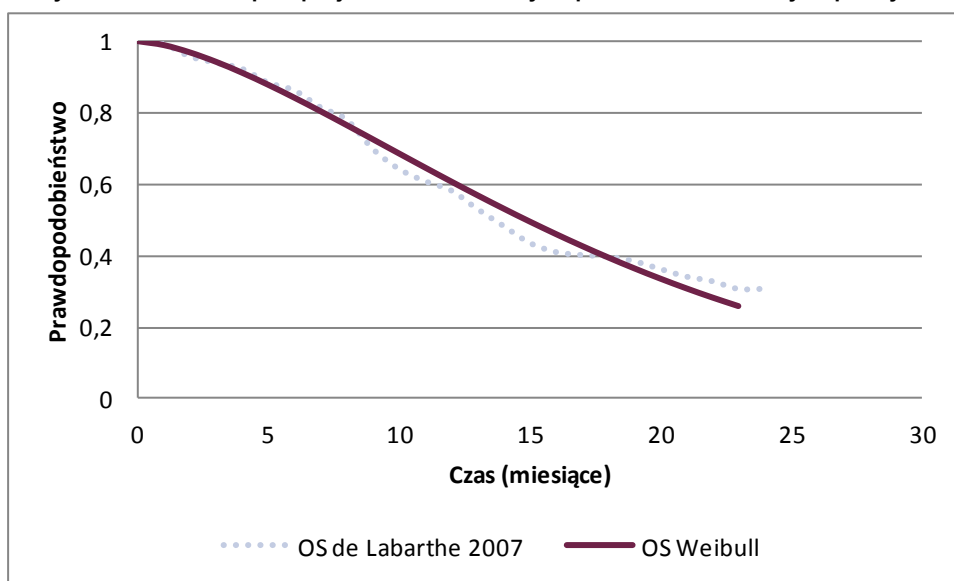
Regresja przeprowadzona przy jednostce czasu równej 1 miesiąc

Tabela 23.
Efektywność chemioterapii u pacjentów < 55. roku życia przed alloHSCT - współczynniki regresji liniowej)

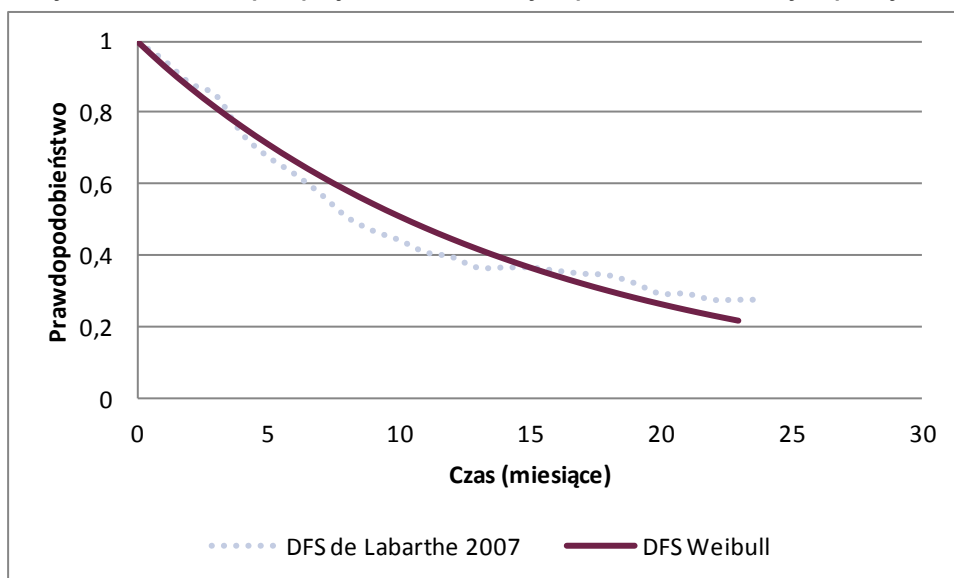
Parametr	Wartość średnia	Odchylenie standardowe
OS		
Współczynnik kierunkowy	1,53	0,04
Wyraz wolny	-4,50	0,09
DFS		
Współczynnik kierunkowy	0,99	0,04
Wyraz wolny	-2,67	0,10

Regresja przeprowadzona przy jednostce czasu równej 1 miesiąc

Wykres 7.
Efektywność chemioterapii u pacjentów < 55. roku życia przed alloHSCT – krzywa przeżycia



Wykres 8.
Efektywność chemioterapii u pacjentów < 55. roku życia przed alloHSCT – krzywa przeżycia wolnego od choroby



Na podstawie powyższych krzywych w trakcie modelowania uzyskiwane są prawdopodobieństwa wystąpienia zgonów i nawrotów w trakcie kolejnych faz konsolidacji leczenia. Dodatkowo na podstawie krzywej OS wyznaczane jest również w modelu prawdopodobieństwo zgonu pacjenta po fazie indukcji.

3.2.3.2. Pacjenci > 55. roku życia

W trakcie wyznaczania efektywności chemioterapii w leczeniu pacjentów z ALL Ph(+) powyżej 55. roku życia postępowano zgodnie z postępowaniem dla imatynibu. W poniższych tabelach przedstawiono dane z badań, dotyczące uzyskiwania całkowitej remisji oraz odpowiedzi molekularnej u pacjentów leczonych chemioterapią po fazie indukcji leczenia, uwzględnione w niniejszej analizie na podstawie wyników badania Ottmann 2007.

Tabela 24.
Efektywność chemioterapii u pacjentów > 55. roku życia po fazie indukcji – Ottmann 2007

Zdarzenie	Liczba pacjentów w badaniu ^a	Liczba pacjentów ze zdarzeniem	Odsetek	SD ^b
CR	26	13	50%	10%
Zgon		2	8%	5%

a) w grupie pacjentów stosujących chemioterapię w fazie indukcji

b) odchylenie standardowe uzyskano w ramach obliczeń niniejszej analizy przy założeniu rozkładu dwumianowego dla odsetka

Efektywność chemioterapii po zakończeniu fazy indukcji leczenia, podobnie jak w przypadku imatynibu, została określona na podstawie danych z dwóch badań klinicznych: Ottmann 2007 oraz Delannoy 2006, przy czym jedynie w badaniu Delannoy 2006 prezentowano wyniki dla chemioterapii stosowanej bez skojarzenia z imatynibem po fazie indukcji terapii. W związku z tym jedyne źródło danych dla efektywności chemioterapii uwzględnione w analizie stanowiło badanie Delannoy 2006.

Dane dotyczące czasu przeżycia wolnego od choroby (DFS) oraz przeżycia całkowitego (OS) przedstawiono w badaniu Delannoy 2006 w postaci krzywych Kaplana-Meiera. Poza krzywymi w badaniu nie raportowano innych danych dotyczących występowania zgonów bądź nawrotów choroby. Dane z krzywych sczytano, a następnie na ich podstawie przeprowadzono regresję Weibulla, analogicznie jak w przypadku krzywych dla imatynibu. Również w przypadku danych dla chemioterapii w obliczeniach zrezygnowano ze stosowania w analizie odsetków uzyskanych wprost z krzywej Kaplana-Meiera zawartej w badaniu.

Poniżej przedstawiono uzyskane wartości parametrów krzywych Weibulla zastosowane w analizie deterministycznej, jak również ich graficzne przedstawienie na tle bezpośrednich danych z publikacji. Dodatkowo zaprezentowano wartości parametrów regresji liniowej wraz z ich odchyleniami standardowymi.

W przypadku krzywej Weibulla dla DFS uzyskano w obliczeniach niewystarczające dopasowanie do danych surowych w początkowych miesiącach terapii. Zgodnie z danymi z badania 100% pacjentów, u których uzyskana została CR, utrzymuje odpowiedź na leczenie do końca 3 miesiąca leczenia. W

związku z tym, w analizie przyjęto zerowe prawdopodobieństwo wystąpienia progresji choroby w pierwszych 3 miesiącach leczenia. W modelowaniu progresji w kolejnych cyklach modelu posługiwano się wyestymowaną krzywą dla DFS dopasowaną do szczytanych wartości z krzywej Kaplana-Meiera od 3 miesiąca terapii.

Tabela 25.
Efektywność chemioterapii u pacjentów > 55. roku życia - współczynniki regresji Weibulla

Parametr	OS	DFS
Parametr skali	14,41	4,45
Parametr kształtu	1,43	0,74

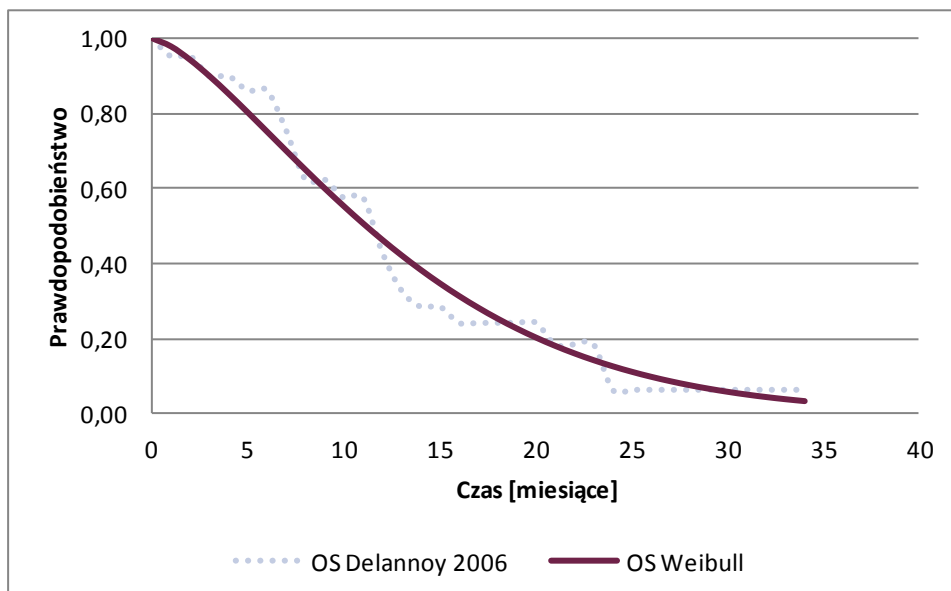
Regresja przeprowadzona przy jednostce czasu równej 1 miesiąc

Tabela 26.
Efektywność chemioterapii u pacjentów > 55. roku życia - współczynniki regresji liniowej

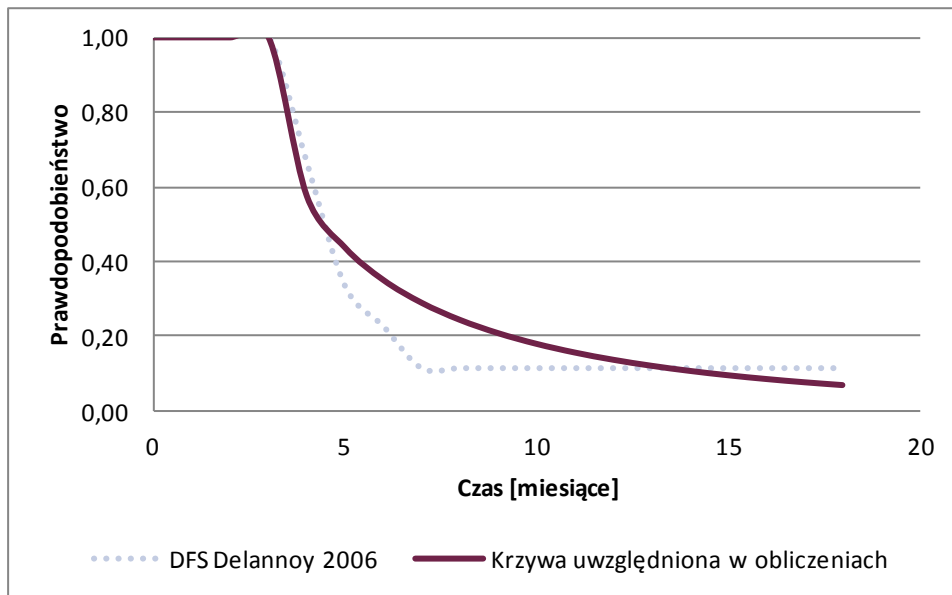
Parametr	Wartość średnia	
	OS	Odchylenie standardowe
Współczynnik kierunkowy	1,43	0,05
Wyraz wolny	-3,81	0,14
	DFS	
Współczynnik kierunkowy	0,74	-1,10
Wyraz wolny	0,18	0,43

Regresja przeprowadzona przy jednostce czasu równej 1 miesiąc

Wykres 9.
Efektywność chemioterapii u pacjentów > 55. roku życia – krzywa przeżycia



Wykres 10.
Efektywność chemioterapii u pacjentów > 55. roku życia – krzywa przeżycia wolnego od choroby



Na podstawie powyższych krzywych w trakcie modelowania uzyskiwane są prawdopodobieństwa wystąpienia zgonów i nawrotów w trakcie kolejnych cykli modelu.

3.2.4. Przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych

W leczeniu pacjentów z ALL Ph(+) dąży się do uzyskania remisji choroby i przeprowadzenia allogenicznego przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych (alloHSCT). W niniejszej analizie założono, że pacjenci <55. roku życia, po uzyskaniu dobrej odpowiedzi na leczenie (po fazie indukcji lub po fazie konsolidacji 2) zostają zakwalifikowani do alloHSCT. W celu określenia efektywności związanej z przeszczepem, w pierwszej kolejności przeanalizowano polskie dane dotyczące przeszczepów szpiku publikowane w corocznych biuletynach Poltransplantu [21].

W biuletynie prezentowane są dane dotyczące łącznej liczby transplantacji allogenicznych z rozróżnieniem na typ dawcy (dawca spokrewniony i dawca niespokrewniony), a także w zależności od rodzaju materiału (szpik kostny, komórki krwiotwórcze krwi obwodowej, krew pępowinowa). Ponadto znajdują się informacje dotyczące rozpoznań stanowiących wskazanie do przeszczepu alogenicznego, w tym ALL. W zakresie efektywności raportowane są dane łączne niezależnie od rozpoznania, a zatem nie zostały wyróżnione wyniki dla pacjentów ALL Ph(+). W związku z tym konieczne było zidentyfikowanie innych źródeł danych, na podstawie których możliwe było określenie efektywności alloHSCT w populacji docelowej.

W ramach prac nad analizą zidentyfikowano amerykański rejestr pacjentów poddanych przeszczepowi szpiku. Rejestr działa w ramach programu udzielającego wsparcia pacjentom, którzy potrzebują ratującego życia przeszczepu szpiku lub przeszczepu krwi pępowinowej (*C.W. Bill Young Cell Transplantation Program*) [43]. Dane w rejestrze pozwalają na wyodrębnienie pacjentów z daną jednostką chorobową, w szczególności pacjentów ALL Ph(+), i przedstawiają oszacowanie

prawdopodobieństwa przeżycia pacjentów 100 dni, rok i trzy lata po przeszczepie w zależności od typu dawcy (przeszczep autologiczny, dawca spokrewniony i dawca niespokrewniony). Ponadto, dla pacjentów ALL Ph(+) określone zostało prawdopodobieństwo przeżycia w zależności od tego, czy pacjent w momencie przeszczepu był w stanie pierwszej remisji, drugiej remisji lub nie był w stanie remisji. W poniższej tabeli przedstawiono dane z rejestru dla pacjentów ALL Ph(+), którzy przeszli przeszczep w stanie pierwszej remisji (tak jak jest to zakładane w skonstruowanym modelu).

Tabela 27.

Dane z amerykańskiego rejestru przeszczepów szpiku i krwi pępowinowej – pacjenci ALL Ph(+) w stanie pierwszej remisji w momencie przeszczepu, prawdopodobieństwo przeżycia

Typ dawcy	Liczba pacjentów	Prawdopodobieństwo przeżycia		
		100 dni po HSCT	Rok po HSCT	Trzy lata po HSCT
Przeszczep autologiczny	4	bd	bd	bd
Dawca spokrewniony	52	96,20%	73,00%	bd
Dawca niespokrewniony	49	85,70%	66,90%	bd

bd – oszacowanie prawdopodobieństwa przeżycia nie było możliwe ze względu na niewystarczającą liczbę danych (pacjentów)

W kolejnej tabeli przedstawiono dane z rejestru dotyczące przeżycia wszystkich pacjentów z ALL, również będących w pierwszej remisji w momencie przeszczepu. Zgodnie z opinią eksperta z dziedziny hematologii przeżycie po przeszczepie jest takie samo wśród pacjentów Ph(+), jak i Ph(-) [2]. Co więcej, dane dla wszystkich pacjentów z ALL pozwalają na oszacowanie trzyletniego prawdopodobieństwa przeżycia, co było niemożliwe w grupie pacjentów z ALL Ph(+) ze względu na niewystarczającą liczbę danych.

Tabela 28.

Dane z amerykańskiego rejestru przeszczepów szpiku i krwi pępowinowej – wszyscy pacjenci z ALL w stanie pierwszej remisji w momencie przeszczepu, prawdopodobieństwo przeżycia

Typ dawcy	Liczba pacjentów	Prawdopodobieństwo przeżycia		
		100 dni po HSCT	Rok po HSCT	Trzy lata po HSCT
Przeszczep autologiczny	53	96,20%	70,90%	49,80%
Dawca spokrewniony	623	90,70%	71,70%	55,80%
Dawca niespokrewniony	771	85,70%	66,50%	48,50%

Dane z rejestru nie dostarczają informacji o prawdopodobieństwie nawrotu po alloHSCT, co jest konieczne do pełnego opisu efektywności przeszczepów. W związku z powyższym konieczne było odnalezienie badań, na podstawie których można oszacować zarówno prawdopodobieństwo przeżycia pacjentów z ALL Ph(+) po przeszczepie, jak również prawdopodobieństwo wystąpienia nawrotu choroby u tych pacjentów. Niemniej jednak, wartości raportowane w rejestrze posłużyły do walidacji wyników odnalezionych badań w zakresie przeżycia.

Przeprowadzono niesystematyczne przeszukanie bazy Medline (przez PubMed) oraz zasobów internetowych. W ramach przeszukania odnaleziono 19 badań, które przeanalizowano w oparciu

o pełne teksty. Finalnie analizę dotyczącą przeżycia pacjentów oraz nawrotów choroby opracowano w oparciu o badania spełniające następujące kryteria:

- populację badaną stanowią pacjenci z ALL Ph(+) - prawdopodobieństwo przeżycia po przeszczepie jest takie samo wśród pacjentów Ph(+), jak i Ph(-) [2, 26], nie można jednak stwierdzić, że prawdopodobieństwo wystąpienia nawrotu po przeszczepie jest takie samo dla obu grup pacjentów; wyniki jednego z odnalezionych badań (Marks 2008 [44]), w którym badaną grupą byli pacjenci Ph(-), wskazują, że prawdopodobieństwo nawrotu po przeszczepie jest niższe u pacjentów z Ph(-) w porównaniu z Ph(+),
- w badaniu prezentowano krzywe przeżycia całkowitego (OS) oraz krzywe czasu wolnego od choroby (DFS) lub krzywe do wystąpienia nawrotu (*relapse*). Ze względu na różne charakterystyki pacjentów w odnalezionych badaniach, kumulowanie krzywych z różnych badań uznano za mniej właściwe, a zatem odrzucono badania, w których nie był dostępny pełny zestaw danych,
- pacjenci w momencie przeszczepu powinni być w stanie pierwszej remisji (lub, jeśli w badaniu analizowano również pacjentów, którzy otrzymali przeszczep w kolejnej remisji bądź w stanie nawrotu choroby, istniała możliwość wyekstrahowania danych dotyczących wyłącznie pacjentów w stanie pierwszej remisji); założenie to wynika ze struktury modelu, w której założono, że wyłącznie pacjenci, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie i u których nie wystąpił nawrót, mogą zostać zakwalifikowani do alloHSCT; zgodnie z odnalezionymi danymi, przeżycie pacjentów znajdujących się w drugiej i kolejnych remisjach choroby jest istotnie krótsze [25].

Powyższe kryteria spełnione zostały przez cztery badania. Poniżej przedstawiono ich krótką charakterystykę.

Tabela 29.
Charakterystyka badań dotyczących przeszczepów uwzględnionych w niniejszej analizie

Badanie	Liczba pacjentów	Wiek badanych [mediana]	Odsetek pacjentów w pierwszej remisji	Krzywe w badaniu	TKI przed HSCT	Roczne prawd. przeżycia	Trzyletnie prawd. przeżycia
Bachanova 2013 [26]	197 ALL Ph(+)	50 lat	100%	OS, RI	78%	59%	35%
Stirewalt 2003 [45]	90 ALL Ph(+)	33 lata ^a	58%	OS, DFS	0%	49%	35%
Laport 2008 [25]	79 ALL Ph(+)	36 lat	62% ^b	OS, RI	22%	62% ^c / 69% ^d	46% ^c / 54% ^d
Spinelli 2007 [46]	43, w tym 20 ALL Ph(+)	30 lat	67%	OS, RI	tak	78%	48%

OS – overall survival, RI – relapse incidence, DFS – disease-free survival,

a) średnia,

b) w analizie wykorzystano dane dotyczące pacjentów będących w pierwszej remisji

c) dotyczy wszystkich pacjentów w badaniu

d) dotyczy pacjentów w pierwszej remisji

W odnalezionych badaniach dane dotyczące całkowitego przeżycia (OS) przedstawiono w postaci krzywych Kaplana-Meiera. Nie odnaleziono odrębnych danych na temat śmiertelności pacjentów w czasie procedury przeprowadzania alloHSCT. Śmiertelność okołoprzeszczepowa (do 100 dni po

przeprowadzeniu alloHSCT) jest uwzględniona w krzywej Kaplana-Meiera, dlatego nie szukano odrębnych danych w tym zakresie. Metodyka prezentacji danych dotyczących prawdopodobieństwa wystąpienia nawrotu jest różna. W badaniu Stirewalt 2003 [45] przedstawiona została krzywa DFS, w pozostałych badaniach prezentowano krzywe RI (*recurrence incidence*). W niniejszej analizie zdecydowano się wykorzystać badania, w których dostępne były krzywe OS i RI. Pozwoliło to na przeprowadzenie analizy wrażliwości w zakresie wartości omawianych parametrów (do wyboru dane z większej liczby badań). Jednocześnie należy zaznaczyć, że raportowane w badaniu Stirewalt 2003 przeżycie pacjentów nie odbiega w sposób znaczący od raportowanego w pozostałych badaniach.

Krzywe RI opracowane zostały zgodnie z metodą Kaplana-Meiera (Spinelli 2007 [46]) lub za pomocą metody częstości skumulowanej (*cumulative incidence*) z uwzględnieniem ryzyka konkurencyjnego (*competing risk*) (Bachanova 2013 [26] oraz Laport 2008 [25]). Z uwagi na małą liczbę pacjentów w badaniu Spinelli 2007, wyników tego badania nie uwzględniono w obliczeniach analizy. Należy jednak zwrócić uwagę, że prawdopodobieństwo przeżycia raportowane w Spinelli 2007 jest spójne z prawdopodobieństwem przeżycia raportowanym w badaniu Laport 2008.

Finalnie w analizie wykorzystano dane z dwóch badań, zgodnie z następującą metodyką:

- w kolejnych punktach czasowych uwzględnia się najpierw wartości z krzywej OS, wyznaczając liczbę żywych pacjentów,
- do wyznaczonej liczby żywych pacjentów, stosowana jest krzywa RI prawdopodobieństwa wystąpienia nawrotu.

W badaniu Laport 2008, 62% badanych była w stanie pierwszej remisji w momencie przeszczepu. Raportowane dane pozwalają na wyodrębnienie wyników dotyczących wyłącznie pacjentów z pierwszą remisją. W badaniu Bachanova 2013 wszyscy pacjenci, którzy przeszli przeszczep szpiku, byli w stanie pierwszej remisji. Roczne prawdopodobieństwo zgonu pacjentów po przeszczepie wyniosło 69% i 59% odpowiednio w badaniu Laport 2008 i Bachanova 2013. Roczne oraz trzyletnie prawdopodobieństwo zgonu raportowane w badaniu Laport 2008 są spójne z wartościami uzyskanymi z amerykańskiego rejestru przeszczepów szpiku (69% vs 70% oraz 54% vs 52%, odpowiednio), natomiast roczne i trzyletnie prawdopodobieństwo zgonu raportowane w badaniu Bachanova 2013 są znacznie niższe. Niższe przeżycie może być związane z faktem, że badaną populację stanowili pacjenci starsi niż w badaniu Laport 2008. Z uwagi na zbieżność wartości w badaniu Laport 2008 z danymi z dużego rejestru amerykańskiego, w obliczeniach analizy zdecydowano się wykorzystać wyniki tego właśnie badania. Niepewność związaną z oszacowaniem efektywności transplantacji u pacjentów z ALL Ph(+) na podstawie wyników badania Laport 2008 zbadano w analizie wrażliwości, w której przeprowadzono obliczenia bazując na wynikach badania Bachanova 2013.

Warto zwrócić uwagę na fakt, że zgodnie z danymi z dwóch uwzględnionych w obliczeniach analizy badań, prawdopodobieństwo nawrotu rośnie w okresie około 2-3 lat po przeszczepie, następnie utrzymuje się na stałym poziomie. Jest to zgodne z opinią eksperta z dziedziny hematologii [2], zgodnie z którą w przypadku braku nawrotu choroby do 2 lat po przeszczepie uzyskany efekt terapeutyczny można uznać za trwały.

Dane dotyczące OS oraz RI sczytano z krzywych prezentowanych w badaniach Laport 2008 oraz Bachanowa 2013 za pomocą programu komputerowego xyExtract wersja 4.1 (2008). Dla każdej krzywej w badaniu Laport 2008 sczytano wartości prawdopodobieństwa w kolejnych kwartalnych odstępach czasu, natomiast w badaniu Bachanowa 2013 sczytano wartości prawdopodobieństwa w kolejnych miesięcznych odstępach czasu. Uzyskane w ten sposób dane wykorzystano do wyznaczenia rozkładu Weibulla (dokładny opis przeprowadzonych obliczeń przedstawiono w aneksie, rozdz. 13.4). W badaniu Bachanowa 2013 krzywe OS oraz RI raportowane były oddzielnie dla czterech podgrup pacjentów, z rozróżnieniem na kondycjonowanie oraz ze względu na poziom choroby resztkowej przed przeszczepem (*MAC MRD negative*, *MAC MRD positive*, *RIC MRD negative* oraz *RIC MRD positive*¹). W obliczeniach analizy uśredniono wartości w kolejnych miesiącach, uwzględniając liczebność poszczególnych podgrup pacjentów, i do tak wyznaczonej średniej dopasowano rozkład Weibulla, zgodnie z metodyką opisaną wcześniej. Poniżej przedstawiono uzyskane wartości parametrów krzywych Weibulla zastosowane w analizie deterministycznej, jak również ich graficzne przedstawienie na tle bezpośrednich danych z publikacji. Dodatkowo zaprezentowano wartości parametrów regresji liniowej wraz z ich odchyleniami standardowymi.

Dla krzywej stosowanej w analizie podstawowej (na podstawie badania Laport 2008) założono stabilizację występowania nawrotu po 30 miesiącach od wykonania alloHSCT, zaś w przypadku analizy wrażliwości (na podstawie badania Bachanowa 2013) stabilizacja występowania nawrotu następuje po 36 miesiącach od wykonania alloHSCT.

Poniżej przedstawiono uzyskane wartości parametrów rozkładu Weibulla oraz graficzne przedstawienie krzywej Weibulla.

Tabela 30.
Parametry rozkładu Weibulla dla efektywności przeszczepu pacjentów z ALL Ph(+) – wartości uwzględnione w analizie

Parametr	Analiza podstawowa (Laport 2008)		Analiza wrażliwości (Bachanowa 2013)	
	OS	RI	OS	RI
Parametr skali	585,15	72,48	36,24	82,38
Parametr kształtu	0,27	1,17	0,72	0,75

Regresja przeprowadzona przy jednostce czasu równej 1 miesiąc

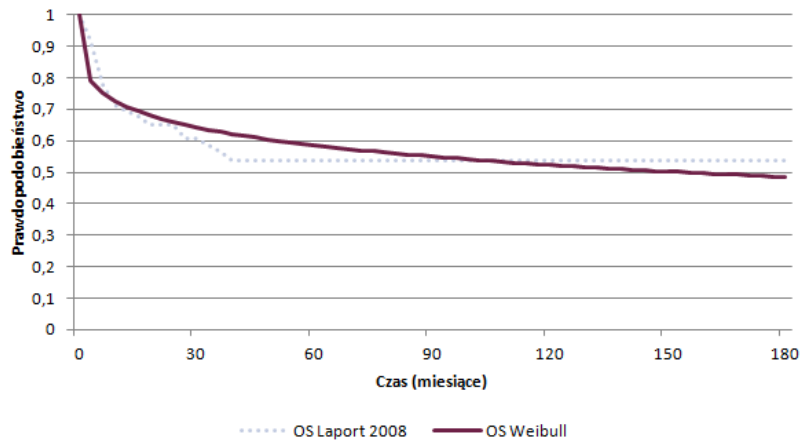
Tabela 31.
Efektywność alloHSCT – probabilistyczna analiza wrażliwości (współczynniki regresji liniowej)

Parametr	OS		RI	
	Wartość średnia	SD	Wartość średnia	SD
Współczynnik kierunkowy	0,27	0,03	1,17	0,11
Wyraz wolny	-1,75	0,11	-5,00	0,31

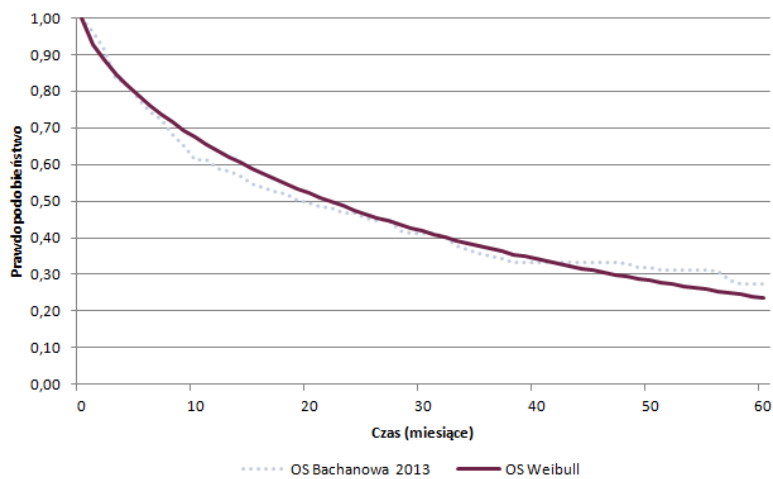
¹ MAC –kondycjonowanie mieloablacyjne (myeloablative conditioning); MRD – minimalna choroba resztkowa (minimal residual disease); RIC - kondycjonowanie niemieloablacyjne/zredukowane (reduced intensity conditioning)

Regresja przeprowadzona przy jednostce czasu równej 1 miesiąc

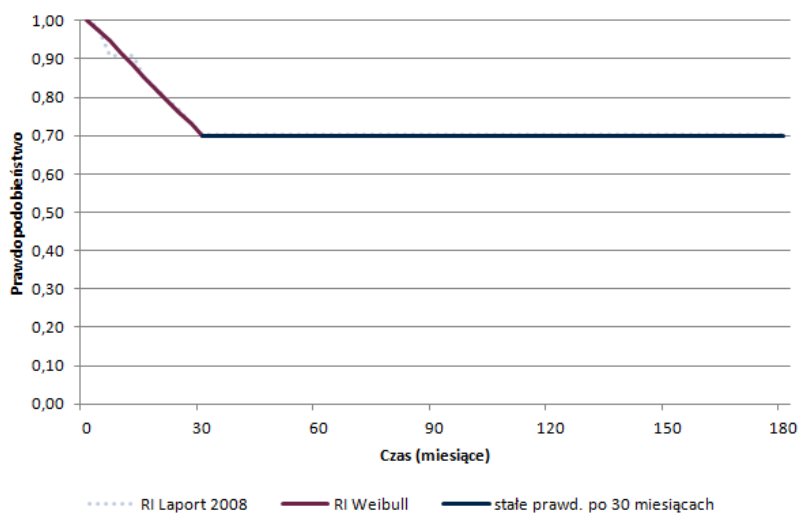
Wykres 11.
Efektywność alloHSCt – krzywa przeżycia całkowitego (Laport 2008, analiza podstawowa)



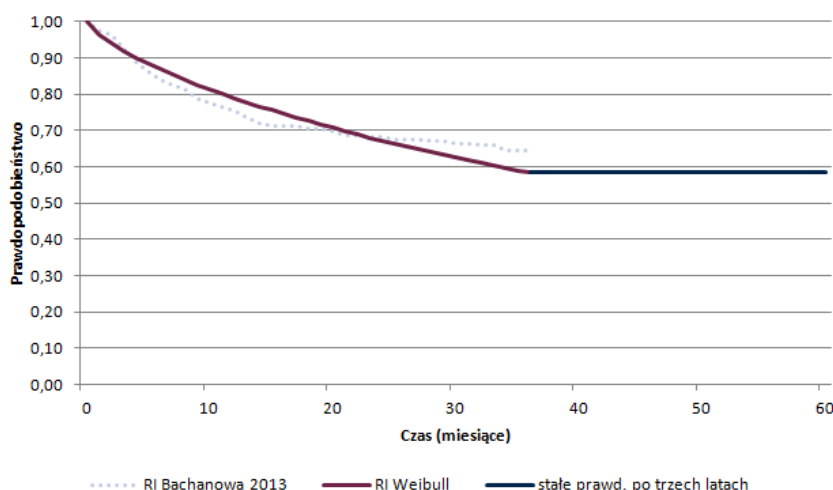
Wykres 12.
Efektywność przeszczepu – krzywa przeżycia całkowitego (Bachanowa 2013, analiza wrażliwości)



Wykres 13.
Efektywność przeszczepu – krzywa do wystąpienia nawrotu (Laport 2008, analiza podstawowa)



Wykres 14.
Efektywność przeszczepu – krzywa do wystąpienia nawrotu (Bachanowa 2013, analiza wrażliwości)



Na podstawie opisanych powyżej danych uzyskano krzywe określające efektywność przeprowadzenia alloHSCT u pacjentów z ALL Ph(+). Dodatkowo w odnalezionych badaniach dostępne były informacje dotyczące wpływu, jaki na efektywność przeszczepień wywiera wcześniejsze stosowanie TKI czy uzyskanie odpowiedzi molekularnej. Na podstawie wyników odnalezionych badań dotyczących alloHSCT można stwierdzić, iż spośród wymienionych dwóch czynników, jedynie wcześniejsze leczenie z zastosowaniem TKI ma istotnie statystyczny wpływ na częstość występowania nawrotów po przeszczepieniu (Bachanowa 2013). W poniższej tabeli przedstawiono wyniki badania w tym zakresie.

Tabela 32.
Wpływ stosowania TKI przed przeszczepieniem na występowanie nawrotów

Parametr	Bachanowa 2013			
	Wartość średnia	CI-	CI+	p-value
Współczynnik hazardu	1,88	1,11	3,17	0,018

Uzyskane powyżej krzywe dla przeżycia i przeżycia wolnego od nawrotu choroby po przeszczepieniu dotyczą wszystkich pacjentów z poszczególnych badań (niezależnie od wcześniejszego leczenia z zastosowaniem TKI). Nie odnaleziono odpowiednich danych dla efektywności przeszczepień wykonywanych po terapii z zastosowaniem wyłącznie chemioterapii lub wyłącznie imatynibu. Jednocześnie w badaniu Laport 2008, wcześniejsze leczenie za pomocą TKI (imatynib) było stosowane u 22% pacjentów (17 spośród 79 osób), zaś w badaniu Bachanowa 2013 u 78% pacjentów (153 spośród 197 osób). Z uwagi na powyższe proporcje pacjentów stosujących poszczególnego rodzaju leczenie, w celu uwzględnienia wpływu stosowania TKI na efektywność alloHSCT w obliczeniach przyjęto, iż powyżej opisane krzywe dotyczą przeszczepień wykonywanych po leczeniu przygotowawczym z zastosowaniem chemioterapii bez TKI (Laport 2008) lub po leczeniu przygotowawczym z zastosowaniem TKI (Bachanowa 2013). Do takich krzywych zastosowano współczynnik hazardu z badania Bachanowa 2013, przy czym w analizie podstawowej krzywą bazową

była krzywa u pacjentów, którzy stosowali wcześniej imatynib (a zatem stosowano odwrotność wartości HR), zaś w analizie wrażliwości krzywą bazową była krzywa u pacjentów stosujących wcześniej chemioterapię (i w konsekwencji w obliczeniach zastosowano bezpośrednio wartość HR). Przez takie postępowanie w analizie zaburzono prawdopodobnie całkowitą skuteczność alloHSCT, niemniej jednak zachowano odpowiednie zróżnicowanie pomiędzy ocenianymi schematami stosowanymi przed przeszczepieniami. Szczegółowy opis przeprowadzonych obliczeń przedstawiono w aneksie (rozd. 13.6).

3.2.5. Dazatynib

Odnaleziono dwa badania dotyczące efektywności dazatynibu stosowanego w populacji ALL Ph(+). Poniżej przedstawiono charakterystykę odnalezionych badań.

Tabela 33.
Charakterystyka badań dotyczących efektywności dazatynibu

Parametr	Lilly 2010 [47]	Ottmann 2007a [48]
Faza	Randomizowane badanie kliniczne.	Badanie drugiej fazy.
Populacja badana	ALL Ph(+) z nietolerancją/opornością na imatynib.	Dorośli (≥18 lat) ALL Ph(+) z nietolerancją/opornością na imatynib.
Dawkowanie	140 mg/dobę vs 70 mg 2x/dobę.	70 mg 2x/dobę.
Czas trwania leczenia	Do progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności lub wycofania z badania na prośbę pacjenta/lekarza.	Do progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności lub wycofania z badania na prośbę pacjenta/lekarza.
Terapie towarzyszące	Brak	Brak
Punkty końcowe	Najlepsza odpowiedź hematologiczna, czas trwania oraz czas do większej odpowiedzi hematologicznej, najlepsza odpowiedź cytogenetyczna, czas trwania oraz czas do większej odpowiedzi cytogenetycznej, przeżycie wolne od progresji choroby, przeżycie całkowite, występowanie działań niepożądanych.	Najlepsza odpowiedź hematologiczna, czas trwania większej odpowiedzi hematologicznej, najlepsza odpowiedź cytogenetyczna, przeżycie wolne od progresji, występowanie działań niepożądanych.
Czas trwania badania	Po 2 latach obserwacji w badaniu pozostało 2 pacjentów z grupy 140 mg oraz 3 pacjentów z grupy 70 mg.	Po 8 miesiącach obserwacji w badaniu pozostało 9 pacjentów.
Liczba pacjentów	40 w grupie 140 mg vs 44 w grupie 70 mg	36
Wiek pacjentów^a	51,8 (17-73) w grupie 140 mg vs 51,0 (15-80) w grupie 70 mg	46 (15-85)
Uwagi	U 2 pacjentów w grupie 140 mg i 3 pacjentów z grupy 70 mg powodem dyskontynuacji leczenia był przeszczep komórek macierzystych. Ze względu na wskazania rejestracyjne w analizie uwzględniono wyniki dla grupy 140 mg.	U 3 pacjentów powodem dyskontynuacji leczenia był przeszczep komórek macierzystych.

a) mediana (zakres)

Nie odnaleziono badań, których wyniki pozwoliłyby na zróżnicowanie efektywności dazatynibu w zależności od wcześniejszego przeprowadzenia u pacjenta przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych. Z tego względu w modelu przyjęto taką samą efektywność terapii dazatynibem niezależnie od tego, czy ma ona miejsce przed, czy po alloHSCT.

Z względu na wskazania rejestracyjne dazatynibu [13] w analizie podstawowej uwzględniono wyniki badania Lilly 2010 [47] dotyczące ramienia, w którym dazatynib stosowany był w dawce 140 mg/dobę.

Dane dotyczące czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) oraz przeżycia całkowitego (OS) przedstawiono w postaci krzywych Kaplana-Meiera. Krzywa PFS uwzględniała progresję choroby lub zgon pacjenta. W grupie pacjentów stosujących dazatynib w dawce 140 mg/dobę mediana przeżycia wolnego od progresji wyniosła 4,0 miesiące, zaś mediana przeżycia całkowitego wynosiła 6,5 miesiąca. Ze względu na założenia modelu (po wystąpieniu progresji w trakcie leczenia dazatynibem następuje przerwanie ścieżki życia pacjenta) w obliczeniach analizy uwzględniono jedynie PFS.

Dane dotyczące PFS sczytano z krzywych Weibulla za pomocą programu xyExtract wersja 4.1 (2008). Dla każdej krzywej sczytano wartości prawdopodobieństwa w kolejnych miesięcznych odstępach czasu. Do tak wyekstrahowanych danych dopasowano regresję Weibulla (poprzez zlinearyzowanie krzywej przeżycia, szczegółowy sposób przeprowadzenia obliczeń opisano w aneksie, rozdz. 13.3). W probabilistycznej analizie wrażliwości losowano parametry regresji liniowej zgodnie z wynikami odchylenia standardowego dla współczynnika kierunkowego i wyrazu wolnego, a następnie wyznaczano na ich podstawie wartości parametrów skali i kształtu rozkładu Weibulla. Szczegółowy sposób obliczeń przedstawiono w aneksie (rozdz. 13.4).

Poniżej przedstawiono uzyskane wartości parametrów krzywej Weibulla zastosowane w analizie deterministycznej, jak również graficzne przedstawienie krzywej Weibulla na tle bezpośrednich danych z publikacji. Dodatkowo zaprezentowano wartości parametrów regresji liniowej wraz z ich odchyleniami standardowymi.

Tabela 34.
Efektywność dazatynibu – czas do progresji choroby, analiza podstawowa (współczynniki regresji Weibulla)

Parametr	Wartość
Parametr skali	5,90
Parametr kształtu	1,19

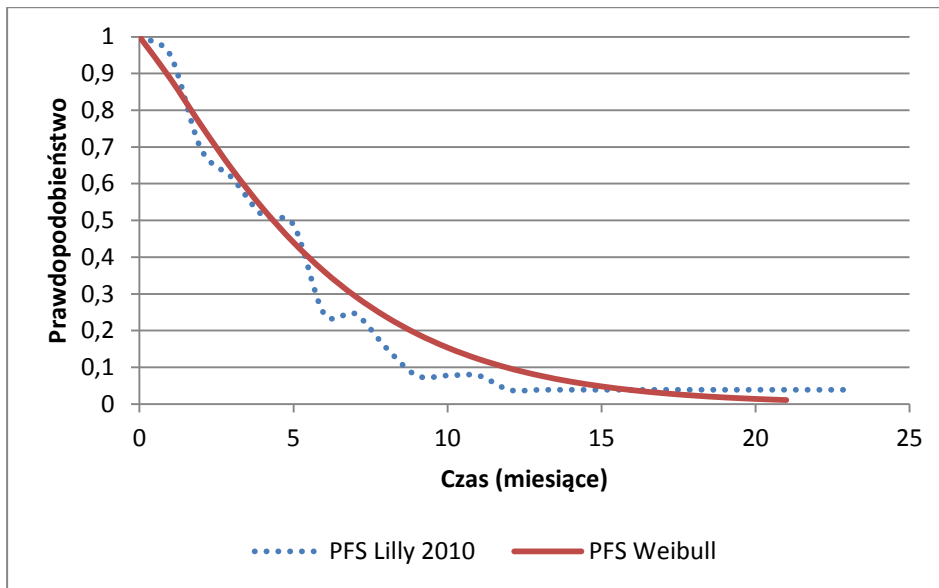
Regresja przeprowadzona przy jednostce czasu równej 1 miesiąc

Tabela 35.
Efektywność dazatynibu – czas do progresji choroby, probabilistyczna analiza wrażliwości (współczynniki regresji liniowej)

Parametr	Wartość średnia	Odchylenie standardowe
Współczynnik kierunkowy	1,19	0,08
Wyraz wolny	-2,11	0,20

Regresja przeprowadzona przy jednostce czasu równej 1 miesiąc

Wykres 15.
Efektywność dazatynibu - krzywa czasu do progresji choroby



3.3. Użyteczności stanów zdrowia

W celu oszacowania użyteczności stanów zdrowia związanych z ALL Ph(+) przeprowadzono systematyczne przeszukanie bazy Medline. Dokładna strategia przedstawiona została w aneksie (rozdz. 13.2.2). Przeprowadzone przeszukanie nie pozwoliło na zidentyfikowanie badań, na podstawie których można by dokonać oceny użyteczności uwzględnionych w niniejszej analizie stanów zdrowia pacjentów z ALL Ph(+). Odnaleziono jeden przegląd systematyczny [49] dotyczący badania użyteczności stanów zdrowia dzieci z ALL. W badaniach włączonych do przeglądu użyteczność mierzono za pomocą kwestionariuszy HUI2 i HUI3 oraz nie wyróżniono użyteczności dla dzieci z Ph(+). Dzieci stanowią marginalną część całkowitej populacji pacjentów z ALL Ph(+) [2] i w konsekwencji w analizie nie rozróżniono użyteczności stanów zdrowia wśród dzieci i dorosłych - wartości użyteczności stanów zdrowia określono na podstawie danych o dorosłych. Z kolei niewłaściwe wydaje się przeniesienie wartości z odnalezionego przeglądu na populację dorosłych (m.in. ze względu na brak rozróżnienia pacjentów z Ph(+)) oraz na zastosowanie pomiaru użyteczności, który nie jest preferowany – preferowanymi sposobami pomiaru użyteczności są EQ-5D, TTO i SG). W związku z powyższymi wynikami odnalezionego przeglądu nie wykorzystano w oszacowaniu użyteczności stanów zdrowia pacjentów z ALL Ph(+).

W ramach analizy przeprowadzono doszukanie danych dotyczących stanów zdrowia u pacjentów z innymi rodzajami białaczek. W pierwszej kolejności poszukiwano danych dotyczących białaczek ostrych – oprócz ostrej białaczki limfatycznej rozpoznawana jest również ostra białaczka szpikowa (AML). W drugiej kolejności poszukiwano danych o pacjentach z przewlekłą białaczką z chromosomem Ph(+) – takim rodzajem jednostki chorobowej jest przewlekła białaczka szpikowa (CML). Chromosom Philadelphia występuje u około 95% chorych na CML [50]. Dodatkowo faza przełomu blastycznego w CML, w której dochodzi do namnażania nieprawidłowych komórek tak

szybko, że organizm nie może sobie z tym poradzić, również może zostać porównana do ALL pod względem jakości życia [51]. Do rozpoznania ALL upoważnia obecność $\geq 20\%$ blastów w szpiku [14], podobnie definiuje się rozpoznanie fazy kryzy blastycznej w CML – liczba blastów $\geq 20\%$ leukocytów krwi obwodowej lub obecność jądrzastych komórek szpiku [52]. Z uwagi na powyższe w analizie zdecydowano się oszacować użyteczności stanów zdrowia pacjentów z ALL Ph(+) na podstawie danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia pacjentów z AML bądź, w przypadku braku danych dla AML, na podstawie danych CML.

W związku z przyjętym podejściem przeprowadzono dodatkowe przeszukanie bazy Medline przez PubMed. Celem dodatkowego przeszukania w pierwszej kolejności była identyfikacja badań dotyczących użyteczności stanu zdrowia pacjentów z ostrą białaczką szpikową. Odnalezione badania w tym zakresie nie dostarczyły danych umożliwiających oszacowanie użyteczności stanu zdrowia pacjentów z AML. W związku z tym przeprowadzono przeszukanie mające na celu odnalezienie badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia pacjentów z CML. Zastosowane strategie oraz charakterystykę badań włączonych do analizy przedstawiono w aneksie (rozdz. 13.2.2).

W wyniku przeszukania zidentyfikowano sześć badań, w których raportowano użyteczności stanów zdrowia pacjentów z CML w różnych fazach choroby. Spośród odnalezionych badań trzy stanowiły analizy ekonomiczne, w których przyjęto użyteczności szacowane na podstawie kwestionariusza EQ-5D (Dalziel 2005 [53], Gordois 2003 [54], Reed 2004 [55]). W trzech pozostałych badaniach użyteczności stanów zdrowia wyznaczone zostały metodą TTO na podstawie ankiety osób z populacji ogólnej (Szabo 2010 [56], Guest 2012 [57], Guest 2013 [58]).

W badaniach Guest 2012 oraz Guest 2013 oceniano użyteczność stanu zdrowia w zależności od rodzaju odpowiedzi na leczenie: hematologiczna, cytogenetyczna i molekularna. W modelu nie rozróżniono pacjentów ze względu na rodzaj uzyskanej odpowiedzi, w związku z tym wyników powyższych badań nie uwzględniono w oszacowaniu stanu zdrowia pacjentów z ALL Ph(+).

W badaniu Gordois 2003 użyteczności przyjęte zostały na podstawie kwestionariusza EQ-5D oraz, w przypadku braku dostępnych wartości EQ-5D dla któregoś stanu zdrowia, na podstawie opinii ekspertów. Nie jest możliwe wyodrębnienie wartości oszacowanych za pomocą EQ-5D i na podstawie opinii ekspertów, w związku z tym wyniki analizy nie zostały wykorzystane w oszacowaniu stanu zdrowia pacjentów z ALL Ph(+).

W analizach Reed 2004 oraz Dalziel 2005 wartości użyteczności stanów zdrowia oszacowano na podstawie wyników badania IRIS (*International Randomized Study of Interferon Vs ST1571*). W analizie Dalziel 2005 uwzględniono więcej stanów zdrowia niż w analizie Reed 2004. W związku z powyższym w obliczeniach wykorzystano wartości raportowane w analizie Dalziel 2005, natomiast nie uwzględniono wartości z analizy Reed 2004.

Finalnie obliczenia analizy oparto na wynikach pochodzących z dwóch badań (Dalziel 2005 oraz Szabo 2010). W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie wyników z badań uwzględnionych w oszacowaniu użyteczności stanów zdrowia pacjentów z ALL Ph(+).

Tabela 36.
Wyniki badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia pacjentów z CML

Badanie /kwestionariusz	Parametr	Użyteczność średnia (SD) [95%CI]
Dalziel 2005 [53] / EQ-5D	Faza przewlekła i odpowiedź na leczenie imatynibem	0,85 (0,1925)
	Faza przewlekła przy leczeniu IFN	0,71 (0,2658)
	Faza przewlekła przy leczeniu hydroksykarbamidem	0,90 (0,2)
	Odpowiedź na leczenie IFN	0,71 (0,2658)
	Faza akceleracji	0,73 (0,204)
	Faza przełomu blastycznego	0,52 (0,424)
Szabo 2010 [56] / TTO	Faza przewlekła z odpowiedzią na leczenie (CR)	0,84 [0,82; 0,86]
	Faza przewlekła bez odpowiedzi na leczenie (CNR)	0,66 [0,63; 0,68]
	Faza akceleracji z odpowiedzią na leczenie (AR)	0,70 [0,67; 0,72]
	Faza akceleracji bez odpowiedzi na leczenie (ANR)	0,44 [0,41; 0,47]
	Faza przełomu blastycznego z odpowiedzią na leczenie (BR)	0,46 [0,43; 0,48]
	Faza przełomu blastycznego bez odpowiedzi na leczenie (BNR)	0,21 [0,19; 0,23]

Celem analizy ekonomicznej Dalziel 2005 była ocena kosztów-efektywności stosowania imatynibu w porównaniu z interferonem- α lub hydroksykarbamidem w pierwszej linii leczenia pacjentów z CML. Wartości użyteczności uzyskano na podstawie niepublikowanych danych z badania IRIS. 88% pacjentów biorących udział w badaniu IRIS wypełniło kwestionariusz EQ-5D. Celem badania Szabo 2010 było określenie użyteczności stanów zdrowia doświadczanych przez pacjentów z CML na podstawie wagi preferencji osób z populacji ogólnej w czterech rozwiniętych krajach (Australii, Kanadzie, Stanach Zjednoczonych i Wielkiej Brytanii). Respondentom biorącym udział w badaniu (osoby powyżej 18. roku życia) przedstawiono krótki opis siedmiu stanów zdrowia związanych z CML, następnie oceniali oni opisane stany. Na podstawie zgromadzonych danych, z wykorzystaniem metody TTO, oszacowano użyteczności analizowanych w badaniu stanów zdrowia pacjentów z CML. W badaniu raportowano wyniki z rozróżnieniem na badane państwa, jak również skumulowane wartości z czterech państw.

Wartości użyteczności raportowane w analizie Dalziel 2005 i badaniu Szabo 2010 nie różnią się znacząco w stanach, które można porównać. Wartość użyteczności w fazie przewlekłej to 0,85 i 0,84, w fazie akceleracji 0,73 i 0,70 natomiast w fazie przełomu blastycznego 0,52 i 0,46 odpowiednio w analizie Dalziel 2005 i w badaniu Szabo 2010. Różnice wynikają zapewne z różnych metod pomiaru użyteczności (EQ-5D vs TTO). Wyniki analizy Dalziel 2005 są nieznacznie wyższe we wszystkich

stanach. Należy zwrócić uwagę, że wyniki w obu publikacjach są zgodne pod względem preferencji kardynalnych.

Zgodnie z wytycznymi AOTM [22], w analizach ekonomicznych zalecane jest wykorzystywanie pośrednich metod pomiaru preferencji. W związku z powyższym w scenariuszu podstawowym niniejszej analizy zdecydowano się wykorzystać wyniki badania Dalziel 2005. Wyniki raportowane w analizie Szabo 2010 zastosowano w obliczeniach w analizie wrażliwości.

W niniejszej analizie wyróżniono dwa stany zdrowia pacjentów:

- pacjenci chorzy, w trakcie leczenia (ALL Ph(+)),
- pacjenci po przeszczepie szpiku, bez nawrotu choroby (alloHSCT).

Tym samym założono, że użyteczność dla pacjentów z ALL Ph(+) nowo zdiagnozowanych, tych, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie (ale nie dostali jeszcze przeszczepu) oraz tych, którzy nie uzyskali odpowiedzi na leczenie i przeszli do kolejnej linii leczenia jest taka sama. Pacjentów po przeszczepie uważa się za wyleczonych i ich użyteczność stanu zdrowia wzrasta. Z uwagi na możliwość wystąpienia działań niepożądanych po przeszczepie, w analizie założono, że w przeciągu pierwszego miesiąca po przeszczepie użyteczność stanu zdrowia wynosi 0. Pacjenci, u których wystąpił nawrót choroby po przeszczepie, powracają do wyjściowego stanu zdrowia.

W analizie, dla stanu zdrowa pacjentów chorych na ALL Ph(+), przyjęto wartość raportowaną dla pacjentów z CML w fazie przełomu blastycznego (BR). Opisane podejście znajduje uzasadnienie w odnalezionej w ramach przeszukania analizie ekonomicznej (rozd. 13.2.1), w której założono, że pacjenci z ALL Ph(+) mają użyteczność zdrowia taką jak pacjenci z CML w fazie akceleracji / przełomu blastycznego. Pacjenci po przeszczepie mogą być traktowani jako zdrowi i przypisano im użyteczność stanu zdrowia taką, jak pacjentom z CML w fazie przewlekłej, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie.

Wartości odchylenia standardowego przedstawione w publikacji Dalziel 2005 są bardzo duże w porównaniu do wartości średnich. Zastosowanie tak dużych wartości odchylenia standardowego w analizie probabilistycznej prowadziłyby do nieinformacyjnych wyników z zakresu istotności statystycznej dla różnic w QALY. W związku z tym w analizie zastosowano dane dotyczące błędu standardowego przedstawione w publikacji Reed 2004. Ograniczeniem tego podejścia jest fakt, iż w publikacji Reed 2004 raportowano skumulowane wyniki dla fazy akceleracji i przełomu blastycznego, niemniej jednak uznano, że stanowi to mniejsze obciążenie dla wyników analizy, niż korzystanie z danych dotyczących odchylenia standardowego z badania Dalziel 2005.

W poniższej tabeli zestawiono użyteczności stanów zdrowia zastosowane w obliczeniach analizy (Tabela 37).

Tabela 37.
 Użyteczności stanów zdrowia pacjentów z ALL Ph(+) – wartości zastosowane w analizie

Stan zdrowia	Analiza podstawowa wartość średnia	Analiza podstawowa błąd standardowy	Analiza wrażliwości
ALL Ph(+)	0,52	0,077	0,46
alloHSCT	0,85	0,004	0,84
alloHSCT-pierwszy cykl	0,00	x	0,00

3.4. Koszty

W analizie uwzględniono obowiązującą od początku 2014 roku marżę hurtową wynoszącą 5%.

3.4.1. Inhibitory kinazy tyrozynowej

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

3.4.1.2. Imatynib (Glivec®)

Koszt preparatu Glivec® zaczerpnięto z aktualnego wykazu leków refundowanych. Aktualnie Glivec® finansowany jest w leczeniu ALL w Polsce w ramach chemioterapii niestandardowej [11]. W poniższej tabeli przedstawiono dane dotyczące obowiązujących cen jednostkowych preparatu.

Tabela 39.
 Ceny jednostkowe preparatu Glivec®

Nazwa	Dawka	Opakowanie	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto
Glivec®	100 mg	60 tabl.	4155,56 zł	4488,00 zł	4712,40 zł
Glivec®	400 mg	30 tabl.	8311,11 zł	8976,00 zł	9424,80 zł

3.4.1.3. Dazatynib

Koszt dazatynibu (preparat Sprycel®) zaczerpnięto z aktualnego wykazu leków refundowanych. Aktualnie dazatynib finansowany jest w leczeniu ALL w Polsce w ramach chemioterapii niestandardowej [12]. W poniższej tabeli przedstawiono dane dotyczące obowiązujących cen preparatów zawierających dazatynib.

Tabela 40.
Ceny jednostkowe dazatynibu

Nazwa	Dawka	Opakowanie	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto
Sprycel®	20 mg	60 tabl. (but.)	5188,78 zł	5603,88 zł	5884,07 zł
Sprycel®	50 mg	60 tabl.	12 971,96 zł	14 009,72 zł	14 710,21 zł
Sprycel®	100 mg	30 tabl. (but.)	12 971,96 zł	14 009,72 zł	14 710,21 zł
Sprycel®	80 mg	30 tabl. (but.)	10 377,56 zł	11 207,76 zł	11 768,15 zł
Sprycel®	140 mg	30 tabl. (but.)	18 160,75 zł	19 613,61 zł	20 594,29 zł

3.4.2. Koszt chemioterapii

W poniższych rozdziałach przedstawiono koszty chemioterapii stosowanej w ramach leczenia pacjentów z populacji docelowej analizy, zgodnie z protokołem PALG ALL6. Ceny jednostkowe poszczególnych preparatów uzyskano z aktualne wykazów leków refundowanych [16] i świadczeń gwarantowanych w zakresie chemioterapii (w przypadku kosztu daunorubicyny) [17]. W obliczeniach przyjęto założenie, że w razie hospitalizacji pacjenta, wycena hospitalizacji obejmuje podawanie wszystkich leków podstawowych (zawartych w częściach A i A1 wykazu leków refundowanych). Zatem, z uwagi na niezależne uwzględnienie w analizie kosztów hospitalizacji, zrezygnowano z dodatkowego naliczania kosztów leków podstawowych dla pacjentów przebywających w szpitalu. W kosztach chemioterapii uwzględniono wyłącznie preparaty znajdujące się w części C wykazu leków refundowanych oraz dodatkowo koszt daunorubicyny, której podanie rozliczane jest w ramach świadczenia szpitalnego. Poniżej przedstawiono koszty jednostkowe leków uwzględnionych w analizie w schemacie chemioterapii.

Tabela 41.
Ceny jednostkowe chemoterapeutyków uwzględnione w analizie

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Dawka	Liczba dawek w opakowaniu	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto
Cytarabinum	DepoCyte, zawiesina do wstrzykiwań, 50 mg	50 mg	1,00	6 318,00 zł	6 633,90 zł
Methotrexatum	Methotrexat - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	5000 mg	1,00	378,00 zł	396,90 zł

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Dawka	Liczba dawek w opakowaniu	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto
Vincristini sulfas	Vincristin-Richter, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	1 mg	10,00	259,20 zł	272,16 zł
Vincristini sulfas	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 mg	1,00	26,19 zł	27,50 zł
Vincristini sulfas	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	5 mg	1,00	125,71 zł	132,00 zł
Calcii folinas	Calcium folinate Actavis, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 10 mg/ml	100 mg	1,00	27,86 zł	29,25 zł
Calcii folinas	Calcium folinate Actavis, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 10 mg/ml	100 mg	5,00	139,32 zł	146,29 zł
Calcii folinas	Calciumfolinat-Ebewe, roztwór do wstrzykiwań, 0,01 g/ml	350 mg	1,00	48,60 zł	51,03 zł
Calcii folinas	Calciumfolinat-Ebewe, roztwór do wstrzykiwań, 0,01 g/ml	600 mg	1,00	71,28 zł	74,84 zł
Calcii folinas	Calciumfolinat-Ebewe, roztwór do wstrzykiwań, 30 mg	30 mg	5,00	27,22 zł	28,58 zł
Calcii folinas	Calciumfolinat-Ebewe, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg	100 mg	5,00	81,54 zł	85,62 zł
Calcii folinas	Calciumfolinat-Ebewe, roztwór do wstrzykiwań, 200 mg	200 mg	1,00	32,61 zł	34,24 zł
Calcii folinas	Calciumfolinat-Ebewe, kaps. twarde, 15 mg	15 mg	20,00	21,60 zł	22,68 zł
Calcii folinas	Calciumfolinat-Ebewe, roztwór do wstrzykiwań, 0,01 g/ml	1000 mg	1,00	101,52 zł	106,60 zł
Calcii folinas	Leucovorin Ca Teva, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 10 mg	10 mg	10,00	69,12 zł	72,58 zł
Calcii folinas	Leucovorin Ca Teva, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 25 mg	25 mg	10,00	77,76 zł	81,65 zł
Calcii folinas	Leucovorin Ca Teva, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	100 mg	1,00	20,52 zł	21,55 zł
Calcii folinas	Leucovorin Ca Teva, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	200 mg	1,00	36,72 zł	38,56 zł
Calcii folinas	Leucovorin Ca Teva, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	500 mg	1,00	90,72 zł	95,26 zł
Calcii folinas	Leucovorin Ca Teva, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1000 mg	1,00	163,08 zł	171,23 zł
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	50 mg	1,00	15,12 zł	15,88 zł
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	100 mg	1,00	21,60 zł	22,68 zł
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	200 mg	1,00	43,20 zł	45,36 zł
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg	400 mg	1,00	86,40 zł	90,72 zł
Cyclophosphamidum	Endoxan, drażetki, 50 mg	50 mg	50,00	72,52 zł	76,15 zł

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Dawka	Liczba dawek w opakowaniu	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto
Cyclophosphamidum	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 200 mg	200 mg	1,00	14,58 zł	15,31 zł
Cyclophosphamidum	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1000 mg	1,00	54,96 zł	57,71 zł
Cytarabinum	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 500 mg	500 mg	1,00	42,12 zł	44,23 zł
Cytarabinum	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 1000 mg	1000 mg	1,00	84,24 zł	88,45 zł
Cytarabinum	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 0,05 g/ml	2000 mg	1,00	168,48 zł	176,90 zł
Cytarabinum	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/5ml	100 mg	1,00	8,42 zł	8,84 zł
Cytarabinum	Cytarabine Kabi, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml	100 mg	1,00	8,42 zł	8,84 zł
Cytarabinum	Cytarabine Kabi, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml	500 mg	1,00	42,12 zł	44,23 zł
Cytarabinum	Cytarabine Kabi, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml	1000 mg	1,00	84,24 zł	88,45 zł
Cytarabinum	Cytarabine Kabi, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml	2000 mg	1,00	168,48 zł	176,90 zł
Cytarabinum	Cytosar, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 100 mg	100 mg	1,00	11,03 zł	11,58 zł
Cytarabinum	Cytosar, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 mg	500 mg	1,00	42,12 zł	44,23 zł
Cytarabinum	Cytosar, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1000 mg	1,00	84,24 zł	88,45 zł
Asparaginasum	Asparaginase 10000 medac, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 10000 j.m.	10000	5,00	1 933,20 zł	2 029,86 zł
Asparaginasum	Asparaginase 5000 medac, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 5000 j.m.	5000	5,00	1 393,20 zł	1 462,86 zł

Daunorubicyna nie znajduje się na wykazie leków refundowanych. Jej finansowanie odbywa się w ramach świadczenia *Procedura podania leku zawierającego substancję czynną (Daunorubicinum) - 100 mg* w katalogu substancji czynnych wchodzących w skład leków niedopuszczonych do obrotu na terytorium RP (import docelowy) [17].

Tabela 42.
Koszt jednostkowy daunorubicyny

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wartość punktu
5.08.05.0000025	Procedura podania leku zawierającego substancję czynną (Daunorubicinum) - 100 mg	5,6615	52 zł

Finalnie do wyznaczenia kosztu za dawkę w każdym cyklu chemioterapii dla każdej substancji uwzględniono te opakowania, które dają pojedynczą dawkę leku najbardziej zbliżoną do dawki uwzględnionej w schemacie chemioterapii. Dawkowanie ustalono na podstawie zapisów protokołu PALG ALL6 (patrz rozdz. 2.4.2). Poniżej zestawiono koszty leków dla poszczególnych faz leczenia.

Tabela 43.
Przedleczenie - koszty

PALG ALL Ph(+) <55 rż		PALG ALL Ph(+) >55 rż	
Lek	Koszt całkowity	Lek	Koszt całkowity
Prednizon p.o.	Uwzględnione w kosztach hospitalizacji	Dexametazon p.o.	Uwzględnione w kosztach hospitalizacji
Depocyte i.t.	6 633,90 zł	Metotrexat i.th.	
Suma	6 633,90 zł	Suma	0,00 zł

Tabela 44.
Indukcja - koszty

PALG ALL Ph(+) <55 rż		PALG ALL Ph(+) >55 rż	
Lek	Koszt całkowity	Lek	Koszt całkowity
Prednizon p.o.	Uwzględnione w kosztach hospitalizacji	Dexametazon p.o.	Uwzględnione w kosztach hospitalizacji
Winkrystyna i.v.	218,86 zł	Winkrystyna i.v.	109,43 zł
Daunorubicyna i.v.	657,96 zł		
Depocyte i.t.	6 633,90 zł		
Suma	7 510,72 zł	Suma	109,43 zł

Tabela 45.
Konsolidacja, PALG ALL6 Ph(+) <55 rż - koszty

Konsolidacja 1		Konsolidacja 2	
Lek	Koszt całkowity	Lek	Koszt całkowity
Metotrexat i.v.	147,84 zł	Cyklofosfamid i.v.	214,96 zł
Dexametazon p.o.	Uwzględnione w kosztach hospitalizacji	Cytarabina i.v.	2 635,73 zł
Etopozyd i.v.	84,48 zł	Depocyte i.t.	6 633,90 zł
Depocyte i.t.	6 633,90 zł		
Folinian wapnia	6,80 zł		
Suma	6 873,02 zł	Suma	9 484,59 zł

Tabela 46.
Konsolidacja, PALG ALL6 Ph(+) >55 rż - koszty

Konsolidacja 1, 3, 5		Konsolidacja 2, 4, 6	
Lek	Koszt całkowity	Lek	Koszt całkowity
Metotrexat i.v.	147,84 zł	Cytarabina i.v.	494,20 zł

Konsolidacja 1, 3, 5		Konsolidacja 2, 4, 6	
Lek	Koszt całkowity	Lek	Koszt całkowity
Folinian wapnia.	23,13 zł		
Asparaginaza i.v.	756,10 zł		
Suma	927,07	Suma	494,20 zł

3.4.3. Koszty podania leków i monitorowania terapii

W analizie założono, że podanie TKI (doustne) nie wiąże się z dodatkowymi kosztami dla płatnika publicznego. Podanie chemioterapii związane jest z hospitalizacją pacjenta – w analizie założono, że odbywa się w ramach hospitalizacji hematologicznej, której koszty ustalono na podstawie wykazu świadczeń gwarantowanych w zakresie chemioterapii [18]. Finalnie na podstawie opinii eksperta z dziedziny hematologii [2] w analizie przyjęto, że w przypadku przedleczenia, fazy indukcji oraz wszystkich faz konsolidacji pacjent jest hospitalizowany. Fazy indukcji i konsolidacji u pacjentów starszych trwają kilka dni, nie jest jednak określony ich dokładny czas trwania. Nie odnaleziono informacji dotyczących czasu trwania hospitalizacji w tych fazach leczenia u pacjentów starszych. W analizie założono, że w czasie przerw pomiędzy kolejnymi fazami leczenia pacjent jest hospitalizowany, zawyżając tym samym koszty podania leków. Ze względu na wyższą efektywność imatynibu w porównaniu z chemioterapią, zawyżenie kosztów jest większe u pacjentów stosujących imatynib, a zatem stanowi to podejście konserwatywne.

W analizie rozważano finansowanie hospitalizacji pacjenta związanej z podawaniem chemioterapii w ramach procedury *intensywne leczenie ostrych białaczek >17 rz.*, której wycena wynosi 550 punktów za pierwsze 45 dni, a następnie 12 punktów za każdy kolejny dzień. W przypadku pacjentów, którzy kwalifikowani są do alloHSCT po fazie konsolidacji, niezależnie od wybranej procedury do rozliczenia, koszt hospitalizacji jest zbliżony. W przypadku, gdy pacjent kwalifikowany jest do alloHSCT po fazie indukcji, koszt hospitalizacji będzie wyższy w przypadku zastosowania procedury intensywnego leczenia ostrych białaczek. Ze względów obliczeniowych zrezygnowano z rozróżnienia kosztów hospitalizacji w zależności od momentu przeprowadzenia alloHSCT. Jako że nie jest to koszt różnicujący dla analizowanych interwencji, założenie to najpewniej nie ma znaczącego wpływu na wyniki analizy.

W przypadku pacjenta, u którego stosowane jest leczenie dazatynibem przed alloHSCT w analizie założono, że terapia również odbywa się w ramach hospitalizacji. Założenie to jest spójne z analogicznymi założeniami dla leczenia CHEM oraz IMA+CHEM.

W przypadku pacjenta, u którego przeprowadzono alloHSCT, w analizie założono cykliczne monitorowanie odbywające się raz na dwa miesiące (zgodnie z opinią eksperta z dziedziny hematologii [2] monitorowanie pacjentów po przeszczepieniu odbywa się co 2–3 miesiące). Założono, że monitorowanie odbywa się w ramach kompleksowej diagnostyki genetycznej chorób

nowotworowych, której wycenę ustalono na podstawie katalogu zakresów świadczeń zdrowotnych kontraktowanych odrębnie [19]. W analizie rozważano również wycenę monitorowania po alloHSCT zgodnie z procedurą *porada ambulatoryjna związana z chemioterapią*. Jednakże pacjenci po przeszczepie nie stosują chemioterapii, a zatem rozliczanie monitorowania tych pacjentów nie powinno się odbywać na takich zasadach. Dodatkowo monitorowanie stanu pacjentów może być rozliczane zgodnie z procedurą *monitorowanie skutków leczenia u chorego po przeszczepie szpiku lub wątroby lub serca i/lub płuca lub trzustki*, jednakże w analizie zastosowano procedurę *kompleksowa diagnostyka genetycznej chorób nowotworowych*, zgodnie z opinią eksperta z dziedziny hematologii.

W przypadku leczenia podtrzymującego TKI (oraz leczenia podtrzymującego bez zastosowania TKI u pacjentów starszych) w analizie założono, że monitorowanie terapii odbywa się raz na tydzień. Wycenę świadczenia ustalono na takim samym poziomie, jak w przypadku monitorowania terapii po alloHSCT.

Poniżej przedstawiono podsumowanie założeń dotyczących podania leków i monitorowania terapii.

Tabela 47.
Koszty jednostkowe świadczeń z zakresu podania leków i monitorowania terapii

Kod NFZ	Nazwa procedury	Liczba punktów NFZ	Wycena punktu	Koszt jednostkowy
5.08.05.0000001	Hospitalizacja hematologiczna u dorosłych (koszt za 1 dzień)	13	52,00 zł	676,00 zł
5.10.00.0000041	Kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nowotworowych	45	10,00 zł	450,00 zł

Tabela 48.
Częstość stosowania świadczeń z zakresu monitorowania terapii

Terapia	Nazwa procedury	Częstość wykonania
CHEM/IMA+CHEM	Hospitalizacja hematologiczna u dorosłych	Codziennie
Monitorowanie po alloHSCT	Kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nowotworowych	1 x co 2 miesiące
Podtrzymanie TKI	Kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nowotworowych	1 x co tydzień

Poniżej przedstawiono podsumowanie kosztów podania leków i monitorowania terapii zastosowanych w analizie.

Tabela 49.
Koszty podania leków i monitorowania terapii - podsumowanie w przeliczeniu na cykl

Nazwa	Koszt jednostkowy	Liczba	Koszt
Przedleczenie hospitalizacja	676,00 zł	7,00 dni	4 732,00 zł
Hospitalizacja koszt miesięczny dla pierwszych 3 m.	676,00 zł	30,42 ^a (1 cykl)	20 561,67 zł
Koszt monitorowania po alloHSCT (na miesiąc)	450,00 zł	0,50 (na cykl)	225,00 zł

Nazwa	Koszt jednostkowy	Liczba	Koszt
Koszt monitorowania terapii podtrzymującej TKI ^b	450,00 zł	4,35 ^a (na cykl)	1 955,36 zł

- a) wyznaczone przy założeniu, że rok ma 365 dni, 12 miesięcy, zaś tydzień ma 7 dni
b) oraz leczenia podtrzymującego bez zastosowania TKI u pacjentów starszych

3.4.4. Koszty alloHSCT

W katalogu świadczeń gwarantowanych zdefiniowano dwie procedury służące do wyceny allogenicznego przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych – wycena uzależniona jest od rodzaju dawcy [20]. Wycena alloHSCT uwzględnia 30 dni hospitalizacji pacjenta.

Do oceny kosztów alloHSCT niezbędne było odnalezienie danych dotyczących podziału alloHSCT u pacjentów z populacji docelowej ze względu na rodzaj dawcy. Odpowiednie dane odnaleziono w rejestrze Poltransplantu [21]. W analizie zastosowano dane z 2012 roku (najbardziej aktualne). Poniżej przedstawiono koszty jednostkowe alloHSCT oraz odsetki pacjentów w zależności od rodzaju dawcy.

Tabela 50.
Koszty jednostkowe alloHSCT

Kod NFZ	Nazwa procedury	Liczba punktów NFZ	Wycena punktu	Koszt jednostkowy
5.51.01.0016022	Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od rodzeństwa identycznego w HLA	2353	52,00 zł	122 356,00 zł
5.51.01.0016023	Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od dawcy alternatywnego	4705	52,00 zł	244 660,00 zł

Tabela 51.
Podział alloHSCT ze względu na rodzaj dawcy

Wskazanie	Autotransplantacje		Allotransplantacje - dawca rodzinny		Allotransplantacje - dawca niespokrewniony	
	Ogółem	Pierwsza transpl.	Ogółem	Pierwsza transpl.	Ogółem	Pierwsza transpl.
ALL	3	3	34	31	65	63

Finalnie koszty alloHSCT uzyskano przez kompilację kosztów jednostkowych przeszczepów z odsetkami pacjentów z poszczególnymi rodzajami przeszczepów. Poniżej przedstawiono wyestymowane dane.

Tabela 52.
Koszty alloHSCT – wartości uwzględnione w analizie

Populacja	Odsetek pacjentów	Koszt jednostkowy
Dawca spokrewniony	34%	122 356,00 zł
Dawca niespokrewniony	66%	244 660,00 zł

Populacja	Odsetek pacjentów	Koszt jednostkowy
Łącznie	x	202 656,61 zł

4. CHARAKTERYSTYKA MODELU

4.1. Założenia

- W celu przeprowadzenia obliczeń zaimplementowano model Markowa z pamięcią przy wykorzystaniu symulacji Monte Carlo.
- Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, która, ze względu na sposób finansowania interwencji uwzględnionych w analizie, stanowi również wspólną perspektywę płatnika publicznego i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki.
- Populację docelową w analizie stanowią:
 - dorośli oraz dzieci i młodzież z nowo rozpoznaną ALL Ph(+) w skojarzeniu z chemioterapią,
 - dorośli z nawracającą lub oporną na leczenie ALL Ph(+) w monoterapii.
- Interwencją ocenianą w analizie jest preparat generyczny imatynibu – Meaxin[®] (IMA_M). Głównym komparatorem w analizie jest oryginalny preparat imatynibu – Glivec[®] (IMA_G). Porównanie IMA_M vs IMA_G przeprowadzono w formie analizy minimalizacji kosztów, przedstawiając miesięczne koszty stosowania IMA_M i IMA_G oraz cenę progową IMA_M, przy której różnica kosztów względem IMA_G wynosi 0 zł.
- W celu zachowania zgodności z zapisami rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku dotyczącego minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego [4], w analizie przeprowadzono dodatkowe obliczenia opierające się na skonstruowanym modelu matematycznym uwzględniającym dożywotni horyzont czasowy. W modelu wyznaczono całkowite koszty i efekty zdrowotne u pacjentów stosujących IMA_M i IMA_G oraz wyznaczono CUR i cenę progową względem CUR. Dodatkowo, w celu zachowania zgodności z przytoczonym powyżej rozporządzeniem, przeprowadzono również porównanie IMA_M vs CHEM, pomimo faktu, iż aktualną praktyką w Polsce jest stosowanie u pacjentów TKI i aktualnie nie istnieją w Polsce pacjenci z populacji docelowej niestosujący tego typu terapii. Dla porównania IMA_M+CHEM i CHEM wyznaczono całkowite koszty i efekty zdrowotne, jak również CUR oraz cenę progową względem tych parametrów.
- Z uwagi na brak danych klinicznych pozwalających na bezpośrednie porównanie ocenianych interwencji, wyniki inkrementalne dla porównania IMA_M+CHEM vs CHEM przedstawiono jedynie dodatkowo w celu spełnienia minimalnych wymagań, jakie powinny spełniać analizy załączone do wniosku refundacyjnego zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku.
- Oprócz imatynibu, TKI stosowanym w Polsce jest również dazatynib. Nie został on uwzględniony w analizie ze względu na fakt, iż jest on kolejną linią terapii po imatynibie. W celu ujęcia pełnego spektrum wydatków ponoszonych w populacji pacjentów z ALL Ph(+) również dla tego leku oszacowano miesięczne koszty terapii i zestawiono z miesięcznymi kosztami terapii IMA_M. Jako że

wskazania rejestracyjne dazatynibu nie obejmują pacjentów nowo zdiagnozowanych, nie wyznaczono całkowitych kosztów terapii dazatynibem w dożywotnym horyzoncie czasowym. Dazatynib został uwzględniony w modelu jako kolejna linia terapii po niepowodzeniu IMA+CHEM/CHEM.

- Schemat postępowania terapeutycznego ustalono na podstawie zapisów protokołu PALG ALL6 [1] przy uwzględnieniu opinii eksperta z dziedziny hematologii [2]. Zastosowano odrębny schemat postępowania u pacjentów <55. roku życia i u pacjentów >55. roku życia. W analizie uwzględniono fazę indukcji oraz konsolidacji, po których u młodszych pacjentów w odpowiednich punktach czasowych możliwe jest przeprowadzenie alloHSCT. Następnie, w przypadku nawrotu choroby po przeszczepie terapia jest wznawiana. U starszych pacjentów nie jest możliwe przeprowadzenie alloHSCT. Po odpowiedzi na indukcję i konsolidację stosowane jest leczenie podtrzymujące TKI.
- Efektywność leczenia imatynibem odzwierciedlono w opracowanym modelu przez uwzględnienie danych klinicznych dotyczących:
 - przeżycia pacjentów leczonych imatynibem,
 - przeżycia wolnego od progresji na terapii imatynibem,
 - odsetka pacjentów uzyskujących całkowitą remisję po fazie indukcji terapii imatynibem,
 - odsetka pacjentów uzyskujących całkowitą lub większą remisję molekularną.
- Efektywność imatynibu zróżnicowano w zależności od wieku pacjentów oraz dla pacjentów przed i po przeprowadzeniu przeszczepienia.
- Przy wyznaczaniu efektywności imatynibu opierano się na badaniach włączonych do przeprowadzonej analizy klinicznej.
- Efektywność alloHSCT określono na podstawie badań odnalezionych w ramach przeprowadzonego przeszukania zasobów Internetu. W modelu uwzględniono dane dotyczące przeżycia całkowitego oraz występowania nawrotów po przeszczepie. Założono, że po wykonaniu alloHSCT terapia TKI jest wznawiana po wystąpieniu nawrotu choroby.
- Efektywność dazatynibu określono na podstawie badań odnalezionych w ramach przeprowadzonego przeszukania bazy Medline (przez PubMed). Jako że dazatynib stanowi w modelu ostatnią linię terapii, w analizie założono, że po wystąpieniu progresji terapii dazatynibem następuje przerwanie ścieżki życia pacjenta. Występowanie progresji modelowane jest zgodnie z krzywą czasu do wystąpienia progresji.
- Użyteczności stanów zdrowia oszacowano na podstawie wyników badań dotyczących pacjentów z CML (z powodu braku danych dotyczących pacjentów z ALL Ph(+) oraz AML). W analizie uwzględniono dwa stany zdrowia różniące użyteczności: pacjenci aktywnie leczeni oraz pacjenci z remisją choroby po alloHSCT (z wyższą użytecznością).
- W analizie uwzględniono koszty TKI. W modelu uwzględniono dodatkowo następujące kategorie kosztowe:
 - koszty chemoterapeutyków,

- o koszty kwalifikacji do terapii (założono, że koszty te zawierają się w kosztach przedleczenia),
- o koszty monitorowania terapii (początkowo zawarte w kosztach hospitalizacji związanej z podaniem chemioterapii, po alloHSCT oraz w trakcie leczenia podtrzymującego w ramach odrębnych wizyt diagnostycznych),
- o koszty podania chemoterapeutyków (faza przedleczenia, indukcji i konsolidacja odbywają się w ramach hospitalizacji),
- o koszty przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych.

4.2. Zasada działania

W celu przeprowadzenia obliczeń przy uwzględnieniu dożywnego horyzontu czasowego skonstruowano zmodyfikowany model Markowa z uwzględnieniem czasu przy zastosowaniu metody Monte Carlo. Metoda Monte Carlo polega na przeprowadzeniu symulacji na pojedynczych obiektach systemu (pacjentach) i rejestracji stanu tych obiektów (przechodzenie do poszczególnych stanów chorobowych). Cykl symulacji obejmuje jeden miesiąc. Zależnie od uwzględnionych w modelu prawdopodobieństw przechodzenia pomiędzy stanami (efektywności terapii) modelowana jest ścieżka życia pacjenta. Efekty zdrowotne oraz koszty naliczane są na końcu każdego cyklu modelu. Zgodnie z przyjętym horyzontem czasowym analizy, proces modelowania kończy się w momencie zgonu pacjenta. W analizie ze względów obliczeniowych założono, że zgon pacjenta następuje najpóźniej po przekroczeniu 100 lat życia.

W analizie przyjęto, że miarą efektów zdrowotnych są lata życia skorygowane jakością (QALY) i lata życia (LY). Każdej terapii przyporządkowano efekty zdrowotne oraz koszty ponoszone na terapię. Dla każdego stanu zdrowia uwzględnionego w modelu określono jego użyteczność. Na podstawie wartości użyteczności stanów zdrowia w kolejnych cyklach naliczano lata życia skorygowane jakością. W obliczeniach zastosowano odrębny schemat dla pacjentów <55. roku życia oraz >55. roku życia. Dokładny opis struktury modelu z podziałem na pacjentów młodszych i starszych przedstawiono w rozdziale 2.2.

Na podstawie danych dotyczących odsetka pacjentów <55 rż w populacji docelowej na początku symulacji pacjent jest kwalifikowany do odpowiedniego schematu terapeutycznego. Następnie przeprowadzana jest symulacja ścieżki życia pacjenta (do wystąpienia zgonu).

4.3. Opcje modelu

Model zaimplementowany z wykorzystaniem języka programowania VBA w obrębie aplikacji Microsoft Excel[®] pozwala na przeprowadzanie symulacji efektów klinicznych i ekonomicznych dla porównywanych interwencji. W scenariuszu podstawowym niniejszej analizy wykorzystywane są domyślne wartości oraz zakresy zmienności uwzględnionych parametrów. Wyodrębniono ponadto szereg opcji, z pomocą których użytkownik otrzymuje możliwość przeprowadzenia symulacji efektów

klinicznych i ekonomicznych przy różnych założeniach. Dostępne opcje opisano w dalszej części rozdziału. W poniższej tabeli przedstawiono zawartość arkusza kalkulacyjnego (Tabela 53).

Tabela 53.
Opis arkuszy pliku obliczeniowego analizy

Arkusz	Charakterystyka
Description	Strona tytułowa zawierająca informacje na temat celu analizy, perspektywy, horyzontu czasowego, uwzględnionych efektów zdrowotnych oraz kosztów.
Diagram	Prezentacja graficzna struktury modelu zaimplementowanego w analizie.
Settings	Arkusz umożliwiający użytkownikowi zmianę domyślnych wartości parametrów modelu.
Parameters	Arkusz wyświetlający bieżące wartości parametrów, ustalone w oparciu o wybrane ustawienia w zakładce <i>Settings</i> .
ParametersA	Arkusz wyświetlający bieżące wartości parametrów tablicowych, ustalone w oparciu o wybrane ustawienia w zakładce <i>Settings</i> .
Costs	Zestawienie danych kosztowych wykorzystane w analizie.
Efficacy	Zestawienie danych źródłowych o efektywności klinicznej analizowanych interwencji wykorzystane w analizie.
Other data	Zestawienie pozostałych danych wykorzystywanych w analizie (wiek pacjentów, użyteczności stanów zdrowia).
Deterministic Results	Zestawienie wyników analizy deterministycznej.
PSA Results	Zestawienie wyników analizy probabilistycznej.
Detailed Results	Szczegółowe, łączne zestawienie wyników analizy deterministycznej i PSA.

Arkusz *Settings*, umożliwiający wprowadzenie zmian w domyślnych wartościach parametrów analizy, został podzielony na sekcje odpowiadające kategoriom danych uwzględnionych w modelu:

- *Model settings* – umożliwia wybór rodzaju przeprowadzanej analizy (analiza minimalizacji kosztów albo analiza kosztów-użyteczności). W przypadku analizy kosztów-użyteczności, w sekcji tej definiowane są wartości takich parametrów, jak horyzont czasowy analizy, liczba pacjentów w symulacji deterministycznej, liczba pacjentów i symulacji w analizie PSA, stopy dyskontowe kosztów i efektów zdrowotnych, próg opłacalności oraz parametry krzywej opłacalności,
- *Parameters settings* – umożliwia ustalenie sposobu kosztów i dawkowania leków w przypadku analizy minimalizacji kosztów; w przypadku CUA możliwa jest dodatkowo zmiana parametrów dotyczących użyteczności stanów zdrowia, efektywności interwencji oraz parametrów związanych z wiekiem pacjentów.

5. WYNIKI

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

6. WALIDACJA

6.1. Walidacja wewnętrzna

W celu ujawnienia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą obliczeń przeprowadzono systematyczne testowanie modelu. Przeanalizowano wyniki symulacji przy założeniu skrajnych wartości parametrów. Sprawdzono kod źródłowy pod kątem błędów syntaktycznych oraz przetestowano powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości parametrów wejściowych. Wszystkie błędy wykryte podczas walidacji wewnętrznej zostały poprawione. Tabelę wynikową walidacji wewnętrznej przedstawiono w aneksie (rozdz. 13.8).

6.2. Walidacja konwergencji

W celu dokonania walidacji konwergencji modelu porównano wyniki przeprowadzonej analizy z wynikami innych analiz ekonomicznych odnalezionych w ramach systematycznego przeszukania baz informacji medycznych. Szczegóły przeprowadzonego przeszukania (zastosowane strategie, wyniki, przeszukania, opis procesu selekcji badań) znajduje się w aneksie (rozdz. 13.2.1).

W wyniku przeprowadzonego przeszukania odnaleziono jedną analizę ekonomiczną dotyczącą rozważanego problemu zdrowotnego. Analiza ekonomiczna będąca analizą kosztów-użyteczności opisana została w publikacji Carpiuc 2007 [59]. Szczegółowe wyniki analizy przedstawiono w aneksie (rozdz. 13.2.1).

W odnalezionej analizie ekonomicznej przeprowadzono porównanie leczenia schematem IM+CHEM z leczeniem CHEM w populacji dorosłych pacjentów z ALL. Wyniki w zakresie zyskanych lat życia skorygowanych jego jakością przy zastosowaniu IMA+CHEM zamiast CHEM wynoszą 2,23 QALY, natomiast w zakresie zyskanych lat życia wynoszą 3,27 LY.

Wyniki odnalezionej analizy ekonomicznej są rozbieżne z wynikami niniejszej analizy. Różnice te są trudne do wyjaśnienia głównie z tego powodu, że w publikacji Carpiuc 2007 nie opisano podstawowych założeń modelu, a jedynie wyniki jego działania. Różnice mogą wynikać głównie z innego modelowania pacjentów wynikającego z faktu, że w ostatnich latach nastąpił postęp w leczeniu pacjentów z analizowanej populacji, między innymi poprzez wprowadzenie do terapii TKI drugiej generacji. Umożliwienie pacjentom leczonym CHEM, u których nie zaobserwowano całkowitej remisji choroby, leczenie DAZA w drugiej linii znacznie polepsza szanse pacjenta na dłuższe przeżycia z tego powodu, że pacjenci ci mają dalsze szanse na udane przeszczepienie szpiku. Najprawdopodobniej w analizie Carpiuc 2007 nie uwzględniono stosowania dazatynibu w kolejnej linii terapii. Dodatkowo w niniejszej analizie założono, że u każdego pacjenta poniżej 55 roku życia

przeprowadzony zostanie alloHSCT pod warunkiem, że przeżyje fazy indukcji oraz konsolidacji lub w przypadku niepowodzenia, 3 miesiące leczenia DAZA. Nie jest jasne, czy takie podejście zastosowano również w analizie Carpiuc 2007. Należy jednak podkreślić, że aktualne standardy postępowania są znacząco różne, niż zasady stosowane kilka lat temu. Z powyżej opisanych powodów w niniejszej analizie uzyskano wyniki w zakresie całkowitego przeżycia wyższe, niż raportowane w publikacji Carpiuc 2007.

W analizie Carpiuc 2007 nie rozróżniano schematów leczenia pacjentów w zależności od wieku. Dodatkowo na podstawie opisu analizy można wnioskować, że została zastosowana inna metodyka naliczania użyteczności. W niniejszej analizie wyższa użyteczność (w oparciu o fazę chroniczną CML) została przypisana do pacjentów będących po przeszczepieniu szpiku, u których nie nastąpił nawrót choroby. Pozostałym pacjentom niezależnie od linii leczenia została przypisana niższa użyteczność (w oparciu o fazę kryzy blastycznej CML). W odnalezionej analizie ekonomicznej wyższa użyteczność (w oparciu o fazę chroniczną CML) została przypisana pacjentom z odpowiedzią na leczenie (będących w stanie remisji choroby), natomiast niższa użyteczność (w oparciu o fazę zaawansowaną CML) została przypisana pacjentom, u których nastąpił nawrót choroby.

6.3. Walidacja zewnętrzna

Walidacja zewnętrzna odnosi się do zgodności wyników uzyskanych dzięki modelowaniu z zaobserwowanymi dowodami empirycznymi. Może ona polegać na porównaniu danych wyjściowych modelu z opublikowanymi wynikami wieloletnich badań obserwacyjnych.

█ Nie przeprowadzono walidacji zewnętrznej modelu. Wyniki odnalezionych badań obserwacyjnych posłużyły do przeprowadzenia obliczeń w niniejszej analizie. Porównanie wyników analizy z wynikami badań zastosowanych w przeprowadzonych obliczeniach nie będzie wносило dodatkowych informacji. Nie odnaleziono długoterminowych badań obserwacyjnych, w których oceniane były efekty zdrowotne u pacjentów ALL Ph(+) stosujących schemat terapeutyczny obowiązujący obecnie w Polsce, a zatem walidacja wyników z ramienia imatynibu nie była możliwa. W ramieniu kontrolnym w modelu uwzględniono niestosowany nigdy schemat terapeutyczny, w którym w pierwszej linii terapii nie stosowano TKI, zaś w drugiej linii stosowano dazatynib. Schemat taki został uwzględniony jedynie ze względu na zapisy rozporządzenia MZ o minimalnych wymaganiach, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego.

7. PODSUMOWANIE I WNIOSKI

[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]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

8. OGRANICZENIA

- Populację docelową analizy stanowią częściowo dzieci z ALL Ph(+). Ze względu na fakt, że dzieci stanowią marginalną część pacjentów z ALL Ph(+), w analizie nie przeprowadzono osobnych obliczeń dla populacji dzieci i dorosłych i uznano, że wyniki dla populacji dorosłych są reprezentatywne dla całej populacji docelowej analizy.
- Analizę ekonomiczną przeprowadzono na podstawie badań włączonych do przeprowadzonej analizy klinicznej. W związku z tym wszelkie ograniczenia analizy klinicznej są też ograniczeniami niniejszej analizy.
- Wszystkie (poza jednym) badania kliniczne włączone do przeprowadzonej analizy klinicznej stanowią próby obserwacyjnej z historycznymi grupami kontrolnymi. Badania tego typu charakteryzują się obniżoną wiarygodnością i nie dają podstaw do przeprowadzenia analizy inkrementalnej.
- Schematy leczenia stosowane w uwzględnionych badaniach nie są w pełni zgodne z przyjętym w analizie schematem postępowania, zgodnie z protokołem PALG ALL6.
- W celu uproszczenia obliczeń przyjęto, że każda faza indukcji oraz konsolidacji (łącznie z przerwą do następnej fazy) trwa jeden miesiąc (jeden cykl).
- W obliczeniach skorzystano z krzywych Weibulla dopasowanych do wykresów Kaplana-Meiera zamieszczonych w publikacjach. Dane surowe pozwalające określić bardziej precyzyjnie określić odpowiednie parametry efektywności nie były dostępne.
- W analizie założono, że u pacjentów przeprowadzić można maksymalnie jedno przeszczepienie. Dodatkowo przyjęto założenie o braku możliwości przeprowadzenia autoHSCT. Wszystkie przeszczepienia w modelu są typu alloHSCT.
- W analizie założono, że pacjenci >55 roku życia nie zostają zakwalifikowani do alloHSCT. W rzeczywistości u pacjentów w tej grupie wiekowej alloHSCT jest ewentualną opcją terapeutyczną, przy czym decyzja o przeprowadzeniu alloHSCT jest podejmowana indywidualnie dla każdego pacjenta.
- W analizie założono, że w przypadku pacjentów, u których wystąpiła progresja choroby w II linii leczenia, następuje zgon.
- Z uwagi na brak dostępnych danych pozwalających na oszacowanie użyteczności stanów zdrowia pacjentów z ALL Ph(+), w analizie przyjęto użyteczności stanów zdrowia raportowane dla pacjentów z CML. W analizie rozrózniono dwa stany zdrowia ze względu na ich użyteczności: stan ALL Ph(+) oraz stan braku objawów choroby po alloHSCT.
- Analizę przeprowadzono przy uwzględnieniu aktualnej wyceny świadczeń gwarantowanych. Dobór poszczególnych świadczeń przeprowadzony został arbitralnie przez analityków przy uwzględnieniu ich aktualnej wiedzy na temat rozliczania świadczeń gwarantowanych. Możliwe jest, iż poszczególne procedury rozliczane są odmiennie, niż jest to uwzględnione w niniejszej

analizie. Dodatkowo zmiana wyceny świadczeń będzie wpływać na wyniki przeprowadzonej analizy.

- W analizie w celu uproszczenia obliczeń nie uwzględniono kosztów po przeszczepie krwiotwórczych komórek macierzystych wynikających ze stosowania terapii wspomagającej (leki immunosupresyjne, immunoglobuliny, antybiotykoterapia itd.) oraz kosztów powikłań poprzyszczepowych.

9. DYSKUSJA

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności finansowania preparatu Meaxin[®] (imatynib) w ramach katalogu chemioterapii w leczeniu dorosłych i dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Philadelphia.

Imatynib jest lekiem o udowodnionej skuteczności i, zgodnie z opinią eksperta z dziedziny hematologii [2], nie ma obecnie pacjentów z ALL, u których TKI nie byłyby stosowane. Oceniana technologia medyczna jest uznawana za ratującą życie i mogącą wyraźnie poprawić rokowania oraz zwiększyć szanse pacjenta na wyzdrowienie [11]. Aktualnie leczenie pacjentów z ALL Ph(+) za pomocą imatynibu finansowane jest w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego (TPZ) „Leczenie w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej” z wykorzystaniem oryginalnego preparatu imatynibu (Glivec[®]). Oznacza to, że dostęp do terapii uzależniony jest od decyzji NFZ, wydanej do wniosku o kwalifikację do leczenia w ramach TPZ.

Głównym komparatorem dla preparatu Meaxin[®] w analizie jest oryginalny preparat imatynibu – Glivec[®]. Zmiana formy finansowania nie zmieni skuteczności i bezpieczeństwa leczenia pacjentów, natomiast wpłynie na koszty terapii [redacted].

[redacted]. W związku z brakiem różnic w efektywności generyku i preparatu oryginalnego, analizę przeprowadzono w formie porównania miesięcznych kosztów terapii. W porównaniu uwzględniono jedynie koszty leków, pozostałe koszty uznano za pomijalne jako nieróżniące dla tego porównania. Uzupełnieniem do przeprowadzonej analizy minimalizacji kosztów są obliczenia mające na celu wyznaczenie całkowitych efektów zdrowotnych uzyskiwanych za pomocą imatynibu, współczynnika kosztów-użyteczności oraz ceny progowej liczonej względem współczynnika kosztów-użyteczności. Obliczenia te przeprowadzono w oparciu o skonstruowany model matematyczny w dożywotnym horyzoncie czasowym.

Analiza ekonomiczna została poprzedzona i przeprowadzona w oparciu o wyniki analizy klinicznej. Z uwagi na charakter danych klinicznych analiza inkrementalna przeprowadzona na podstawie wyników modelowania dla porównania imatynibu podawanego w skojarzeniu z chemioterapią ze stosowaniem samej chemioterapii jest nieuprawniona i charakteryzuje się ograniczoną wiarygodnością. Zatem wnioskowanie oparte na wynikach modelu powinno być przeprowadzone na uzyskanych wartościach współczynników kosztów-użyteczności.

W analizie nie przeprowadzono osobnych obliczeń dla populacji dzieci i populacji dorosłych, pomimo istnienia odrębnych dowodów naukowych dla imatynibu w tych populacjach. Ze względu na niewielką liczbę dzieci w stosunku do liczby dorosłych w populacji ALL Ph(+) [15] uznano, że wyniki dla populacji dorosłych są reprezentatywne dla całej populacji docelowej analizy. Wyniki analizy dotyczą

zarówno pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą ALL Ph(+), jak również z nawracającą lub oporną na leczenie ALL Ph(+) w monoterapii.

Jak wspomniano wcześniej, porównywane interwencje nie różnią się skutecznością. Należy jednak zwrócić uwagę na dostęp do terapii imatynibem. Leczenie pacjentów z ALL Ph(+) w ramach TPZ wiąże się z koniecznością przejścia procedury kwalifikacji do programu i jest uzależniona od decyzji NFZ jako podmiotu finansującego, w przypadku chemioterapii niestandardowej wydawanej indywidualnie dla każdego pacjenta. Zgoda na finansowanie leczenia w ramach programu przyznawana jest maksymalnie na 3 miesiące lub na 3 cykle leczenia. [60] W przypadku dłuższego czasu trwania terapii lub większej liczby wykonanych cykli leczenia konieczne jest powtórzenie procedury kwalifikacyjnej. Co więcej, świadczenie chemioterapii niestandardowej gwarantowane jest mocą ustawy do 31 grudnia 2014 roku (ustawa z dnia 12 maja 2011 o refundacji leków środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych wraz z późniejszymi poprawkami [61, 62]). Nie sposób jest stwierdzić, jakie przepisy prawne będą regulowały wykonanie świadczeń finansowanych dotychczas w ramach programu chemioterapii niestandardowej, w szczególności terapii imatynibem u pacjentów z ALL Ph(+), po 1 stycznia 2015 roku. W związku z powyższym konieczne wydaje się zapewnienie dostępu do terapii imatynibem i możliwość kontynuacji dotychczasowego leczenia. Najlepszym rozwiązaniem wydaje się wprowadzenie finansowania imatynibu w ramach katalogu chemioterapii.

W dodatkowych obliczeniach analizy przeprowadzono również porównanie imatynibu i chemioterapii, jako jedynego schematu terapeutycznego stanowiącego aktywny komparator w analizie klinicznej. Należy podkreślić, że schematy bez TKI nie są obecnie stosowane w Polsce u żadnego pacjenta, a w związku z tym chemioterapia nie stanowi aktualnie alternatywy terapeutycznej dla imatynibu.

[REDACTED]

10. BIBLIOGRAFIA

1. Hołowiecki J, Giebel S, Adamczyk-Cioch M, i in. Protokół leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej u dorosłych PALG ALL6. Polska Grupa ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych. PALG.
2. ██████████ Opinia specjalistyczna dotycząca leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Philadelphia w Polsce. HTA Consulting (2014).
3. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Imatynib (Meaxin). http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/IB/charakterystyka/2013-11-15_meaxin_smpc_v004_clean.pdf.
4. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/rozp_urzzen_03042012.pdf (19.12.2013).
5. Gajewski P. *Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych*. Kraków 2013.
6. Krzakowski M, Warzocha K. *Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych -2013 r. Tom II*. Tom 2. Gdańsk 2013.
7. Hołowiecki J, Giebel S. Nowotwory z limfoidalnych komórek prekursorowych. Ostre białaczki limfoblastyczne Maciej Krzakowski (red). *Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych*. Tom II. 2012.
8. Europejska Sieć Białaczkowa (European Leukemia Net). Informacja dla dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną. http://www.leukemia-net.org/content/e77/e4342/e4343/e4417/infoboxContent4841/ALL_bruchure_polish.pdf.
9. National Cancer Institute. Adult Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment (PDQ®). Bethesda, MD. <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/adultALL/HealthProfessional/page5> (12.12.2013).
10. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Imatynib (Glivec). EMA 2013. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000406/WC500022207.pdf. (18.12.2013).
11. Rekomendacja nr 6/2011 Prezesa AOTM z dnia 28 lutego 2011 r. http://onkologia-online.pl/upload/12/17/RP_06_2011_Glivec_Filadelfia.pdf (19.12.2013).
12. Rekomendacja nr 91/2011 Prezesa AOTM z dnia 19 grudnia 2011 r. http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-111-2011-Dasatynib_bialaczka/RP_91_2011_Dasatynib_bialaczka.pdf (19.12.2013).
13. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Dazatynib (Sprycel). EMA 2013 http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000709/WC500056998.pdf.
14. ██████████ Analiza kliniczna. Imatynib (Meaxin) w terapii ostrej białaczki limfoblastycznej. HTA Consulting. Materiały dostarczone przez Zamawiającego.
15. Leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Philadelphia przy wykorzystaniu produktu leczniczego Glivec® (imatynib). Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej. AOTM 2011 http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-10-2011-Glivec_ALL/OT_0381_Glivec_Imatynib_bialaczka.pdf.
16. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2014 r. <http://www2.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=q491&ms=383&ml=pl&mi=383&mx=0&mt=&my=419&ma=33091>.
17. Zarządzenie Nr 41/2013/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 7 sierpnia 2013 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=5617&szukana=41%2F2013%2FDGL>.
18. Zarządzenie nr 6/2013/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 22 lutego 2013 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=5327>.
19. Zarządzenie Nr 88/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=5849>.

20. Zarządzenie Nr 89/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=5855>.
21. POLTRANSPLANT. <http://www.poltransplant.org.pl/> (14.1.2014).
22. Wytyczne Oceny Technologii Medycznych (HTA). AOTM, kwiecień 2009 r. http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2009/Wytyczne_HTA_pl_MS_29052009.pdf (19.12.2013).
23. Briggs A. *Decision modelling for health economic evaluation*. 2006.
24. Machin D. *Survival analysis: a practical approach*. Chichester England 2006.
25. Laport GG, Alvarnas JC, Palmer JM, i in. Long-term remission of Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia after allogeneic hematopoietic cell transplantation from matched sibling donors: a 20-year experience with the fractionated total body irradiation-etoposide regimen. *Blood*. 2008; 112(3):903–909.
26. Bachanova V, Verneris MR, DeFor T, i in. Prolonged survival in adults with acute lymphoblastic leukemia after reduced-intensity conditioning with cord blood or sibling donor transplantation. *Blood*. 2009; 113(13):2902–2905.
27. Ottmann OG, Druker BJ, Sawyers CL, i in. A phase 2 study of imatinib in patients with relapsed or refractory Philadelphia chromosome-positive acute lymphoid leukemias. *Blood*. 2002; 100(6):1965–1971.
28. Thomas DA, Faderl S, Cortes J, i in. Treatment of Philadelphia chromosome-positive acute lymphocytic leukemia with hyper-CVAD and imatinib mesylate. *Blood*. 2004; 103(12):4396–4407.
29. Ottmann OG, Wassmann B, Pfeifer H, i in. Imatinib compared with chemotherapy as front-line treatment of elderly patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ALL). *Cancer*. 2007; 109(10):2068–2076.
30. De Labarthe A, Rousselot P, Huguette-Rigal F, i in. Imatinib combined with induction or consolidation chemotherapy in patients with de novo Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: results of the GRAAPH-2003 study. *Blood*. 2007; 109(4):1408–1413.
31. Delannoy A, Delabesse E, Lhéritier V, i in. Imatinib and methylprednisolone alternated with chemotherapy improve the outcome of elderly patients with Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia: results of the GRAALL AFR09 study. *Leukemia*. 2006; 20(9):1526–1532.
32. Fielding AK, Zakout GA. Treatment of Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Current hematologic malignancy reports*. 2013; 8(2):98–108.
33. Wassmann B, Pfeifer H, Scheuring U, i in. Therapy with imatinib mesylate (Glivec) preceding allogeneic stem cell transplantation (SCT) in relapsed or refractory Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ALL). *Leukemia*. 2002; 16(12):2358–2365.
34. Ribera J-M, Oriol A, Gonzalez M, i in. Concurrent intensive chemotherapy and imatinib before and after stem cell transplantation in newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. Final results of the CSTIBES02 trial. *Haematologica*. 2010; 95(1):87–95.
35. Wassmann B. Early molecular response to posttransplantation imatinib determines outcome in MRD+ Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ ALL). *Blood*. 2005; 106(2):458–463.
36. Bassan R, Rossi G, Pogliani EM, i in. Chemotherapy-Phased Imatinib Pulses Improve Long-Term Outcome of Adult Patients With Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia: Northern Italy Leukemia Group Protocol 09/00. *Journal of Clinical Oncology*. 2010; 28(22):3644–3652.
37. Burke MJ, Trotz B, Luo X, i in. Allo-hematopoietic cell transplantation for Ph chromosome-positive ALL: impact of imatinib on relapse and survival. *Bone Marrow Transplantation*. 2009; 43(2):107–113.
38. Burke MJ, Cao Q, Trotz B, i in. Allogeneic hematopoietic cell transplantation (allogeneic HCT) for treatment of pediatric Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Pediatric blood & cancer*. 2009; 53(7):1289–1294.
39. Biondi A, Schrappe M, De Lorenzo P, i in. Imatinib after induction for treatment of children and adolescents with Philadelphia-chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia (EsPhALL): a randomised, open-label, intergroup study. *The lancet oncology*. 2012; 13(9):936–945.
40. Rives S, Estella J, Gómez P, i in. Intermediate dose of imatinib in combination with chemotherapy followed by allogeneic stem cell transplantation improves early outcome in paediatric Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia (ALL): results of the Spanish Cooperative Group SHOP studies ALL-94, ALL-99 and ALL-2005. *British journal of haematology*. 2011; 154(5):600–611.
41. Schultz KR, Bowman WP, Aledo A, i in. Improved early event-free survival with imatinib in Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: a children's oncology group study. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009; 27(31):5175–5181.
42. Dombret H, Gabert J, Boiron J-M, i in. Outcome of treatment in adults with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia--results of the prospective multicenter LALA-94 trial. *Blood*. 2002; 100(7):2357–2366.
43. Blood Cell Transplantation Registry. <http://bloodcell.transplant.hrsa.gov/index.html> (14.1.2014).

44. Marks DI, Perez WS, He W, i in. Unrelated donor transplants in adults with Philadelphia-negative acute lymphoblastic leukemia in first complete remission. *Blood*. 2008; 112(2):426–434.
45. Stirewalt DL, Guthrie KA, Beppu L, i in. Predictors of relapse and overall survival in Philadelphia chromosome[ndash]positive acute lymphoblastic leukemia after transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2003; 9(3):206–212.
46. Spinelli O, Peruta B, Tosi M, i in. Clearance of minimal residual disease after allogeneic stem cell transplantation and the prediction of the clinical outcome of adult patients with high-risk acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 2007; 92(5):612–618.
47. Lilly MB, Ottmann OG, Shah NP, i in. Dasatinib 140 mg once daily versus 70 mg twice daily in patients with Ph-positive acute lymphoblastic leukemia who failed imatinib: Results from a phase 3 study. *American journal of hematology*. 2010; 85(3):164–170.
48. Ottmann O, Dombret H, Martinelli G, i in. Dasatinib induces rapid hematologic and cytogenetic responses in adult patients with Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia with resistance or intolerance to imatinib: interim results of a phase 2 study. *Blood*. 2007; 110(7):2309–2315.
49. Van Litsenburg RRL, Kunst A, Huisman J, i in. Health Status Utilities in Pediatrics: A Systematic Review of Acute Lymphoblastic Leukemia. *Medical Decision Making*. 2013; 34(1):21–32.
50. Z czym wiąże się obecność chromosomu Philadelphia? - Białaczka - Nowotwory. <http://nowotwory.wieszjak.polki.pl/bialaczka/294390,Z-czym-wiaze-sie-obecnosc-chromosomu-Philadelphia.html> (10.1.2014).
51. Jain K, Arlin Z, Mertelsmann R, i in. Philadelphia chromosome and terminal transferase-positive acute leukemia: similarity of terminal phase of chronic myelogenous leukemia and de novo acute presentation. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1983; 1(11):669–676.
52. Krzakowski M, Warzocha K. *Zalecenia postepowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych - 2013 r.* Tom 2. Gdańsk 2013.
53. Dalziel K, Round A, Garside R, i in. Cost effectiveness of imatinib compared with interferon-alpha or hydroxycarbamide for first-line treatment of chronic myeloid leukaemia. *PharmacoEconomics*. 2005; 23(5):515–526.
54. Gordois A, Scuffham P, Warren E, i in. Cost–utility analysis of imatinib mesilate for the treatment of advanced stage chronic myeloid leukaemia. *British Journal of Cancer*. 2003; 89(4):634–640.
55. Reed SD, Anstrom KJ, Ludmer JA, i in. Cost-effectiveness of imatinib versus interferon-? plus low-dose cytarabine for patients with newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *Cancer*. 2004; 101(11):2574–2583.
56. Szabo SM, Levy AR, Davis C, i in. A multinational study of health state preference values associated with chronic myelogenous leukemia. *Value in health: the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2010; 13(1):103–111.
57. Guest JF, Naik N, Sladkevicius E, i in. Utility values for chronic myelogenous leukemia chronic phase health states from the general public in the United Kingdom. *Leukemia & Lymphoma*. 2012; 53(5):928–933.
58. Guest J, Gray E, Szczudlo T, i in. Utility values for specific chronic myelogenous leukaemia chronic phase health states from the general public in the United Kingdom. *Leukemia & Lymphoma*. 2013;1–20.
59. Carpiuc KT, Stephens JM, Botteman MF, i in. A review of the clinical and economic outcomes of imatinib in Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Expert opinion on pharmacotherapy*. 2007; 8(16):2775–2787.
60. Terapeutyczne Programy Zdrowotne 2012. Program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej. http://www.google.pl/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0CCwQFjAA&url=http%3A%2F%2Fwww.nfz-krakow.pl%2FUserFiles%2FLeczenie%2520w%2520ramach%2520chemioterapii%2520niestandardowej2012.doc&ei=imnBUu2EOMbm4QT_i4HQBQ&usq=AFQjCNFvHXWOYUMB2JtwaXqOlsUq5tVONA&bvm=bv.58187178,d.bGE.
61. USTAWA z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. *Dziennik Ustaw*. (122):1–71.
62. USTAWA z dnia 11 października 2013 r. o zmianie ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych oraz niektórych innych ustaw (poz. 1290). *Dziennik Ustaw* <http://dokumenty.rcl.gov.pl/D2013000129001.pdf>.
63. Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2013 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2009–2011. http://www.stat.gov.pl/gus/5840_14807_PLK_HTML.htm.
64. Mały Rocznik Statystyczny Polski 2013. http://www.stat.gov.pl/cps/rde/xbcr/gus/RS_maly_rocznik_statystyczny_2013.pdf.
65. Baza Medline. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/> (14.1.2014).

66. Baza Cost-Effectiveness Analysis Registry. <https://research.tufts-nemc.org/cear4/> (14.1.2014).
67. Baza International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research. <http://ispor.org/> (14.1.2014).
68. Baza Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. <http://www.cadth.ca/> (14.1.2014).
69. Baza National Institute for Health and Care Excellence. <http://nice.org.uk/> (14.1.2014).
70. Baza Scottish Medicines Consortium. <http://www.scottishmedicines.org.uk/Home> (14.1.2014).
71. Baza Agencji Oceny technologii Medycznych. <http://aotm.gov.pl/> (14.1.2014).
72. Baza Database of Abstracts of Reviews of Effects. <http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/> (14.1.2014).
73. Baza National Health Service. <http://www.nhs.uk/Pages/HomePage.aspx> (14.1.2014).
74. Baza Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/participants/pbac> (14.1.2014).
75. Botteman M, Tran K, Stephens J. Cost effectiveness of adding imatinib to chemotherapy in adult patient with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ALL): an exploratory analysis for the UK. 2006;A289.
76. Ouagari KE, Tran K, Stephens J, i in. Cost-Effectiveness of Adding Imatinib to Chemotherapy in Adult Patients with Chromosom- Positive Acute Lymphoblastic Leukemia (Ph+ALL): A Canadian Perspective. *American Society of Hematology*. 2008;
77. Stephens J, Carpiuc K, Botteman M. Imatinib plus chemotherapy in adults patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ALL): an exploratory cost-effectiveness analysis for the United Kingdom. *Heamatologica*. 2007;A1116.
78. Public Summary Document. Imatinib mesylate, tablet, 100 mg and 400 mg (base), Gilvec. [http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/003817DCE5A5D93CCA257BF0001E71FB/\\$File/Imatinib%20_ALL_%20Glivec%20PSD%206.2%20Novartis%20FINAL.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/003817DCE5A5D93CCA257BF0001E71FB/$File/Imatinib%20_ALL_%20Glivec%20PSD%206.2%20Novartis%20FINAL.pdf). DARE.
79. Sakamaki H, Ishizawa K, Taniwaki M, i in. Phase 1/2 clinical study of dasatinib in Japanese patients with chronic myeloid leukemia or Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *International journal of hematology*. 2009; 89(3):332–341.
80. Talpaz M, Shah NP, Kantarjian H, i in. Dasatinib in imatinib-resistant Philadelphia chromosome-positive leukemias. *The New England journal of medicine*. 2006; 354(24):2531–2541.
81. Stan zdrowia ludności Polski w 2009 roku. GUS http://www.stat.gov.pl/cps/rde/xbcr/gus/ZO_stan_zdrowia_2009.pdf.
82. Haycock GB, Schwartz GJ, Wisotsky DH. Geometric method for measuring body surface area: a height-weight formula validated in infants, children, and adults. *The Journal of pediatrics*. 1978; 93(1):62–66.
83. Rocznik Demograficzny 2013. GUS http://www.stat.gov.pl/gus/5840_rocznik_demograficzny_PLK_HTML.htm.
84. Stan zdrowia ludności Polski w 2004 roku. GUS http://www.stat.gov.pl/cps/rde/xbcr/gus/stan_zdrowia_2004.pdf.
85. Wyniki badań HBSC 2010. Raport techniczny. http://www.imid.med.pl/klient2/pliki/hbsc_rap1.pdf.
86. Nicolini FE, Mauro MJ, Martinelli G, i in. Epidemiologic study on survival of chronic myeloid leukemia and Ph+ acute lymphoblastic leukemia patients with BCR-ABL T315I mutation. *Blood*. 2009; 114(26):5271–5278.
87. Faderl S, Kantarjian HM, Thomas DA, i in. Outcome of Philadelphia chromosome-positive adult acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia & lymphoma*. 2000; 36(3-4):263–273.
88. Ravandi F, O'Brien S, Thomas D, i in. First report of phase 2 study of dasatinib with hyper-CVAD for the frontline treatment of patients with Philadelphia chromosome-positive (Ph+) acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2010; 116(12):2070–2077.
89. Tanguy-Schmidt A, Rousselot P, Chalandon Y, i in. Long-Term Follow-Up of the Imatinib GRAAPH-2003 Study in Newly Diagnosed Patients with De Novo Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia: A GRAALL Study. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2013; 19(1):150–155.
90. Wrzesień-Kuś A, Robak T, Pluta A, i in. Outcome of treatment in adults with Philadelphia chromosome-positive and/or BCR-ABL-positive acute lymphoblastic leukemia—retrospective analysis of Polish Adult Leukemia Group (PALG). *Annals of Hematology*. 2006; 85(6):366–373.
91. Cytogenetic abnormalities in adult acute lymphoblastic leukemia: correlations with hematologic findings outcome. A Collaborative Study of the Group Français de Cytogénétique Hématologique. *Blood*. 1996; 87(8):3135–3142.
92. Moorman AV, Harrison CJ, Buck GAN, i in. Karyotype is an independent prognostic factor in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): analysis of cytogenetic data from patients treated on the Medical Research Council (MRC) UKALLXII/Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 2993 trial. *Blood*. 2007; 109(8):3189–3197.
93. Sive JI, Buck G, Fielding A, i in. Outcomes in older adults with acute lymphoblastic leukaemia (ALL): results from the international MRC UKALL XII/ECOG2993 trial. *British Journal of Haematology*. 2012; 157(4):463–471.

94. Larson RA. Acute lymphoblastic leukemia: older patients and newer drugs. *Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology. American Society of Hematology. Education Program.* 2005;131–136.

11. SPIS TABEL I WYKRESÓW

Spis tabel

Tabela 1.	Charakterystyka imatynibu	22
Tabela 2.	Dawkowanie imatynibu uwzględnione w analizie	22
Tabela 3.	Przedleczenie	23
Tabela 4.	Indukcja	23
Tabela 5.	Konsolidacja – PALG ALL6 Ph(+) <55 rż	23
Tabela 6.	Konsolidacja – PALG ALL6 Ph(+) >55 rż	23
Tabela 7.	Charakterystyka dazatynibu	24
Tabela 8.	Dawkowanie dazatynibu uwzględnione w analizie	24
Tabela 9.	Średni wiek pacjentów	31
Tabela 10.	Efektywność terapii u pacjentów <55 roku życia - metodyka	32
Tabela 11.	Efektywność imatynibu w zakresie całkowitej remisji uzyskiwanej u pacjentów < 55. roku życia po fazie indukcji	35
Tabela 12.	Efektywność imatynibu w zakresie odpowiedzi molekularnej u pacjentów < 55. roku życia po fazie indukcji	35
Tabela 13.	Efektywność imatynibu u pacjentów < 55. roku życia przed alloHSCT - współczynniki regresji Weibulla	36
Tabela 14.	Efektywność imatynibu u pacjentów < 55. roku życia przed alloHSCT - współczynniki regresji liniowej)	37
Tabela 15.	Efektywność imatynibu u pacjentów < 55. roku życia po nawrocie po alloHSCT - współczynniki regresji Weibulla	39
Tabela 16.	Efektywność imatynibu u pacjentów < 55. roku życia po nawrocie po alloHSCT - współczynniki regresji liniowej	39
Tabela 17.	Efektywność imatynibu u pacjentów > 55. roku życia po fazie indukcji – Ottmann 2007	41
Tabela 18.	Efektywność imatynibu u pacjentów > 55. roku życia - współczynniki regresji Weibulla	42
Tabela 19.	Efektywność imatynibu u pacjentów > 55. roku życia - współczynniki regresji liniowej	42
Tabela 20.	Efektywność chemioterapii w zakresie całkowitej remisji uzyskiwanej u pacjentów < 55. roku życia po fazie indukcji	43
Tabela 21.	Efektywność chemioterapii w zakresie odpowiedzi molekularnej u pacjentów < 55. roku życia	44
Tabela 22.	Efektywność chemioterapii u pacjentów < 55. roku życia przed alloHSCT - współczynniki regresji Weibulla	44
Tabela 23.	Efektywność chemioterapii u pacjentów < 55. roku życia przed alloHSCT - współczynniki regresji liniowej)	45
Tabela 24.	Efektywność chemioterapii u pacjentów > 55. roku życia po fazie indukcji – Ottmann 2007	46
Tabela 25.	Efektywność chemioterapii u pacjentów > 55. roku życia - współczynniki regresji Weibulla	47
Tabela 26.	Efektywność chemioterapii u pacjentów > 55. roku życia - współczynniki regresji liniowej	47
Tabela 27.	Dane z amerykańskiego rejestru przeszczepów szpiku i krwi pępowinowej – pacjenci ALL Ph(+) w stanie pierwszej remisji w momencie przeszczepu, prawdopodobieństwo przeżycia	49
Tabela 28.	Dane z amerykańskiego rejestru przeszczepów szpiku i krwi pępowinowej – wszyscy pacjenci z ALL w stanie pierwszej remisji w momencie przeszczepu, prawdopodobieństwo przeżycia	49
Tabela 29.	Charakterystyka badań dotyczących przeszczepów uwzględnionych w niniejszej analizie	50
Tabela 30.	Parametry rozkładu Weibulla dla efektywności przeszczepu pacjentów z ALL Ph(+) – wartości uwzględnione w analizie	52
Tabela 31.	Efektywność alloHSCT – probabilistyczna analiza wrażliwości (współczynniki regresji liniowej)	52
Tabela 32.	Wpływ stosowania TKI przed przeszczepieniem na występowanie nawrotów	54

.....106

Spis rysunków

Rysunek 1. Schemat modelu – pacjenci <55 roku życia, pierwsza linia leczenia.....	18
Rysunek 2. Schemat modelu – pacjenci <55 roku życia, druga linia leczenia.....	19
Rysunek 3. Schemat modelu – pacjenci <55 roku życia, postępowanie po alloHSCT	19
Rysunek 4. Schemat modelu – pacjenci >55 roku życia	21
Rysunek 5. Schemat QUOROM selekcji badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego dotyczącego analiz ekonomicznych dla leczenia przewlekłego ALL	109
Rysunek 6. Schemat QUOROM selekcji badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego dotyczącego użyteczności stanów zdrowia u pacjentów z ALL, AML i CML	112

12. ZGODNOŚĆ Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI

Tabela 60.

Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
§ 2.	
Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Dane w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania ocenianych technologii są aktualne na dzień złożenia wniosku.
§ 5.1 Analiza ekonomiczna zawiera:	
1. analizę podstawową	Rozdz. 5.1, 5.2, 13.1.
2. analizę wrażliwości	Rozdz. 5.2.3, 13.1.3.3, 13.1.3.5.
3. przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (...)	Rozdz. 13.2.1.
§ 5.2 Analiza podstawowa zawiera:	
1. zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych (...)	Rozdz. 5.1, 5.2.
2. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	
3. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią – w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2;	Rozdz. 13.1.3.
4. oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy;	
5. zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdz. 3, 13.7
6. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdz. 3, 4.1.
7. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań (...)	Dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań stanowi załącznik do niniejszej analizy.
§ 5.3	
W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (...)	Rozdz. 5.1.
§ 5.4	
Dopuszcza się przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4.	Rozdz. 5.1.

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
§ 5.5	
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...) oszacowania i kalkulacje (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	<ol style="list-style-type: none"> 1. z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka 2. bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka
§ 5.6	
Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:	<ol style="list-style-type: none"> 1. 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 2. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (...) 3. kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.
§ 5.7	
Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania (...) powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.	Rozdz. 2.11.
§ 5.8	
Jeżeli wartości (...) obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia (...).	Rozdz. 13.2.2.
§ 5.9 Analiza wrażliwości zawiera:	
1. określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań	Rozdz. 5.2.3.1, rozdz. 13.7.
2. uzasadnienie zakresów zmienności	Rozdz. 5.2.3.1, rozdz. 2.11.
3. oszacowania (...) uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (...) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej	Rozdz. 5.2.3, 13.1.3.3, 13.1.3.5.
§ 5.10 Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	
1. z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	Rozdz. 2.5.
2. z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	
§ 5.11	
Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.	Rozdz. 2.6.

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
§ 5.12	
Do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, stosuje się przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4.	.Rozdz. 13.2.1, 13.2.2.
§ 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:	
1. dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;	Rozdz. 10.
2. wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	

13. ANEKS

13.1. Analiza inkrementalna

13.1.1. Próg opłacalności

Próg opłacalności to maksymalny akceptowany koszt uzyskania jednostki efektu zdrowotnego. Zależy od jednostki efektu zdrowotnego oraz skłonności płatnika do płacenia za dodatkowy efekt zdrowotny. Zgodnie art.12 pkt 13 oraz art. 119 ust. 2 pkt 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość ustala się w wysokości trzykrotności Produktu Krajowego Brutto na jednego mieszkańca, o którym mowa w art.6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. Nr 114, poz. 1188 oraz z 2009 r. Nr 98, poz. 817).

Wysokość progu opłacalności obowiązująca na dzień zakończenia analizy wynosi 111 381 zł [63]. Aktualna wartość progu opłacalności szacowana jest przy uwzględnieniu danych za lata 2009-2011, zgodnie z zapisami ustawy refundacyjnej. Należy zauważyć, że najnowsze dostępne dane o produkcie krajowym brutto per capita – za rok 2012 – wskazują, iż realnie próg opłacalności powinien wynosić 124 197 zł (produkt krajowy brutto per capita wynosi 41 399 zł [64]).

Dodatkowo przedstawiono zależność prawdopodobieństwa opłacalności ocenianej technologii od wysokości progu opłacalności, dla progów z zakresu od 0 zł do 500 000 zł.

13.1.2. Probabilistyczna analiza wrażliwości - wprowadzenie

Wyniki przeprowadzonych w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości symulacji (różnica w kosztach, różnica w QALY) umieszczono na płaszczyźnie opłacalności. Każdy punkt zaznaczony na wykresie odpowiada jednej symulacji. Na osi poziomej zaznaczono różnicę w uzyskanych efektach zdrowotnych (QALY), a na osi pionowej różnicę w kosztach pomiędzy porównywanymi terapiami. Dodatkowo, na wykresie zaznaczono wynik analizy deterministycznej (trójkąt) oraz prostą obrazującą próg opłacalności (111 381 zł za dodatkowy rok życia w pełnym zdrowiu).

Dodatkowo na płaszczyźnie opłacalności przedstawiono elipsę obejmującą 95% wyników symulacji – obszar ufności dla kosztów i efektów zdrowotnych – oraz proste obrazujące graniczne wartości ICUR (nie zawsze można je wyznaczyć).

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

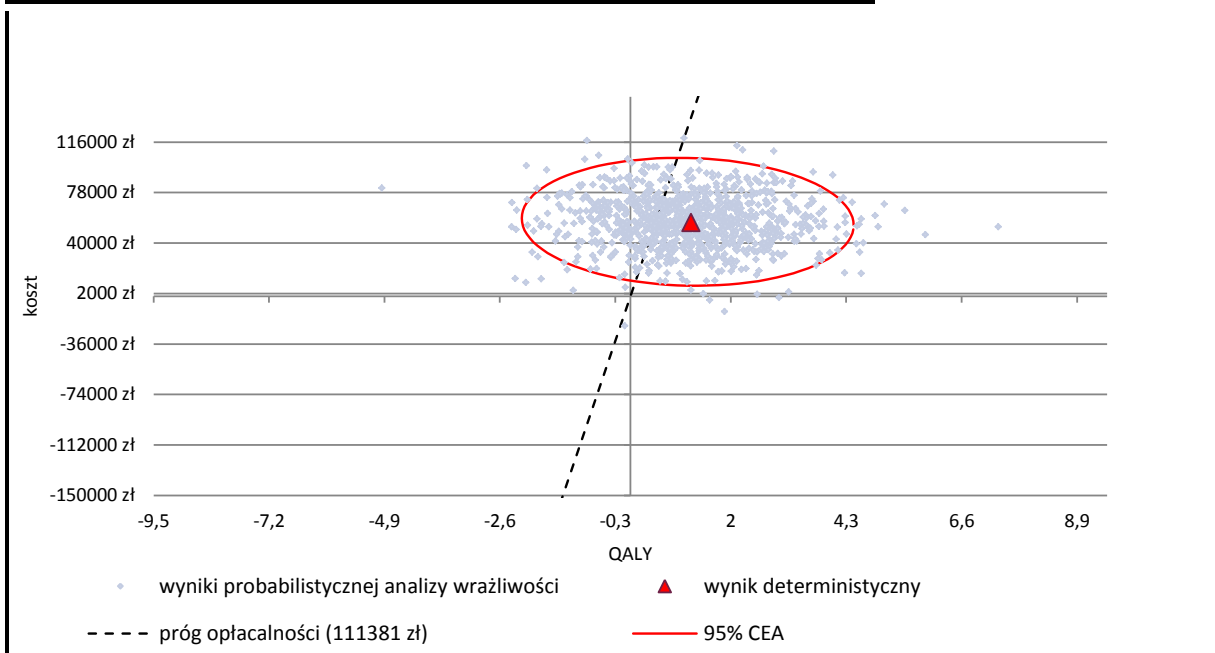
[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]



[Redacted]

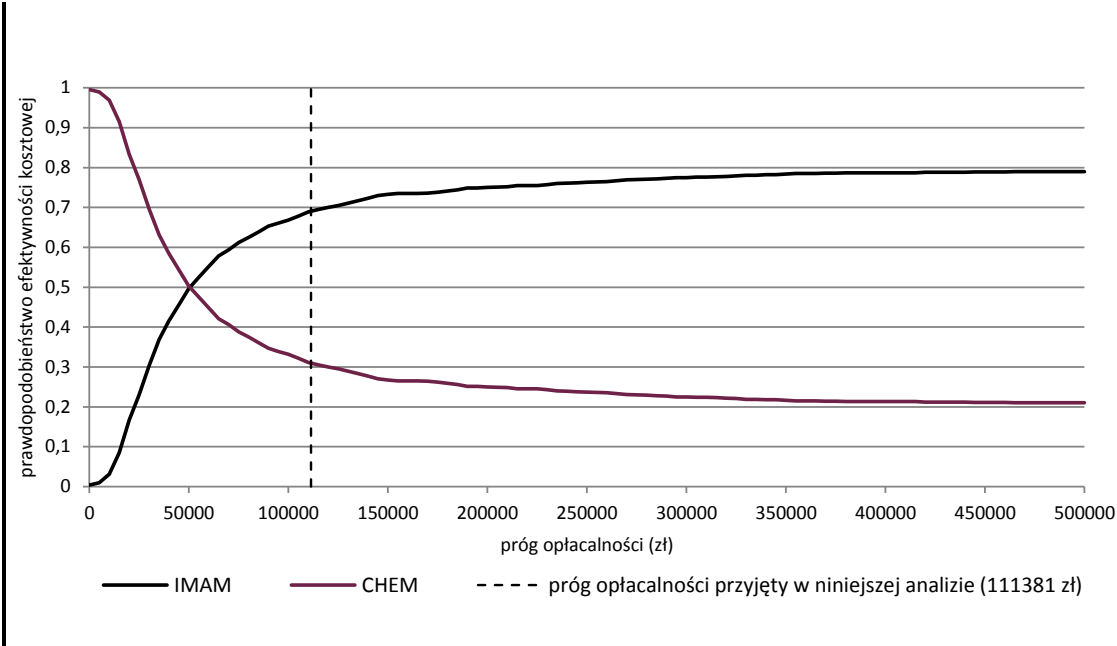
[Redacted]

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

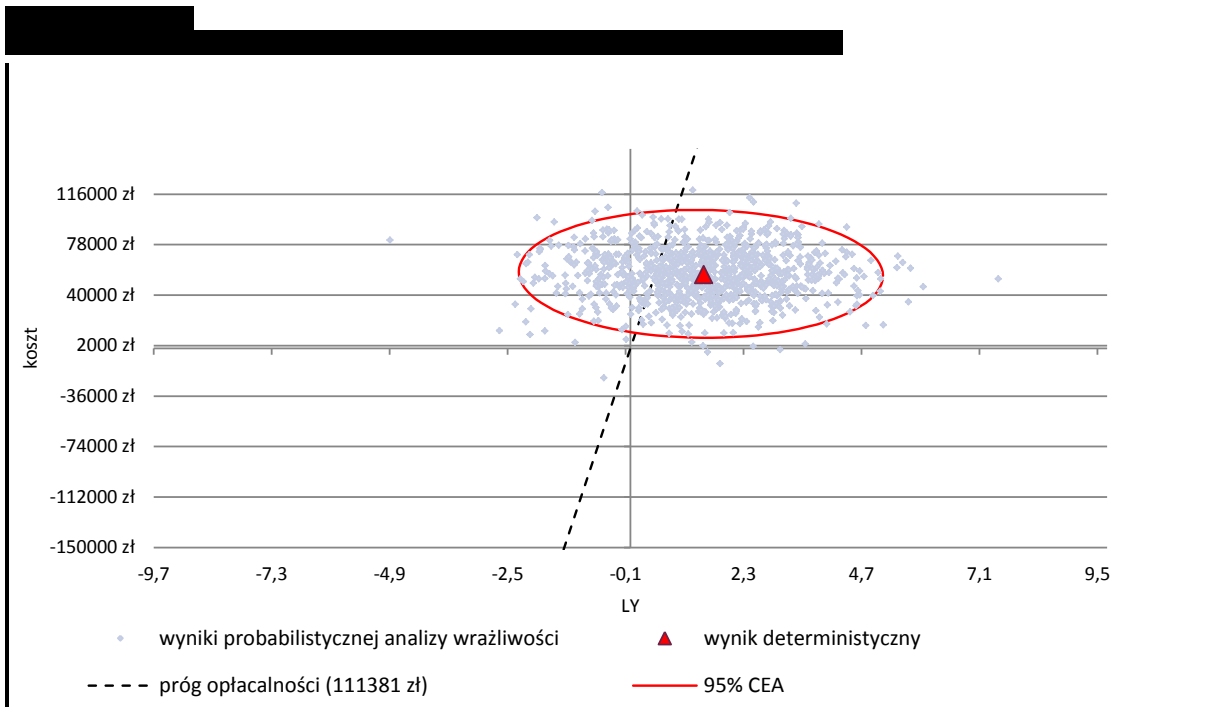
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

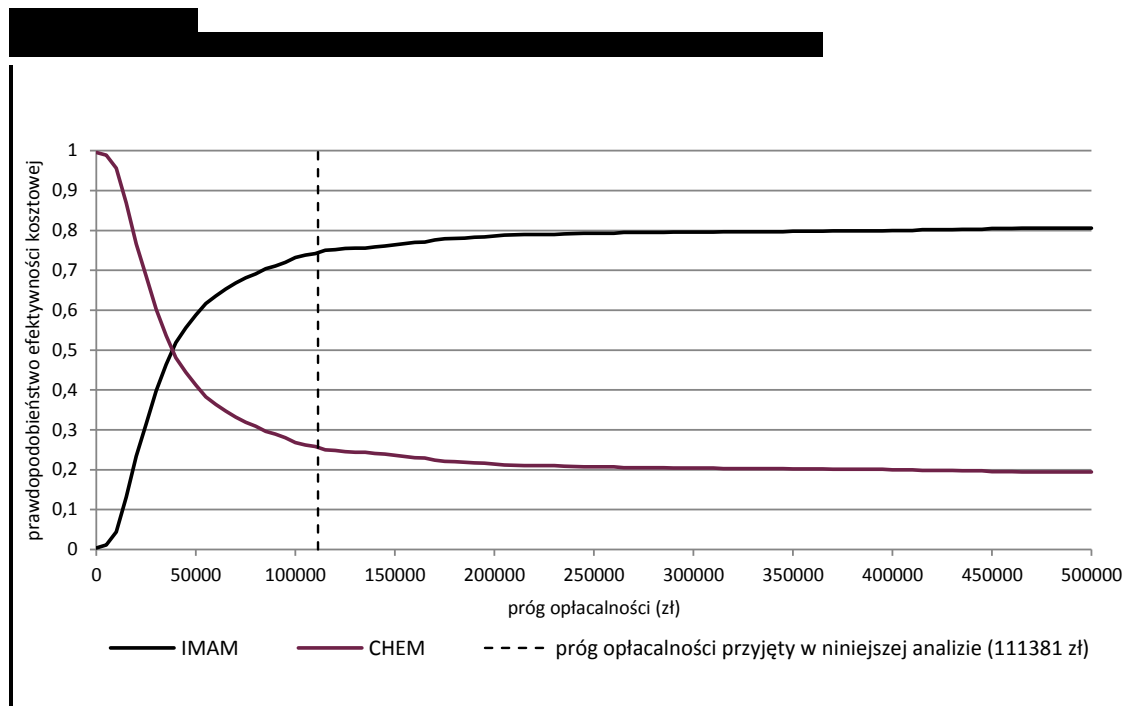
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



13.2. Strategie wyszukiwania

13.2.1. Analizy ekonomiczne

W celu odnalezienia analiz ekonomicznych dotyczących leczenia pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną przeszukano bazę Medline przez Pubmed [65] oraz rejestr analiz ekonomicznych CEAR [66], a także bazy ISPOR [67], CADTH [68], NICE [69], SMC [70], AOTM [71], DARE [72], NHS [73] i PBAC [74].

Przeszukania przeprowadzono w dniu 16 grudnia 2013 roku. Zastosowaną strategię przeszukania w bazie Medline przedstawiono w Tabeli 67, strategie w pozostałych bazach znajdują się w kolejnych tabelach (Tabela 68 i Tabela 69).

Tabela 67.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących ALL zastosowana w bazie Medline

L.p.	Zapytanie / słowo kluczowe	Liczba wyników
#4	#1 AND #2 AND #3	7
#3	economic* OR economical OR economics OR economic OR cost-benefit OR "cost benefit" OR cost-consequences OR "cost consequences" OR cost-minimisation OR "cost minimisation" OR cost-minimization OR "cost minimization" OR cost-effectiveness OR "cost effectiveness" OR cost-utility OR "cost utility" OR "decision tree" OR "Markov model" OR "DES" OR "discrete event simulation" OR "discrete-event simulation" OR "economic review" OR "cost analysis" OR "costs analysis" OR "pharmacoeconomic evaluation" OR "pharmacoeconomic model" OR "pharmacoeconomic models"	841 478
#2	(imatinib OR imatynib OR gleevec OR glivec OR "STI-571" OR "STI 571" OR meaxin OR "CGP57148B" OR "CGP 57148" OR "ST 1571" OR "ST-1571")	10 244

L.p.	Zapytanie / słowo kluczowe	Liczba wyników
#1	("ALL" OR (acut* AND (leukem* OR leukaem*) AND (lymphoblast* OR lymphoid* OR lymphocyt* OR lymphat* OR limfoblastic*)))	43 742
Data wyszukania: 16 grudnia 2013 roku		

Tabela 68.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących ALL zastosowana w bazie AOTM

L.p.	Zapytanie / słowo kluczowe	Liczba wyników
#1	białaczka	20
#2	imatinib	3
#3	meaxin	12
#4	imatinib*	6
Data wyszukania: 16 grudnia 2013 roku		

* przeszukanie zamówień publicznych

Tabela 69.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących ALL zastosowana w bazach CEAR, ISPOR, DARE, NICE, CADTH, PBAC oraz SMC

L.p.	Zapytanie / słowo kluczowe	Liczba wyników CEAR	Liczba wyników ISPOR	Liczba wyników DARE	Liczba wyników NICE*	Liczba wyników CADTH	Liczba wyników PBAC	Liczba wyników SMC
#1	leukemia	17	150	138	123	16	162	1
#2	leukaemia	5	46	112	85	1	538	86
#3	leukemias	0	5	1	1	2	162	0
#4	leukaemias	0	2	7	2	1	538	0
Data wyszukania: 16 grudnia 2013 roku								

*wyszukiwanie przeprowadzone z zawężeniem do publikacji HTA

W wyniku przeprowadzonego przeszukania baz danych doniesień medycznych oraz niesystematycznego przeszukania zasobów internetowych odnaleziono łącznie 2253 publikacji (razem z powtarzającymi się tytułami). Po dokonaniu wstępnej selekcji odnalezionych doniesień naukowych na podstawie tytułów i abstraktów do analizy pełnych tekstów włączono łącznie 10 pozycji.

Selekcja na poziomie pełnych tekstów odnalezionych w ramach przeprowadzonego przeszukania publikacji pozwoliła na wyodrębnienie jednej analizy (Carpiuc 2007 [59]). Informacje zawarte w abstraktach trzech analizach (Botterman 2006 [75], Ouagari 2008 [76], Stephens 2007 [77]) pozwalają stwierdzić, że opisują one ten sam model, co analiza Carpiuc 2007. Pełne teksty powyższych analiz nie były dostępne. Nieznaczne różnice w wynikach QALY między omawianymi analizami wynikają zapewne z faktu, że modele dostosowywane były w trzech państwach: Kanadzie (Ouagari 2008), Wielkiej Brytanii (Botterman 2006 i Stephens 2007) oraz Stanach Zjednoczonych (Carpiuc 2007). Z uwagi na niską jakość doniesień naukowych dostępnych wyłącznie w postaci

abstraktu w niniejszej analizie nie wykorzystano danych raportowanych w Botterman 2006, Ouagari 2008 oraz Stephens 2007.

Jedna publikacja odnaleziona w bazie PBAC [78] raportuje inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności związany ze stosowaniem imatynibu u pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną. Analiza nie dostarcza jednak żadnych informacji dotyczących założeń oraz sposobu modelowania, w związku z tym publikacja nie została uwzględniona w niniejszej analizie.

Na poniższym rysunku (Rysunek 5) przedstawiono dokładny schemat selekcji odnalezionych prac. W Tabeli 70 opisano wyniki odnalezionej analizy ekonomicznej dotyczącej analizowanego problemu.

Rysunek 5.
Schemat QUOROM selekcji badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego dotyczącego analiz ekonomicznych dla leczenia przewlekłego ALL

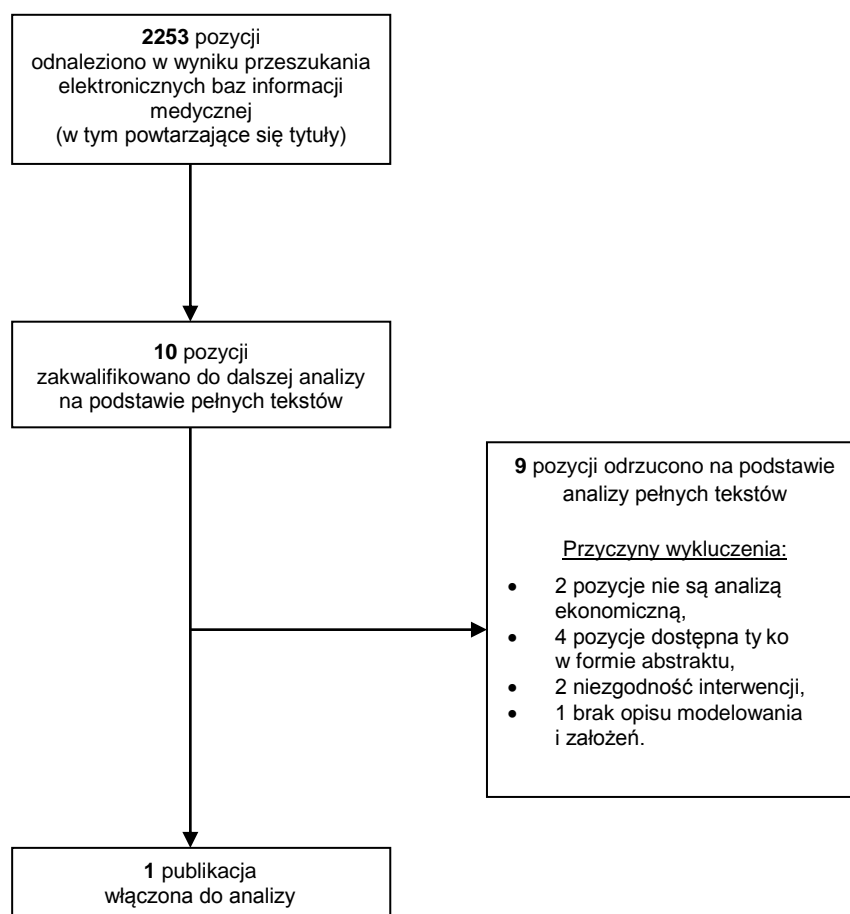


Tabela 70.
Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego

Parametr	Carpniuc 2007 [59]		
Populacja	Pacjenci z ALL Ph(+)		
Horyzont czasowy	brak danych		
Sposób modelowania	Model Markowa		
Perspektywa	Płatnik (USA)		
Stopa dyskontowania dla efektów zdrowotnych	brak danych		
Interwencja oceniana	CHEM	IMA+CHEM	
Wyniki	Overall survival (years)	1,10	4,37
	Disease free survival (years)	0,76	2,79
	QALY	0,85	3,33
	ICER*	US\$ 42 000	

* IMA+CHEM vs CHEM

13.2.2. Użyteczności

W celu odnalezienia danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia pacjentów z ALL Ph(+) przeszukano bazę Medline przez PubMed. Zastosowaną strategię wyszukiwania oraz liczbę uzyskanych wyników przedstawiono w poniższej tabeli. Przeszukanie przeprowadzono 20 grudnia 2013 roku.

Tabela 71.
Strategia wyszukiwania danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia zastosowana w bazie Medline

Lp.	Zapytanie / słowo kluczowe	Liczba wyników
#1	("ALL" OR (acut* AND (leukem* OR leukaem*) AND (lymphoblast* OR lymphoid* OR lymphocyt* OR lymphat* OR limfoblastic*)))	43 803
#2	(Ph-positive OR Philadelphia-positive OR Philadelphia NEAR/3 positive OR Ph+ALL OR „Ph+” OR bcr-abl OR Bcr/abl OR Bcr-abl* OR Bcr-abl positive OR „Ph1 positive” OR „Ph 1 positive” OR „Philadelphia 1 chromosome” OR "Philadelphia chromosome-positive" OR "Philadelphia Chromosome"[Mesh])	509 687
#3	(QoL OR "quality of life" OR Quality-of-Life OR QALY OR QUALY OR "quality adjusted life years")	212 830
#4	#1 AND #2 AND #3	34

Data wyszukiwania: 20 grudnia 2013

W ramach prac nad analizą przeprowadzono również niesystematyczne przeszukanie zasobów Internetu. W wyniku przeprowadzonego przeszukania zidentyfikowano łącznie 35 publikacji. Po dokonaniu wstępnej selekcji odnalezionych doniesień naukowych w oparciu o tytuły i abstrakty do analizy pełnych tekstów włączono 4 publikacje. Analiza pełnych tekstów pozwoliła na przeprowadzenie doszukania w oparciu o cytowane źródła nie odnalezione we wcześniejszych etapach. Selekcja na poziomie pełnych tekstów pozwoliła na wyodrębnienie jednego przeglądu systematycznego dotyczącego badania użyteczności zdrowa dzieci z ALL. Przeprowadzone przeszukanie nie wyodrębniło żadnej publikacji, na podstawie której można by dokonać oceny użyteczności uwzględnionych w niniejszej analizie stanów zdrowia pacjentów z ALL Ph(+).

Dodatkowo przeprowadzono przeszukanie bazy Medline przez PubMed mające na celu identyfikację danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia pacjentów z ostrą białaczką szpikową (AML) oraz przewlekłą białaczką szpikową (CML). Dokładne uzasadnienie konieczności identyfikacji tych danych znajduje się w rozdziale 3.3. Zastosowane strategie wyszukiwania oraz liczbę uzyskanych wyników przedstawiono w poniższej tabeli. Przeszukanie przeprowadzono 8 stycznia 2013 roku

Tabela 72.
Strategia wyszukiwania danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia dla pacjentów z AML zastosowana w bazie Medline

Lp.	Zapytanie / słowo kluczowe	Liczba wyników
#1	("AML" OR (acut* AND (leukem* OR leukaem*) AND ("myelocytic" OR "myelogenous" OR "myeloid" OR "granulocytic"))	53 760
#2	(lymphoma AND (lymphoblast* OR lymphoid* OR lymphocyt* OR lymphat* OR limfoblastic*))	77 078
#3	(#1 OR #2)	123 174

Lp.	Zapytanie / słowo kluczowe	Liczba wyników
#4	(QoL OR "quality of life" OR Quality-of-Life OR QALY OR QUALY OR "quality adjusted life years")	213 728
#5	(eq-5d OR "eq 5d" OR euroqol OR "short form survey" OR "short form 36" OR "short-form 36" OR sf-36 OR "sf 36" OR sf-6d OR "sf 6d" OR tto OR "time trade off" OR "standard gamble")	19 759
#6	#3 AND #4 AND #5	8
Data wyszukania: 8 stycznia 2013		

Tabela 73.

Strategia wyszukiwania danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia dla pacjentów z CML zastosowana w bazie Medline

Lp.	Zapytanie / słowo kluczowe	Liczba wyników
#1	("CGL" OR "CML" OR ("chronic" AND ("myelocytic" OR "myelogenous" OR "myeloid" OR "granulocytic" OR (Ph-positive OR Philadelphia-positive OR Philadelphia NEAR/3 positive OR Ph+ALL OR „Ph+” OR bcr-abl OR Bcr/abl OR Bcr-abl* OR Bcr-abl positive OR „Ph1 positive” OR „Ph 1 positive” OR „Philadelphia 1 chromosome” OR "Philadelphia chromosome-positive" OR "Philadelphia Chromosome"[Mesh]) AND (leukem* OR leukaem*)))	30 290
#2	(QoL OR "quality of life" OR Quality-of-Life OR QALY OR QUALY OR "quality adjusted life years")	213 728
#3	(eq-5d OR "eq 5d" OR euroqol OR "short form survey" OR "short form 36" OR "short-form 36" OR sf-36 OR "sf 36" OR sf-6d OR "sf 6d" OR tto OR "time trade off" OR "standard gamble")	19 759
#4	#1 AND #2 AND #3	35
Data wyszukania: 20 grudnia 2013		

W wyniku przeprowadzonego doszukania odnaleziono 42 publikacje dotyczące użyteczności stanów zdrowia u pacjentów z AML bądź CML. Po dokonaniu wstępnej selekcji odnalezionych doniesień naukowych w oparciu o tytuły i abstrakty przeprowadzono selekcję w oparciu o pełne teksty badań. Na tym etapie przeprowadzono również doszukanie w oparciu o cytowane źródła we wcześniej odnalezionych publikacjach. Łącznie do analizy pełnych tekstów włączono 12 pozycji.

Selekcja na poziomie pełnych tekstów odnalezionych w ramach przeszukania pozwoliła na wyodrębnienie 2 badań, na podstawie których wyznaczono użyteczności uwzględnionych w analizie stanów zdrowia. Poniżej (Rysunek 6) przedstawiono dokładny schemat selekcji odnalezionych prac. W kolejnej tabeli (Tabela 74) przedstawiono charakterystykę badań uwzględnionych w analizie.

Rysunek 6.

Schemat QUOROM selekcji badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego dotyczącego użyteczności stanów zdrowia u pacjentów z ALL, AML i CML

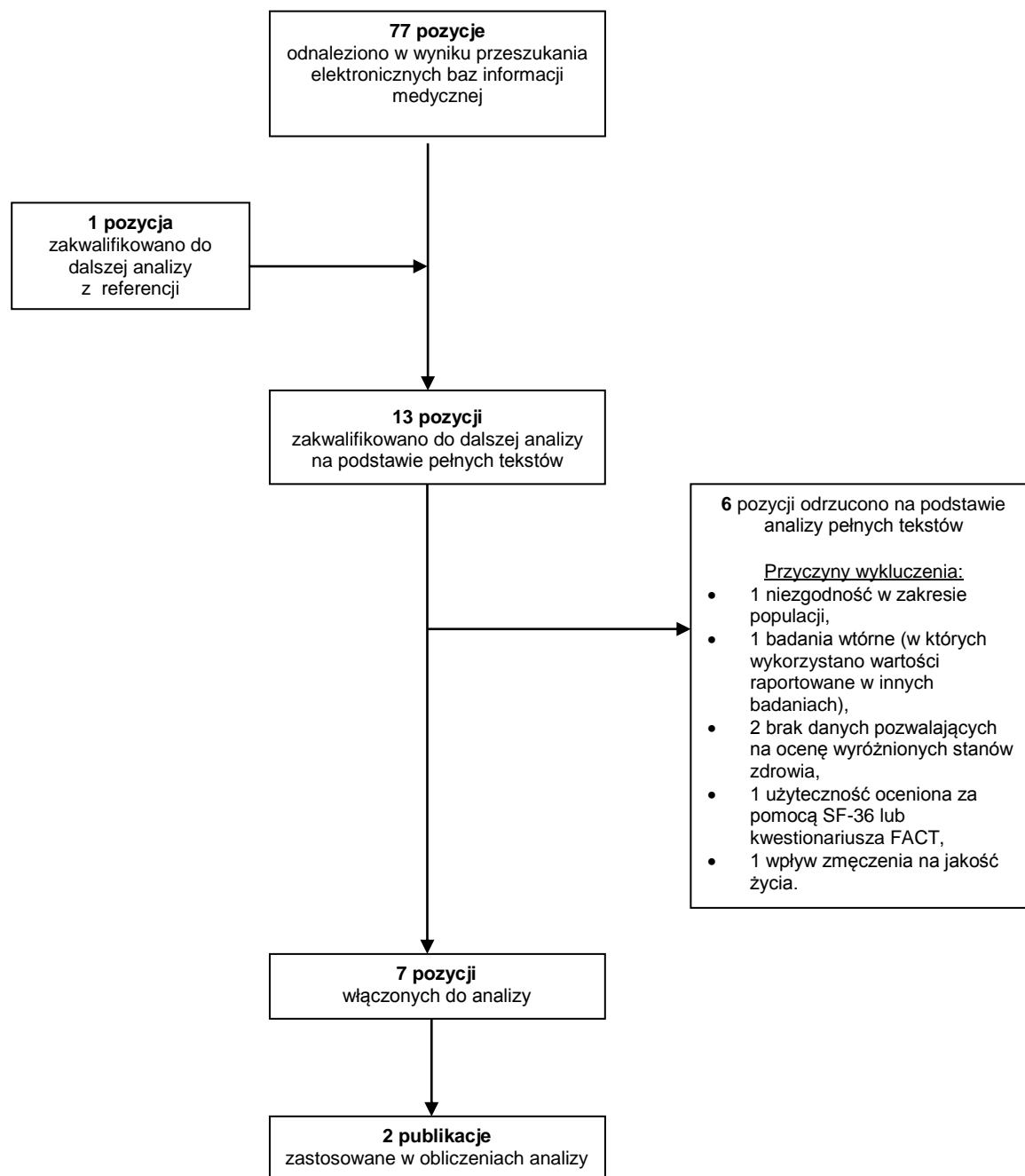


Tabela 74.

Charakterystyka badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w analizie

Publikacja	Sposób pomiaru	Liczebność próby	Państwo	Charakterystyka	Czy badanie uwzględniono w obliczeniach analizy?
Dalziel 2005 [53]	EQ-5D	bd	UK	Cel badania: analiza ekonomiczna porównująca stosowanie imatyn bu z IFN α w pierwszej linii leczenia. Populacja: pacjenci z CML.	Dane zostały uwzględnione w obliczeniach analizy.

Publikacja	Sposób pomiaru	Liczebność próby	Państwo	Charakterystyka	Czy badanie uwzględniono w obliczeniach analizy?
Gordois 2003 [54]	EQ-5D, opinia ekspertów	bd	UK	Cel badania: analiza kosztów- użyteczności dla stosowania imatinibu. Populacja: pacjenci z zaawansowanym CML.	Analiza nie została uwzględniona w obliczeniach ze względu na metody pomiaru (brakujące dane dotyczące różnych stanów zdrowia uzupełnione zostały o wartości podane przez ekspertów).
Litsenburg 2013 [49]	HUI2, HUI3	bd	Holandia	Cel badania: przegląd systematyczny badań pozwalających wyznaczyć użyteczności zdrowa dzieci z ALL. Populacja: dzieci z ALL.	Przegląd nie został uwzględniony w obliczeniach analizy ze względu na niezgodność w metodzie pomiaru użyteczności (preferowanymi sposobami pomiaru użyteczności są EQ-5D, TTO i SG).
Reed 2004 [55]	EQ-5D	bd	UK	Cel badania: analiza kosztów- efektywności porównująca stosowanie imatinibu z IFNα nowo zdiagnozowanych pacjentów z CML. Populacja: pacjenci z CML.	Badania nie uwzględniono w obliczeniach ze względu na brak możliwości wyróżnienia wszystkich uwzględnionych w analizie stanów zdrowia.
Szabo 2010 [56]	TTO, SG	357	USA	Cel badania: określenie użyteczności stanów zdrowia doświadczanych przez pacjentów z CML. Populacja: populacja ogólna.	Badanie zostało uwzględnione w obliczeniach analizy.
Guest 2012 [57]	TTO, SG	241	UK	Cel badania: określenie użyteczności stanów zdrowia doświadczanych przez pacjentów z CML. Populacja: populacja ogólna.	Badania nie uwzględniono w obliczeniach analizy ze względu na brak możliwości wyróżnienia wszystkich uwzględnionych w analizie stanów zdrowia.
Guest 2013 [58]	TTO, SG	235	UK	Cel badania: określenie użyteczności stanów zdrowia doświadczanych przez pacjentów z CML. Populacja: populacja ogólna.	Badania nie uwzględniono w obliczeniach analizy ze względu na brak możliwości wyróżnienia wszystkich uwzględnionych w analizie stanów zdrowia.

13.2.3. Efektywność przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych

W celu odnalezienia danych dotyczących efektywności przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych u pacjentów z ALL Ph(+) przeanalizowano polskie dane dotyczące przeszczepów publikowane w biuletynie Poltransplantu oraz przeprowadzono niesystematyczne przeszukanie zasobów internetowych. W przeszukaniu zastosowano następujące słowa kluczowe:

- ALL,
- acute lymphoblastic leukemia,
- transplant*,
- bone marrow transplant,
- bone marrow rescue,
- bone marrow grafting,
- stem cell rescue.

Szczególną uwagę zwracano na możliwość określenia całkowitego przeżycia (OS) oraz przeżycia wolnego od nawrotu choroby (DFS). W wyniku przeprowadzonego przeszukania odnaleziono jeden rejestr przeszczepów szpiku i krwi pępowinowej oraz 19 publikacji. Analiza pełnych tekstów odnalezionych publikacji pozwoliła na wyodrębnienie czterech badań (Bachanova 2013 [22], Stierewalt 2003 [23], Laport 2008 [24], Spinelli 2007 [25]). Badanie Spinelli 2007 zostało ostatecznie wyłączone ze względu na małą liczbę badanych. Nie wykorzystano również wyników badania Stierewalt 2003 z uwagi na metodykę prezentowania danych w tym badaniu, odmienną od zastosowanej w niniejszej analizie.

13.2.4. Efektywność dazatynibu

W celu odnalezienia danych dotyczących efektywności dazatynibu przeprowadzono przeszukanie bazy Medline (przez PubMed). Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne przeszukanie zasobów Internetu. Poniżej przedstawiono strategię wyszukiwania zastosowaną w bazie Medline.

Tabela 75.
Strategia wyszukiwania efektywności dazatynibu w ALL zastosowana w bazie Medline

L.p.	Zapytanie / słowo kluczowe	Liczba wyników
	#4 Filters: Randomized Controlled Trial; Multicenter Study; Comparative Study; Clinical Trial, Phase III; Clinical Trial, Phase I; Clinical Trial, Phase II; Clinical Trial	16
#4	#1 AND #2 AND #3	179
#3	dasatinib OR sprycel	1 654
#2	Ph-positive OR Philadelphia-positive OR Philadelphia NEAR/3 positive OR Ph+ALL OR „Ph+” OR bcr-abl OR Bcr/abl OR Bcr-abl* OR Bcr-abl positive OR „Ph1 positive” OR „Ph 1 positive” OR „Philadelphia 1 chromosome” OR "Philadelphia chromosome-positive" OR "Philadelphia Chromosome"[Mesh]	346 592
#1	"ALL" OR (acut* AND (leukem* OR leukaem*) AND (lymphoblast* OR lymphoid* OR lymphocyt* OR lymphat* OR limfoblastic*))	43 853
Data wyszukania: 31 grudnia 2013 roku		

W wyniku przeprowadzonego przeszukania odnaleziono 16 publikacji. Po dokonaniu wstępnej selekcji odnalezionych doniesień naukowych na podstawie tytułów i abstraktów do analizy pełnych tekstów włączono 4 pozycje. Selekcja na poziomie pełnych tekstów odnalezionych w ramach przeprowadzonego przeszukania publikacji pozwoliła na wyodrębnienie dwóch badań. Jedno badanie (Sakamaki 2009 [79]) zostało wykluczone ze względu na charakterystykę populacji (badanie przeprowadzone w Japonii) oraz brak analizowanych punktów końcowych w postaci krzywych przeżycia. Drugie badanie (Talpez 2006 [80]) wykluczono ze względu na brak prezentacji wyników osobno w populacji ALL Ph(+) (prezentowane wyniki obejmowały dodatkowo pacjentów z CML w fazie kryzy blastycznej).

13.3. Powierzchnia ciała

13.3.1. Dorośli

Dane dotyczące średniej masy ciała i wzrostu dorosłych określono na podstawie danych GUS dotyczących populacji Polski „Stan zdrowia ludności Polski w 2009 roku” [81]. Średni wzrost publikowany jest bezpośrednio, natomiast średnią masę ciała wyznaczono na podstawie danych dotyczących średniego wzrostu oraz rozkładu populacji w podziale na poszczególne zakresy BMI. Uzyskane wartości przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 76.
Średnia masa ciała i wzrost dorosłych w Polsce

Wiek	Średnia masa ciała [kg]	Średni wzrost [cm]
18–19	63,60 ^a	172
20–29	68,96	172
30–39	73,28	172
40–49	75,05	170
50–59	75,13	168
60–69	75,85	167
70–79	73,17	165
ponad 80	68,50	162

a) wartość przyjęta na podstawie średniej masy ciała osób w wieku 17–19

W celu oszacowania powierzchni ciała skorzystano ze wzoru Haycocka [82]:

$$S = 0,024265 \cdot L^{0,3964} \cdot M^{0,5378},$$

gdzie:

S – powierzchnia ciała osób w danym roku życia,

L – średni wzrost osób w danym roku życia,

M – średnia masa ciała osób w danym roku życia.

Uzyskane wyniki przedstawiono w poniższej tabeli. Wartość średnią uzyskano przy uwzględnieniu liczby osób w poszczególnych grupach wiekowych (uzyskanej z rocznika demograficznego z 2013 roku [83]).

Tabela 77.
Średnia masa ciała i wzrost dorosłych w Polsce

Wiek	Powierzchnia ciała [m ²]	Liczba osób
18–19	1,74	948 508
20–29	1,82	5 854 195

Wiek	Powierzchnia ciała [m ²]	Liczba osób
30–39	1,88	6 123 509
40–49	1,90	4 838 436
50–59	1,89	5 656 651
60–69	1,89	4 171 206
70–79	1,85	2 430 712
ponad 80	1,77	1 443 314
Średnia	1,86	

13.3.2. Dzieci

Dane dotyczące średniej masy ciała i wzrostu dzieci określono w analizie na podstawie danych GUS dotyczących populacji Polski „Stan zdrowia ludności Polski w 2009 roku” [81] i „Stan zdrowia ludności Polski w 2004 roku” [84] oraz HBSC 2010 [85]. Na podstawie tych danych wyznaczono powierzchnię ciała dzieci w Polsce.

Dane dotyczące średniej masy ciała i wzrostu osób w wieku do 14 lat z podziałem na poszczególne lata życia zaczerpnięto z danych opublikowanych przez GUS z roku 2009 [81]. W celu oszacowania średniej masy ciała i wzrostu osób w wieku 15–16 oraz 17 lat skorzystano z danych zawartych w raporcie „Stan zdrowia ludności Polski w 2004 roku” [84] oraz wyników badań HBSC 2010 [85].

Uzyskane wartości przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 78.
Średnia masa ciała i wzrost dzieci w Polsce

Wiek	Masa ciała [kg]	Wzrost [cm]
0	7,4	70
1	12,0	86
2	14,3	95
3	16,8	104
4	18,5	110
5	21,0	116
6	24,1	123
7	26,7	129
8	30,6	133
9	34,0	138
10	37,1	144
11	41,1	149
12	46,5	155

Wiek	Masa ciała [kg]	Wzrost [cm]
13	51,0	160
14	56,0	165
15	60,7	171
16	60,7	171
17	63,2	171

W celu oszacowania powierzchni ciała skorzystano ze wzoru Haycocka [82] zaprezentowanego wcześniej. Uzyskane wyniki przedstawiono w poniższej tabeli. Wartość średnią uzyskano przy uwzględnieniu liczby dzieci w poszczególnych grupach wiekowych (uzyskanej z rocznika demograficznego z 2013 roku [83]).

Tabela 79.
Średnia powierzchnia ciała dzieci w Polsce

Wiek	Powierzchnia ciała [m ²]	Liczba osób
0	0,38	378 882
1	0,54	396 482
2	0,62	414 678
3	0,70	434 012
4	0,75	432 201
5	0,82	404 372
6	0,91	383 956
7	0,97	369 722
8	1,06	357 916
9	1,14	351 625
10	1,21	355 058
11	1,30	367 542
12	1,41	377 624
13	1,50	380 694
14	1,60	391 850
15	1,69	408 347
16	1,69	424 961
17	1,73	436 846
Średnia	1,11	x

13.4. Wiek

Zgodnie z wytycznymi PALG ALL6 [1] w modelu rozważono dwie ścieżki postępowania w grupach pacjentów w wieku: <55 roku życia i ≥55 roku życia. W związku z tym konieczne było wyznaczenie rozkładu pacjentów w tych grupach wiekowych oraz wartości średnich oraz odchyłeń standardowych dla wieku w tych grupach.

W tym celu przeszukano bazę Medline przez PubMed. Zastosowaną strategię wyszukiwania oraz liczbę uzyskanych wyników przedstawiono w poniższej tabeli. Przeszukanie przeprowadzono 14 stycznia 2014 roku.

Tabela 80.
Strategia wyszukiwania danych dotyczących wieku pacjentów z populacji docelowej zastosowana w bazie Medline

Lp.	Zapytanie / słowo kluczowe	Liczba wyników
#1	"ALL" OR (acut* AND (leukem* OR leukaem*) AND (lymphoblast* OR lymphoid* OR lymphocyt* OR lymphat* OR limfoblastic*))	43 912
#2	Ph-positive OR Philadelphia-positive OR Philadelphia NEAR/3 positive OR Ph+ALL OR „Ph+” OR bcr-abl OR Bcr/abl OR Bcr-abl* OR Bcr-abl positive OR „Ph1 positive” OR „Ph 1 positive” OR „Philadelphia 1 chromosome” OR "Philadelphia chromosome-positive" OR "Philadelphia Chromosome"[Mesh] OR "high risk" OR high-risk	347 020
#3	cross-sectional OR "cross sectional" OR cross-section OR registry OR register OR registry OR registries OR database OR prospective OR retrospective OR observational OR longitudinal OR cohort OR population-based OR "population based" or epidemiological or epidemiologic OR epidemiology"	3 152 531
#4	"age" or "life years"	1 730 235
#5	#1 AND #2 AND #3 AND #4 Filters: Publication date from 2000/01/01; Humans; English; Polish	182
Data wyszukiwania: 14 stycznia 2014		

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne przeszukanie Internetu.

W wyniku przeprowadzonych przeszukań odnaleziono 11 publikacji, w których raportowano dane dotyczące wieku pacjentów z populacji docelowej. W 6 badaniach (Bassan 2010 [36], Nicolini 2009 [86], Faderl 2000 [87], Ravandi 2010 [88], Tanguy-Schmidt 2013 [89], Wrzesień-Kuś 2006 [90]) podano medianę i zakres wieku pacjentów z ALL Ph(+), w badaniu GFCH (Groupe FranGais de Cytoghetique Hematologique [91]) podano rozkład pacjentów z ALL Ph(+) między wyróżnione grupy wiekowe oraz w 4 badaniach (Moorman 2007 [92], Sive 2012 [93] oraz badaniach Appelbaum 2005 i Gökbüget 2001 opisanych w pracy Larson 2005 [94]) odsetek pacjentów z Ph(+) wśród pacjentów z ALL z podziałem na grupy wiekowe.

Wśród odnalezionych badań zidentyfikowano jedno badanie polskie (Wrzesień-Kuś 2006), w których raportowano dane dotyczące wieku w grupie 77 nowo zdiagnozowanych pacjentów z ALL oraz Ph(+) i/lub BCR-ABL+ w dziewięciu ośrodkach hematologicznych w Polsce w latach 1997-2004. W badaniu podano, że mediana wieku w tej grupie wyniosła 41 lat (zakres: 17-74), a odsetek pacjentów w wieku powyżej 50 lat był równy 32%. Przedstawiona forma prezentacji danych nie pozwala na wyznaczenie

wartości szukanych parametrów. Jednocześnie w trakcie prac stwierdzono zgodność przytoczonych danych polskich z wynikami przedstawionymi w badaniu GFCH w zakresie rozkładu wieku w populacji 127 nowo zdiagnozowanych pacjentów z ALL Ph(+). Wartość odsetka pacjentów w wieku powyżej 50 lat wyznaczona na podstawie danych z tego badania wynosi 36%. Ze względu na zaobserwowaną zgodność danych z obydwu badań oraz formę prezentacji danych w pozostałych badaniach, uniemożliwiająca ich wykorzystanie do wyznaczenia wartości analizowanych parametrów w dalszych obliczeniach wykorzystano wyłącznie dane z badania Groupe FranGais de Cytoghetique Hematologique.

W przytoczonym badaniu uwzględniono 127 nowo zdiagnozowanych pacjentów z ALL Ph(+) w wieku 15 lat lub powyżej. Z uwagi na fakt, że częstość występowania ALL Ph(+) w populacji dzieci jest pomijalnie mała, przyjęte dane uznano za reprezentatywne dla populacji pacjentów z ALL Ph(+) niezależnie od wieku.

Szczegółowe zestawienie wykorzystanych danych przedstawiono w tabeli.

Tabela 81.
Dane dotyczące wieku pacjentów z ALL Ph(+) wykorzystane w analizie (na podstawie badania GFCH)

Wiek [lata]	15-20	21-30	31-40	41-50	51-60	>60
Odsetek	2%	12%	21%	28%	20%	17%

Na podstawie danych z badania GFCH wyznaczono odsetek pacjentów w grupach wiekowych 51-54 i 55-60 przy założeniu, że rozkład kolejnych lat życia w grupie wiekowej 51-60 jest jednostajny. Następnie wartości odsetków pacjentów w wieku <55 roku życia i ≥55 roku życia wyznaczono w analizie jako sumy odpowiednich wartości odsetków w poszczególnych grupach wiekowych (dla grupy <55 roku życia: 15-20, 21-30, 31-40 i 41-55 oraz dla grupy ≥55 roku życia: 56-60, >60). Uzyskane wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 82.
Wartości odsetków pacjentów z ALL Ph(+) w wieku <55 roku życia i ≥55 roku życia uwzględnione w analizie

Wiek [lata]	<55	≥55
Odsetek pacjentów	71,7%	28,3%

Do każdej z wyodrębnionych w badaniu GFCH grup wiekowych oraz wyróżnionych na potrzeby przeprowadzanych obliczeń grup: 51-54 i 55-60 przypisano średni wiek pacjentów równy środkowi danego przedziału wiekowego (z wyjątkiem grupy 60+, dla której arbitralnie przyjęto średnią wynoszącą 65 lat). Na podstawie tak przyjętego rozkładu wieku w ocenianej populacji wyznaczono wartości średnie i błędy standardowe dla wieku w grupach pacjentów w wieku <55 roku życia i ≥55 roku życia.

Tabela 83.

Dane dotyczące wieku pacjentów z ALL Ph(+) w wieku <55 roku życia wykorzystane w analizie

Wiek [lata]	Zachorowania	Średni wiek w grupie
15-20	2%	17,5
21-30	12%	25,5
31-40	21%	35,5
41-50	28%	45,5
51-54	8%	52,5
Średnia		39,08
Błąd standardowy		3,31

Tabela 84.

Dane dotyczące wieku pacjentów z ALL Ph(+) w wieku ≥55 roku życia wykorzystane w analizie

Wiek [lata]	Zachorowania	Średni wiek w grupie
55-60	12%	57,5
>60	17%	65
Średnia		61,88
Błąd standardowy		1,37

Dodatkowo porównano otrzymane wyniki z danymi dotyczącymi charakterystyki początkowej pacjentów w badaniach klinicznych włączonych do opracowanej analizy klinicznej w zakresie wieku. W 2 badaniach (Wassmann 2002 [33] i Wassmann 2005 [35]) przedstawiono dane surowe dotyczące wieku pacjentów. W obydwu badaniach uwzględniono pacjentów dorosłych. Z uwagi na zaniedbywalną częstość występowania ALL Ph(+) w populacji dzieci ograniczenie to nie powinno mieć wpływu na wyniki uzyskane w badaniach w zakresie rozkładu wieku w ocenianej populacji. Na podstawie danych przedstawionych w przytoczonych badaniach wyznaczono wartości średnie wieku w grupach pacjentów w wieku <55 roku życia i ≥55 roku życia. Wyniki uzyskane dla obydwu grup pacjentów są spójne z wynikami uzyskanymi na podstawie badania GFCH. Dokładne wartości przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 85.

Dane z badań klinicznych dotyczące wieku pacjentów z populacji docelowej

Badanie	Średnia [lata]	Średnia w grupie <55 [lata]	Średnia w grupie ≥55 [lata]
Wassmann 2002	41,59	38,17	57,00
Wassmann 2005	46,26	39,28	60,22

Z uwagi na fakt, że dane uzyskane z badania GFCH określone zostały na większej grupie pacjentów (w badaniu uczestniczyło 127 pacjentów, zaś w dwóch przytoczonych badaniach klinicznych dostępne

były dane dotyczące wieku dla łącznie 49 pacjentów), w analizie ekonomicznej uwzględniono wartości analizowanych parametrów określone na podstawie wyników badania GFCH.

13.5. Metoda estymacji parametrów rozkładu Weibulla

W celu wyestymowania wartości parametrów rozkładu Weibulla przeprowadzono następujące obliczenia opisane w niniejszym rozdziale.

Funkcja gęstości rozkładu Weibulla ma postać:

$$f(t) = \frac{ct^{c-1}e^{-(t/b)^c}}{b^c},$$

gdzie b i c to parametry tego rozkładu, odpowiednio skali i kształtu. Dystrybuanta tego rozkładu wyraża się formułą:

$$F(t) = \int_0^t f(x)dx = 1 - e^{-(t/b)^c},$$

i może być sprowadzona do postaci liniowej za pomocą następującego przekształcenia:

$$F(t) = 1 - e^{-(t/b)^c},$$

$$\ln(-\ln(1 - F(t_i))) = c \cdot \ln(t_i / b) = c \cdot \ln(t_i) - c \cdot \ln(b),$$

gdzie t oznacza czas do wystąpienia zdarzenia, $F(t)$ oznacza prawdopodobieństwo zgodne z rozkładem Weibulla, że dane zdarzenie będzie mieć miejsce nie później niż w czasie t , zaś c i b to parametry rozkładu.

Punkty czasowe, dla których dostępne są dane (t_i) oraz prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń nie później niż w czasie $t_i(p_i)$ pochodzą z odnalezionych badań. Ze względu na charakter dostępnych danych, zmienną czasu t wyrażono w miesiącach. Dla każdego z punktów czasowych t_i oszacowano dystrybuantę rozkładu $F(t)$ poprzez $t_i(p_i)$.

Warto zauważyć, że ostatnie z uzyskanych równań ma postać liniową. Z tego względu w przypadku, gdy dane zgromadzone są na podstawie rozkładu Weibulla to odpowiednie wartości parametrów rozkładu można oszacować stosując metodę regresji liniowej, w której zmienną zależną jest wartość $\ln(-\ln(1 - F(t_i)))$ będąca liniową funkcją zmiennej niezależnej $\ln(t_i)$. Współczynnik kierunkowy prostej jest wówczas równy c , zaś wyraz wolny jest równy $-c \cdot \ln(b)$.

Na podstawie uzyskanej relacji, w celu zastosowania modelu regresji liniowej, należy przekształcić empiryczne wartości rozważanych prawdopodobieństw za pomocą transformacji:

- dla zmiennej niezależnej przez $\ln(t_i)$,
- dla zmiennej zależnej przez $\ln(-\ln(1-p_i))$.

Wyestymowane parametry regresji liniowej c' i b' po następujących przekształceniach:

$$c = c',$$

$$b = \exp\left(-\frac{b'}{c'}\right),$$

dają szukane wartości parametrów rozkładu Weibulla.

13.6. Metodyka obliczeń uwzględniających wartości hazardu względnego

Uwzględniając uzyskaną średnią wartość hazardu względnego oraz prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzenia w populacji referencyjnej, wyznaczono prawdopodobieństwo zdarzenia u pacjenta z populacji badanej, zgodnie ze wzorem:

$$q = 1 - (1 - q_0)^{HR},$$

gdzie:

q - oznacza prawdopodobieństwo wystąpienia w grupie referencyjnej,

q_0 - oznacza prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzenia w grupie badanej.

W analizie probabilistycznej dla wartości hazardu względnego HR zgodnie z teorią proporcjonalnego hazardu Coxa przyjęto rozkład log-normalny. [24]

13.7. Parametry modelu

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

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

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

[REDACTED]

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



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

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

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

13.8. Walidacja wewnętrzna – wyniki

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

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

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