





**Instytut  
Arcana**



**Nelarabina (Atriance®) w leczeniu pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną T-komórkową (T-ALL) oraz chłoniakiem limfoblastycznym T-komórkowym (T-LBL), u których nie było reakcji na wcześniejsze leczenie lub wystąpiła wznowa po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii, kwalifikujących się do przeszczepu komórek krwiotwórczych**

**- analiza ekonomiczna dla leku sierociego Atriance® stosowanego w chorobie rzadkiej**



© *Copyright by* Instytut Arcana Sp. z o.o.

30-732 Kraków, ul. Płk S. Dąbka 8  
<http://www.inar.pl/>

Raport wykonano na zlecenie firmy *GlaxoSmithKline Services Sp. z o.o.*

## SPIS TREŚCI

<b>1. LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W TWORZENIE RAPORTU HTA</b> .....	<b>6</b>
<b>2. INDEKS SKRÓTÓW</b> .....	<b>8</b>
<b>3. STRESZCZENIE</b> .....	<b>10</b>
<b>4. ANALIZA EKONOMICZNA NELARABINY W LECZENIU T-ALL ORAZ T-LBL</b> ....	<b>14</b>
<b>4.1. Metodyka</b> .....	<b>14</b>
4.1.1. Cel analizy .....	14
4.1.2. Zdefiniowanie problemu decyzyjnego .....	14
4.1.3. Zdefiniowanie strategii analitycznej .....	16
4.1.4. Perspektywa .....	17
4.1.5. Horyzont czasowy .....	17
4.1.6. Dyskontowanie .....	18
4.1.7. Technika analityczna .....	18
4.1.8. Dokument elektroniczny służący przeprowadzeniu obliczeń.....	19
4.1.9. Próg opłacalności.....	20
4.1.10. Wnioskowane warunki objęcia refundacją.....	20
<b>4.2. Model decyzyjny</b> .....	<b>21</b>
4.2.1. Opis modelu.....	21
4.2.2. Założenia modelu.....	24
4.2.3. Parametry modelu .....	25
4.2.3.1. Charakterystyka wyjściowa pacjentów .....	25
4.2.3.2. Dane dotyczące skuteczności klinicznej .....	25
4.2.3.3. Koszty jednostkowe i zużycie zasobów .....	27
4.2.3.4. Prawdopodobieństwa zdarzeń .....	53
4.2.3.5. <i>Compliance</i> .....	58
4.2.3.6. Użyteczności .....	59
4.2.3.7. Zestawienie parametrów do modelu .....	61
<b>4.3. Zestawienie kosztów i konsekwencji</b> .....	<b>67</b>
4.3.1. Populacja dorosłych (NEL versus FLAM) .....	67
4.3.2. Populacja dzieci i młodzieży (NEL versus CLF/CFM/EPs) .....	69
4.3.3. Populacja dzieci i młodzieży (NEL versus Ida-FLAG).....	71
<b>4.4. Wyniki analizy koszty-użyteczność w populacji dorosłych</b> .....	<b>72</b>
4.4.1. Analiza podstawowa .....	72
4.4.1.1. Wyniki bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) .....	72
4.4.1.2. Wyniki z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) .....	73
4.4.2. Analiza wrażliwości .....	74

4.4.2.1.	Założenia analizy wrażliwości .....	74
4.4.2.2.	Wyniki analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS .....	77
4.4.2.3.	Wyniki analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS .....	82
<b>4.5.</b>	<b>Wyniki analizy koszty-użyteczność w populacji dzieci i młodzieży .....</b>	<b>87</b>
4.5.1.	Analiza podstawowa .....	87
4.5.1.1.	Wyniki bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) .....	88
4.5.1.2.	Wyniki z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) .....	89
4.5.2.	Analiza wrażliwości .....	90
4.5.2.1.	Założenia analizy wrażliwości .....	90
4.5.2.2.	Wyniki analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS .....	92
4.5.2.3.	Wyniki analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS .....	100
<b>4.6.</b>	<b>Porównanie kosztów NEL vs Ida-FLAG w populacji dzieci i młodzieży .</b>	<b>108</b>
<b>4.7.</b>	<b>Przegląd analiz ekonomicznych .....</b>	<b>109</b>
<b>4.8.</b>	<b>Ograniczenia analizy .....</b>	<b>111</b>
<b>4.9.</b>	<b>Dyskusja i wnioski.....</b>	<b>113</b>
<b>5.</b>	<b>ZAŁĄCZNIK.....</b>	<b>121</b>
5.1.	Płeć oraz wiek pacjentów .....	121
5.2.	Powierzchnia ciała.....	121
5.3.	Ceny leków uwzględnionych w analizie .....	123
5.4.	Średnie koszty leczenia powikłań infekcyjnych .....	129
5.5.	Średnia liczba cykli dla nelarabiny.....	129
5.6.	Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych .....	130
5.6.1.	Diagram wyszukiwania analiz ekonomicznych.....	133
5.7.	Charakterystyka zidentyfikowanych analiz ekonomicznych.....	134
5.8.	Strategia wyszukiwania użyteczności.....	136
5.8.1.	Diagram wyszukiwania użyteczności .....	140
5.9.	Strategia wyszukiwania badań dotyczących przeszczepu szpiku .....	141
5.10.	Ryzyko zgonu z przyczyn naturalnych .....	142
5.11.	Przegląd wykorzystanych badań oraz analiz.....	144
5.12.	Wyniki analizy wrażliwości w odniesieniu do współczynników CUR	151
5.12.1.	Populacja dorosłych.....	151
5.12.2.	Populacja dzieci i młodzieży .....	159
<b>6.</b>	<b>SPIS TABEL .....</b>	<b>168</b>
<b>7.</b>	<b>SPIS WYKRESÓW .....</b>	<b>172</b>
<b>8.</b>	<b>SPIS RYSUNKÓW .....</b>	<b>173</b>
<b>9.</b>	<b>PIŚMIENNICTWO .....</b>	<b>174</b>

## 1. LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W TWORZENIE RAPORTU HTA

Lista osób zaangażowanych w tworzenie raportu HTA w 2008 roku

Imię i nazwisko	Funkcja	Zadania
[REDACTED]	lider	<ul style="list-style-type: none"> <li>Współtworzenie koncepcji merytorycznej</li> <li>Modelowanie</li> <li>Analiza kosztów-konsekwencji</li> <li>Analiza kosztów-efektywności</li> <li>Deterministyczna analiza wrażliwości</li> <li>Probabilistyczna analiza wrażliwości</li> </ul>
[REDACTED]	starszy analityk	<ul style="list-style-type: none"> <li>Analiza kosztów-efektywności</li> <li>Przeszukiwanie baz danych</li> <li>Weryfikacja wyszukanych badań i analiz</li> <li>Kalkulacja kosztów wg systemu JGP</li> </ul>
[REDACTED]	młodszy analityk	<ul style="list-style-type: none"> <li>Analiza kosztów-efektywności</li> <li>Przeszukiwanie baza danych</li> </ul>
[REDACTED]	młodszy analityk	<ul style="list-style-type: none"> <li>Analiza kosztów-efektywności</li> <li>Przeszukiwanie baz danych</li> <li>Weryfikacja wyszukanych badań i analiz</li> </ul>
[REDACTED]	ekspert	<ul style="list-style-type: none"> <li>Współtworzenie koncepcji merytorycznej</li> </ul>
[REDACTED]	ekspert	<ul style="list-style-type: none"> <li>Kontakty z firmą</li> <li>Współtworzenie koncepcji merytorycznej</li> </ul>
[REDACTED]	ekspert medyczny	<ul style="list-style-type: none"> <li>Współtworzenie koncepcji merytorycznej</li> </ul>

Lista osób zaangażowanych w aktualizację raportu HTA

Imię i nazwisko	Funkcja	Zadania
<b>ROK 2013</b>		
██████████	starszy specjalista ds. farmakoekonomiki	<ul style="list-style-type: none"> <li>Aktualizacja analizy ekonomicznej</li> </ul>
██████████	starszy specjalista ds. farmakoekonomiki	<ul style="list-style-type: none"> <li>Aktualizacja analizy ekonomicznej</li> </ul>
██████████	analityk ds. ekonomicznych	<ul style="list-style-type: none"> <li>Aktualizacja analizy ekonomicznej</li> </ul>
██████████	konsultant	<ul style="list-style-type: none"> <li>Współtworzenie koncepcji merytorycznej</li> </ul>
██████████	ekspert	<ul style="list-style-type: none"> <li>Współtworzenie koncepcji merytorycznej</li> </ul>
██████████	ekspert medyczny	<ul style="list-style-type: none"> <li>Konsultacje merytoryczne (dzieci i młodzież)</li> </ul>
██████████	ekspert medyczny	<ul style="list-style-type: none"> <li>Konsultacje merytoryczne (dorośli)</li> </ul>
██████████	ekspert medyczny	<ul style="list-style-type: none"> <li>Konsultacje merytoryczne (leczenie po przeszczepie szpiku)</li> </ul>
<b>ROK 2014</b>		
██████████	starszy specjalista ds. farmakoekonomiki	<ul style="list-style-type: none"> <li>Aktualizacja analizy ekonomicznej</li> </ul>
██████████	analityk ds. ekonomicznych	<ul style="list-style-type: none"> <li>Aktualizacja analizy ekonomicznej</li> </ul>
██████████	ekspert	<ul style="list-style-type: none"> <li>Współtworzenie koncepcji merytorycznej</li> </ul>

Data zakończenia analizy: 22 kwietnia 2014 r.

Dane kontaktowe:

Instytut Arcana  
ul. Plk S. Dąbka 8  
30-732 Kraków  
tel./fax. 12 263 60 38  
email: [kontakt@inar.pl](mailto:kontakt@inar.pl)

## 2. INDEKS SKRÓTÓW

AE	zdarzenie niepożądane (ang. <i>adverse event</i> )
aGvHD	ostra choroba „przeszczep przeciwko gospodarzowi” (ang. <i>acute GvHD</i> )
alloHSCT	allogeniczny przeszczep hematopoetycznych komórek macierzystych (ang. <i>allogeneic hematopoietic stem cell transplantation</i> )
autoHSCT	autologiczny przeszczep hematopoetycznych komórek macierzystych (ang. <i>autologous hematopoietic stem cell transplantation</i> )
BFM	<i>Berlin-Frankfurt-Münster Study Group</i>
BM	szpik kostny (ang. <i>bone marrow</i> )
BMT	przeszczep szpiku kostnego (ang. <i>Bone Marrow Transplantation</i> )
cGvHD	przewlekła choroba „przeszczep przeciwko gospodarzowi” (ang. <i>chronic GvHD</i> )
CLF/CFM/EP5	klofarabina/cyklofosfamid/etopozyd
CR	całkowita odpowiedź (ang. <i>complete response</i> )
CRD	<i>Center for Reviews and Dissemination</i>
CUA	analiza koszty-użyteczność (ang. <i>Cost-Utility Analysis</i> )
DD	dzienna dawka
DDD	dzienna dawka dobową (ang. <i>daily defined dose</i> ) przypuszczalna średnia podtrzymująca dawka dobową dla leku stosowanego w głównym wskazaniu u dorosłego człowieka
FLAM	fludarabina/cytarabina/mitoksantron
GUS	Główny Urząd Statystyczny
GvHD	choroba „przeszczep przeciwko gospodarzowi” (ang. <i>Graft versus Host Disease, GvHD</i> )
ICUR	Inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność (ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> )
Ida-FLAG	fludarabina/cytarabina/G-CSF/idarubicyna
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
m. c.	masa ciała
NEL	Nelarabina
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
OS	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i> )
P	prawdopodobieństwo
PALG	Stowarzyszenie Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych



PBSC	komórki macierzyste krwi obwodowej (ang. <i>peripheral blood stem cells</i> )
PR	odpowiedź częściowa (ang. <i>partial response</i> )
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>Quality Adjusted Life-Years</i> )
RR	ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i> )
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i> )
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i> )
T-ALL	ostra białaczka szpikowa T-komórkowa (ang. <i>T-cell Acute Lymphoblastic Leukemia</i> )
T-LBL	chłoniak limfoblastyczny T-komórkowy (ang. <i>T-cell Lymphoblastic Lymphoma</i> )
VZV	wirus ospy wietrznej, półpaśca (ang. <i>Varicella zoster virus</i> )

### 3. STRESZCZENIE

#### Cel analizy

Celem opracowania jest ocena opłacalności zastosowania leku sierocego - nelarabiny (Atriance®, roztwór do infuzji 5 mg/ml, 50 ml x 6 fioł.) w ramach Katalogu leków refundowanych stosowanych w chemioterapii w leczeniu pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną T-komórkową (T-ALL, ang. *T-cell Acute Lymphoblastic Leukemia*) i chłoniakiem limfoblastycznym T-komórkowym (T-LBL, ang. *T-cell*

*Lymphoblastic Lymphoma*), u których nie było reakcji na wcześniejsze leczenie lub wystąpiła wznowa po zastosowaniu, co najmniej dwóch schematów chemioterapii, kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych.

Analiza została przeprowadzona na zlecenie firmy *GlaxoSmithKline Services Sp. z o.o.*

#### Metodyka i założenia

Analizę ekonomiczną przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych oraz z aktualnym Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA.

W ramach analizy założono, że wnioskowana technologia lekowa będzie finansowana ze środków publicznych jako świadczenie gwarantowane w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia, co będzie związane z:

- wpisaniem nelarabiny, produktu leczniczego Atriance® do Katalogu leków refundowanych stosowanych w chemioterapii oraz,
- utworzeniem osobnej grupy limitowej dla ww. leku, z limitem finansowania wyznaczanym na poziomie własnej ceny hurtowej brutto.

Ocenę opłacalności stosowania nelarabiny wykonano w ramach analizy koszty-użyteczność (CUA, ang. *Cost-Utility Analysis*).

Populację docelową analizy stanowili pacjenci z T-ALL/T-LBL, u których nie było reakcji na wcześniejsze leczenie lub wystąpiła wznowa po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii, kwalifikujący się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych. Wnioskowane wskazanie i populacja docelowa objęta przedmiotowym leczeniem jest rekomendowana przez Radę Konsultacyjną AOTM – pozytywne Stanowisko nr 13/04/2009 z dnia 16 lutego 2009 r. [3].

CUA opiera się na skonstruowanym w programie *TreeAge Pro* modelu decyzyjnym Markowa, uwzględniającym stany chorobowe mogące wystąpić w rozważanej chorobie: całkowita odpowiedź, odpowiedź niekompletna/częściowa, brak odpowiedzi, przeszczep (alloHSCT, autoHSCT, HSCT), zgon. Porównano następujące opcje terapeutyczne:

- NEL + opieka paliatywna (w razie wystąpienia nietolerancji lub oporności na nelarabinę oraz w razie wznowy choroby; populacja dzieci i młodzieży oraz dorosłych);
- schemat FLAM (fludarabina/cytarabina/mitoksantron) + opieka paliatywna (w razie wystąpienia nietolerancji lub oporności na FLAM oraz w razie wznowy choroby; populacja dorosłych);
- schemat CLF/CFM/EPS (klofarabina/cyklofosfamid/etopozyd) + opieka paliatywna (w razie wystąpienia nietolerancji lub oporności na CLF/CFM/EPS oraz w razie wznowy choroby; populacja dzieci i młodzieży);
- schemat Ida-FLAG (fludarabina/cytarabina/G-CSF/idarubicyna; populacja dzieci i młodzieży).

Analizę ekonomiczną przeprowadzono dla porównania nelarabiny podawanej dożylnie w dawce 1 500 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1., 3. i 5. u dorosłych oraz w dawce 650 mg/m<sup>2</sup> przez 5 kolejnych dni u dzieci i młodzieży, powtarzanych co 21 dni vs schemat FLAM i schemat CLF/CFM/EPS z perspektywy płatnika publicznego za usługi zdrowotne (NFZ) oraz

z perspektywy wspólnej płatników (NFZ i pacjenta) w dożywotnym horyzoncie czasowym. Stopa dyskontowa wynosiła 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.

Uwzględniono zaproponowany przez podmiot odpowiedzialny instrument podziału ryzyka (RSS),

W skonstruowanym modelu uwzględniono następujące koszty medyczne: koszty chemioterapeutyków (NEL, FLAM, CLF/CFM/EPS) koszty związane z podaniem leku oraz hospitalizacją, koszty okresowej oceny skuteczności chemioterapii, koszty monitorowania leczenia, koszty przeszczepu szpiku, koszty leczenia po przeszczepie oraz koszty opieki paliatywnej. Wykorzystano polskie dane kosztowe (stan na kwiecień 2014 r.).

Ze względu na niewielką populację pacjentów z wnioskowanym schorzeniem informacje dotyczące stosowania w tym wskazaniu oparte są na ograniczonych danych, co jest typowe dla chorób rzadkich. Dane dotyczące efektywności klinicznej (prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami) porównywanych interwencji pochodzą z dostępnych

badaniach klinicznych (populacja zgodna z rejestracyjną). Nie odnaleziono badań klinicznych porównujących terapie bezpośrednio (*head to head*). Nie była możliwa również analiza pośrednia (poprzez wspólny komparator; w badaniach nie zastosowano komparatora).

Jednostką efektywności w analizie były lata życia skorygowane o jakość (QALY), a wynikiem – inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność (ICUR), wyrażający koszt zyskania jednego dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) przy zastosowaniu leczenia z udziałem nelarabiny zamiast komparatorów (FLAM – dorośli, CLF/CFM/EPS – dzieci z T-ALL).

Dla porównania NEL *versus* Ida-FLAG przedstawiono jedynie porównanie kosztów (brak badań dla analizowanej populacji z tym schematem).

Użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w modelu zaczerpnięto z rekomendacji AWMMSG [4] (populacja dorosłych) oraz analizy ekonomicznej *Lis 2012* [59] (populacja dzieci i młodzieży).

W celu oceny stabilności wyników oraz zbadania wpływu niepewnych założeń na wyniki analizy dla wszystkich porównań przeprowadzono prostą analizę wrażliwości. Oszacowano również cenę zbytu netto nelarabiny, przy której ICUR jest równy wysokości progu opłacalności w Polsce (tj. 111 381 PLN).

## Wyniki analizy koszty-użyteczność

Wyniki analizy koszty-użyteczność wg kolejnych porównań przedstawiono w dwóch wariantach: bez i z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (ang. *risk sharing scheme*, RSS).

### Wyniki CUA dla populacji dorosłych (NEL vs FLAM)

#### Efekty zdrowotne

W dożywotnym horyzoncie czasowym w przeliczeniu na jednego dorosłego pacjenta z T-ALL/T-LBL w przypadku zastosowania NEL oraz FLAM uzyskuje się efekt zdrowotny odpowiednio w wysokości 0,57 oraz 0,26 QALY (różnica NEL *versus* FLAM wynosi 0,32 QALY).

#### Wyniki bez uwzględnienia RSS

Wyniki analizy koszty-użyteczność, przeprowadzonej dla populacji dorosłych z T-ALL/

T-LBL, u których nie było reakcji na wcześniejsze leczenie lub wystąpiła wznowa po zastosowaniu, co najmniej dwóch schematów chemioterapii, kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych wskazują, [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED] Z przeprowadzonej analizy wynika, że koszt zyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) przy zastąpieniu FLAM nelarabiną wynosi odpowiednio [REDACTED] z perspektywy NFZ oraz [REDACTED] z perspektywy wspólnej (NFZ i pacjent).

#### Wyniki z uwzględnieniem RSS

**Wyniki analizy koszty-użyteczność z uwzględnieniem RSS, przeprowadzonej dla**

**populacji dorosłych** z T-ALL/T-LBL, u których nie było reakcji na wcześniejsze leczenie lub wystąpiła wznowa po zastosowaniu, co najmniej dwóch schematów chemioterapii, kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych wskazują, że [REDACTED]

Z przeprowadzonej analizy wynika, że koszt zyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) przy zastąpieniu FLAM nelarabiną wynosi odpowiednio [REDACTED] z perspektywy NFZ oraz [REDACTED] z perspektywy wspólnej (NFZ i pacjent).

#### **Wyniki CUA dla populacji dzieci i młodzieży (NEL vs CLF/CFM/EPS)**

##### Efekty zdrowotne

W dożywotnym horyzoncie czasowym w przeliczeniu na jednego pacjenta z T-ALL w przypadku zastosowania NEL oraz CLF/CFM/EPS uzyskuje się efekt zdrowotny odpowiednio w wysokości 0,18 oraz 0,15 QALY (różnica NEL versus CLF/CFM/EPS wynosi 0,03 QALY).

##### Wyniki bez uwzględnienia RSS

Całkowite koszty leczenia NEL wynoszą odpowiednio [REDACTED] z perspektywy NFZ oraz [REDACTED] z perspektywy wspólnej (NFZ i pacjent) w przeliczeniu na jednego pacjenta i są [REDACTED] od kosztów leczenia schematem CLF/CFM/EPS (120 337,47 PLN/ 120 344,63 PLN) odpowiednio [REDACTED] z perspektywy NFZ oraz [REDACTED] z perspektywy wspólnej (NFZ i pacjent). **Wyniki analizy koszty-żyteczność, przeprowadzonej dla dzieci i młodzieży z T-ALL**, u których nie było reakcji na wcześniejsze leczenie lub wystąpiła wznowa po zastosowaniu, co najmniej

## **Wnioski końcowe**

Przyjmując granicę opłacalności obowiązującą w Polsce (111 381 PLN [2]) należy zauważyć, że wartość współczynnika ICUR ([REDACTED] z perspektywy NFZ/wspólnej bez uwzględnienia RSS oraz [REDACTED] z perspektywy NFZ/wspólnej z uwzględnieniem RSS) wynikająca z zastosowania nelarabiny zamiast schematu FLAM u dorosłych pacjentów z T-ALL/T-LBL,

dwóch schematów chemioterapii, kwalifikujący się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych **pokazują**, [REDACTED]

##### Wyniki z uwzględnieniem RSS

Całkowite koszty leczenia NEL z uwzględnieniem RSS wynoszą odpowiednio [REDACTED] z perspektywy NFZ oraz [REDACTED] z perspektywy wspólnej (NFZ i pacjent) w przeliczeniu na jednego pacjenta i są [REDACTED] od kosztów leczenia schematem CLF/CFM/EPS (120 337,47 PLN/ 120 344,63 PLN) odpowiednio o [REDACTED] z perspektywy NFZ oraz o [REDACTED] z perspektywy wspólnej (NFZ i pacjent). **Wyniki analizy koszty-żyteczność, przeprowadzonej dla dzieci i młodzieży z T-ALL**, u których nie było reakcji na wcześniejsze leczenie lub wystąpiła wznowa po zastosowaniu, co najmniej dwóch schematów chemioterapii, kwalifikujący się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych pokazują, że [REDACTED]

#### **Porównanie kosztów schematu NEL i Ida-FLAG dla populacji dzieci i młodzieży**

Koszt jednego cyklu nelarabiny w populacji dzieci i młodzieży z T-ALL/T-LBL jest [REDACTED] od jednego cyklu schematu Ida-FLAG odpowiednio [REDACTED] bez uwzględnienia RSS oraz [REDACTED] w sytuacji uwzględnienia RSS. Nie udowodniono jednak skuteczności schematu Ida-FLAG w tej grupie pacjentów w związku z brakiem badań, które dotyczyłyby analizowanej populacji.

u których nie było reakcji na wcześniejsze leczenie lub wystąpiła wznowa po zastosowaniu, co najmniej dwóch schematów chemioterapii, kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych, [REDACTED]

W populacji dzieci i młodzieży z T-ALL, u których nie było reakcji na wcześniejsze leczenie lub wystąpiła wznowa po zastosowaniu, co najmniej dwóch schematów chemioterapii, kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych, nelarabina w porównaniu ze schematem CLF/CFM/EPS jest strategią dominująca tzn. tańszą i bardziej efektywną. Powyższe oznacza, że nelarabina jest opłacalna w porównaniu z CLF/CFM/EPS w populacji dzieci i młodzieży z T-ALL.

Przeprowadzenie analizy koszty-użyteczność dla leków sierocych przy użyciu tradycyjnych metod jest praktycznie niemożliwe albo utrudnione do tego stopnia, że ewentualne wyniki obciążone mogą być znaczną niepewnością. Standardowe progi opłacalności nie są odpowiednie dla leków sierocych, stąd nie jest zasadne uwzględnianie ich w analizie koszty-użyteczność. Szacuje się, że w Wielkiej Brytanii dla produktów stosowanych w chorobach rzadkich próg opłacalności wynosi 200-300 tys. funtów brytyjskich – wartość ta stanowi 10-krotność progu opłacalności dla leków „standardowych”, tj. nie posiadających statusu leku sierociego<sup>1</sup>.

Podstawowym kryterium w podejmowaniu decyzji refundacyjnej w odniesieniu do nowego leku sierociego powinno być dobro pacjenta. Nieetycznym jest stosowanie wobec pacjentów dotkniętych T-ALL/T-LBL wyłącznie opieki paliatywnej, podczas, gdy na rynku dostępna jest skuteczna terapia spowalniająca bądź stabilizująca progresję tego śmiertelnego schorzenia.

Zgodnie z uzasadnieniem rekomendacji Rady Konsultacyjnej nr 13/04/2009 z dnia 16 lutego 2009 r. „nelarabina jest obecnie najbardziej skuteczną terapią dla pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną T-komórkową (T-ALL) i chłoniakiem limfoblastycznym T-komórkowym, po niepowodzeniu dwóch obowiązujących standardowych schematów chemioterapii, która może doprowadzić do remisji choroby i umożliwić całkowite wyleczenie poprzez przeszczep szpiku kostnego (...)” [3].

Tym bardziej, iż obecnie lek sierocy Atriance® (nelarabina) finansowany jest przez NFZ na podstawie składanych przez świadczeniodawców wniosków w ramach chemioterapii niestandardowej. Dla utrzymania dostępu do leczenia tej rzadkiej choroby lekiem Atriance® wśród pacjentów z analizowanej populacji wnioskowana jest zmiana dotychczasowego sposobu finansowania poprzez umieszczenie leku Atriance® w *Katalogu leków refundowanych stosowanych w chemioterapii*.

Mając na uwadze powyższe produkt leczniczy Atriance® (nelarabina) stanowi odpowiedź na dotychczas niezaspokojone potrzeby pacjentów z T-ALL/T-LBL, u których nie było reakcji na wcześniejsze leczenie lub wystąpiła wznowa po zastosowaniu, co najmniej dwóch schematów chemioterapii, kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych. Badania kliniczne dowodzą, że u części pacjentów następuje poprawa stanu zdrowia lub zahamowanie postępu choroby.

<sup>1</sup> National Institute for Health and Clinical Excellence, Appraising Orphan Drugs, <http://www.nice.org.uk/niceMedia/pdf/smt/120705item4.pdf>

## 4. ANALIZA EKONOMICZNA NELARABINY W LECZENIU T-ALL ORAZ T-LBL

### 4.1. Metodyka

#### 4.1.1. Cel analizy

Celem opracowania jest ocena opłacalności zastosowania nelarabiny (Atriance®, roztwór do infuzji 5 mg/ml, 50 ml x 6 fiol.) w ramach Katalogu leków refundowanych stosowanych w chemioterapii, w leczeniu pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną T-komórkową i chłoniakiem limfoblastycznym T-komórkowym, u których nie było reakcji na wcześniejsze leczenie lub wystąpiła wznowa po zastosowaniu, co najmniej dwóch schematów chemioterapii, kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych.

Analiza została przeprowadzona na zlecenie firmy *GlaxoSmithKline Services Sp. z o.o.*

#### 4.1.2. Zdefiniowanie problemu decyzyjnego

Ocenę opłacalności stosowania nelarabiny w leczeniu pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną T-komórkową (T-ALL, ang. *T-cell Acute Lymphoblastic Leukemia*) i chłoniakiem limfoblastycznym T-komórkowym (T-LBL, ang. *T-cell Lymphoblastic Lymphoma*), u których nie było reakcji na wcześniejsze leczenie lub wystąpiła wznowa po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii, kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych wykonano w ramach analizy koszty-użyteczność (CUA, ang. *Cost-Utility Analysis*). Wnioskowane wskazanie i populacja docelowa objęta przedmiotowym leczeniem jest rekomendowana przez Radę Konsultacyjną AOTM – Stanowisko nr 13/04/2009 z dnia 16 lutego 2009 r. [3].

Ocena farmakoekonomiczna poprzedzona została analizą efektywności klinicznej, przeprowadzoną metodą przeglądu systematycznego [27]. Kryteria doboru danych w oparciu o schemat PICOS (populacja, interwencja, komparator, poszukiwane wyniki dotyczące efektów zdrowotnych, typ badań klinicznych) przyjęto zgodnie ze wspomnianym opracowaniem, oceniającym efektywność kliniczną nelarabiny.

#### **Populacja (P)**

Populację docelową analizy stanowią pacjenci (dzieci, młodzież, dorośli) z ostrą białaczką limfoblastyczną T-komórkową (T-ALL) i chłoniakiem limfoblastycznym T-komórkowym (T-LBL), u których nie było reakcji na wcześniejsze leczenie lub wystąpiła wznowa po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii, kwalifikujący się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych. W odnalezionych badaniach klinicznych efekty terapii oceniano oddzielnie dla dorosłych, z tego powodu analiza ekonomiczna została przeprowadzona osobno dla populacji dorosłych oraz dla dzieci i młodzieży.

Wyżej wymieniona populacja pacjentów jest zgodna z populacją, której dotyczy wnioski refundacyjny. Wybrana populacja jest także zgodna z populacją określoną w oparciu o zarejestrowane wskazania do stosowania leku z ramienia ocenianej interwencji (preparat Atriance® oraz jest rekomendowana przez Radę Konsultacyjną AOTM – Stanowisko nr 13/04/2009 z dnia 16 lutego 2009 r. [3, 8]).

### **Interwencja (I)**

Ocenianą interwencją jest nelarabina (Atriance®, roztwór do infuzji 5 mg/ml, 50 ml x 6 fiol.) – lek, który otrzymał status leku sierocego (wydany przez *European Medicines Agency*, EMA). Decyzja ta oznacza, że wskazaniem do jej stosowania objęta jest bardzo wąska grupa chorych (wg definicji mniej niż 5 przypadków na 10 tys.). Nelarabina podawana jest dożylnie pod nadzorem lekarza doświadczonego w stosowaniu leków cytotoksycznych. Zalecana dawka nelarabiny u dorosłych (w wieku 16 lat i powyżej) wynosi 1 500 mg/m<sup>2</sup>, podawana dożylnie w ciągu dwóch godzin, w dniu 1., 3. i 5., i powtarzana co 21 dni. Zalecana dawka nelarabiny u dzieci i młodzieży (w wieku 21 lat i poniżej) wynosi 650 mg/m<sup>2</sup>, podawana dożylnie w ciągu jednej godziny, przez 5 kolejnych dni, powtarzana co 21 dni [8].

Obecnie w Polsce nelarabina (NEL) finansowana jest ze środków publicznych jako świadczenie gwarantowane w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne, w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej” [57]).

### **Komparator, technologia opcjonalna (C)**

Zgodnie z wytycznymi AOTM komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być „tzw. istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania terapeutycznego lub diagnostycznego, który w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiony przez ocenianą technologię”. Podejmując decyzję o wyborze komparatora należy rozpatrzyć kwestie częstości stosowania leku, jego koszt, skuteczność oraz zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego [1]. Powyższe kryterium wyboru komparatora jest zgodne z Rozporządzeniem o wymaganiach minimalnych [39].

Należy w tym miejscu podkreślić, iż dokonanie oceny technologii medycznych w odniesieniu do leków sierocych jest zagadnieniem trudnym z uwagi na częsty brak leków porównawczych oraz niewielką ilość dostępnych doniesień naukowych, wynikającą z trudności prowadzenia miarodajnych badań na niewielkich populacjach. Decyzje refundacyjne w odniesieniu do leków sierocych podlegają nie tylko ocenom ekonomicznym, ale również ocenom etycznym.

Podstawą leczenia T-ALL i T-LBL jest intensywna chemioterapia kilkoma lekami jednocześnie, której celem jest doprowadzenie do całkowitej remisji oraz podjęcie próby wyleczenia poprzez przeszczep szpiku kostnego [3]. Zgodnie z opinią eksperta dr hab. n. med. ██████████ w polskiej praktyce w leczeniu dorosłych z oporną lub nawrotową T-ALL/T-LBL jest stosowany schemat FLAM (fludarabina, cytarabina, mitoksantron).

Według opinii eksperta medycznego prof. dr hab. n. med. ██████████ w przypadku populacji dzieci i młodzieży z oporną lub nawrotową T-ALL/T-LBL w III linii leczenia obowiązującym standardem jest schemat Ida-FLAG (idarubicyna, fludarabina, cytarabina oraz

czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF)). W leczeniu pacjentów z T-ALL, po niepowodzeniu dwóch obowiązujących schematów leczenia, kwalifikujących się do przeszczepu szpiku kostnego można również zastosować schemat klofarabina, cyklofosfamid, etopozyd (CLF/CFM/EPs). Zgodnie z opinią eksperta medycznego – prof. ██████████, zaleceniami dotyczącymi leczenia T-ALL/T-LBL u dzieci i młodzieży oraz analizą ekonomiczną dla leku Evoltra®<sup>2</sup> klofarabina w monoterapii jest schematem niestosowanym w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej w Polsce. W związku z powyższym klofarabina w monoterapii nie jest brana pod uwagę w niniejszej analizie.

Mając na uwadze opinię ekspertów medycznych, zarejestrowane wskazanie do stosowania leku, jak również standardy i wytyczne postępowania klinicznego adekwatnym komparatorem dla ocenianej interwencji jest schemat FLAM w populacji dorosłych oraz schematy Ida-FLAG i CLF/CFM/EPs (tylko dla chorych z T-ALL) w populacji dzieci i młodzieży.

### ***Efekty zdrowotne (O)***

Na podstawie opublikowanych wyników badań klinicznych (które to wyniki poddano ocenie w analizie efektywności klinicznej [27] wg zasad EBM określonych w warunkach polskich zgodnie z Wytycznymi AOTM oraz Rozporządzeniem w sprawie wymagań minimalnych [39]) w niniejszej analizie, jako punkty istotne klinicznie możliwe do ujęcia w modelowaniu przebiegu choroby rozpatrzono: uzyskanie całkowitej odpowiedzi na leczenie, nawrót choroby, wykonanie przeszczepu, zgonu.

Przyjętą miarą efektywności klinicznej w modelu są lata życia skorygowane o jakość (QALY; ang. *Quality Adjusted Life-Years*).

Podstawowy wynik analizy, tj. współczynnik koszty-użyteczność ICUR (ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*) wyraża koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jego jakość (QALY) w przypadku zastosowania terapii nelarabiną zamiast komparatorów (FLAM – dorośli, CLF/CFM/EPs – dzieci z T-ALL). Dla porównania NEL *versus* Ida-FLAG przedstawiono jedynie porównanie kosztów (szczegóły rozdział 4.1.3)

### **4.1.3. Zdefiniowanie strategii analitycznej**

W oparciu o wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych [1] przewiduje się trzy strategie przeprowadzenia analizy ekonomicznej technologii medycznej:

1. Na podstawie wiarygodnej analizy ekonomicznej, badającej rozważany problem decyzyjny (np. wykonanej w innym kraju),
2. Na podstawie aktualnej i wiarygodnej analizy efektywności klinicznej (przegląd systematyczny), wykonanej za granicą lub w Polsce,
3. Na podstawie opracowanej uprzednio przez wykonawcę analizy efektywności klinicznej.

<sup>2</sup> Informacje z dokumentu „Analiza ekonomiczna dla leku sierociego (Evoltra®) stosowanego w chorobie rzadkiej [http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2012/035/AW/035\\_AW\\_OT\\_4350\\_12\\_EVOLTRA\\_AE\\_2012.12.07.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/035/AW/035_AW_OT_4350_12_EVOLTRA_AE_2012.12.07.pdf), str. 11)



Niniejsza analiza koszty-użyteczność została przeprowadzona na podstawie wcześniej wykonanej analizy efektywności klinicznej, przeprowadzonej metodą przeglądu systematycznego [27]. Ze względu na niewielką populację pacjentów z wnioskowanym schorzeniem informacje dotyczące stosowania Atriance® (nelarabina) w tym wskazaniu oparte są na ograniczonych danych, co jest typowe dla leku o statusie sierocego i chorób rzadkich. Nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących oceniane interwencje (badania typu *head to head*). Nie było również możliwe porównanie efektów klinicznych poprzez porównanie pośrednie (poprzez wspólny komparator; brak komparatorów w badaniach klinicznych). W analizie ekonomicznej wykorzystano dane zawarte w dokumencie EMA *Scientific discussion: PGAA2001, PGAA2002* [16] (obserwowane w dłuższym horyzoncie czasu populacje z badań włączonych do analizy efektywności klinicznej *DeAngelo 2007* [14] i *Berg 2005* [7]) oraz *Publikacji CCG* [36].

Dane o efektywności klinicznej komparatorów (schematu FLAM w populacji dorosłych, schematu CLF/CFM/EPN w populacji dzieci z T-ALL) zaczerpnięto z badań odnalezionych w wyniku wyszukiwania w analizie efektywności klinicznej (odpowiednio badania *Giebel 2006* [11] oraz *Locatelli 2009* [28]). Ponieważ odnalezione badania dla chemioterapii wg schematu Ida-FLAG u dzieci i młodzieży z T-ALL/T-LBL, u których nie było reakcji na leczenie lub wystąpiła wznova po zastosowaniu, co najmniej dwóch schematów chemioterapii nie spełniały kryteriów włączenia (nieadekwatne populacje) nie udało się przeprowadzić oceny efektów dla tego schematu. Z tego względu w analizie przedstawiono jedynie porównanie kosztów 1 cyklu chemioterapii Ida-FLAG z nelarabiną.

Analizę ekonomiczną wykonano zgodnie z Wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych [1] oraz Rozporządzeniem o wymaganiach minimalnych [39].

Jako próg opłacalności przyjęto, zgodnie z Rozporządzeniem o wymaganiach minimalnych, wartość 111 381 PLN/QALY [39, 45].

#### 4.1.4. Perspektywa

Analizę koszty-użyteczność przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia) oraz z perspektywy wspólnej (tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy: NFZ i pacjenta).

#### 4.1.5. Horyzont czasowy

W analizie przyjęto dożywotni horyzont czasowy, który jest taki sam dla pomiaru kosztów i wyników zdrowotnych. W leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej lub chłoniaka limfoblastycznego wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego. Górną granicę wieku pacjenta ustalono na poziomie 100 lat (wykorzystane w analizie dane GUS o śmiertelności w populacji ogólnej podane są do wieku 100 lat). Średni wiek pacjentów dorosłych ustalono na poziomie 35 lat, natomiast w przypadku populacji dzieci i młodzieży – 11 lat (średnia wieku w badaniach klinicznych wykorzystanych w niniejszej analizie – szczegóły Tabela 74).

Przedstawiono dodatkowo wyniki w horyzoncie czasowym, zgodnym z maksymalnym czasem trwania odpowiedzi w badaniach włączonych do analizy efektywności klinicznej [27], stanowiących źródło danych klinicznych w modelu.

#### 4.1.6. Dyskontowanie

W analizie podstawowej przeprowadzono dyskontowanie na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych [1, 39]. W ramach analizy wrażliwości rozważano dyskontowanie na poziomie [1]:

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

#### 4.1.7. Technika analityczna

W celu oszacowania zużycia zasobów koniecznych dla uzyskania dodatkowego efektu zdrowotnego dla porównania NEL *versus* FLAM w populacji dorosłych z T-ALL/T-LBL oraz NEL *versus* CLF/CFM/EPN w populacji dzieci i młodzieży z T-ALL przeprowadzono:

1. Analizę koszty-konsekwencje, będącą zestawieniem kosztów i wyników zdrowotnych bez końcowej kalkulacji współczynnika koszty-użyteczność (ICUR);
2. Analizę koszty-użyteczność (CUA, ang. *Cost-Utility Analysis*), wykorzystującą technikę modelowania, której wynikiem jest współczynnik koszty-użyteczność ICUR.

Wybór techniki koszty-użyteczność, wynika z faktu, iż w niniejszej analizie zostały porównane dane dotyczące skuteczności klinicznej różnych schematów leczenia pochodzące z odrębnych badań klinicznych. Nie zastosowano analizy minimalizacji kosztów, która jest techniką najczęściej stosowaną w sytuacji braku bezpośrednich badań klinicznych lub braku możliwości wykonania analizy pośredniej. Uzasadnieniem takiego postępowania była duża zgodność kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów z badań klinicznych dla poszczególnych schematów leczenia, co daje podstawę do porównania ich wyników pod względem skuteczności. W sytuacji, kiedy brak jest standardowego sposobu postępowania w leczeniu analizowanej grupy chorych, a specjaliści onkolodzy wskazują na badania kliniczne, jako potencjalną szansę dla pacjentów, porównanie wyłącznie kosztów terapii nie miałoby znaczącej wartości. Zgodnie z Rozporządzeniem o wymaganiach minimalnych [39] analiza zawiera oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych (FLAM, CLF/CFM/EPN), wnioskowaną technologią (NEL).

Z powodu bardzo małej liczby pacjentów lub nieodpowiedniej populacji w odnalezionych badaniach dla schematu Ida-FLAG [27] (szczegóły wyszukiwania przedstawione zostały w analizie efektywności klinicznej [27]), nie przeprowadzono porównawczej analizy kosztów-użyteczności pomiędzy nelarabiną a tym schematem. Porównane zostały tylko koszty obu schematów, tj. koszty 1 cyklu chemioterapii.

Ponieważ zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy refundacyjnej [42] (brak randomizowanych badań dowodzących wyższości nelarabiny nad technologiami opcjonalnymi) analiza ekonomiczna zawiera:

1. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię (NEL dorośli, NEL dzieci i młodzież) wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość (QALY);
2. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (FLAM dorośli, CLF/CFM/EPS dzieci i młodzież), wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość (QALY), dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;
3. kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii (NEL), przy której współczynnik, o którym mowa w punkcie 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w punkcie 2.

Wpływ kluczowych, „niepewnych” parametrów analizy (związanych z kosztami, efektami, metodyką i założeniami) na wyniki i wnioski oceniono w analizie wrażliwości.

Protokół analizy ekonomicznej był konsultowany z ekspertem klinicznym. Stosowanie interwencji w warunkach badań eksperymentalnych, stanowiących źródło danych o skuteczności, nie odbiegało od warunków rzeczywistej praktyki (długość okresu leczenia, zastosowany schemat leczenia oraz niewielka liczebność badanych populacji pozwalają uznać, że uzyskane wyniki mają duże odniesienie do populacji generalnej (T-ALL/T-LBL choroba sieroca) [27].

#### **4.1.8. Dokument elektroniczny służący przeprowadzeniu obliczeń**

Obliczenia, w skład których wchodziło wymodelowanie kosztów i efektów (wyników zdrowotnych) porównywanych terapii, przeprowadzono w modelu skonstruowanym w programie *TreeAge® Pro 2013*.

Przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu poprzez wprowadzenie zerowych i skrajnych wartości oraz testowanie powtarzalności wyników przy wielokrotnym wprowadzeniu tych samych danych do modelu. W ramach walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność leczenia z zastosowaniem NEL w analizowanej populacji pacjentów (wyniki wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 5.6).

Walidacja zewnętrzna modelu, odnosząca się do zgodności wyników modelowania z bezpośrednimi dowodami empirycznymi, nie była możliwa do przeprowadzenia ze względu na brak opublikowanych długoterminowych badań oceniających wyniki zdrowotne oraz koszty stosowania porównywanych technologii medycznych.

#### 4.1.9. Próg opłacalności

Zgodnie z obecnie obowiązującymi zapisami art. 12 pkt. 13 i art. 19 ust. 2 pkt. 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego [42] podstawą szacowania progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest Produkt Krajowy Brutto (PKB) na jednego mieszkańca w rozumieniu art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. z 2000 r. Nr 114, poz. 1188 oraz Dz. U. z 2009 r. Nr 98, poz. 817), przy czym za próg kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przyjmuje się trzykrotność rzeczony wielkości PKB na jednego mieszkańca. Zgodnie ze wskazanym przepisem, Prezes GUS przedstawia szacunkową średnią wartość PKB na jednego mieszkańca za okres ostatnich trzech lat dla obszarów określonych w art. 6 ust. 2 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto i ogłasza, w drodze obwieszczenia, w Dzienniku Urzędowym Rzeczypospolitej Polskiej „Monitor Polski”. W załączniku nr 1. do Obwieszczenia Prezesa GUS z dnia 12 listopada 2013 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2009-2011 (Monitor Polski Nr 2013 r. poz. 880) ogłoszono szacunek wartości PKB na jednego mieszkańca na poziomie całego kraju w wysokości 37 127 PLN [45]. Wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi zatem na dzień ukończenia analizy  $3 \times 37\,127$  PLN, tj. 111 381 PLN/QALY.

#### 4.1.10. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Dla utrzymania dostępu do leczenia lekiem Atriance® pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną T-komórkową i chłoniakiem limfoblastycznym T-komórkowym, u których nie było reakcji na wcześniejsze leczenie lub wystąpiła wznowa po zastosowaniu, co najmniej dwóch schematów chemioterapii, kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych wnioskowana jest zmiana dotychczasowego sposobu finansowania (z chemioterapii niestandardowej) poprzez umieszczenie leku Atriance® w *Katalogu leków refundowanych stosowanych w chemioterapii*.

Mając na uwadze małą populację docelową we wnioskowanym wskazaniu dla produktu leczniczego Atriance® oraz warunki kontraktowania przez NFZ świadczeń opieki zdrowotnej, przedstawiona ścieżka finansowania dla tego leku znajduje uzasadnienie i tym samym może zapewnić dostęp pacjentom do leczenia.

Ponadto, obecnie wszystkie substancje czynne stosowane w leczeniu I, II i III rzutu ostrej białaczki limfoblastycznej finansowane są ze środków publicznych w ramach *Katalogu leków refundowanych stosowanych w chemioterapii*.

Poniżej przedstawiono wnioskowane warunki objęcia refundacją.

**Tabela 1**  
**Wnioskowane warunki objęcia refundacją nelarabiny w leczeniu T-ALL/T-LBL w analizowanych populacjach**

Parametr	Warunki objęcia refundacją
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek dostępny w ramach chemioterapii na dzień wprowadzenia refundacji
Poziom odpłatności	bezpłatnie*
Grupa limitowa	Nowa grupa limitowa**
Proponowana cena zbytu netto	Atriance®, roztwór do infuzji 5 mg/ml, 50 ml x 6 fiol. [REDACTED]
Proponowany instrument dzielenia ryzyka (RSS*)	[REDACTED]

\*spełnia kryteria art. 14 ustawy refundacyjnej [42]; \*\*biorąc pod uwagę art. 15 ustawy refundacyjnej [42] zasadne jest utworzenia nowej grupy limitowej dla nelarabiny; \* RSS – ang. *risk sharing scheme*; [REDACTED]

## 4.2. Model decyzyjny

### 4.2.1. Opis modelu

Opis modelu (struktura, dane wejściowe, założenia, itp.) dotyczą analizy ekonomicznej dla opakowania zawierającego 6 fiolek po 250 mg nelarabiny (Atriance®, roztwór do infuzji 5 mg/ml, 50 ml x 6 fiol.).

W celu oceny opłacalności leczenia T-ALL/T-LBL, u dorosłych oraz dzieci i młodzieży z zastosowaniem nelarabiny skonstruowano model decyzyjny Markowa, tj. standardową techniką w modelowaniu przebiegu chorób przewlekłych, w których koszty i wyniki zdrowotne ujawniają się w ciągu długoletniego horyzontu czasowego, z wykorzystaniem programu *TreeAge® Pro 2013*. W modelu uwzględniono najistotniejsze z punktu widzenia klinicznego i ekonomicznego stany, w których mogą znaleźć się pacjenci z T-ALL/T-LBL.

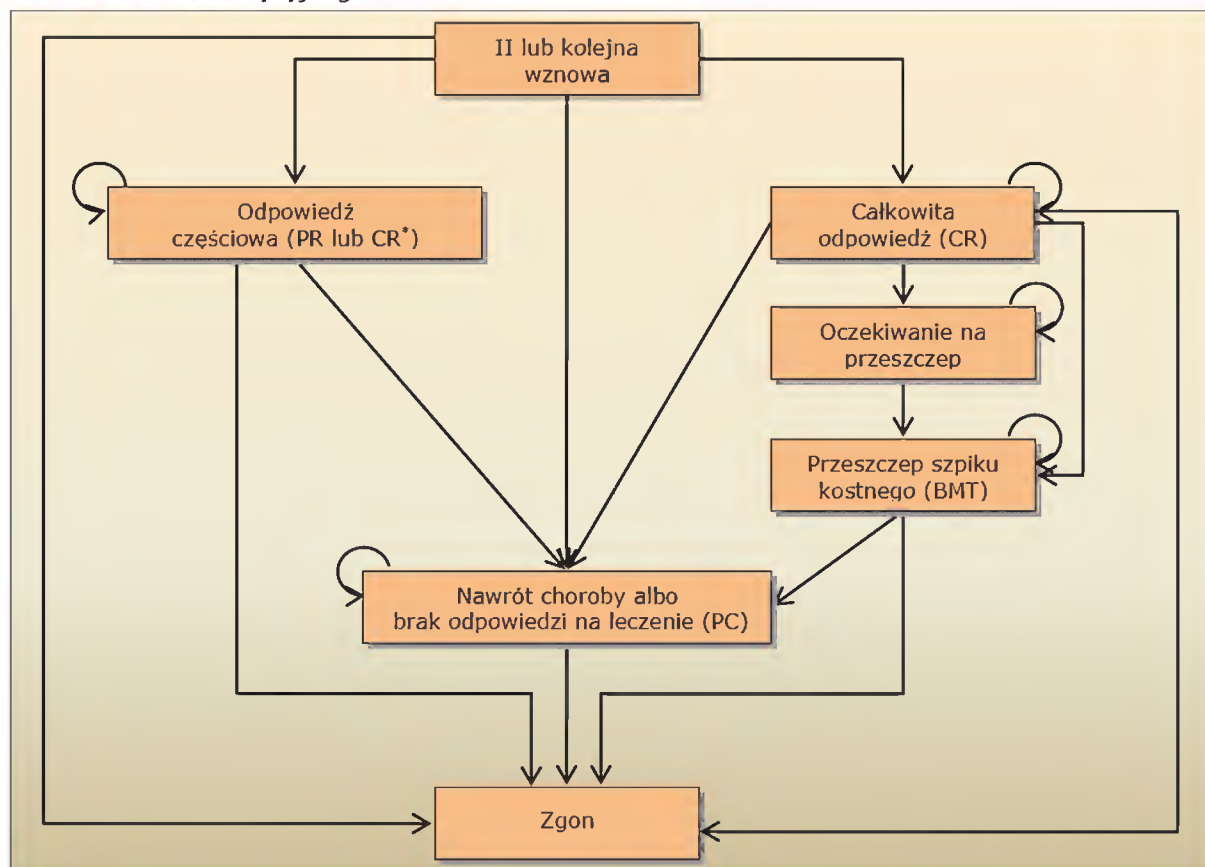
Modelowanie efektywności leczenia w przypadku nelarabiny w populacji dzieci i młodzieży przeprowadzono w oparciu o badanie *PGAA2001 (Dyskusja [16])* oraz *Berg 2005 [7]*, a w populacji dorosłych – w oparciu o badanie *PGAA2002 (Dyskusja [16], DeAngelo 2007 [14])* oraz *Göekbuget 2011 [23]*. W przypadku leczenia schematem FLAM efekty zaczerpnięto z badania *Giebel 2006 [19]*, które ocenia skuteczność oraz bezpieczeństwo chemioterapii FLAM u dorosłych pacjentów z nawracającą lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną. W przypadku leczenia schematem kłofarabina/cyklofosfamid/etopozyd efekty zaczerpnięto z badania *Locatelli 2009 [28]*, które ocenia skuteczność oraz bezpieczeństwo schematu chemioterapii CLF/CFM/EPs u dzieci i młodzieży z ALL. Dla schematu Ida-FLAG przeprowadzono tylko kalkulację kosztów chemioterapii (nie zidentyfikowano badań klinicznych, które odpowiadałyby analizowanemu wskazaniu).

Ścieżka postępowania dla pacjentów chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną lub chłoniaka limfoblastycznego, rozważana w modelu, przedstawia się następująco:

- leczenie nelarabiną pacjentów (dorosłych i dzieci) z brakiem odpowiedzi na drugi rzut leczenia, lub z drugą wznową – w sytuacji pojawienia się oporności także na to leczenie lub kolejnej wznowy choroby, pacjenci zostają objęci opieką paliatywną;
- leczenie chemioterapią FLAM dorosłych pacjentów oraz schematem CLF/CFM/EPS dzieci i młodzieży z brakiem odpowiedzi na drugi rzut leczenia, lub z drugą wznową – w sytuacji pojawienia się oporności także na to leczenie lub kolejnej wznowy choroby, pacjenci zostają objęci opieką paliatywną.

Na poniższym rysunku znajduje się schemat modelu Markowa, opisujący przebieg choroby od momentu rozpoczęcia leczenia.

Rysunek 1  
Schemat modelu decyzyjnego



CR – complete response; CR\* – odpowiedź całkowita bez pełnej odnowy hematologicznej; PR – odpowiedź częściowa (ang. partial response); PC – opieka paliatywna (ang. paliative care); BMT – przeszczep szpiku kostnego (ang. bone marrow transplantation)

W modelu wyróżniono następujące stany zdrowotne:

- ✓ „II lub kolejna wznowa” (rozpoczęcie podawania nelarabiny lub komparatora),
- ✓ „całkowita odpowiedź (CR, ang. complete response)”,
- ✓ „odpowiedź częściowa (PR, ang. partial response)”,

- ✓ „przeszczep szpiku kostnego (BMT)”,
- ✓ „progresja (w tym nawrót choroby lub brak odpowiedzi)”,
- ✓ „zgon – stan terminalny (pochlaniający).

Przejścia pomiędzy stanami określone są przez prawdopodobieństwa (obliczone na podstawie badań klinicznych [27]). Ponieważ odpowiedź na leczenie mierzona jest po dwóch cyklach (w przypadku nelarabiny odpowiedź sprawdzana jest po 1 cyklu, następnie po miesiącu przeprowadza się weryfikację utrzymania odpowiedzi), możliwe przejścia ze stanu „II lub kolejna wznowa” (stan początkowy w modelu, od którego zaczynają wszyscy pacjenci) dla 1 i 2 cyklu modelu różnią się. W badaniu *Giebel 2006* [19] nie podano informacji o odpowiedzi niekompletnej, dlatego przyjęto, że pacjenci w schemacie FLAM przechodzą do stanu całkowita odpowiedź po pierwszym cyklu). Analogicznie założenie poczyniono dla schematu CLF/CFM/EPS (brak danych dotyczących odpowiedzi niekompletnej (częściowej) w badaniu *Locatelli 2009* [28]).

Całościowy opis możliwych przejść pomiędzy stanami przedstawia się następująco:

- ✓ „II lub kolejna wznowa” – pacjenci mogą przejść do następujących stanów:

W pierwszym cyklu modelu:

- pozostanie w stanie „II lub kolejna wznowa”, dalsze leczenie (nie dotyczy schematu FLAM oraz CLF/CFM/EPS);
- całkowita odpowiedź (CR), przejście do stanu „całkowita odpowiedź (CR)”;
- odpowiedź częściowa w populacji dzieci (nie dotyczy schematu NEL i FLAM u dorosłych oraz CLF/CFM/EPS), pacjent przechodzi do stanu „odpowiedź częściowa”;
- progresja choroby, pacjent przechodzi do stanu „opieka paliatywna” (nie dotyczy nelarabiny);
- „zgon”;

W drugim cyklu modelu (dotyczy NEL):

- brak odpowiedzi na leczenie, przejście do stanu „opieka paliatywna”;
- „zgon”;
- ✓ „Całkowita odpowiedź (CR)” – możliwość przejścia do jednego ze stanów:
  - oczekiwanie na wykonanie przeszczepu;
  - wykonanie przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych, przejście do stanu „przeszczep szpiku kostnego (BMT)”;
  - pozostanie w stanie „całkowita odpowiedź”;
  - progresja (nawrót) choroby, przejście do stanu „opieka paliatywna”;
  - „zgon”;
- ✓ „Odpowiedź częściowa” w populacji dzieci (nie dotyczy schematu NEL i FLAM u dorosłych oraz CLF/CFM/EPS) – możliwość przejścia do jednego ze stanów:

- pozostanie w stanie „odpowiedź częściowa”;
- progresja (nawrót) choroby, przejście do stanu „opieka paliatywna”;
- „zgon”;
- ✓ „Oczekiwanie na wykonanie przeszczepu”, możliwość przejścia do jednego ze stanów:
  - wykonanie przeszczepu szpiku kostnego;
  - pozostanie w stanie „oczekiwanie na wykonanie przeszczepu”;
- ✓ „Przeszczep szpiku kostnego”, możliwość przejścia do jednego ze stanów:
  - pozostanie w tym stanie;
  - nawrót choroby, przejście do stanu „opieka paliatywna”;
  - „zgon”;
- ✓ „Opieka paliatywna”, przejścia do jednego ze stanów:
  - pozostanie w tym stanie;
  - „zgon”.

Zgodnie z §5 ust. 2 pkt. 7 Rozporządzenia o wymaganiach minimalnych [39] skonstruowany model ekonomiczny umożliwia powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, jak również przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii.

#### 4.2.2. Założenia modelu

Jednym z głównych zadań przy konstruowaniu modelu jest oszacowanie prawdopodobieństw wystąpienia zdarzeń istotnych klinicznie dla rozważanego problemu decyzyjnego w okresie długoletnim na podstawie danych uzyskanych z badań klinicznych obejmujących krótki horyzont czasowy. Podejście takie wymaga dokonania pewnych założeń, które umożliwią wiarygodne przeprowadzenie analizy:

- W analizie podstawowej przyjęto dożywotni horyzont czasowy zarówno dla pomiaru kosztów, jak i wyników zdrowotnych (w odnalezionej rekomendacji *AWMSG* z 2009 roku w analizie ekonomicznej dotyczącej leczenia T-ALL i T-LBL rozpatrywano również dożywotni horyzont czasowy [4]). Ze względu na schemat oceny skuteczności leczenia nelarabiną długość cyklu w modelu (częstość zmian stanu chorego) ustalono na: 1 miesiąc [27].
- Zmienne „wejściowe” do modelu określające płeć oraz wiek zostały zaczerpnięte z charakterystyki wyjściowej populacji chorych biorących udział w badaniach klinicznych, włączonych do analizy efektywności klinicznej [27]. Górną granicę wieku pacjentów ustalono na 100 lat. Wiek początkowy dla pacjentów dorosłych ustalono na poziomie 35 lat (średnia wieku pacjentów z badania *PGAA2002* [16]). Wiek początkowy dla dzieci ustalono na poziomie 11 lat (średnia wieku pacjentów z *PGAA2001* [16]). Szczegóły kalkulacji zamieszczono w załączniku (Tabela 73, Tabela 74).



- W celu uwzględnienia faktu, że dane zdarzenie wystąpić może w każdym punkcie czasowym danego cyklu użyto korekty połowy cyklu.
- Dane dotyczące skuteczności leczenia, długości trwania całkowitej odpowiedzi (CR), długości trwania odpowiedzi częściowej (w przypadku NEL u dzieci) oraz prawdopodobieństwa zgonu w pierwszych cyklach (gdy trwa jeszcze chemioterapia) zaczerpnięto z badań klinicznych opisanych w rozdziale 4.2.3.2.
- Prawdopodobieństwa (jeśli była taka konieczność) przeliczono na prawdopodobieństwa miesięczne wg reguły (reguła ta zakłada wykładniczy spadek wartości w czasie) [12]:

$$p_k = 1 - (1 - p)^{1/k} \quad (1)$$

gdzie  $p$  oznacza prawdopodobieństwo w danym okresie czasu (np. prawdopodobieństwo roczne), natomiast  $p_k$  oznacza prawdopodobieństwo w  $k$ -tej części tego okresu (np. prawdopodobieństwo miesięczne).

- Nie uwzględniono danych dotyczących rezygnacji z badania (zarówno przy podawaniu nelarabiny jak i leczeniu schematem FLAM czy CLF/CFM/EPs). Obliczona i przyjęta w modelu średnia liczba przyjętych cykli nelarabiny (1,70 dla dorosłych oraz 1,64 cykli dla dzieci) uwzględnia już ewentualną rezygnację z badania.

### 4.2.3. Parametry modelu

#### 4.2.3.1. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

##### Płeć oraz wiek

Rozkład płci oraz średni wiek pacjentów w uwzględnionych populacjach został zaczerpnięty z charakterystyki wyjściowej populacji chorych biorących udział w badaniach klinicznych włączonych do analizy efektywności klinicznej [27].

Tabela 2  
Średni wiek pacjentów rozpoczynających leczenie

Parametr	Średni wiek [lata]	Odsetek mężczyzn [%]	Źródła danych
Dzieci	11	71%	Berg 2005 [7], Locatelli 2009 [28], DeAngelo 2007 [14], Dyskusja [16], Göekbuget 2011 [23] (szczegóły Tabela 73, Tabela 74)
Dorośli	35	70%	

#### 4.2.3.2. Dane dotyczące skuteczności klinicznej

Dane dotyczące skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa porównywanych interwencji zaczerpnięto z badań klinicznych włączonych do analizy efektywności klinicznej wykonanej przez Instytut Arcana Sp. z o.o. [27].

W badaniach włączonych do, poprzedzającej niniejsze opracowanie, analizy efektywności klinicznej [27] oceniono skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania nelarabiny z uwzględnieniem podziału na populację dzieci i dorosłych (badania II fazy). Wyniki badania dla dzieci: PGAA2001 zostały opublikowane w artykule *Berg 2005* [7], natomiast dla populacji dorosłych: PGAA2002 – w artykule *DeAngelo 2007* [14]. Część wyników badania PGAA2001 znajdują się w publikacji opisującej to badanie, zamieszczonej na stronie producenta [36]. Na stronie Europejskiej Agencji ds. Leków (*European Medicines Agency, EMA*) znajduje się dyskusja naukowa na temat nelarabiny [16], w której zostały przedstawione wyniki obu badań (PGAA2001, PGAA2002). Ponieważ znajdują się w niej najbardziej aktualne dane oraz informacje, które nie zostały przedstawione w opublikowanych artykułach [7, 14], dane o efektach klinicznych nelarabiny wykorzystane w modelu pochodzą właśnie z *Dyskusji*<sup>3</sup> [16].

W celu wykonania analizy porównawczej nelarabiny ze schematem FLAM (fludarabina/cytarabina/mitoksantron), Ida-FLAG (fludarabina/cytarabina/G-CSF/idarubicyna) oraz schematem CLF/CFM/EPS (klofarabina/cyklofosfamid/etopozyd), przeprowadzono wyszukiwanie w bazach medycznych (*Pubmed, Cochrane, Embase*), badań, artykułów oraz doniesień naukowych oceniających skuteczność terapii z zastosowaniem powyższych schematów w T-ALL/T-LBL. Strategie wyszukiwania dla schematów FLAM, Ida-FLAG, CLF/CFM/EPS znajdują się w analizie efektywności klinicznej [27].

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano jedno badanie oceniające skuteczność schematu FLAM u dorosłych pacjentów z T-ALL/T-LBL (*Giebel 2006* [11]) oraz jedno badanie oceniające skuteczność schematu CLF/CFM/EPS u dzieci i młodzieży z T-ALL (*Locatelli 2009* [28]). Z powodu bardzo małej liczby pacjentów lub nieodpowiedniej populacji w badaniach ze schematem Ida-FLAG, w niniejszej analizie nie przeprowadzono analizy porównawczej kosztów-efektywności pomiędzy nelarabiną a tym schematem. Porównane zostały tylko koszty obu schematów, tj. koszty 1 cyklu chemioterapii.

Przeprowadzono również wyszukiwanie (w bazie *PubMed* oraz poprzez wyszukiwarkę *Google*) artykułów dotyczących wykonania przeszczepu szpiku kostnego u pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną lub chłoniakiem limfoblastycznym. Wybrano jedno badanie dotyczące przeszczepu wykonanego w populacji dorosłych pacjentów chorych na ALL w zaawansowanym stadium choroby (> CR2, tj. pacjenci, którzy uzyskali odpowiedź CR po przynajmniej dwóch nawrotach choroby) oraz jedno badanie opisujące dalsze przeżycie po wykonanym przeszczepie wśród dzieci z ALL (CR3). Strategia wyszukiwania badań dotyczących transplantacji szpiku kostnego znajduje się w załączniku (rozdział 5.9).

W niniejszym opracowaniu uwzględniono również opiekę paliatywną, bez możliwości innego leczenia (u pacjentów, którzy nie odpowiedzieli, bądź też utracili odpowiedź na wcześniej zastosowane leczenie). Z powodu braku polskiej literatury opisującej schemat opieki paliatywnej, sposób postępowania ustalono na drodze bezpośrednich konsultacji z ekspertami medycznymi

<sup>3</sup> W dalszej części niniejszej analizy, opracowanie: *Scientific Discussion*, Europejskiej Agencji ds. Leków (*European Medicines Agency*) <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/atricance/atricance.htm> [19] nazywano *Dyskusją*.

(specjaliści z dziedziny hematologii u dzieci i dorosłych). Ponieważ leczenie paliatywne różni się w znaczący sposób od polskiej praktyki, nie wykorzystano informacji z zagranicznych opracowań.

Podstawowe punkty końcowe, które rozpatrywano w badaniach klinicznych, to: całkowita odpowiedź (CR), całkowita odpowiedź bez oraz z poprawą hematologiczną (CR<sup>\*</sup>), odpowiedź częściowa (PR), czas do utraty odpowiedzi, liczba wykonanych przeszczepów oraz prawdopodobieństwo przeżycia (całkowite, po uzyskaniu odpowiedzi, po przeszczepie). Dane o efektach klinicznych wykorzystanych do oszacowania prawdopodobieństw w modelu wraz z opisem wykorzystanych badań zestawiono w załączniku 5.11.

W celu oszacowania prawdopodobieństw przejść pomiędzy stanami w modelu, wykorzystano dane z frakcji pacjentów, którzy uzyskali dany punkt końcowy w badaniach klinicznych. W modelu, prawdopodobieństwa w horyzontach badań przeliczono na prawdopodobieństwa miesięczne. Oszacowanie prawdopodobieństw przedstawiono w rozdziale 4.2.3.4

#### 4.2.3.3. Koszty jednostkowe i zużycie zasobów

W celu obliczenia kosztów porównywanych w analizie terapii, przyjęto perspektywę płatnika publicznego za usługi zdrowotne (NFZ) oraz perspektywę wspólną płatników (NFZ i pacjenta).

W analizie kosztów uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednie:

- koszt nelarabiny,
- koszty stosowania schematu FLAM;
- koszty stosowania schematu CLF/CFM/EPS;
- koszty stosowania schematu Ida-FLAG;
- koszty podania chemioterapii oraz hospitalizacji;
- koszty okresowej oceny skuteczności chemioterapii;
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych;
- koszty monitorowania terapii;
- koszty przeszczepu komórek krwiotwórczych szpiku;
- koszty dalszego leczenia pacjentów po przeszczepie;
- koszty opieki paliatywnej.

Z uwagi na trudności związane z oszacowaniem kosztów bezpośrednich niemedyceńskich (tj. koszty transportu chorego, specjalnej diety, utrzymania infrastruktury szpitala) w analizie zdecydowano ograniczyć się do kosztów bezpośrednich medycznych. Z uwagi na przyjętą perspektywę analizy (NFZ, NFZ i pacjent) nie przedstawiono kosztów pośrednich. Nie zidentyfikowano żadnych składników kosztów, które różniąc się dla porównywanych interwencji wymagałyby pomiaru metodą mikrokosztów.

Dla kluczowych kosztów mających największy udział w koszcie całkowitym i inkrementalnym wykorzystano najlepsze dostępne źródła danych. Koszty oszacowano metodą kosztów ogólnych.

Szczegółowych kalkulacji dokonano w arkuszu programu *Excel*, natomiast w tabelach przedstawiono wartości przy zaokrągleniu do dwóch miejsc po przecinku.

Cenę hurtową podmiotowego preparatu w kolejnych latach horyzontu czasowego analizy obliczono zgodnie z marżą obowiązującą według „Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych” [42] tj. od 2014 roku obowiązuje marża w wysokości 5% urzędowej ceny zbytu. W przypadku pozostałych leków stosowanych w ramieniu komparatora ceny zaczerpnięto z Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2014 r. (aktualnego na dzień złożenia wniosku) [60].

W celu wyznaczenia kosztów jednostkowych uwzględnionych zasobów posłużono się następującymi źródłami danych:

- Cenę detaliczną za opakowanie jednostkowe nelarabiny (produkt leczniczy Atriance®) przyjęto na poziomie ceny *ex-factory* (cena zbytu netto) udostępnionej przez producenta [redacted]
- Koszt substancji wchodzących w skład schematu FLAM, CLF/CFM/EPS, Ida-FLAG zaczerpnięto z Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2014 r. [60], natomiast koszty leków stosowanych po przeszczepie szpiku kostnego oszacowano w oparciu o Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 lutego 2014 r. [35]. Koszt substancji mitoksantron zaczerpnięto z załącznika nr 2 do Zarządzenia Nr 41/2013/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 7 sierpnia 2013 r. [48] oraz średnią wartość punktu rozliczeniowego, dla świadczeń szpitalnych, w wysokości 52 PLN (na podstawie „Informatora o umowach na rok 2014” [26]).
- Koszt podania chemioterapii oraz hospitalizacji w trakcie cyklu chemioterapii wyznaczono w oparciu o wycenę punktową z „Katalogu świadczeń podstawowych - leczenie szpitalne - chemioterapia”, zawartą w załączniku nr 1 do Zarządzenia Nr 6/2013/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 22 lutego 2013 r. [46] oraz średnią wartość punktu rozliczeniowego, dla świadczeń szpitalnych rozliczanych w systemie JGP, w wysokości 52 PLN (na podstawie „Informatora o umowach na rok 2014” [26]).
- Koszty oceny skuteczności chemioterapii wyznaczono w oparciu o wycenę punktową z „Katalogu świadczeń wspomagających – leczenie szpitalne – chemioterapia”, zawartą w załączniku nr 2 do Zarządzenia Nr 6/2013/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 22 lutego 2013 r. [49] oraz średnią wartość punktu rozliczeniowego, dla świadczeń szpitalnych rozliczanych w systemie JGP, w wysokości 52 PLN (na podstawie „Informatora o umowach na rok 2014” [26]).
- Koszt monitorowania terapii wyznaczono w oparciu o Zarządzenie Nr 82/2013/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 17 grudnia 2013 roku (załączniki nr 5a oraz 7) w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna [54, 55].

- Koszt punkcji lędźwiowej oszacowano z wykorzystaniem Optymalizatora Jednorodnych Grup Pacjentów (JGP) oraz Zarządzenia Nr 4/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 4 lutego 2014 r. zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne [26, 51].
- Koszty przeszczepu komórek krwiotwórczych szpiku oszacowano z wykorzystaniem systemu Jednorodnych Grup Pacjentów (JGP), zgodnie z aktualnie obowiązującymi metodami rozliczania leczenia szpitalnego. Źródło powyższych danych stanowiły katalogi świadczeń NFZ obowiązujące w roku 2014 zgodnie z Zarządzeniem Nr 4/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 4 lutego 2014 r. zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne [50]. Cenę punktu rozliczeniowego w lecznictwie szpitalnym przyjęto na poziomie 52 PLN [26].
- Koszty świadczeń ambulatoryjnych wyznaczono w oparciu o Zarządzenie Nr 82/2013/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 17 grudnia 2013 roku (załączniki nr 5a oraz 7) [54, 55].
- Ceny punktów świadczeń wyznaczone zostały na podstawie udostępnionego przez NFZ Informatora o umowach zawierającego dane o liczbie i wartości umów zawartych na 2014 rok przez wszystkie Oddziały Wojewódzkie NFZ [26].

Pomiar zużycia zasobów przeprowadzony został metodą kosztów ogólnych przy użyciu następujących źródeł danych oraz założeń:

- Wyceny monetarnej omawianych zasobów dokonano na podstawie taryfikatorów opłat Narodowego Funduszu Zdrowia oraz Ministerstwa Zdrowia (dane dotyczące usług medycznych i leków), zgodnie z przyjętą perspektywą analizy.
- Dawkowanie nelarabiny przyjęto zgodnie z dawkowaniem z badań klinicznych włączonych do analizy efektywności klinicznej [7, 14, 16, 23] oraz informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego [8].
- Dawkowanie schematu FLAM, schematu Ida-FLAG i schematu CLF/CFM/EPS zaczerpnięto odpowiednio z publikacji *Giebel 2006* [19], *Łuczyński 2001* [30], *Gorczyńska 2011* [22] oraz skonsultowano z ekspertami medycznymi.
- Uwzględniono leki o najniższej cenie za mg, dzienną dawkę leku lub tabletkę z perspektywy pacjenta/lub NFZ (w przypadku leków wydawanych pacjentom bezpłatnie lub gdy koszty z perspektywy pacjenta są jednakowe dla wszystkich preparatów).

W poniższych podrozdziałach przedstawiono w sposób szczegółowy oszacowania bezpośrednich kosztów medycznych, które wykorzystano w dalszej części analizy.

#### 4.2.3.3.1 Koszty nelarabiny

W sytuacji wprowadzenia refundacji nelarabiny w ramach „wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych” (leki stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym) analizowany lek, będzie wydawany pacjentom

bezpłatnie (art. 6 ust. 8 ustawy refundacyjnej [42]). Korzystając z informacji o proponowanej przez producenta cenie *ex-factory* (tj. cenie zbytu netto) w przypadku wprowadzenia refundacji, obliczono przyszłą cenę hurtową leku. Uwzględniono 8% stawkę podatku VAT [34] oraz urzędową marżę hurtową w wysokości 5% urzędowej ceny zbytu [42].

**Tabela 3**  
**Kalkulacja ceny hurtowej produktu leczniczego Atriance®**

Substancja czynna	Nazwa handlowa, postać, dawka, opakowanie	Cena zbytu netto ( <i>ex-factory</i> ) [PLN/op.]	Urzędowa cena zbytu [PLN/op.]	Cena hurtowa [PLN/op.]	Źródła danych
Nelarabina	Atriance®, roztwór do infuzji, 5 mg/ml, 6 fiol. a 50ml	████████	████████ ████████	████████ ████████	[firma Zlecająca, 34, 42]

op - opakowanie

Z uwagi na fakt, iż preparat Atriance® będzie refundowany w ramach chemioterapii założono, że limit refundacji będzie równy cenie hurtowej brutto za opakowanie, więc produkt będzie wydawany pacjentowi bezpłatnie.

**Tabela 1.**  
**Wartość refundacji NFZ i odpłatności pacjenta za opakowanie produktu Atriance® w ramach chemioterapii**

Nazwa handlowa, postać, dawka, opakowanie	Rok refundacji	Cena hurtowa /op. [PLN]	Wysokość limitu finansowania/op. [PLN]	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty pacjenta [PLN]	Cena/mg persp. NFZ i wspólna [PLN]
Atriance®, roztwór do infuzji, 5 mg/ml, 6 fiol. a 50ml	≥2015	████████	████████	Bezpłatnie	0,00	████████

op - opakowanie

Warto podkreślić, że przedstawiony koszt za mg nelarabiny ma charakter maksymalny. Podmiot odpowiedzialny może dostarczać lek bezpośrednio do świadczeniodawcy z pominięciem marży hurtowej. W przypadku takiej sytuacji koszt dla płatnika publicznego będzie niższy i określony na podstawie faktur zakupu leku przez świadczeniodawcę realizującego świadczenia z zakresu chemioterapii (zgodnie z Zarządzeniem nr 26/2012/DGL [58]).

Nelarabina jest przeznaczona do stosowania dożylnego pod nadzorem lekarza doświadczonego w stosowaniu leków cytotoksycznych [8]. Zgodnie z zalecanym dawkowaniem nelarabiny oraz dawkowaniem z badań klinicznych włączonych do analizy efektywności klinicznej [27] w analizowanych populacjach chorych przyjęto, że dzienna dawka (DD) wynosi:

- dorośli i młodzież (w wieku 16 lat i powyżej) – 1 500 mg/m<sup>2</sup>, podawana dożylnie w ciągu dwóch godzin, w dniu 1., 3. i 5. i powtarzana co 21 dni;
- dzieci i młodzież (w wieku do 21 lat i poniżej) – 650 mg/m<sup>2</sup>, podawana dożylnie w ciągu jednej godziny, przez pięć kolejnych dni, powtarzana co 21 dni;
- w badaniach klinicznych u pacjentów w wieku od 16 do 21 lat stosowano zarówno dawkę 650 mg/m<sup>2</sup> jak i dawkę 1 500 mg/m<sup>2</sup>. Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania obu

schematów były podobne. Wybór odpowiedniego schematu uzależniony był od decyzji lekarza hematologa [8].

**Tabela 4**  
Kalkulacja kosztów nelarabiny w analizowanych populacjach

Parametr	Dorośli	Dzieci
Koszt jednostkowy nelarabiny [PLN/mg]	[redacted]	
Zalecane dawkowanie	1 500 mg/m <sup>2</sup> dożylnie w dniu 1., 3. i 5.	650 mg/m <sup>2</sup> dożylnie przez 5 kolejnych dni
Powierzchnia ciała* [m <sup>2</sup> ]	1,84	1,30
Liczba podań/cykl	3	5
Zużycie leku/cykl [mg]	8 280 (=1 500 x 1,84 x 3)	4 225 (=650 x 1,30 x 5)
Koszt leku/cykl [PLN]	[redacted]	[redacted]

\* oszacowanie średniej powierzchni ciała przedstawiono w załączniku (rozdział 5.2)

#### 4.2.3.3.2 Koszty schematu FLAM (dorośli)

Jako komparator do nelarabiny w populacji dorosłych została przyjęta chemioterapia oparta na schemacie FLAM (badanie *Giebel 2006* [19]). Schemat FLAM (fludarabina/cytarabina/mitoksantron), zgodnie z opinią eksperta dr hab. n. med. [redacted] oraz zaleceniami Stowarzyszenia Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (PALG) stosowany jest w polskiej praktyce w leczeniu dorosłych z oporną lub nawrotową T-ALL/T-LBL. Substancje czynne fludarabina i cytarabina wchodzące w skład schematu FLAM są w Polsce refundowane przez Narodowy Fundusz Zdrowia w ramach chemioterapii nowotworów również we wskazaniu T-ALL/T-LBL (rozpoznanie wg ICD-10: C91.0 Ostra białaczka limfoblastyczna i/lub C83.5 Chłoniak nieziarniczy limfoblastyczny (rozlany)) [60]. Szczegółową charakterystykę uwzględnionych substancji czynnych zamieszczono w załączniku 5.3 (Tabela 76). Do oszacowania kosztów wybrano najniższy koszt w przeliczeniu za mg.

**Tabela 5**  
Koszty jednostkowe substancji wchodzących w skład schematu FLAM – fludarabina, cytarabina

Nazwa substancji czynnej/ nazwa handlowa	Droga podania	Jednostka	Waga punktowa jednostki leku [pkt.] [1 pkt. = 1 PLN]	Koszt jednostkowy* [PLN/1 mg]	Źródła danych
Fludarabina/Fludalym®, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji, 50 mg	iniekcja	1 mg	1	1,7055~1,71	[47, 60]
Cytarabina/Alexan®, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/5 ml	iniekcja	1 mg	1	0,0884~0,09	[60, 47]

\* zaokrąglenie na potrzeby opisu w dokumencie word, do oszacowania kosztu wykorzystano wartość dokładną do 4 miejsc po przecinku

Mitoksantron jest rozliczany w ramach świadczenia „Procedura podania leku zawierającego substancję czynną (Mitoxantronum) - 100 mg” [48].

**Tabela 6**  
**Koszty jednostkowe substancji wchodzących w skład schematu FLAM - mitoksantron**

Nazwa świadczenia (kod świadczenia)	Droga podania	Wartość punktowa	Cena punktu** [PLN]	Koszt jednostkowy [PLN/100 mg]	Źródła danych
Procedura podania leku zawierającego substancję czynną (Mitoxantronum) - 100 mg (5.08.05.0000037)	iniekcja	64,0519	52	3 330,70	[26, 48]

\* średnia cena punktu z wszystkich Oddziałów Wojewódzkich NFZ na rok 2014 w zakresie leczenia szpitalnego – chemioterapia [26]

Schemat dawkowania chemioterapii FLAM został skonsultowany z ekspertem medycznym oraz jest taki sam jak podają źródła (m.in. *Giebel 2006* [19]):

- Fludarabina: 2 x 15 mg/m<sup>2</sup> w 1., 2., 8 i 9 dniu (wlew 30 minutowy, co 12 godzin);
- Cytarabina: 8 x 100 mg/m<sup>2</sup> w 1., 2., 8 i 9 dniu (wlew trwający 45 minut, pierwszy bezpośrednio po zakończeniu fludarabiny, dalej co 3 godziny);
- Mitoksantron: 10 mg/m<sup>2</sup> w 3 i 10 dniu.

Schemat FLAM jest powtarzany co 28 dni.

**Tabela 7**  
**Koszty schematu FLAM (1 cykl) w przeliczeniu na 1 pacjenta**

Parametr	Schemat FLAM - dorośli		
	Fludarabina	Cytarabina	Mitoksantron
Zalecana dawka leku [mg/m <sup>2</sup> ]	2 x 15 = 30	8 x 100 = 800	1 x 10 = 10
Powierzchnia ciała [m <sup>2</sup> ]	1,84*		
Jednorazowa dawka [mg]	55,20	1 472,00	18,40
Koszt jednostkowy leku [PLN/mg]	1,7055	0,0884	33,3070
Koszt jednorazowej dawki [PLN]	94,14	130,12	612,85
Liczba jednorazowych dawek w trakcie 1 cyklu	4	4	2
Koszt całkowity [PLN]	376,57	520,50	1 225,70
Łączny koszt schematu/cykl [PLN]	2 122,77		

\* średnia powierzchnia ciała (1,84 m<sup>2</sup>) dla populacji osób dorosłych ogółem (tak sama jak dla nelarabiny); oszacowanie średniej powierzchni ciała przedstawiono w załączniku (rozdział 5.2)

#### 4.2.3.3.3 Koszty schematu CLF/CFM/EPS (dzieci i młodzież)

Zgodnie z opinią eksperta prof. dr hab. n. med. [redacted] w polskiej praktyce w leczeniu dzieci z oporną lub nawrotową T-ALL może być stosowany również schemat CLF/CFM/EPS (klofarabina, cyklofosamid, etopozyd). Substancje czynne wchodzące w skład



schematu CLF/CFM/EPS są w Polsce refundowane przez Narodowy Fundusz Zdrowia w ramach chemioterapii nowotworów również we wskazaniu T-ALL (rozpoznanie wg ICD-10: C91.0 Ostra białaczka limfoblastyczna) [60]. Szczegółową charakterystykę uwzględnionych substancji czynnych zamieszczono w załączniku 5.3 (Tabela 77). Do oszacowania kosztów wybrano najniższy koszt w przeliczeniu za mg.

**Tabela 8**  
**Koszty jednostkowe substancji wchodzących w skład schematu CLF/CFM/EPS**

Nazwa substancji czynnej/ nazwa handlowa	Droga podania	Jednostka	Waga punktowa jednostki leku [pkt.] [1 pkt. = 1 PLN]	Koszt jednostkowy* [PLN/1 mg]	Źródła danych
Klofarabina/Evoltra®, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 1 mg/ml, 1 fiol. a 20 ml	iniekcja	1 mg	1	362,5400	[60, 47]
Cyklofosfamid/Endoxan®, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g, 1 fiol.s.subs.	iniekcja	1 mg	1	0,0577~0,06	
Etopozyd/ Etoposid – Ebewe®, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 100 mg, fiol. a 5 ml lub Etoposid – Ebewe®, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 200 mg, 1 fiol. a 10 ml lub Etoposid – Ebewe®, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 400 mg, 1 fiol. a 20 ml lub Etoposid Actavis, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 20 mg/ml	iniekcja	1 mg	1	0,1701~0,17	

\* zaokrąglenie na potrzeby opisu w dokumencie word, do oszacowania kosztu wykorzystano wartość dokładną do 4 miejsc po przecinku

Schemat dawkowania protokołu CLF/CFM/EPS został skonsultowany z ekspertem medycznym oraz jest taki sam jak podają źródła (m.in. *Gorczyńska 2011* [22]):

- Klofarabina (CLF): 40 mg/m<sup>2</sup> *i.v.* w ciągu dwóch godzin w dniach 1-5;
- Cyklofosfamid (CFM): 400 mg/m<sup>2</sup> *i.v.* w ciągu jednej godziny w dniach: 1-5;
- Etopozyd (EPS): 150 mg/m<sup>2</sup> *i.v.* w ciągu dwóch godzin w dniach 1-5.

Schemat CLF/CFM/EPS jest powtarzany co 21 dni.

**Tabela 9**  
**Koszty schematu CLF/CFM/EPS (1 cykl) w przeliczeniu na 1 pacjenta**

Parametr	Schemat CLF/CFM/EPS – dzieci i młodzież		
	Klofarabina	Cyklofosfamid	Etopozyd
Zalecana dawka leku [mg/m <sup>2</sup> ]	40	400	150
Powierzchnia ciała [m <sup>2</sup> ]	1,30*		
Jednorazowa dawka [mg]	52,00	520,00	195,00
Koszt jednostkowy leku [PLN/mg]	362,54	0,06	0,17
Koszt jednorazowej dawki [PLN]	18 852,08	30,00	33,17
Liczba jednorazowych dawek w trakcie 1 cyklu	5	5	5
Koszt całkowity [PLN]	94 260,40	150,02	165,85
Łączny koszt schematu/cykl [PLN]	<b>94 576,27</b>		

\* średnia powierzchnia ciała (1,30 m<sup>2</sup>) dla 11-letniego dziecka (tak sama jak dla nelarabiny); oszacowanie średniej powierzchni ciała przedstawiono w załączniku (rozdział 5.2)

#### 4.2.3.3.4 Koszty schematu Ida-FLAG (dzieci i młodzież)

Zgodnie z opinią eksperta prof. dr hab. n. med. [redacted] w polskiej praktyce w leczeniu dzieci z oporną lub nawrotową T-ALL/T-LBL jest stosowany schemat Ida-FLAG (idarubicyna, fludarabina, cytarabina, czynnik G-CSF). Substancje czynne wchodzące w skład schematu Ida-FLAG są w Polsce refundowana przez Narodowy Fundusz Zdrowia w ramach chemioterapii nowotworów również we wskazaniu T-ALL/T-LBL (rozpoznanie wg ICD-10: C91.0 Ostra białaczka limfoblastyczna i/lub C83.5 Chłoniak niezrębny limfoblastyczny (rozlany)) [60]. Szczegółową charakterystykę uwzględnionych substancji czynnych zamieszczono w załączniku 5.3 (Tabela 76). Do oszacowania kosztów wybrano najniższy koszt w przeliczeniu za mg.

**Tabela 10**  
**Koszty jednostkowe substancji wchodzących w skład schematu Ida-FLAG**

Nazwa substancji czynnej/ nazwa handlowa	Droga podania	Jednostka	Waga punktowa jednostki leku [pkt.] [1 pkt. = 1 PLN]	Koszt jednostkowy* [PLN/1 mg]	Źródła danych
Idarubicyna /Zavedos®, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 10 mg lub Zavedos®, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 5 mg lub Idarubicin Teva®, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml lub Idarubicin Teva®, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	iniekcja	1 mg	1	60,3860~60,39	[60, 47]

Nazwa substancji czynnej/ nazwa handlowa	Droga podania	Jednostka	Waga punktowa jednostki leku [pkt.] [1 pkt. = 1 PLN]	Koszt jednostkowy* [PLN/1 mg]	Źródła danych
Fludarabina/Fludalym®, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań i infuzji, 50 mg	iniekcja	1 mg	1	1,7055~1,71	
Cytarabina/Alexan®, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/5 ml lub Cytarabine Kabi®, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml	iniekcja	1 mg	1	0,0884~0,09	
Filgrastim (G-CSF) / Nivestim®, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 30 mln j.m./0,5 ml	iniekcja	1 mln j.m. (0,01 mg)*	1	415,8000	

\* zaokrąglenie na potrzeby opisu w dokumencie word, do oszacowania kosztu wykorzystano wartość dokładną do 4 miejsc po przecinku; \*j.m. – jednostki międzynarodowe; 1 mln j.m. = 0,01 mg

Schemat dawkowania protokołu Ida-FLAG został skonsultowany z ekspertem medycznym oraz jest taki sam jak podają źródła (m.in. Łuczyński 2001 [30]):

- Idarubicyna: 12 mg/m<sup>2</sup> w dniach 2-4;
- Fludarabina: 30 mg/m<sup>2</sup> w dniach: 1-4;
- Cytarabina: 2 000 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1-4;
- G-CSF (filgrastim): 0,4 mg/m<sup>2</sup> w dniach 0-4.

G-CSF, czyli czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów, pacjenci otrzymują dzień przed podaniem chemioterapii, a następnie aż do powrotu liczby neutrofilów do wartości prawidłowej (>0,5x10<sup>9</sup>/l). Schemat Ida-FLAG jest powtarzany co 21 dni.

**Tabela 11**  
Koszty schematu Ida-FLAG (1 cykl) w przeliczeniu na 1 pacjenta

Parametr	Schemat Ida-FLAG – dzieci i młodzież			
	Idarubicyna	Fludarabina	Cytarabina	G-CSF
Zalecana dawka leku [mg/m <sup>2</sup> ]	12	30	2 000	0,40
Powierzchnia ciała [m <sup>2</sup> ]	1,30*			
Jednorazowa dawka [mg]	15,60	39,00	2600,00	0,52
Koszt jednostkowy leku [PLN/mg]	60,3860	1,7055	0,0884	415,8000
Koszt jednorazowej dawki [PLN]	942,02	66,51	229,84	216,22
Liczba jednorazowych dawek w trakcie 1 cyklu	3	4	4	5
Koszt całkowity [PLN]	2 826,06	266,06	919,36	1 081,08
Łączny koszt schematu/cykl [PLN]	5 092,56			

\* średnia powierzchnia ciała (1,30 m<sup>2</sup>) dla 11-letniego dziecka (tak sama jak dla nelarabiny); oszacowanie średniej powierzchni ciała przedstawiono w załączniku (rozdział 5.2)

#### 4.2.3.3.5 Koszty związane z podaniem chemioterapii oraz hospitalizacją

Nelarabina, schemat FLAM, schemat Ida-FLAG, schemat CLF/CFM/EPS uwzględnione w niniejszej analizie podawane są w postaci wlewów dożylnych (*i.v.*, ang. *intravenous*). Wycenę punktową świadczenia związanego z podaniem leku zaczerpnięto z Zarządzenia Nr 6/2013/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia (załącznik 1) [46]. Przyjęto średni koszt punktu rozliczeniowego w chemioterapii w wysokości 52 PLN [26].

**Tabela 12**  
Koszt jednostkowy hospitalizacji u dzieci i dorosłych

Nazwa świadczenia (kod świadczenia)	Wartość punktowa	Cena punktu* [PLN]	Koszt świadczenia* [PLN]	Uwagi	Źródła danych
Hospitalizacja hematologiczna u dorosłych (5.08.05.0000001)	13	52	676,00	za osobodzień	[26, 46]
Hospitalizacja hematologiczna u dzieci (5.08.05.0000009)	15	52	780,00	za osobodzień	

\* średnia cena punktu z wszystkich Oddziałów Wojewódzkich NFZ na rok 2014 w zakresie leczenia szpitalnego [26]; \*koszt jednakowy dla obydwu perspektyw

W ramach powyższych hospitalizacji następuje przygotowanie świadczeniobiorcy do przyjmowania chemioterapii, a następnie podawanie leków (wymienionych w załączniku do Zarządzenia nr 10/2014/DGL Prezesa NFZ [47]) oraz wykonanie badań diagnostycznych związanych z leczeniem, leczenie powikłań po chemioterapii lub pobycie świadczeniobiorcy w trakcie cyklu chemioterapii [58]. Biorąc pod uwagę powyższe nie doliczono dodatkowych wizyt monitorujących leczenie.

**Tabela 13**  
Koszty hospitalizacji w trakcie cyklu chemioterapii - zestawienie

Parametr	Dorośli		Dzieci i młodzież			Źródła danych
	NEL	Schemat FLAM	NEL	Schemat Ida-FLAG	Schemat CLF/CFM/ EPS	
Liczba dni hospitalizacji w trakcie 1 cyklu chemioterapii	21	28	21	21	21	[8, 19, opinia ekspertów dr hab. n. med. [redacted] oraz prof. dr hab. n. med. [redacted]]
Koszt jednostkowy hospitalizacji za osobodzień [PLN]	676,00	676,00	780,00	780,00	780,00	[26, 46]
Koszt hospitalizacji w trakcie 1 cyklu chemioterapii [PLN]	<b>14 196,00</b>	<b>18 928,00</b>	<b>16 380,00</b>	<b>16 380,00</b>	<b>16 380,00</b>	kalkulacja

#### 4.2.3.3.6 Koszty okresowej oceny skuteczności chemioterapii

Okresowa ocena skuteczności chemioterapii, realizowana w trybie ambulatoryjnym lub w trybie jednodniowym, na którą składają się kompleksowe świadczenia obejmujące poradę specjalistyczną oraz wykonywanie w trakcie tej porady badań laboratoryjnych lub obrazowych, zgodnie z obowiązującymi opartymi o aktualną wiedzę medyczną zasadami postępowania medycznego przy leczeniu nowotworów chemioterapią, realizowana jest nie częściej niż raz w miesiącu i nie rzadziej niż raz na trzy miesiące [58].

**Tabela 14**  
**Okresowa ocena skuteczności chemioterapii**

Nazwa świadczenia (kod świadczenia)	Wartość punktowa	Średnia cena punktu* [PLN]	Koszt świadczenia dorosli/dzieci* [PLN]	Uwagi	Źródła danych
Okresowa ocena skuteczności chemioterapii (5.08.05.0000008)	5	52	260,00	(1) zgodnie z załącznikiem nr 4 do zarządzenia (2) nie częściej niż raz w miesiącu i nie rzadziej niż raz na trzy miesiące	[26, 49]

\* średnia cena punktu z wszystkich Oddziałów Wojewódzkich NFZ na rok 2014 w zakresie leczenia szpitalnego [26]; \*koszt jednakowy dla obydwu perspektyw

Koszt okresowej oceny skuteczności chemioterapii będzie doliczany po każdym cyklu chemioterapii (NEL, FLAM, CLF/CFM/EPS, Ida-FLAG), średnio raz w miesiącu.

#### 4.2.3.3.7 Koszty monitorowania leczenia

W analizie oceniono dodatkowe koszty związane z monitorowaniem efektywności terapii. Schemat monitorowania stanu pacjenta po zakończeniu podawania chemioterapii ustalono na podstawie *Szczeklik 2011* [24], a następnie skonsultowano z ekspertami medycznymi. Na podstawie uzyskanych informacji, w schemacie monitorowania wyodrębniono dwa okresy (w trakcie podawania chemioterapii oraz okres po zakończeniu podawania chemioterapii).

##### **Monitorowanie stanu pacjenta po zakończeniu podawania chemioterapii**

W celu kontrolowania stanu pacjenta, wszyscy pacjenci, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie chemioterapią, są poddawani okresowym badaniom (morfologia, badania biochemiczne krwi, echokardiografia serca z oznaczeniem frakcji wyrzutowej, RTG klatki piersiowej). Do badań biochemicznych wykonywanych kontrolnie, co trzy miesiące w trakcie leczenia należą: elektrolity (sód, potas, chlorki), bilirubina całkowita, albuminy, kwas moczowy, LDH, ALAT, ASPAT, GGTP, ferrytyna, immunoglobuliny, układ krzepnięcia (czas koalinowo-kefalinowy; APTT, fibrynogen, wskaźnik protrombinowy) [24]. Wykonanie wyżej wymienionych badań monitorujących stan pacjenta będzie rozliczane w ramach odpowiedniej ambulatoryjnej grupy świadczeń specjalistycznych w poradni hematologicznej [54, 55].

**Tabela 15**  
**Koszty badań monitorujących stan pacjenta w poradni hematologicznej**

Rodzaj badań	Typ listy	Nazwa grupy*	Wartość punktowa	Średnia cena punktu** [PLN]	Koszt świadczenia dorośli/dzieci* [PLN]	Uwagi	Źródła danych
Morfologia	W1	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	7	10,25/ 10,86	71,75/76,02	konieczne wykazanie co najmniej 3 procedur z listy W1	[24, 54, 55]
Badania biochemiczne krwi	W1						
Biopsja aspiracyjna szpiku kostnego*	-						
RTG klatki piersiowej	W2	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	7	10,25/ 10,86	71,75/76,02	konieczne wykazanie co najmniej jednej procedury z listy W2	[24, 54, 55]
Wirus/ przeciwciała nabytego niedoboru odporności (HIV) RNA /DNA	W4	W14 Świadczenie specjalistyczne 4-go typu	17	10,25/ 10,86	174,25/184,64	konieczne wykazanie co najmniej jednej procedury z listy W4	[24, 54, 55]
Echokardiografia	W10	W17 Świadczenie specjalistyczne 7-go typu	10	10,25/ 10,86	102,50/108,60	konieczne wykazanie co najmniej jednej procedury z listy W10	[24, 54, 55]

\*nazwa grupy świadczeń specjalistycznych realizowanych w trybie ambulatoryjnym; \*\*średnia cena punktu z wszystkich Oddziałów Wojewódzkich NFZ na rok 2014 w zakresie ambulatoryjnej opieki specjalistycznej - świadczenia w zakresie hematologii/świadczenia w zakresie onkologii i hematologii dziecięcej [26]; \* wg opinii eksperta medycznego biopsja aspiracyjna wchodzi w zakres wizyty specjalistycznej; \*koszt jednakowy dla obydwu perspektyw

Koszt punkcji lędźwiowej będzie rozliczany po zakwalifikowaniu pacjenta do odpowiedniej grupy JGP: „S04 Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego < 2 dni” [50, 51].

**Tabela 16**  
**Koszt punkcji lędźwiowej**

Kod i nazwa grupy JGP	Kod i nazwa rozpoznania ICD-9	Wartość punktowa	Cena punktu* [PLN]	Koszt jednostkowy* [PLN]	Źródła danych
S04 Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego < 2 dni	03.311 Nakłucie lędźwiowe w celu pobrania płynu mózgowo-rdzeniowego	15	52	780,00	[26, 50, 51]

\* średnia cena punktu z wszystkich Oddziałów Wojewódzkich NFZ na rok 2014 w zakresie leczenia szpitalnego [26]; \*koszt jednakowy dla obydwu perspektyw

Rodzaj oraz ilość wykonywanych badań zmienia się wraz z wydłużeniem czasu trwania odpowiedzi, dlatego monitorowanie stanu pacjentów przedstawione zostało w podziale na kolejne lata osobno dla dzieci i dorosłych.

Tabela 17

Koszty monitorowania stanu pacjenta po zakończeniu podawania chemioterapii w kolejnych latach

Rodzaj badania	Typ świadczenia	Ilość w ciągu roku	Koszt jednostkowy [PLN]		Łączny koszt* [PLN]	
			Dorośli	Dzieci	Dorośli	Dzieci
<b>I rok monitorowania stanu pacjenta po zakończeniu podawania chemioterapii</b>						
Badanie morfologiczne i biochemiczne krwi,	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	11	71,75	76,02	789,25	836,22
Badanie szpiku kostnego		4		-		-
1 x badanie morfologiczne i biochemiczne krwi, 1 x badanie echokardiograficzne serca z oceną frakcji wyrzutowej, 1 x badanie radiologiczne klatki piersiowej	W17 Świadczenie specjalistyczne 7-go typu	1	102,50	108,60	102,5	108,6
Badanie molekularne (Wirus/ przeciwciała nabytego niedoboru odporności (HIV) RNA / DNA)	W14 Świadczenie specjalistyczne 4-go typu	1	174,25	-	174,25	-
Nakłucie lędźwiowe w celu pobrania płynu mózgowo-rdzeniowego	S04 Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego < 2 dni	1	780,00	0,00	780,00	0,00
<b>Całkowity koszt [PLN]</b>					<b>1 846,00</b>	<b>944,82</b>
<b>II i III rok monitorowania stanu pacjentów po zakończeniu podawania chemioterapii</b>						
Badanie morfologiczne i biochemiczne krwi	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	5	71,75	76,02	358,75	380,10
Badanie szpiku kostnego		1		-		-
1 x badanie morfologiczne i biochemiczne krwi, 1 x badanie echokardiograficzne serca z oceną frakcji wyrzutowej	W17 Świadczenie specjalistyczne 7-go typu	1	102,50	106,30	102,50	106,30
<b>Całkowity koszt [PLN]</b>					<b>461,25</b>	<b>486,40</b>
<b>IV rok monitorowania stanu pacjenta po zakończeniu podawania chemioterapii</b>						
Badanie morfologiczne i biochemiczne krwi	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	3	70,49	74,41	211,47	223,23
Badanie szpiku kostnego		1		-		-
1 x badanie morfologiczne i biochemiczne krwi, 1 x badanie echokardiograficzne serca z oceną frakcji wyrzutowej	W17 Świadczenie specjalistyczne 7-go typu	1	100,70	108,60	100,70	106,30

Rodzaj badania	Typ świadczenia	Ilość w ciągu roku	Koszt jednostkowy [PLN]		Łączny koszt* [PLN]	
			Dorośli	Dzieci	Dorośli	Dzieci
			Całkowity koszt [PLN]		<b>312,17</b>	<b>329,53</b>
V i kolejny rok monitorowania stanu pacjenta po zakończeniu podawania chemioterapii						
Badanie morfologiczne i biochemiczne krwi	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	1	71,75	76,02	71,75	76,02
Badanie szpiku kostnego		1		-		-
1 x badanie morfologiczne i biochemiczne krwi, 1 x badanie echokardiograficzne serca z oceną frakcji wyrzutowej	W17 Świadczenie specjalistyczne 7-go typu	1	102,50	108,60	102,50	108,60
			Całkowity koszt [PLN]		<b>174,25</b>	<b>184,62</b>

\*koszt jednakowy dla obydwu perspektyw

W tabeli poniżej zestawione zostały całkowite koszty monitorowania stanu pacjentów w okresie pięciu lat od zakończenia podawania chemioterapii.

**Tabela 18**  
Zestawienie kosztów monitorowania stanu pacjentów po zakończeniu podawania chemioterapii

Okres po zakończeniu chemioterapii	Koszt całkowity (roczny)* [PLN]		Koszt całkowity (miesięczny)* [PLN]	
	Dorośli	Dzieci	Dorośli	Dzieci
I rok	1 846,00	944,82	153,83	78,74
II rok	461,25	486,40	38,44	40,53
III rok	461,25	486,40	38,44	40,53
IV rok	312,17	329,53	26,01	27,46
V rok i kolejne	174,25	184,62	14,52	15,39

\*koszt jednakowy dla obydwu perspektyw

#### 4.2.3.3.8 Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

Zgodnie z opinią ekspertów medycznych (dr hab. n. med. ██████████ oraz prof. dr hab. n. med. ██████████) pacjenci są hospitalizowani przez cały cykl chemioterapii (21 dni dla NEL, schematu Ida-FLAG, schematu CLF/CFM/EPS oraz 28 dni dla schematu FLAM). Zgodnie z Zarządzeniem nr 26/2012/DGL [58] realizacja świadczeń (hospitalizacja hematologiczna u dorosłych, hospitalizacja hematoonkologiczna u dzieci, Tabela 12) dotyczy dni pobytu, w których następuje realizacja świadczeń dla świadczeniobiorcy w ramach umowy o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia oraz polega na: przygotowaniu świadczeniobiorcy do przyjmowania chemioterapii, a następnie podawaniu leków lub



wykonaniu badań diagnostycznych związanych z leczeniem nowotworów lub leczeniu powikłań po chemioterapii lub pobycie świadczeniobiorcy w trakcie cyklu chemioterapii. Biorąc pod uwagę powyższe w analizie nie doliczono dodatkowych kosztów związanych z leczeniem zdarzeń niepożądanych. Przyjęto, że koszty te będą rozliczane w ramach ww. hospitalizacji (dotyczy to zarówno nelarabiny jak i komparatorów).

#### 4.2.3.3.9 Koszty przeszczepu komórek krwiotwórczych szpiku

Alternatywą leczenia pacjentów z T-ALL i T-LBL za pomocą kolejnych chemioterapii, jest wykonanie jednego z trzech rodzajów przeszczepu komórek krwiotwórczych szpiku (HSCT, ang. *hematopoietic stem cell transplantation*):

- autologicznego,
- allogenicznego od rodzeństwa identycznego w HLA,
- allogenicznego od dawcy alternatywnego.

Koszt hospitalizacji chorego związany z przeszczepem komórek krwiotwórczych został oszacowany po zakwalifikowaniu pacjenta do odpowiedniej grupy JGP [51].

**Tabela 19**  
**Oszacowanie kosztów hospitalizacji związanej z przeszczepem komórek krwiotwórczych**

Kod i nazwa grupy JGP (kod produktu)	Wartość punktowa – hospitalizacja	Średnia wartość punktu* [PLN]	Koszt jednostkowy* [PLN]	Liczba dni finansowana grupą	Źródła danych
S21 Przeszczepienie autologicznych komórek krwiotwórczych (5.51.01.0016021)	1 000	52	52 000	30	[26, 50, 51]
S22 Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od rodzeństwa identycznego w HLA (5.51.01.0016022)	2 353	52	122 356	30	[26, 50, 51]
S23 Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od dawcy alternatywnego (5.51.01.0016023)	4 705	52	244 660	30	[26, 50, 51]

\* średnia cena punktu z wszystkich Oddziałów Wojewódzkich NFZ na rok 2014 w zakresie leczenia szpitalnego [26]; \*koszt jednakowy dla obydwu perspektyw

W związku z brakiem informacji o transplantacji komórek krwiotwórczych szpiku w badaniu oceniającym stosowanie nelarabiny u dzieci oraz młodych dorosłych (wykonano jeden przeszczep u pacjenta z odpowiedzią na leczenie, lecz nie podano informacji o rodzaju przeszczepu) wyliczając koszt (średni) przeszczepu wykorzystano dane (za rok 2007) udostępnione przez prof. J. Wachowiaka [31] (dane zebrane z ośrodków pediatrycznych i internistycznych). W analizie wykorzystane informacje o ilości przeszczepów u pacjentów z ALL w  $\geq$  II CR. Odsetki te zostały również potwierdzone przez eksperta prof. dr hab. n. med. [REDACTED].

Według badania *Göekbuget 2011* [23], u 35 dorosłych pacjentów wykonano transplantację szpiku kostnego: 1 pacjent otrzymał przeszczep autologiczny, 7 pacjentów – przeszczep

allogeniczny od rodzeństwa identycznego w HLA oraz 27 pacjentów – przeszczep allogeniczny od dawcy alternatywnego.

Ponieważ w badaniu *Giebel 2006* [19] nie podano liczby wykonanych typów przeszczepów (zamieszczono jedynie informację, że pacjenci, u których wykonano transplantację otrzymali przeszczep allogeniczny) oraz biorąc pod uwagę okres, z którego pochodzą dane (lata 2002-2004) w analizie przyjęto, że koszt przeszczepu w grupie pacjentów otrzymujących schemat FLAM będzie skalkulowany na podstawie badania *Göekbuget 2011* [23].

**Tabela 20**  
**Średni koszt przeszczepu w analizowanych populacjach**

Typ przeszczepu	Koszt jednostkowy [PLN]	Odsetek pacjentów		Koszt przeszczepu* [PLN]		Źródła danych
		Dzieci	Dorośli	Dzieci	Dorośli	
Przeszczepienie autologicznych komórek krwiotwórczych	52 000	15% (3/20)	3% (1/35)	7 800,00	1 485,71	[23, 26, 31, 50, 51]
Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od rodzeństwa identycznego w HLA	122 356	30% (6/20)	20% (7/35)	36 706,80	24 471,20	[23, 26, 31, 50, 51]
Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od dawcy alternatywnego	244 660	55% (11/20)	77% (27/35)	134 563,00	188 737,71	[23, 26, 31, 50, 51]
Średni koszt [PLN]				<b>179 069,80</b>	<b>214 694,63</b>	kalkulacja

\*koszt jednakowy dla obydwu perspektyw

#### 4.2.3.3.10 Koszty leczenia po przeszczepie

Koszty opieki po przeszczepie liczone są od 31 dnia po wykonaniu transplantacji, ponieważ pierwsze 30 dni leczenia wchodzi w skład procedury wykonania przeszczepu (Tabela 19).

Dalszy sposób leczenia pacjentów po wykonanym przeszczepie szpiku kostnego określono na podstawie konsultacji z ekspertami medycznymi dr hab. n. med. [REDACTED] w przypadku populacji dorosłych oraz dr hab. n. med. [REDACTED] w przypadku populacji dzieci i młodzieży. Ponieważ opieka nad takimi pacjentami jest indywidualna, zależy od jego stanu i wieku pacjenta, rodzaju przeszczepu, poniżej przedstawiono bardzo ogólny schemat postępowania. Schemat leczenia pacjentów po przeszczepie nie różni się od wcześniej przyjmowanego leczenia.

#### Profilaktyka GvHD

Pacjenci, u których wykonano allogeniczny przeszczep szpiku kostnego, wymagają profilaktyki GvHD (choroba przeszczep przeciw gospodarzowi, ang. *Graft-versus-Host Disease*). GvHD jest wynikiem reakcji allogenicznych limfocytów T, podanych wraz z przeszczepem lub rozwijających się z niego, skierowanej przeciwko antygenom biorcy. GvHD pojawiająca się w ciągu 100 dni od HCT to ostra GVHD (aGvHD, ang. *acute Graft-versus-Host Disease*), a później – przewlekła GvHD (cGvHD, ang. *chronic Graft-versus-Host Disease*) [29].

Jako profilaktykę podaje się pacjentom początkowo cyklosporynę dożylnie (*i.v.*), natomiast dość szybko przechodzi się na cyklosporynę doustną (*p.o.*). Produkty zawierające cyklosporynę finansowane są we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach (w tym zapobieganie lub leczenie choroby „przeszczep przeciw gospodarzowi”) i wydawane są pacjentom z odpłatnością ryczałtową [35] (Tabela 78). Do oszacowania kosztów profilaktyki GvHD wybrano najtańszy (z perspektywy pacjenta) w przeliczeniu na DDD refundowany lek w postaci kapsułek bądź tabletek zawierający cyklosporynę w dawce 100 mg (Equoral, kaps. elastyczne, 100 mg).

**Tabela 21**  
**Koszty cyklosporyny**

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kwota refundacji NFZ/opak. we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach [PLN] [35]	Cena detaliczna brutto/opak. [PLN] [35]
Cyklosporyna	Equoral, kaps. elastyczne, 100 mg	50 kaps.	280,52	283,72

Ze względu na znaczące różnice we wchłanianiu i wydalaniu cyklosporyny oraz możliwość interakcji farmakokinetycznych, dawkę należy stopniowo dostosować zgodnie z odpowiedzią na leczenie i tolerancją leku indywidualnie u każdego pacjenta [9]. Pierwszą dawkę należy podać w dniu poprzedzającym transplantację. W większości przypadków zaleca się infuzję dożylną, a zalecana dawka wynosi 3 do 5 mg/kg m.c./dobę. Tę dawkę leku podaje się w infuzjach dożylnych w czasie do dwóch tygodni po transplantacji. Następnie zaleca się doustne leczenie podtrzymujące w dawce około 10 do 12,5 mg/kg m.c./dobę, podawanej w dwóch dawkach podzielonych. Leczenie podtrzymujące należy kontynuować przez co najmniej 3 miesiące (najlepiej przez 6 miesięcy). Zgodnie z opinią eksperta medycznego (dr hab. n. med. ██████████) u dzieci cyklosporynę podaje się w dobowej dawce doustnej 6-12 mg/kg m.c. (średnio 9 mg/kg m.c.) po uzyskaniu odpowiedniego stężenia terapeutycznego.

W związku z powyższym przyjęto stosowanie cyklosporyny w dawce dobowej (DD) 12,5 mg/kg m.c. u dorosłych oraz 9 mg/kg m.c. u dzieci i młodzieży.

**Tabela 22**  
**Dawkowanie oraz koszty jednostkowe cyklosporyny**

Substancja czynna	Populacja	DD [mg/kg m.c.]	Liczba zużytych mg	Koszt jednostkowy/mg [PLN]		Koszt jednostkowy/DD [PLN]		Źródła danych
				per. NFZ	per. wspólna	per. NFZ	per. wspólna	
Cyklosporyna	Dzieci	9	369,90	0,06	0,06	20,75	20,99	[9, 35, opinia eksperta]
	Dorośli	12,5	906,38	0,06	0,06	50,85	51,43	

per – perspektywa; \* przy założeniu średniej masy ciała na poziomie 41,10 kg u dzieci oraz 72,51 kg u dorosłych (Tabela 75)

Cyklosporynę stosuje się zwykle do 180 doby po wykonaniu przeszczepu [9]. W przypadku wysokiego ryzyka nawrotu choroby (złe czynniki prognostyczne) skraca się okres podawania cyklosporyny. Uwarunkowane jest to wieloma czynnikami, stąd problem z dokładnym oszacowaniem czasu stosowania. Zgodnie z opinią dr hab. n. med. ██████████ przyjęto, iż

pacjenci po przeszczepie szpiku od dawcy alternatywnego (tj. 55% dzieci, 77% dorosłych, Tabela 20) stosują cyklosporynę przez 180 dni, natomiast po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych od dawcy spośród rodzeństwa całkowicie zgodnego w HLA (tj. 30% dzieci, 20% dorosłych, Tabela 20) leczenie to prowadzone jest do 90 dni. Koszt podawanych leków liczony jest dopiero od 31 dnia po wykonaniu przeszczepu (dotyczy leków, które pacjenci otrzymują od 1 dnia po przeszczepie), zatem koszty przedstawiono dla okresu 60 dni (=90 dni – 30 dni) i 150 dni (=180 dni – 30 dni).

**Tabela 23**  
**Koszt profilaktyki GvHD**

Parametr		Długość leczenia	Koszt jednostkowy /DD [PLN]	Odsetek pacjentów	Całkowity koszt [PLN]	Całkowity miesięczny koszt [PLN]	Źródła danych
<b>Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od rodzeństwa identycznego w HLA</b>							
Dzieci	Perspektywa NFZ	90 dni	20,75	30%	373,55	<b>186,78</b>	[9, 35, opinia ekspertów]
	Perspektywa wspólna		20,99		377,81	<b>188,91</b>	
Dorośli	Perspektywa NFZ		50,85	20%	610,22	<b>305,11</b>	
	Perspektywa wspólna		51,43		617,18	<b>308,59</b>	
<b>Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od dawcy alternatywnego</b>							
Dzieci	Perspektywa NFZ	180 dni	20,75	55%	1 712,11	<b>342,42</b>	[9, 35, opinia ekspertów]
	Perspektywa wspólna		20,99		1 731,64	<b>346,33</b>	
Dorośli	Perspektywa NFZ		50,85	77%	5 884,22	<b>1176,84</b>	
	Perspektywa wspólna		51,43		5 951,34	<b>1190,27</b>	

### Leczenie GvHD

Pomimo rutynowo stosowanej profilaktyki, ostra GvHD rozwija się u 30-50% biorców, a w stopniu III i IV u około 10-20% [29]. Natomiast przewlekła GvHD rozwija się pomiędzy 3. a 24. miesiącem po transplantacji u 50-60% chorych [29]. W systemie jednorodnych grup pacjentów koszt leczenia aGvHD oraz cGvHD rozliczany jest zgodnie z procedurami z Katalogu świadczeń odrębnych (załącznik nr 1b do Zarządzenia Prezesa NFZ nr 89/2013/DSOZ [52]).

Tabela 24  
Koszt procedur szpitalnych wykorzystywanych w leczeniu GvHD

Nazwa świadczenia (kod produktu)	Uwagi	Wartość punktowa	Średnia cena punktu* [PLN]	Koszt świadczenia* [PLN]	Źródła danych
Ostre odrzucanie przeszczepu lub ostra choroba przeszczep przeciw gospodarzowi - diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia od wykonania przeszczepu (5.52.01.0001460)	- wymagane wskazanie rozpoznania zasadniczego: T86.0, T86.1, T86.2, T86.3, T86.4, T86.8, T86.9 oraz rozpoznania współistniejącego związanego z obrazem klinicznym odrzutu przeszczepu lub ostrej choroby przeszczep przeciw gospodarzowi; - obejmuje: diagnostykę i leczenie sterydowrażliwego odrzucania przeszczepu	370	52	19 240,00	[26, 52]
Ostre sterydooporne odrzucanie przeszczepu lub ostra choroba przeszczep przeciw gospodarzowi - diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia od wykonania przeszczepu	- wymagane wskazanie procedury 00.181 albo 00.182, rozpoznania zasadniczego T80.8, T86.0, T86.1, T86.2, T86.3, T86.4, T86.8, T86.9 oraz rozpoznania współistniejącego związanego z obrazem klinicznym odrzutu przeszczepu lub ostrej choroby przeszczep przeciw gospodarzowi; - obejmuje: diagnostykę i leczenie z udziałem ATG, OKT 3, rituximabu a także przetoczeniami immunoglobulin i plazmaferezą leczniczą	442	52	22 984,00	[26, 52]
Przewlekłe odrzucanie przeszczepu lub przewlekła choroba przeszczep przeciw gospodarzowi - diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia po wykonaniu przeszczepu (5.52.01.0001006)	- wymagane wskazanie rozpoznania zasadniczego T86.0, T86.1, T86.2, T86.3, T86.4, T86.8, T86.9 oraz rozpoznania współistniejącego związanego z obrazem klinicznym odrzutu przeszczepu lub przewlekłej choroby przeszczep przeciw gospodarzowi	60	52	3 120,00	[26, 52]

\*średnia cena punktu z wszystkich Oddziałów Wojewódzkich NFZ na rok 2014 w zakresie leczenia szpitalnego [26]; \*koszt jednakowy dla obydwu perspektyw

Całkowity koszt leczenia ostrej GvHD (na jednego pacjenta) oszacowano na poziomie 19 240 PLN (w analizie wrażliwości przyjęto koszt dla drugiej dostępnej procedury w wysokości 22 984 PLN). Koszt leczenia przewlekłej GvHD wynosi 3 120 PLN (na jednego pacjenta). W modelu założono, iż koszty leczenia aGvHD i cGvHD rozkładają się proporcjonalnie w czasie, tzn.: w przypadku aGvHD koszty są identyczne dla 1, 2 i 3 miesiąca i wynoszą **6 413,33 PLN** (w analizie uwzględniono koszty od 2 miesiąca), a w przypadku cGvHD – od 3 do 24 miesiąca (**141,82 PLN**). Miesięczny koszt leczenia aGvHD rozważany w analizie wrażliwości wynosi 7 661,33 PLN. Po leczeniu szpitalnym GvHD pacjenci kontynuują leczenie cyklosporyną.

## Kontrola stanu pacjentów

Chorzy po przeszczepie komórek krwiotwórczych powinni pozostawać pod stałą opieką ośrodka transplantacyjnego do chwili osiągnięcia, co najmniej częściowej regeneracji układu krwiotwórczego [29]. W analizie przyjęto, że wizyta wraz z badaniami związanymi z monitorowaniem stanu zdrowia pacjentów (morfologia, kontrola funkcji nerek i wątroby) będzie rozliczana, jako świadczenie specjalistyczne 2-go typu w poradni transplantologicznej (konieczne wykazanie, co najmniej 3 procedur z listy W1).

Tabela 25  
Koszt wizyty w poradni transplantologicznej

Nazwa grupy systemu Jednorodnych Grup Pacjentów realizowanych w trybie ambulatoryjnym	Wycena punktowa	Wartość punktu* [PLN]	Koszt świadczenia* [PLN]	Źródła danych
W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	7	10,96	<b>76,72</b>	[24, 54, 55]

\*średnia cena punktu z wszystkich Oddziałów Wojewódzkich NFZ na rok 2014 w zakresie ambulatoryjnych świadczeń specjalistycznych - świadczenia w zakresie transplantologii [26]; \*koszt jednakowy dla obydwu perspektyw

Zaleca się, aby chorzy uczęszczali minimum 1 raz w miesiącu na wizyty [29]. Założono, iż pacjenci będą wymagali opieki ośrodków przeszczepowych przez pierwszy rok po przeszczepie. Schemat opieki po transplantacji został skonsultowany z ekspertami medycznymi, przy założeniu, że koszt leczenia w pierwszym miesiącu objęty jest procedurą wykonania przeszczepu.

Tabela 26  
Koszty kontroli stanu pacjentów po transplantacji

Populacja	Częstość wizyt w poradni transplantologicznej	Średnia liczba wizyt w ciągu roku*	Koszt jednostkowy [PLN]	Koszt wizyt* [PLN]	Źródła danych
Dzieci	Do dnia 180 po transplantacji wizyty powinny odbywać się średnio co 7 dni, a od dnia 180 raz w miesiącu do końca 1. roku	27 (=21+6)	76,72	<b>2 071,44</b>	[24, 54, 55, opinia eksperta medycznego dr hab. n. med. ██████████]
Dorośli	Do dnia 100 po transplantacji wizyty powinny odbywać się co 7-14 dni, a dalej co 14-28 dni do dnia 180 i co miesiąc do końca 1. roku	17 (=7+4+6)		<b>1 304,24</b>	[24, 54, 55, opinia eksperta medycznego dr hab. n. med. ██████████]

\*pierwsze 30 dni leczenia objęte są procedurą wykonania przeszczepu; \*koszt jednakowy dla obydwu perspektyw

## Profilaktyka infekcji

Profilaktyka kotrimoksazolem (skojarzony preparat trimetoprimu z sulfametoksazolem) dotyczy jednego patogenu będącego częstą przyczyną poważnych powikłań infekcyjnych po przeszczepieniu, a mianowicie zakażeń *Pneumocystis jirovecii*. Profilaktykę infekcji prowadzi się od czasu wszczepienia, przez cały okres prowadzenia immunosupresji (tj. do 180 dni). Kotrimoksazol podaje się 3 x w tygodniu, dawka dobową to 36 mg/kg m.c. (dzieci) lub 1 920 mg (u dorosłych)

w dwóch dawkach podzielonych (2 x 960 mg). Przyjmując średnią masę ciała w populacji dzieci i młodzieży na poziomie 41,10 kg (Tabela 75) dawka dobową wynosi 1 479,60 mg. Biorąc pod uwagę wielkość dostępnych preparatów leku złożonego (Tabela 79) przyjęto, że w populacji dzieci i młodzieży będzie stosowana taka sama dawka jak u dorosłych tj. 2 x 960 mg 3 razy w tygodniu.

Produkty zawierające sulfametoksazol+trimetoprim finansowane są we wskazaniu „leczenie zapobiegawcze u pacjentów po autologicznym lub allogenicznym przeszczepie szpiku” (zakres wskazań pozarejestacyjnych) i wydawane są pacjentom z 50% odpłatnością do wysokości limitu finansowania i za dopłatą w wysokości różnicy między ceną detaliczną a wysokością limitu finansowania [35] (Tabela 79). Do oszacowania kosztów profilaktyki infekcji wybrano refundowany lek w postaci kapsułek bądź tabletek zawierający sulfametoksazol+trimetoprim odpowiadający zalecanej dawce 960 mg (Biseptol® 960, tabl., 800+160 mg; 10 tabl. (blis.)).

**Tabela 27**  
**Koszty sulfametoksazolu+ trimetoprim**

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kwota refundacji NFZ/opak. we wskazaniu pozarejestacyjnym [PLN] [35]	Cena detaliczna brutto/opak. [PLN] [35]
Sulfametoksazol + trimetoprim	Biseptol® 960, tabl., 800+160 mg	10 tabl. (blis.)	10,28	20,56

**Tabela 28**  
**Koszty profilaktyki infekcji**

Parametr		Długość leczenia	Liczba zużytych tabletek	Koszt za 1 tabletkę [PLN]	Całkowity koszt [PLN]	Całkowity miesięczny koszt [PLN]	Źródła danych
Dzieci, dorośli	Perspektywa NFZ	150 dni	132 tabletek po 960 mg każda (=22 tyg. x 2 x 3)	1,03	135,70	<b>27,14</b>	[35, opinia ekspertów medycznych dr hab. n. med. ██████████]
	Perspektywa wspólna	150 dni		2,06	271,39	<b>54,28</b>	oraz dr hab. n. med. ██████████

### Profilaktyka przeciw bakteriom otoczkowym

W przypadku profilaktyki przeciw bakteriom otoczkowym zalecanym lekiem jest penicylina fenoksymetylowa (v-cylina). Produkty zawierające penicylinę fenoksymetylową finansowane są we wskazaniu „zakażenia u pacjentów po autologicznym lub allogenicznym przeszczepie szpiku – profilaktyka” (zakres wskazań pozarejestacyjnych) i wydawane są pacjentom z ryczałtową odpłatnością do wysokości limitu finansowania i za dopłatą w wysokości różnicy między ceną detaliczną a wysokością limitu finansowania [35] (Tabela 80). Do oszacowania kosztów profilaktyki przeciw bakteriom otoczkowym wybrano refundowane leki w postaci tabletek zawierające penicylinę fenoksymetylową.

**Tabela 29**  
**Koszty penicyliny fenoksymetylowej**

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kwota refundacji NFZ/opak. we wskazaniu pozarejestrycyjnym [PLN] [35]	Cena detaliczna brutto/opak. [PLN] [35]
Penicylina fenoksymetylowa	Ospen® 1000, tabl. powł., 1 000 000 j.m.	12 tabl.	5,41	8,61
	Ospen® 1500, tabl. powł., 1 500 000 j.m.	12 tabl.	9,62	12,82

Zgodnie z zalecanym dawkowaniem leku Ospen® postać leku doustna, dawka dobową to 50-100 tys. j.m./kg m. c. (u dzieci) lub 3,0-4,5 mln j.m. (u dorosłych) w 2-3 dawkach podzielonych [opinia eksperta dr hab. n. med. ██████████, 10]. Na podstawie charakterystyki produktu leczniczego przyjęto, że w populacji dzieci i młodzieży (masa ciała równa 41,1 kg) będzie stosowana dawka 3 mln j.m. na dobę, czyli 1 tabletkę preparatu Ospen® 1000 trzy razy na dobę (co 8 godzin), natomiast u dorosłych 4,5 mln j.m. na dobę, czyli 1 tabletkę preparatu Ospen® 1500 trzy razy na dobę (co 8 godzin) [10]. Profilaktykę przeciw bakteriom otoczkowym prowadzi się od czasu przeszczepienia, przez cały okres prowadzenia immunosupresji (tj. do 180 dnia).

**Tabela 30**  
**Koszty profilaktyki przeciw bakteriom otoczkowym**

Parametr		Długość leczenia	Liczba zużytych tabletek	Koszt za 1 tabletkę [PLN]	Całkowity koszt [PLN]	Całkowity miesięczny koszt [PLN]	Źródła danych
Dzieci,	Perspektywa NFZ	150 dni	450 tabletek Ospen® 1000 (=150 x 3)	0,45	202,88	<b>40,58</b>	[10, 35, opinia eksperta medycznego dr hab. n. med. ██████████]
	Perspektywa wspólna	150 dni		0,72	322,88	<b>64,58</b>	
Dorośli	Perspektywa NFZ	150 dni	450 tabletek Ospen® 1500 (=150 x 3)	0,80	360,75	<b>72,15</b>	
	Perspektywa wspólna	150 dni		1,07	480,75	<b>96,15</b>	

### Profilaktyka infekcji wirusowej VZV

W profilaktyce infekcji wirusowej VZV stosuje się acyklowir u dorosłych w dawce 800-1200 mg/dobę doustnie w dwóch dawkach podzielonych, natomiast u dzieci 250 mg/m<sup>2</sup> dożylnie co 8 godzin do 30 doby po przeszczepieniu. Zatem koszty związane z profilaktyką infekcji wirusowej VZV wchodzi w skład kosztu procedury wykonania przeszczepu (do 30 dni od wykonania przeszczepu).

### Profilaktyka infekcji grzybiczych

Zgodnie z opinią eksperta dr hab. n. med. ██████████ w przypadku ryzyka standardowego wystąpienia infekcji grzybiczych zaleca się stosowanie flukonazolu w dawce dobowej 6 mg/kg m. c. od rozpoczęcia kondycjonowania do 30 dnia po przeszczepieniu. Zatem koszty związane z profilaktyką infekcji grzybiczych wchodzi w skład kosztu procedury wykonania przeszczepu (do 30 dni od wykonania przeszczepu).



## Leczenie infekcji

W katalogu świadczeń odrębnych w systemie JGP (załącznik nr 1b do Zarządzenia Prezesa NFZ nr 89/2013/DSOZ [52]), znajdują się dwie procedury leczenia powikłań infekcyjnych po wykonanym przeszczepieniu szpiku kostnego.

**Tabela 31**  
**Koszt procedur szpitalnych wykorzystywanych w leczeniu infekcji związanych z wykonanym przeszczepem**

Nazwa świadczenia (kod produktu)	Uwagi	Wartość punktowa	Cena punktu* [PLN]	Koszt świadczenia* [PLN]	Źródła danych
Powikłania infekcyjne u chorego po przeszczepieniu narządu lub szpiku - diagnostyka, leczenie (diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia po wykonaniu przeszczepu) > 3 dni (5.52.01.0001462)	- wymagane wskazanie rozpoznania zasadniczego wskazującego na rodzaj powikłania oraz rozpoznania współistniejącego wskazującego na rodzaj przeszczepu; - czas pobytu > 3 dni	218	52,00	11 336,00	[26, 52]
Powikłania infekcyjne u chorego po przeszczepieniu narządu lub szpiku - diagnostyka, leczenie (diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia po wykonaniu przeszczepu) < 4 dni (5.52.01.0001493)	- wymagane wskazanie rozpoznania zasadniczego wskazującego na rodzaj powikłania oraz rozpoznania współistniejącego wskazującego na rodzaj przeszczepu; - czas pobytu < 4 dni	75	52,00	3 900,00	[26, 52]
Ciężkie powikłania infekcyjne u chorego po przeszczepieniu narządu lub szpiku, wymagające intensywnego leczenia przeciwrzybiczego i/lub przeciwwirusowego - diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia po wykonaniu przeszczepu > 3 dni (5.52.01.0001463)	- wymagane wskazanie rozpoznania zasadniczego wskazującego na rodzaj powikłania oraz rozpoznania współistniejącego wskazującego na rodzaj przeszczepu; - czas pobytu > 3 dni	458	52,00	23 816,00	[26, 52]

\* średnia cena punktu z wszystkich Oddziałów Wojewódzkich NFZ na rok 2014 w zakresie leczenia szpitalnego [26]; \*koszt jednakowy dla obydwu perspektyw

Biorąc pod uwagę liczbę wystąpień procedur związanych z leczeniem powikłań infekcyjnych po przeszczepie (załącznik 5.4, Tabela 81) w 2012 roku średni koszt leczenia infekcji (w przeliczeniu na jednego pacjenta) oszacowano na poziomie 12 024,05 PLN. W modelu założono, iż koszty leczenia infekcji rozkładają się proporcjonalnie w czasie, tzn.: w przypadku infekcji (podobnie jak dla cGvHD) – od 3 do 24 miesiąca (546,55 PLN).

Odsetki pacjentów, u których wystąpiły powikłania infekcyjne po przeszczepie komórek krwiotwórczych w podziale na kolejne lata po przeszczepie zaczerpnięto z publikacji *Robin 2003* [38].

**Tabela 32**  
Skumulowany odsetek pacjentów, u których wystąpiły infekcje po przeszczepie

Horyzont czasu	Skumulowany odsetek pacjentów	Źródła danych
I rok	20%	[38]
II rok	25%	
IV rok	30%	
VI rok	35%	

Zgodnie z przyjętą długością cyklu, do oszacowania kosztów w modelu wykorzystano miesięczne prawdopodobieństwo wystąpienia infekcji po przeszczepie oszacowane wg wzoru z uwzględnieniem skumulowanych odsetków (Tabela 32) w poszczególnych latach:

$$p_{\text{cykl}} = 1 - (1 - p_{\text{infekcji}})^{\frac{\text{cykl}}{j}} \quad (1)$$

gdzie  $j$  to okres czasu wyrażony w miesiącach, dla którego skalkulowano dane prawdopodobieństwo  $p_{\text{infekcji}}$ .

### Podsumowanie kosztów leczenia po przeszczepie

W poniższej tabeli zebrano wszystkie koszty związane z opieką i dalszym leczeniem pacjentów z wykonanym przeszczepem szpiku kostnego w zależności od przyjętej perspektywy.

**Tabela 33**  
Koszty związane z leczeniem pacjentów po przeszczepie

Rodzaj opieki		Okres leczenia (liczony od dnia przeszczepu) [dni]	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
			Całkowity koszt leczenia [PLN]	Miesięczny koszt leczenia [PLN]	Całkowity koszt leczenia [PLN]	Miesięczny koszt leczenia [PLN]
Profilaktyka						
Profilaktyka GvHD*	Dzieci	31-180	1 712,11	342,42	1 731,64	346,33
	Dorośli		5 884,22	1176,84	5 951,34	1190,27
Profilaktyka GvHD*	Dzieci	31-90	373,55	186,78	377,81	188,91
	Dorośli		610,22	305,11	617,18	308,59
Kontrola stanu pacjentów	Dzieci	31-365	2 071,44	172,62	2 071,44	172,62
	Dorośli		1 304,24	108,69	1 304,24	108,69

Rodzaj opieki		Okres leczenia (liczony od dnia przeszczepu) [dni]	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
			Całkowity koszt leczenia [PLN]	Miesięczny koszt leczenia [PLN]	Całkowity koszt leczenia [PLN]	Miesięczny koszt leczenia [PLN]
Profilaktyka infekcji	Dzieci	31-180	135,70	27,14	271,39	54,28
	Dorośli		135,70	27,14	271,39	54,28
Profilaktyka przeciw bakteriom otoczkowym	Dzieci	31-180	202,88	40,58	322,88	64,58
	Dorośli		360,75	72,15	480,75	96,15
Profilaktyka infekcji wirusowej VZV	Dzieci	0-30	koszty wchodzą w skład kosztu procedury wykonania przeszczepu (do 30 dnia od wykonania przeszczepu)			
	Dorośli					
Profilaktyka infekcji grzybiczych	Dzieci	0-30				
	Dorośli					
<b>Leczenie powikłań</b>						
Leczenia ostrej GvHD	Dzieci	31-100	19 240,00	6413,33	19 240,00	6413,33
	Dorośli		19 240,00	6413,33	19 240,00	6413,33
Leczenia przewlekłej GvHD	Dzieci	>100 (101-730)	3 120,00	141,82	3 120,00	141,82
	Dorośli		3 120,00	141,82	3 120,00	141,82
Leczenie infekcji	Dzieci	1-6 rok	12 024,05	546,55	12 024,05	546,55
	Dorośli		12 024,05	546,55	12 024,05	546,55

\* przyjęto, iż prawdopodobieństwo wystąpienia aGvHD rozkłada się równomiernie w czasie pierwszych trzech miesięcy, przy czym koszty aGvHD w pierwszym miesiącu wliczone są w wykonanie przeszczepu (w ramach świadczenia wysokospecjalistycznego)

Całkowite koszty profilaktyki (profilaktyka: GvHD, infekcji, infekcji wirusowej VZV, infekcji grzybiczych) po zabiegu przeszczepienia szpiku kostnego w podziale na kolejne miesiące leczenia przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 34**  
Całkowite koszty profilaktyki po przeszczepie szpiku kostnego w podziale na miesiące

Horyzont czasowy*	Całkowity koszt – dzieci [PLN]		Całkowity koszt – dorośli [PLN]	
	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
1 miesiąc**	-	-	-	-
2 miesiąc	769,53	826,71	1 689,93	1 757,97
3 miesiąc	769,53	826,71	1 689,93	1 757,97

Horyzont czasowy*	Całkowity koszt – dzieci [PLN]		Całkowity koszt – dorośli [PLN]	
	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
4 miesiąc	582,76	637,80	1 384,82	1 449,38
5 miesiąc	582,76	637,80	1 384,82	1 449,38
6 miesiąc	582,76	637,80	1 384,82	1 449,38
7 miesiąc	172,62	172,62	108,69	108,69
8-12 miesiąc	172,62	172,62	108,69	108,69

\*liczony od dnia wykonania przeszczepu; \*\* koszty wchodzą w skład kosztu procedury wykonania przeszczepu

#### 4.2.3.3.11 Koszty opieki paliatywnej

Oszacowanie kosztu opieki paliatywnej, którą otrzymują pacjenci ze wznową lub opornością na zastosowaną terapię III rzutu (nelarabina, FLAM, CLF/CFM/EPs) w T-ALL/T-LBL, jest trudne z powodu braku artykułów opisujących to zagadnienie. Z tego względu schemat leczenia paliatywnego pacjentów z T-ALL/T-LBL po niepowodzeniu III linii leczenia ustalono na drodze konsultacji z ekspertami medycznymi prof. dr hab. n. med. [redacted] w przypadku populacji dzieci i młodzieży oraz dr hab. n. med. [redacted] w przypadku populacji dorosłych.

##### Dzieci i młodzież

W populacji dzieci i młodzieży leczenie paliatywne polega na umieszczeniu pacjentów w hospicjach domowych/stacjonarnych.

**Tabela 35**  
**Koszty opieki paliatywnej w populacji dzieci i młodzieży**

Nazwa zakresu świadczenia	Jednostka rozliczeniowa	Średnia cena punktu rozliczeniowego* [PLN]	Średni koszt świadczenia* [PLN]	Źródło danych
Świadczenia w hospicjum domowym dla dzieci	osobodzień	73,29	<b>73,29</b>	[26, 56]

\* średnia cena punktu z wszystkich Oddziałów Wojewódzkich NFZ na rok 2014 w opiece paliatywnej i hospicyjnej – świadczenia w hospicjum domowym dla dzieci [26]; \*koszt jednakowy dla obydwu perspektyw

Koszt miesięcznej opieki w ramach hospicjum domowego dla dzieci wynosi **2 229,24 PLN** (=365 dni/12 miesięcy x 73,29 PLN).

##### Dorośli

W populacji osób dorosłych założono, że leczenie paliatywne polega na przetoczeniu koncentratu krwinek czerwonych i krwinek płytkowych z krwi pełnej oraz wizycie w poradni hematologicznej (świadczenie specjalistyczne 2-go typu, Tabela 15). Przetoczenie krwi wiąże się z pobytem w oddziale szpitalnym (w Polsce rzadko praktykowane jest przetoczenie krwi w trybie ambulatoryjnym).

**Tabela 36**  
**Świadczenia związane z przetoczeniem koncentratu krwinek**

Nazwa świadczenia (kod produktu)	Uwagi	Wartość punktowa	Cena punktu* [PLN]	Koszt świadczenia* [PLN]	Źródła danych
Przetoczenie koncentratu/krwinek czerwonych (5.53.01.0000940)	za każdą jednostkę	3,47	52,00	180,44	[26, 53]
Przetoczenie koncentratu krwinek płytkowych z krwi pełnej (5.53.01.0000943)	za każdą jednostkę	1,74	52,00	90,48	
Hospitalizacja związana z przetoczeniem krwi, produktów krwiopochodnych w tym immunoglobulin (5.52.01.0001464)	-	5	52,00	260,00	[26, 52]

\* średnia cena punktu z wszystkich Oddziałów Wojewódzkich NFZ na rok 2014 w zakresie leczenia szpitalnego [26]; \*koszt jednakowy dla obydwu perspektyw

W tabeli poniżej zestawiono szczegółową kalkulację kosztu opieki paliatywnej na cykl (1 miesiąc) na 1 pacjenta w populacji osób dorosłych.

**Tabela 37**  
**Koszty opieki paliatywnej w populacji dorosłych**

Rodzaj świadczenia	Koszt jednostkowy [PLN]	Liczba świadczeń w miesiącu	Miesięczny koszt* [PLN]	Źródła danych
Wizyta w poradni hematologicznej (świadczenie specjalistyczne 2-go typu)	71,75	1 x 2 tygodnie (2 wizyty)	143,50	[26, 52, 53, opinia eksperta]
Przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych	180,44	1 jednostka	180,44	
Przetoczenie koncentratu krwinek płytkowych z krwi pełnej	90,48	1 jednostka	90,48	
Hospitalizacja związana z przetoczeniem krwi, produktów krwiopochodnych	260,00	1 osobodzień	260,00	
Średni koszt opieki paliatywnej [PLN]			<b>674,42</b>	kalkulacja

\*koszt jednakowy dla obydwu perspektyw

#### 4.2.3.4. Prawdopodobieństwa zdarzeń

Zestawienie parametrów dotyczących efektów zdrowotnych wykorzystanych w modelu wraz ze sposobem kalkulacji przedstawiono w rozdziale 4.2.3.7.

#### Odpowiedź na leczenie

Prawdopodobieństwo uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie (CR, ang. *complete response*) po terapii nelarabiną u pacjentów z T-ALL/T-LBL, u których nie było reakcji na leczenie lub wystąpiła wznowa po zastosowaniu, co najmniej dwóch schematów chemioterapii obliczono na podstawie danych zaczerpniętych z publikacji *Dyskusja (PGAA2001, PGAA2002)* [16]. Dla schematu FLAM przyjęto wartość uzyskaną z badania *Giebel 2006* [19], natomiast dla schematu CLF/CFM/EPs – z badania *Locatelli 2009* [28] (Tabela 38).

**Tabela 38**  
**Odsetek uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie**

Parametr	Populacja	Schemat	Liczba zdarzeń		P (95 CI*)	Źródła danych
			N	n		
P uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie	Dorośli	NEL	28	6*	0,21 (0,08; 0,41)	PGAA2002 [16]
		FLAM	15	2**	0,13	Giebel 2006 [19]
	Dzieci	NEL	39	5	0,13 (0,04; 0,27)	PGAA2001 [16]
		CLF/CFM/EPS	8	1	0,12	Locatelli 2009 [28]

P – prawdopodobieństwo; CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); \*odpowiedź całkowita z oraz bez pełnej odnowy hematologicznej; \*\*obliczono na podstawie dostępnych danych

Wartość prawdopodobieństwa odpowiedzi częściowej w populacji dzieci zaczerpnięto z badania PGAA2001 [16] (0,10 tj. 4 pacjentów z 39 uzyskało odpowiedź częściową).

### Wznowa choroby (nawrót)

Prawdopodobieństwo wznowy w czasie 4 tygodni po pierwszym cyklu dla nelarabiny w populacji dorosłych oszacowano na podstawie danych zaczerpniętych z publikacji *Dyskusja* (PGAA2002 [16], u 1 pacjenta spośród 6, u których uzyskano odpowiedź na leczenie nelarabiną, nastąpił nawrót choroby,  $p = 0,167$ ).

Prawdopodobieństwo wznowy podczas trwania odpowiedzi dla nelarabiny obliczono na podstawie danych zaczerpniętych z publikacji *Dyskusja* (PGAA2001, PGAA2002) [16]. W badaniu *Giebel 2006* [19] podano informację dotyczącą mediany czasu przeżycia bez choroby dla populacji ogólnej biorącej udział w badaniu wynoszącą 3 miesiące. Na tej podstawie skalkulowano prawdopodobieństwo wznowy podczas trwania odpowiedzi na leczenie dla grupy otrzymującej FLAM. W badaniu *Locatelli 2009* [28] nie odnaleziono informacji dotyczących liczby pacjentów, u których wystąpił nawrót choroby podczas trwania odpowiedzi. Z tego względu przyjęto założenie konserwatywne, że będzie ono takie jak dla pacjentów stosujących nelarabinę. W modelu prawdopodobieństwa wznowy przeliczone zostały na cykl wyrażony w tygodniach przy wykorzystaniu formuły (1).

**Tabela 39**  
**Prawdopodobieństwo wznowy podczas CR**

Parametr	Populacja	Schemat	Liczba zdarzeń		Okres obserwacji	P	Źródła danych
			N	n			
P wznowy podczas CR	Dorośli	NEL	6	4	195,4 tyg.	0,02	PGAA2002 [16]
		FLAM	50	-	3**	-	Giebel 2006 [19]
P wznowy podczas PR	Dzieci	NEL CLF/CFM/EPS	4	1*	7,7*	0,15	PGAA2001 [16]
		NEL CLF/CFM/EPS	4	1	20,15**	0,06	

P – prawdopodobieństwo; \* wartości odczytane z wykresu; \*\* mediana czasu trwania CR

## Wykonanie przeszczepu

W tabeli poniżej przedstawiono odsetki pacjentów, u których uzyskano odpowiedź na leczenie, u których wykonano przeszczep.

**Tabela 40**  
**Odsetek pacjentów z CR, u których wykonano przeszczep**

Populacja	Schemat	Liczba zdarzeń		Odsetek pacjentów	Źródła danych
		N	n		
Dorośli	NEL	5	2	40%	PGAA2002 [16]
	FLAM	25	7	28%	Giebel 2006 [19]
Dzieci	NEL CLF/CFM/EPS	5	1	20%	PGAA2001 [16]

Prawdopodobieństwo wykonania przeszczepu oszacowano na podstawie mediany czasu do przeszczepu z publikacji *Göekbuget 2011* [23] oraz według następującego wzoru:

$$p_{BMT} = 1 - (1 - 0,5)^{\frac{\text{długość cyklu}}{\text{mediana}}} \quad (2)$$

**Tabela 41**  
**Prawdopodobieństwo wykonania przeszczepu**

Parametr	Populacja	Schemat	Mediana czasu do przeszczepu (tygodnie)	P	Źródła danych
P wykonania przeszczepu (rozłożone w czasie)	Dorośli	NEL/FLAM	3 (1-15)	0,63	<i>Göekbuget 2011</i> [23]
	Dzieci	NEL CLF/CFM/EPS			

## Zgony

Prawdopodobieństwo zgonu w pierwszych dwóch cyklach dla nelarabiny (oraz w pierwszym cyklu dla schematu CLF/CFM/EPS) oszacowano na podstawie mediany przeżycia całkowitego oraz z wykorzystaniem wzoru (2).

**Tabela 42**  
**Prawdopodobieństwo zgonu w pierwszych dwóch cyklach**

Parametr	Populacja	Schemat	Mediana OS (tygodnie)	P	Źródła danych
P zgonu w pierwszych dwóch cyklach	Dorośli	NEL	20,6 (10,4-36,4)	0,14	PGAA2002 [16]
	Dzieci	NEL CLF/CFM/EPS	13,1 (8,7-17,4)	0,20	PGAA2001 [16]

OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*)

W badaniu *Giebel 2006* [11] nie podano informacji o przeżyciu wśród pacjentów z całkowitą odpowiedzią (CR) – podano natomiast przeżycie ogólne oraz przeżycie bez progresji. Prawdopodobieństwo zgonu w stanie „odpowiedź całkowita” (dla schematu FLAM) obliczono jako

iloczyn 2-letniego przeżycia ogólnego w grupie ze schematem FLAM oraz ryzyka względnego (RR; w grupie leczonej nelarabiną), będącego ilorzem prawdopodobieństwa zgonu w grupie z całkowitą odpowiedzią (CR) oraz tego samego prawdopodobieństwa w całej grupie pacjentów, którym podawano nelarabinę (w tej sytuacji powinno przemnażać się nie przez RR lecz przez HR {hazard ratio}), jednak nie było wystarczających danych do obliczenia hazardu).

W badaniach dotyczących populacji osób dorosłych stosujących nelarabinę oraz schemat FLAM ([14, 16, 19, 23]) nie odnotowano przypadku śmierci u pacjentów dorosłych pozostających w stanie odpowiedzi całkowitej (CR). Z tego względu prawdopodobieństwo zgonu u dorosłych chorych na T-ALL/T-LBL obliczono w oparciu o śmiertelność ogólną kobiet i mężczyzn, zależną od wieku, w polskiej populacji (dane Głównego Urzędu Statystycznego za 2012 rok [20] – patrz Tabela 92) przy założeniu średniego odsetka kobiet oraz średniego wieku startowego oszacowanego na podstawie charakterystyki pacjentów włączonych do analizy klinicznej [27] (Tabela 2). W modelu roczne prawdopodobieństwo zgonu uzależnione od rozkładu płci i wieku pacjenta przeliczone zostało na cykl wyrażony w tygodniach przy wykorzystaniu standardowej formuły:

$$p_{zgon\_cykl} = 1 - (1 - p_{zgon\_rok})^{\frac{\text{długość cyklu}}{52}}$$

Analogiczne założenia poczyniono dla schematu CLF/CFM/EPs.

Z uwagi na brak danych o śmiertelności pacjentów po wykonanym przeszczepie w badaniach dotyczących populacji osób dorosłych stosujących nelarabinę [14, 16, 23] (w badaniu *Göekbuget 2011* [23] podano informację o zgonach po wykonanym przeszczepie, jednak nie podano, w jakim horyzoncie czasowym ten punkt końcowy był oceniany), dane o śmiertelności po przeszczepie zaczerpnięto z analizy *Costa 2007* [13] (dokładny opis tej analizy przedstawiono w rozdziale 5.11).

**Tabela 43**  
**Przeżycie po wykonanym przeszczepie**

Oceniany okres czasu od wykonania przeszczepu	Przeżycie	Źródła danych
100 dni	62,4%	Costa 2007 [13]
1 rok	47%	
3 lata	31,3%	
5 lat	18,2%	
10 lat	17,7%	

Przy przeliczaniu powyższych (skumulowanych) prawdopodobieństw przeżyć na prawdopodobieństwa odpowiadające poszczególnym przedziałom czasowym (np. na okres od pierwszego do trzeciego roku po wykonanym przeszczepie) wykorzystano wzór:

$$P = 1 - \frac{S(t_i)}{S(t_j)}$$



gdzie  $t_i, t_j$  są ustalonymi przedziałami czasu (np.  $t_i = 3$  lata,  $t_j = 1$  rok). Do przeliczenia na prawdopodobieństwa miesięczne posłużono się wzorem (1). W związku z brakiem danych w okresie obserwacji dłuższym niż 10 lat, w modelu po 120 cyklu (od wykonania przeszczepu) przyjęto śmiertelność na poziomie śmiertelności w populacji ogólnej.

Na podstawie opinii eksperta medycznego, medianę przeżycia pacjentów objętych opieką paliatywną przyjęto na poziomie 1,5 miesiąca. Założono, iż zarówno dzieci, jak i dorośli mają takie same dalsze przeżycie w trakcie opieki paliatywnej.

### Infekcje

W analogiczny sposób (jak dla śmiertelności) przeliczono podane w analizie *Costa 2007* dane (z badania *Robin 2003* [38]) opisujące skumulowane prawdopodobieństwa wystąpienia infekcji (Tabela 32) po wykonanym przeszczepie (za analizą *Costa 2007*, przyjęto uwzględnianie infekcji jedynie w ciągu pierwszych sześciu lat od przeprowadzenia przeszczepu). W modelu, oszacowany średni miesięczny koszt leczenia infekcji przemnażano przez skumulowane (w danym cyklu, tj. w danym miesiącu licząc od wykonania przeszczepu) prawdopodobieństwo wystąpienia infekcji.

### Pozostałe parametry

Prawdopodobieństwo wystąpienia aGvHD oraz cGvHD zaczerpnięto z badania *Ringden 2002* [37], które zostało następnie przeliczone na cykle miesięczne wg wzoru (1). W modelu przyjęto, iż aGvHD wystąpić może w ciągu pierwszych trzech miesięcy (cykli) po wykonaniu przeszczepu (choroba GvHD klasyfikowana jest jako ostra gdy wystąpi przed upływem 100 dni od dnia przeprowadzenia przeszczepu [24]). W badaniu *Ringden 2002* wykres (dla podgrupy pacjentów z ALL) przedstawiający skumulowane prawdopodobieństwo wystąpienia cGvHD wskazuje na spadek prawdopodobieństwa wystąpienia cGvHD w czasie (szczególnie wyraźny spadek po pierwszym roku). Skumulowane prawdopodobieństwa dla roku, dwóch, trzech oraz czterech lat zostały odczytane z wykresu (Tabela 44).

Tabela 44  
Skumulowane prawdopodobieństwo wystąpienia GvHD (na podstawie *Ringden 2002* [37])

Oceniany okres czasu od wykonania przeszczepu	BM*	PBSC**
aGvHD		
Do 100 dni po wykonanym przeszczepie	0,66	0,52
cGvHD		
12 miesiąc	0,400	0,490
24 miesiąc	0,467	0,607
36 miesiąc	0,551	0,710
48 miesiąc	0,589	brak danych

\*szpik kostny (ang. *bone marrow*), \*\*komórki macierzyste krwi obwodowej (ang. *peripheral blood stem cells*)

W analizie przyjęto dane dla szpiku kostnego (BM). Skumulowane prawdopodobieństwa przeliczono na prawdopodobieństwa miesięczne analogicznie jak w przypadku infekcji, przyjmując, iż cGvHD liczona jest od czwartego miesiąca (licząc od daty wykonania przeszczepu). W modelu, oszacowany średni miesięczny koszt leczenia GvHD przemnażano przez skumulowane (w danym cyklu) prawdopodobieństwo wystąpienia GvHD. Prawdopodobieństwo wystąpienia GvHD przyjęto zarówno dla schematu leczenia nelarabiną jak i schematu FLAM.

Analogicznie do opisanych powyżej założeń przeprowadzono kalkulacje dotyczące zdarzeń po wykonanym przeszczepie w populacji dzieci.

**Tabela 45**  
**Parametry efektywności klinicznej dotyczące przeszczepu**

Parametr	Wartość	Źródła danych
<b>Dorośli</b>		
Ostra GvHD po przeszczepie u dorosłych pacjentów	509/1 171 (43%)	Ringdén 2002 [37]
Przewlekła GvHD po przeszczepie u dorosłych pacjentów	499/1 171 (43%)	
Odsetek nawrotów po przeszczepie	810/1 171 (69%)	
2-letnie przeżycie bez objawów białaczki	160/1 171 (16%)	
<b>Dzieci</b>		
Ostra GvHD po przeszczepie	10/22 (45%)	Gassas 2007 [18]
Przewlekła GvHD po przeszczepie	8/22 (36%)	
Nawrót choroby [%]	7/22 (32%)*	
Liczba zgonów w pierwszym miesiącu po przeszczepie	3/22 (14%)	
Liczba zgonów w okresie 3 lat po przeszczepie (liczona od 2 miesiąca)	11/22 (50%)	
Liczba zgonów po 3 latach od przeszczepu	2/22 (9%)	

\*W badaniu 4 pacjentów zmarło w krótkim czasie po przeszczepie i autorzy nie rozważali u nich nawrotu choroby

W niniejszej analizie nie uwzględniono danych dotyczących rezygnacji z badania (zarówno przy podawaniu nelarabiny jak i leczeniu schematem FLAM czy CLF/CFM/EPS). Obliczona i przyjęta w modelu średnia liczba przyjętych cykli nelarabiny (1,70 dla dorosłych oraz 1,64 cykli dla dzieci) uwzględnia już ewentualną rezygnację z badania.

#### 4.2.3.5. Compliance

Ze względu na brak danych w zakresie stosowania się pacjentów do wskazań i zaleceń lekarza w analizie uwzględniono *compliance* na poziomie 100%, co jest zgodne ze schematem postępowania, ponieważ pacjenci przez cały cykl leczenia chemioterapią pozostają pod stałą opieką

specjalisty w trakcie hospitalizacji związanej z podaniem leku oraz pobytem świadczeniobiorcy w trakcie cyklu chemioterapii.

#### 4.2.3.6. Użyteczności

W celu odnalezienia wartości użyteczności uwzględnionych stanów zdrowotnych ostrej białaczki limfoblastycznej i chłoniaka limfoblastycznego (ALL/LBL) przeprowadzono wyszukiwanie w bazie medycznej *Medline* przez *PubMed* (wyszukiwanie zakończono dnia 01.04.2014 r.) oraz dokonano przeglądu bazy *Cost-Effectiveness Analysis Registry* [6]. Poszukiwano publikacji oceniających użyteczność u dzieci i dorosłych z T-ALL/T-LBL, bądź zmianę użyteczności wywołaną wystąpieniem odpowiedzi na leczenie. W procesie selekcji próbowano odnaleźć wartości użyteczności stanów zdrowia modelu wyznaczone najbardziej pożądaną metodą EQ-5D, rekomendowaną przez NICE.

Strategię wyszukiwania w bazie *Pubmed* skonstruowano w oparciu o indeksację za pomocą haseł tematycznych MeSH (*Medical Subject Headings*). W procesie selekcji odnalezionych publikacji analizowanych w postaci pełnych tekstów kierowano się następującymi kryteriami wykluczenia badań:

1. Nieadekwatna populacja,
2. Brak użyteczności stanów zdrowia (dotyczy również badań, w których badano jakość życia pacjentów, lecz nie podano wartości użyteczności),
3. Wartości użyteczności występujące w danej publikacji nie odpowiadają stanom zdefiniowanym w modelu wykorzystanym w bieżącej analizie.

Strategię wyszukiwania użyteczności w bazie *Pubmed* oraz diagram opisujący wyniki wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 5.8.

Nie odnaleziono wartości użyteczności dla analizowanej populacji chorych z T-ALL/T-LBL. W odnalezionej w wyniku wyszukiwania analizie ekonomicznej uwzględnionej w procesie wydania rekomendacji przez AWMSG (*All Wales Medicines Strategy Group*) [4] opisano założenia, na podstawie, których przyjęto wartości użyteczności dla rozważanej populacji, które zostały pozyskane z kilku źródeł danych. W związku z powyższym, w niniejszej analizie wykorzystano wartości użyteczności podane w rekomendacji AWMSG [4]. Założono, że u pacjentów odpowiadających na leczenie nelarabiną, u których nie wykonano przeszczepu wartość użyteczności waha się pomiędzy 0,64 a 0,92 (średnia: 0,78) [4].

Wartość użyteczności dla pacjentów nieodpowiadających na leczenie nelarabiną lub pacjentów nieleczonych wynosi 0,64. Wartość ta została ustalona na podstawie danych z bazy *Health Outcomes Data Repository* (HODaR) dla pacjentów z białaczką limfatyczną. Baza HODaR służy do zbierania danych dotyczących jakości życia oraz wartości użyteczności zdrowia pacjentów leczonych w Cardiff w ramach specjalistycznej opieki, za pomocą kwestionariuszy SF-36 i EQ-5D [4]. Dla pacjentów po przeszczepie macierzystych komórek krwiotwórczych przyjęto wartość użyteczności na poziomie 0,92, w oparciu o badanie dla populacji pacjentów z ostrą białaczką szpikową (AML, ang. *acute myeloid leukaemia*). Założono, że u pacjentów stosujących nelarabinę nastąpi spadek

wartości użyteczności w pierwszym tygodniu spowodowany wystąpieniem zdarzeń niepożądanych po chemioterapii. Wartość ta wynosi 0,42 [4].

Analogiczne założenia poczyniono dla populacji pacjentów stosujących FLAM (założenie konserwatywne). Zmianę wartości wyjściowych w hipotetycznym zakresie  $\pm 10\%$  testowano w analizie wrażliwości.

Wyjściowe wartości użyteczności dla poszczególnych schematów leczenia w populacji osób dorosłych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 46**  
**Wyjściowe wartości użyteczności – populacja dorosłych**

Stan zdrowia	Użyteczność wyjściowa	Źródła danych
Pacjenci stosujący chemioterapię (NEL, FLAM) w pierwszym tygodniu (u_1)	0,42	AWMSG [4]
Pacjenci odpowiadający na leczenie (NEL, FLAM), u których nie wykonano przeszczepu (u_2)	0,78	
Pacjenci nieodpowiadający na leczenie (NEL, FLAM) lub nieleczeni (u_3)	0,64	
Pacjenci po przeszczepie macierzystych komórek krwiotwórczych (u_4)	0,92	

W wyniku wyszukiwania analiz ekonomicznych zidentyfikowano dodatkowo polską analizę ekonomiczną *Lis 2012* [59], w której odnaleziono wartości użyteczności stanów zdrowia dzieci i młodzieży z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL), u których nie było reakcji na wcześniejsze leczenie lub wystąpiła wznowa po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii. Wartości te określono na podstawie wyników kwestionariusza dotyczącego jakości życia pacjentów z analizowanej populacji przeprowadzonego wśród specjalistów w onkologii i hematologii dziecięcej w czterech ośrodkach w Polsce. Założono, że u dzieci otrzymujących opiekę paliatywną użyteczność wynosi 0,26 (przedział ufności 0,12-0,43). Dla pacjentów stosujących chemioterapię, u których nie wykonano przeszczepu użyteczność przyjmuje wartość 0,34 (0,18-0,53), natomiast dla pacjentów po przeszczepie macierzystych komórek krwiotwórczych zależy od czasu przeżycia po przeszczepie. Pacjentom, którzy nie przeżyją pierwszego roku/ przeżyją rok/ przeżyją dwa lata/ przeżyją ponad dwa lata po transplantacji przypisano odpowiednio użyteczności: 0,48 (0,31-0,65)/ 0,80 (0,38-0,99) / 0,85 (0,55-0,99) / 0,88 (0,64-0,99).

Opisane powyżej wartości użyteczności dla populacji dzieci i młodzieży zostały dopasowane do modelu. Założono konserwatywnie, że użyteczności przyjmą taką samą wartość niezależnie od stosowanego schematu leczenia. Zmianę wartości wyjściowych w zakresach (dolne i górne granice przedziału ufności) przedstawionych w publikacji *Lis 2012* [59] testowano w analizie wrażliwości. W rekomendacji AWMSG [4] dla uwzględnionych stanów w modelu zastosowano takie same użyteczności zarówno dla pacjentów dorosłych jak i dzieci/młodzieży (Tabela 46). W związku z powyższym w ramach analizy wrażliwości oceniono również wpływ przyjęcia użyteczności z rekomendacji AWMSG [4] na wyniki analizy w populacji dzieci i młodzieży.

Wartości użyteczności dla poszczególnych schematów leczenia w populacji dzieci przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 47**  
**Wyjściowe wartości użyteczności – populacja dzieci**

Stan zdrowia	Użyteczność wyjściowa	Źródła danych
Pacjenci stosujący chemioterapię (NEL, CLF/CFM/EPS) w pierwszym tygodniu (u_5)	0,26 (0,12-0,43)	Lis 2012 [59], kalkulacje
Pacjenci odpowiadający na leczenie (NEL, CLF/CFM/EPS), u których nie wykonano przeszczepu (u_6)	0,34 (0,18-0,53)	
Pacjenci nieodpowiadający na leczenie (NEL, CLF/CFM/EPS) lub nieleczeni (u_7)	0,26 (0,12-0,43)	
Pacjenci przeżywający do roku po przeszczepie (u_8)	0,48 (0,31-0,65)	
Pacjenci rok po przeszczepie macierzystych komórek krwiotwórczych (u_9)	0,8 (0,38-0,99)	
Pacjenci 2 lata po przeszczepie macierzystych komórek krwiotwórczych (u_10)	0,85 (0,55-0,99)	
Pacjenci przeżywający ponad 2 lata po przeszczepie macierzystych komórek krwiotwórczych (u_11)	0,88 (0,64-0,99)	

#### 4.2.3.7. Zestawienie parametrów do modelu

##### NEL versus FLAM

Tabelaryczne zestawienie uwzględnionych w modelu Markowa parametrów dotyczących efektów oraz kosztów w przypadku leczenia T-ALL/T-LBL dla porównania NEL vs FLAM w populacji osób dorosłych przedstawiono poniżej.

**Tabela 48**  
**Zestawienie wartości parametrów modelu – parametry użyteczności i efektywności – NEL, dorośli**

Parametr	Wartość	Sposób kalkulacji	Rozkład	Źródła danych
Prawdopodobieństwo odpowiedzi całkowitej (CR)	0,21	6/28	Beta(6;28)	PGAA2002 [16]
Prawdopodobieństwo utrzymania się CR	*		-	-
Odsetek mężczyzn	0,70	Tabela 73	-	PGAA2002 [16], Gökbüget 2011 [23], Giebel 2006 [19]
Liczba cykli nelarabiny	1,70 (Tabela 82)		-	PGAA2002 [16]
Prawdopodobieństwo wznowy podczas CR	0,02	$1 - \left(1 - \frac{4}{6}\right)^{\frac{4,33}{195,4}}$	Beta(2;3)	PGAA2002 [16]
Prawdopodobieństwo wznowy w czasie 4 tyg. po pierwszym cyklu (utrata odpowiedzi)	0,167	1/6	Beta(1;6)	PGAA2002 [16]
Odsetek pacjentów z CR, u których wykonano przeszczep	0,40	2/5	-	PGAA2002 [16]
Prawdopodobieństwo (rozłożone w czasie) wykonania przeszczepu	0,63**	$1 - \left(1 - \frac{1}{2}\right)^{\frac{4,33}{3}}$	Beta(1;2)	Gökbüget 2011 [23]
Prawdopodobieństwo wznowy po wykonanym przeszczepie	0,02	$1 - \left(1 - \frac{1}{2}\right)^{\frac{4,33}{146,7}}$	Beta(1;2)	PGAA2002 [16]
Prawdopodobieństwo wystąpienia aGvHD	Tabela 44, Tabela 45		-	Ringden 2002 [37]
Prawdopodobieństwo wystąpienia cGvHD	Tabela 44, Tabela 45		-	

Parametr	Wartość	Sposób kalkulacji	Rozkład	Źródła danych
Prawdopodobieństwo infekcji	Tabela 32		-	Robin 2003 [38]
Prawdopodobieństwo zgonu w pierwszych dwóch cyklach	0,14*	$1 - \left(1 - \frac{1}{2}\right)^{\frac{4,33}{20,6}}$	Beta(14;28)	PGAA2002 [16]
Prawdopodobieństwo zgonu podczas CR	śmiertelność jak w populacji ogólnej Tabela 92		-	GUS
Prawdopodobieństwo zgonu po wykonanym przeszczepie	Tabela 43		-	Costa 2007 [13]
Prawdopodobieństwo zgonu w opiece paliatywnej	0,37	$1 - \left(1 - \frac{1}{2}\right)^{\frac{1}{1,5}}$	Normal((-Ln(0,5))/1,5;)	Opinia eksperta medycznego
Użyteczności stanów zdrowia	Tabela 46		-	AWMSG [4]
Dyskontowanie efektów zdrowotnych	0,035		-	Wytyczne AOTM, rozporządzenie [1, 39]

\*oszacowane w oparciu o medianę całkowitego czasu przeżycia 20,6 tyg. (OS, ang. overall survival); \*\*oszacowane w oparciu o medianę czasu do przeszczepu (3 tyg.); \*dopełnienie prawdopodobieństwa (1 minus suma pozostałych prawdopodobieństw w stanie CR)

**Tabela 49**  
Zestawienie wartości parametrów modelu – parametry użyteczności i efektywności – FLAM, dorośli

Parametr	Wartość	Sposób kalkulacji	Rozkład	Źródła danych
Prawdopodobieństwo odpowiedzi całkowitej (CR)	0,13	2/15	Beta(2;15)	Giebel 2006 [19]
Prawdopodobieństwo utrzymania się CR	*		-	-
Odsetek mężczyzn	0,70	Tabela 73	-	PGAA2002 [16], Gökbuget 2011 [23], Giebel 2006 [19]
Liczba cykli schematu FLAM	1		-	Giebel 2006 [19]
Prawdopodobieństwo wznowy podczas CR	0,20	$1 - \left(1 - \frac{1}{2}\right)^{\frac{1}{3}}$	-	Giebel 2006 [19]
Odsetek pacjentów z CR, u których wykonano przeszczep	0,28	7/25	Beta(7;25)	Giebel 2006 [19]
Prawdopodobieństwo (rozłożone w czasie) wykonania przeszczepu	0,63	$1 - \left(1 - \frac{1}{2}\right)^{\frac{4,33}{3}}$	Beta(1;2)	Gökbuget 2011 [23]
Prawdopodobieństwo wznowy po wykonanym przeszczepie	0,02	$1 - \left(1 - \frac{2}{7}\right)^{\frac{1}{15}}$	Beta(2;7)	Giebel 2006 [19]
Prawdopodobieństwo wystąpienia aGvHD	Tabela 44, Tabela 45		-	Ringden 2002 [37]
Prawdopodobieństwo wystąpienia cGvHD	Tabela 44, Tabela 45		-	
Prawdopodobieństwo infekcji	Tabela 32		-	Robin 2003 [38]
Prawdopodobieństwo zgonu w pierwszym cyklu (na podstawie RR)	0,11	$1 - \left(1 - \frac{14}{15}\right)^{\frac{1}{24}}$	Beta(14;15)	Giebel 2006 [19] z wykorzystaniem PGAA2002 [16]
Prawdopodobieństwo zgonu podczas CR	śmiertelność jak w populacji ogólnej Tabela 92		-	GUS
Prawdopodobieństwo zgonu po wykonanym przeszczepie	Tabela 43		-	Costa 2007 [13]
Prawdopodobieństwo zgonu w opiece paliatywnej	0,37	$1 - \left(1 - \frac{1}{2}\right)^{\frac{1}{1,5}}$	Normal((-Ln(0,5))/1,5;)	Opinia eksperta medycznego

Parametr	Wartość	Sposób kalkulacji	Rozkład	Źródła danych
Użyteczności stanów zdrowia	Tabela 46		-	AWMSG [4]
Dyskontowanie efektów zdrowotnych	0,035		-	Wytyczne AOTM, rozporządzenie [1, 39]

\*dopełnienie prawdopodobierstwa (1 minus suma pozostałych prawdopodobieństw w stanie CR)

**Tabela 50**  
**Zestawienie parametrów kosztowych wykorzystanych w modelu – populacja dorosłych**

Parametr kosztowy	Perspektywa NFZ [PLN]		Perspektywa wspólna	
	NEL	FLAM	NEL	FLAM
Koszt chemioterapii (1 cykl)	■	2 122,77	■	2 122,77
Liczba cykli	1,70*	1	1,70*	1
Koszt hospitalizacji w czasie oraz po podaniu chemioterapii**	14 196,00	18 928,00	14 196,00	18 928,00
Koszt okresowej oceny skuteczności chemioterapii*	260,00		260,00	
Koszt miesięczny monitorowania stanu pacjenta po zakończeniu chemioterapii	I rok	153,83	153,83	
	II i III rok	38,44	38,44	
	IV rok	38,44	38,44	
	V i kolejny rok	26,01	26,01	
Średni koszt przeszczepu szpiku kostnego	214 694,63		214 694,63	
Miesięczny koszt prewencji po wykonanym przeszczepie (liczony od 2 miesiąca)	2-3 miesiąc	1 689,93	1 757,97	
	4-6 miesiąc	1 384,82	1 449,38	
	7-12 miesiąc	108,69	108,69	
Miesięczny koszt leczenia aGvHD	2-3 miesiąc	6 413,33	6 413,33	
Miesięczny koszt leczenia cGvHD	4-24 miesiąc	141,82	141,82	
Miesięczny koszt leczenia infekcji po przeszczepie	1-6 rok	546,55	546,55	
Koszty po 10 roku od wykonania przeszczepu	od 10 roku po przeszczepie	0,00	0,00	
Miesięczny koszt opieki paliatywnej	674,42		674,42	
Dyskontowanie kosztów	0,05*			

\*szczegóły kalkulacji średniej liczby cykli dla nelarabiny zamieszczono w załączniku (Tabela 82); \*\*w koszcie hospitalizacji zawierają się również koszty zdarzeń niepożądanych (rozdział 4.2.3.3.8); \*Wytyczne AOTM, rozporządzenie [1, 39]; \*wykonywana raz w trakcie cyklu (nie częściej niż raz w miesiącu [49])

## NEL versus CLF/CFM/EPS

Tabelaryczne zastawienie uwzględnionych w modelu Markowa parametrów dotyczących efektów oraz kosztów w przypadku leczenia T-ALL dla porównania NEL vs CLF/CFM/EPS w populacji osób dzieci i młodzieży przedstawiono poniżej.

**Tabela 51**  
Zestawienie wartości parametrów modelu – parametry użyteczności i efektywności – NEL, dzieci i młodzież

Parametr	Wartość	Sposób kalkulacji	Rozkład	Źródła danych
Prawdopodobieństwo odpowiedzi całkowitej (CR)	0,13	5/39	Beta(5;39)	PGAA2001 [16]
Prawdopodobieństwo odpowiedzi częściowej (PR)	0,10	4/39	Beta(4;39)	PGAA2001 [16]
Prawdopodobieństwo utrzymania się CR	*		-	-
Liczba cykli nelarabiny	1,64 (Tabela 83)		-	PGAA2001 [16]
Prawdopodobieństwo wznowy podczas CR	0,15	$1 - \left(1 - \frac{1}{4}\right)^{\frac{4,33}{7,7}}$	Beta(1;4)	PGAA2001 [16]
Prawdopodobieństwo wznowy podczas PR	0,06	$1 - \left(1 - \frac{1}{4}\right)^{\frac{4,33}{20,15}}$	-	PGAA2001 [16]
Odsetek pacjentów z CR, u których wykonano przeszczep	0,20	1/5	Beta(1;5)	PGAA2001 [16]
Prawdopodobieństwo (rozłożone w czasie) wykonania przeszczepu	0,63**	$1 - \left(1 - \frac{1}{2}\right)^{\frac{4,33}{3}}$	Beta(1;2)	Gökbüget 2011 [23]
Prawdopodobieństwo wznowy po wykonanym przeszczepie	0,005	$1 - \left(1 - \frac{7}{22}\right)^{\frac{4,33}{301,6}}$	Beta(7;22)	Gassas 2007 [18]
Prawdopodobieństwo wystąpienia aGvHD	0,26	$1 - \left(1 - \frac{10}{22}\right)^{\frac{1}{2}}$	Beta(10;22)	
Prawdopodobieństwo wystąpienia cGvHD	0,014 (prawd. skumulowane)	$1 - \left(1 - \frac{8}{22}\right)^{\frac{4,33}{143}}$	Beta(8;22)	
Prawdopodobieństwo infekcji	Tabela 32		-	Robin 2003 [38]
Prawdopodobieństwo zgonu w pierwszych dwóch cyklach	0,20*	$1 - \left(1 - \frac{1}{2}\right)^{\frac{4,33}{13,1}}$	Beta(1;2)	PGAA2001 [16]
Prawdopodobieństwo zgonu podczas CR	0,15	$1 - \left(1 - \frac{1}{4}\right)^{\frac{4,33}{7,7}}$	-	PGAA2001 [16]
Prawdopodobieństwo zgonu podczas PR	0,06	$1 - \left(1 - \frac{1}{4}\right)^{\frac{4,33}{20,15}}$	-	PGAA2001 [16]
Prawdopodobieństwo zgonu po wykonanym przeszczepie	Tabela 45		-	Gassas 2007 [18]
Prawdopodobieństwo zgonu w opiece paliatywnej	0,37	$1 - \left(1 - \frac{1}{2}\right)^{\frac{1}{1,5}}$	Normal((-Ln(0,5))/1,5;)	Opinia eksperta medycznego
Użyteczności stanów zdrowia	Tabela 47		-	Lis 2012 [59]
Dyskontowanie efektów zdrowotnych	0,035		-	Wytyczne AOTM, rozporządzenie [1, 39]

\* oszacowane w oparciu o medianę całkowitego czasu przeżycia 13,1 tyg. (OS, ang. overall survival); \*\* oszacowane w oparciu o medianę czasu do przeszczepu (3 tyg.); \*dopełnienie prawdopodobieństwa (1 minus suma pozostałych prawdopodobieństw w stanie CR)



**Tabela 52**  
Zestawienie wartości parametrów modelu – parametry użyteczności i efektywności – CLF/CFM/EPs, dzieci i młodzież

Parametr	Wartość	Sposób kalkulacji	Rozkład	Źródła danych
Prawdopodobieństwo odpowiedzi całkowitej (CR)	0,12	1/8	Beta(1;8)	Locatelli 2009 [28]
Prawdopodobieństwo utrzymania się CR	*		-	-
Liczba cykli CLF/CFM/EPs	1		-	Locatelli 2009 [28]
Prawdopodobieństwo wznowy podczas CR	0,15	$1 - \left(1 - \frac{1}{4}\right)^{\frac{4,33}{7,7}}$	Beta(1;4)	PGAA2001 [16], założenie konserwatywne takie jak dla nelarabiny
Odsetek pacjentów z CR, u których wykonano przeszczep	0,20	1/5	Beta(1;5)	PGAA2001 [16]
Prawdopodobieństwo (rozłożone w czasie) wykonania przeszczepu	0,63**	$1 - \left(1 - \frac{1}{2}\right)^{\frac{4,33}{3}}$	Beta(1;2)	Gökbüget 2011 [23], założenie konserwatywne takie jak dla nelarabiny
Prawdopodobieństwo wznowy po wykonanym przeszczepie	0,005	$1 - \left(1 - \frac{7}{22}\right)^{\frac{4,33}{301,6}}$	Beta(7;22)	Gassas 2007 [18]
Prawdopodobieństwo wystąpienia aGvHD	0,26	$1 - \left(1 - \frac{10}{22}\right)^{\frac{1}{2}}$	Beta(10;22)	
Prawdopodobieństwo wystąpienia cGvHD	0,014 (prawd. skumulowane)	$1 - \left(1 - \frac{8}{22}\right)^{\frac{4,33}{143}}$	Beta(8;22)	
Prawdopodobieństwo infekcji	Tabela 32		-	Robin 2003 [38]
Prawdopodobieństwo zgonu w pierwszym cyklu	0,20*	$1 - \left(1 - \frac{1}{2}\right)^{\frac{4,33}{13,1}}$	Beta(1;2)	PGAA2001 [16] założenie konserwatywne takie jak dla nelarabiny
Prawdopodobieństwo zgonu podczas CR	0,15	$1 - \left(1 - \frac{1}{4}\right)^{\frac{4,33}{7,7}}$	-	PGAA2001 [16]
Prawdopodobieństwo zgonu podczas PR	0,06	$1 - \left(1 - \frac{1}{4}\right)^{\frac{4,33}{20,13}}$	-	PGAA2001 [16]
Prawdopodobieństwo zgonu po wykonanym przeszczepie	Tabela 45		-	Gassas 2007 [18]
Prawdopodobieństwo zgonu w opiece paliatywnej	0,37	$1 - \left(1 - \frac{1}{2}\right)^{\frac{1}{1,5}}$	Normal((-Ln(0,5))/1,5;)	Opinia eksperta medycznego
Użyteczności stanów zdrowia	Tabela 47		-	Lis 2012 [59]

Parametr	Wartość	Sposób kalkulacji	Rozkład	Źródła danych
Dyskontowanie efektów zdrowotnych	0,035		-	Wytyczne AOTM, rozporządzenie [1, 39]

\*oszacowane w oparciu o medianę całkowitego czasu przeżycia 13,1 tyg. (OS, ang. *overall survival*); \*\*oszacowane w oparciu o medianę czasu do przeszczepu (3 tyg.); \*dopełnienie prawdopodobieństwa (1 minus suma pozostałych prawdopodobieństw w stanie CR)

**Tabela 53**  
Zestawienie parametrów kosztowych wykorzystanych w modelu – populacja dzieci i młodzieży

Parametr kosztowy	Perspektywa NFZ [PLN]		Perspektywa wspólna	
	NEL	CLF/CFM/EPS	NEL	CLF/CFM/EPS
Koszt chemioterapii (1 cykl)	████████	94 576,27	████████	94 576,27
Liczba cykli	1,64*	1 (1,08**)	1,64*	1 (1,08**)
Koszt hospitalizacji w czasie oraz po podaniu chemioterapii***	16 380,00		16 380,00	
Koszt okresowej oceny skuteczności chemioterapii*	260,00		260,00	
Koszt miesięczny monitorowania stanu pacjenta po zakończeniu chemioterapii	I rok	78,74	78,74	
	II i III rok	40,53	40,53	
	IV rok	40,53	40,53	
	V i kolejny rok	27,46	27,46	
Średni koszt przeszczepu szpiku kostnego	179 069,80		179 069,80	
Miesięczny koszt prewencji po wykonanym przeszczepie (liczony od 2 miesiąca)	2-3 miesiąc	769,53	826,71	
	4-6 miesiąc	582,76	637,80	
	7-12 miesiąc	172,62	172,62	
Miesięczny koszt leczenia aGvHD	2-3 miesiąc	6 413,33	6 413,33	
Miesięczny koszt leczenia cGvHD	4-24 miesiąc	141,82	141,82	
Miesięczny koszt leczenia infekcji po przeszczepie	1-6 rok	546,55	546,55	
Koszty po 10 roku od wykonania przeszczepu	od 10 roku po przeszczepie	0,00	0,00	
Miesięczny koszt opieki paliatywnej	2 229,24		2 229,24	
Dyskontowanie kosztów	0,05*			

\*szczegóły kalkulacji średniej liczby cykli dla nelarabiny zamieszczono w załączniku (Tabela 82); \*\*średnia liczba cykli dla schematu CLF/CFM/EPS wykorzystana w analizie wrażliwości (Tabela 82); \*\*\*w koszcie hospitalizacji zawierają się również koszty zdarzeń niepożądanych (rozdział 4.2.3.3.8); \*Wytyczne AOTM, rozporządzenie [1, 39]; †wykonywana raz w trakcie cyklu (nie częściej niż raz w miesiącu [49])

### 4.3. Zestawienie kosztów i konsekwencji

Zestawienie kosztów i konsekwencji obejmuje przedstawienie kosztów oraz konsekwencji zdrowotnych porównywanych technologii medycznych, bez podania końcowej kalkulacji w postaci kosztu inkrementalnego oraz współczynnika ICUR. Wyniki zostały przedstawione dla dożywotniego horyzontu czasowego z perspektywy NFZ oraz perspektywy wspólnej (NFZ i pacjenta). Wartości, w przeliczeniu na pacjenta w horyzoncie dożywotnim, pochodzą z obliczeń wykonanych w modelu analizy koszty-użyteczność. Koszty dyskontowano przy rocznej stopie równej 5%, natomiast efekty - 3,5%. Jednostką efektywności w analizie koszty-użyteczność były lata życia skorygowane o jakość (QALY).

Opis poszczególnych elementów kosztów przedstawiono w rozdziale 4.2.3.3, a efektów zdrowotnych w rozdziale 4.2.3.2.

Nie przeprowadzono porównawczej analizy kosztów-użyteczności pomiędzy nelarabiną a schematem Ida-FLAG z uwagi na brak badań dla analizowanej populacji dzieci i młodzieży z T-ALL/T-LBL. Zestawiono jedynie koszty NEL oraz Ida-FLAG, tj. koszty 1 cyklu chemioterapii.

#### 4.3.1. Populacja dorosłych (NEL versus FLAM)

W tabeli poniżej zestawiono konsekwencje zdrowotne oraz niezagregowane koszty dla porównania NEL vs FLAM w rozważanej populacji pacjentów dorosłych z T-ALL/T-LBL.

**Tabela 54**  
Zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych dla dożywotniego horyzontu czasowego w przeliczeniu na jednego pacjenta (wartości zdyskontowane) – NEL vs FLAM populacja dorosłych

Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	NEL	FLAM	NEL	FLAM
Efekty zdrowotne				
Lata życia skorygowane o jakość [QALY]	0,5718~0,57	0,2551~0,26	0,5718~0,57	0,2551~0,26
Lata życia [LYG]	0,7694~0,77	0,3710~0,37	0,7694~0,77	0,3710~0,37
Koszty [PLN]				
Koszt chemioterapii bez uwzględnienia RSS	████████	2 122,77	████████	2 122,77
Koszt chemioterapii z uwzględnieniem RSS*	████████	2 122,77	████████	2 122,77
Koszty związane z podaniem chemioterapii oraz hospitalizacją	24 090,18	18 928,00	24 090,18	18 928,00
Koszty okresowej oceny skuteczności chemioterapii	441,21	260,00	441,21	260,00
Koszt monitorowania pacjenta, który uzyskał odpowiedź (CR)	260,77	68,97	260,77	68,97

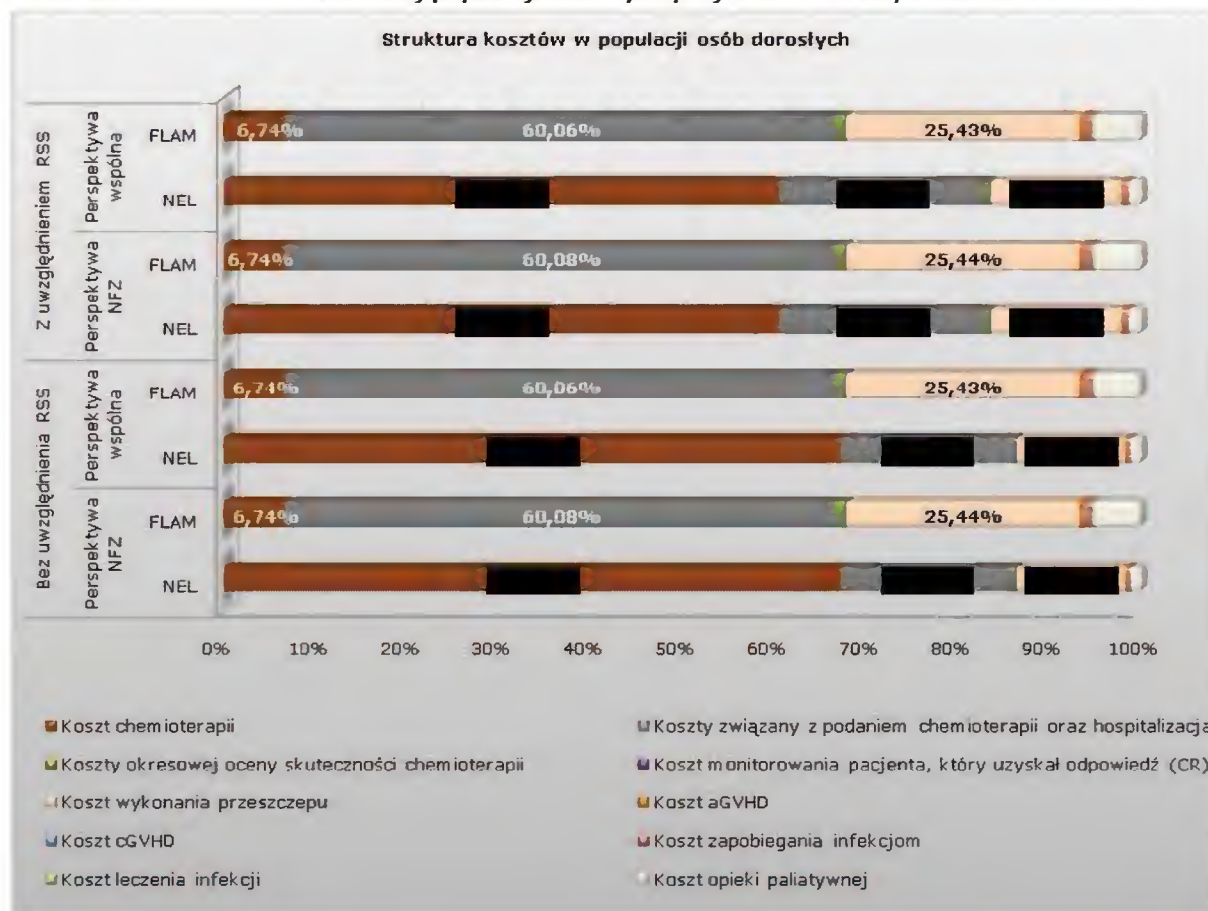
Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	NEL	FLAM	NEL	FLAM
Koszty związane z przeszczepem (bez kosztów nawrotów po przeszczepie) w tym:	16 358,19	8 544,59	16 379,29	8 555,57
Koszt wykonania przeszczepu	15 335,30	8 015,26	15 335,30	8 015,26
Koszt aGVHD	362,57	189,13	362,57	189,13
Koszt cGVHD	39,34	19,72	39,34	19,72
Koszt zapobiegania infekcjom	515,16	268,07	536,27	279,05
Koszt leczenia infekcji	105,82	52,41	105,82	52,41
Koszt opieki paliatywnej w tym:	1 294,86	1 580,73	1 294,86	1 580,73
<b>Łączne koszty bez uwzględnienia RSS</b>	██████████	<b>31 505,07</b>	██████████	<b>31 516,05</b>
<b>Łączne koszty z uwzględnieniem RSS</b>	██████████	<b>31 505,07</b>	██████████	<b>31 516,05</b>

RSS – instrument dzielenia ryzyka (ang. *risk sharing scheme*); ██████████

Największy udział w całkowitych wydatkach związanych z zastosowaniem nelarabiny u dorosłych mają koszty leku (odpowiednio ██████████ wydatków całkowitych z perspektywy NFZ/wspólnej bez uwzględnienia RSS oraz odpowiednio ██████████ wydatków całkowitych z perspektywy NFZ/wspólnej z uwzględnieniem RSS), koszty związane z podaniem chemioterapii i hospitalizacją (odpowiednio ██████████ wydatków całkowitych z perspektywy NFZ/wspólnej bez uwzględnienia RSS oraz odpowiednio ██████████ wydatków całkowitych z perspektywy NFZ/wspólnej z uwzględnieniem RSS) oraz koszty wykonania przeszczepu (odpowiednio ██████████ wydatków całkowitych z perspektywy NFZ/wspólnej bez uwzględnienia RSS oraz odpowiednio ██████████ wydatków całkowitych z perspektywy NFZ/wspólnej z uwzględnieniem RSS). W przypadku leczenia schematem FLAM największy udział mają również koszty związane z podaniem chemioterapii i hospitalizacją (odpowiednio 60,08%/60,06% wydatków całkowitych z perspektywy NFZ/wspólnej) oraz koszty wykonania przeszczepu (odpowiednio 25,44%/25,43% wydatków całkowitych z perspektywy NFZ/wspólnej).

Na wykresie poniżej przedstawiono procentowy udział poszczególnych składowych kosztów z perspektywy NFZ oraz wspólnej (NFZ i pacjenta).

**Wykres 1**  
Struktura kosztów w analizowanej populacji dorosłych pacjentów z T-ALL/T-LBL: NEL vs FLAM



#### 4.3.2. Populacja dzieci i młodzieży (NEL versus CLF/CFM/EPS)

W tabeli poniżej zestawiono konsekwencje zdrowotne oraz niezagregowane koszty dla porównania NEL vs CLF/CFM/EPS w rozważanej populacji dzieci i młodzieży z T-ALL.

**Tabela 55**  
Zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych dla dożywnego horyzontu czasowego w przeliczeniu na jednego pacjenta (wartości zdyskontowane) – NEL vs CLF/CFM/EPS populacja dzieci i młodzieży

Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	NEL	CLF/CFM/EPS	NEL	CLF/CFM/EPS
Efekty zdrowotne				
Lata życia skorygowane o jakość [QALY]	0,1814~0,18	0,1496~0,15	0,1814~0,18	0,1496~0,15
Lata życia [LYG]	0,4540~0,45	0,3614~0,36	0,4540~0,45	0,3614~0,36
Koszty [PLN]				
Koszt chemioterapii bez uwzględnienia RSS	████████	94 576,27	████████	94 576,27
Koszt chemioterapii z uwzględnieniem RSS*	████████	94 576,27	████████	94 576,27

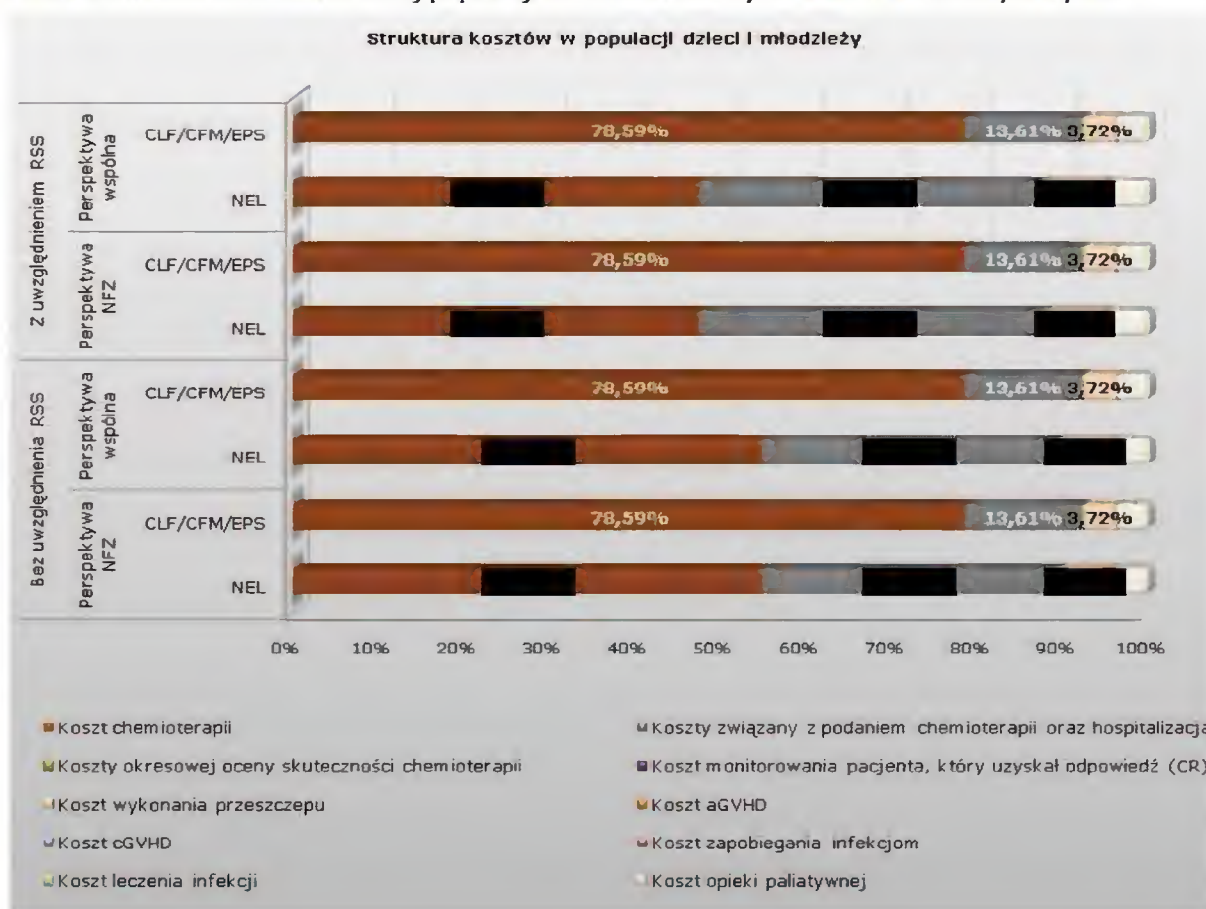
Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	NEL	CLF/CFM/EPS	NEL	CLF/CFM/EPS
Koszty związane z podaniem chemioterapii oraz hospitalizacją	26 880,00	16 380,00	26 880,00	16 380,00
Koszty okresowej oceny skuteczności chemioterapii	426,67	260,00	426,67	260,00
Koszt monitorowania pacjenta, który uzyskał odpowiedź (CR)	52,19	29,42	52,19	29,42
Koszty związane z przeszczepem (bez kosztów nawrotów po przeszczepie) w tym:	4 854,87	4 734,06	4 862,21	4 741,22
Koszt wykonania przeszczepu	4 591,52	4 476,74	4 591,52	4 476,74
Koszt aGVHD	72,95	71,12	72,95	71,12
Koszt cGVHD	9,75	9,55	9,75	9,55
Koszt zapobiegania infekcjom	107,04	104,54	114,38	111,70
Koszt leczenia infekcji	73,61	72,10	73,61	72,10
Koszt opieki paliatywnej w tym:	3 332,05	4 357,73	3 332,05	4 357,73
<b>Łączne koszty bez uwzględnienia RSS</b>	██████████	<b>120 337,47</b>	██████████	<b>120 344,63</b>
<b>Łączne koszty z uwzględnieniem RSS</b>	██████████	<b>120 337,47</b>	██████████	<b>120 344,63</b>

RSS – instrument dzielenia ryzyka (ang. *risk sharing scheme*);

Największy udział w całkowitych wydatkach związanych z zastosowaniem nelarabiny u dzieci i młodzieży mają koszty leku (odpowiednio ██████████ wydatków całkowitych z perspektywy NFZ/wspólnej bez uwzględnienia RSS oraz odpowiednio ██████████ wydatków całkowitych z perspektywy NFZ/wspólnej z uwzględnieniem RSS) oraz koszty związane z podaniem chemioterapii i hospitalizacją (odpowiednio ██████████ wydatków całkowitych z perspektywy NFZ/wspólnej bez uwzględnienia RSS oraz odpowiednio ██████████ wydatków całkowitych z perspektywy NFZ/wspólnej z uwzględnieniem RSS). W przypadku leczenia schematem CLF/CFM/EPS największy udział mają również koszty leku (odpowiednio 78,59%/78,59% wydatków całkowitych z perspektywy NFZ/wspólnej) oraz koszty związane z podaniem chemioterapii i hospitalizacją (odpowiednio 13,61%/13,61% wydatków całkowitych z perspektywy NFZ/wspólnej).

Na wykresie poniżej przedstawiono procentowy udział poszczególnych składowych kosztów z perspektywy NFZ oraz wspólnej (NFZ i pacjenta).

**Wykres 2**  
Struktura kosztów w analizowanej populacji dzieci i młodzieży z T-ALL: NEL vs CLF/CFM/EPS



#### 4.3.3. Populacja dzieci i młodzieży (NEL versus Ida-FLAG)

W tabeli poniżej zestawiono niezagregowane koszty jednego cyklu chemioterapii NEL oraz Ida-FLAG w rozważanej populacji dzieci i młodzieży z T-ALL/T-LBL.

**Tabela 56**  
Zestawienie kosztów jednego cyklu chemioterapii: NEL vs Ida-FLAG populacja dzieci i młodzieży

Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	NEL	Ida-FLAG	NEL	Ida-FLAG
Koszty jednego cyklu chemioterapii wraz z podaniem, hospitalizacją i okresową oceną skuteczności chemioterapii [PLN]				
Koszt chemioterapii bez uwzględnienia RSS/cykl	█	5 092,56	█	5 092,56
Koszt chemioterapii z uwzględnieniem RSS*/cykl	█	5 092,56	█	5 092,56
Koszty związane z podaniem chemioterapii oraz hospitalizacją/cykl	16 380,00	16 380,00	16 380,00	16 380,00
Koszty okresowej oceny skuteczności chemioterapii/cykl	260,00	260,00	260,00	260,00
<b>Łączne koszty bez uwzględnienia RSS</b>	█	<b>21 732,56</b>	█	<b>21 732,56</b>

Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	NEL	Ida-FLAG	NEL	Ida-FLAG
<b>Łączne koszty z uwzględnieniem RSS</b>	████████	21 732,56	████████	21 732,56

RSS - instrument dzielenia ryzyka (ang. *risk sharing scheme*); ██████████

#### 4.4. Wyniki analizy koszty-użyteczność w populacji dorosłych

##### 4.4.1. Analiza podstawowa

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki analizy koszty-użyteczność dla opakowania zawierającego 6 fiolek po 250 mg nelarabiny (Atriance®, roztwór do infuzji 5 mg/ml, 50 ml x 6 fiol.). Różnice w kosztach, różnice w efektach oraz wartości współczynnika ICUR dla przyjętego horyzontu czasowego (dożywotni) obliczono w porównaniu do terapii stanowiącej aktualną praktykę - schematu FLAM. W tabelach przedstawiono wartości przy zaokrągleniu do dwóch miejsc po przecinku (dotyczy zarówno kosztów jak i efektów zdrowotnych).

Inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność ICUR obliczono wg następującej formuły:

$$ICUR = \frac{\text{koszt}_{NEL} - \text{koszt}_{FLAM}}{\text{efekt}_{NEL} - \text{efekt}_{FLAM}}$$

Wyniki przedstawiono w dwóch wariantach: bez i z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (ang. *risk sharing scheme*, RSS).

##### 4.4.1.1. Wyniki bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)

Wyniki analizy koszty-użyteczność leczenia nelarabiną w porównaniu ze schematem FLAM, w dożywotnim horyzoncie czasowym w populacji dorosłych z T-ALL/T-LBL z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej (NFZ i pacjenta) przedstawione zostały poniżej.

Tabela 57  
Wyniki analizy koszty-użyteczność: NEL vs FLAM (bez uwzględnienia RSS)

Strategia leczenia	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna (NFZ i pacjenta)	
	NEL	FLAM	NEL	FLAM
Koszt leczenia [PLN]	████████	31 505,07	████████	31 516,05
Koszt inkrementalny [PLN]	████████		████████	
Efekt [QALY]	0,57	0,26	0,57	0,26
Efekt inkrementalny [QALY]	0,32		0,32	
<b>Współczynnik koszty/użyteczność CUR [PLN/QALY]</b>	████████	123 500,86	████████	123 543,91



Strategia leczenia	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna (NFZ i pacjenta)	
	NEL	FLAM	NEL	FLAM
Inkrementalny współczynnik koszty/użyteczność ICUR [PLN/QALY]	[REDACTED]		[REDACTED]	
Cena zbytu netto nelarabiny, przy której ICUR = 111 381 PLN	[REDACTED]		[REDACTED]	
Cena zbytu netto nelarabiny przy, której CUR nie jest wyższy od CUR dla schematu FLAM	[REDACTED]		[REDACTED]	

W dożywotnym horyzoncie czasowym w przeliczeniu na jednego dorosłego pacjenta z T-ALL/T-LBL w przypadku zastosowania NEL oraz FLAM uzyskuje się efekt zdrowotny odpowiednio w wysokości 0,57 oraz 0,26 QALY (różnica NEL versus FLAM wynosi 0,32 QALY).

Wyniki analizy koszty-użyteczność, przeprowadzonej dla populacji dorosłych z T-ALL/T-LBL, u których nie było reakcji na wcześniejsze leczenie lub wystąpiła wznowa po zastosowaniu, co najmniej dwóch schematów chemioterapii, kwalifikujący się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych wskazują, że nelarabina jest [REDACTED] w porównaniu ze schematem FLAM. Z przeprowadzonej analizy wynika, że koszt zyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) przy zastąpieniu FLAM nelarabiną wynosi odpowiednio [REDACTED] z perspektywy NFZ/wspólnej.

#### 4.4.1.2. Wyniki z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)

Dodatkowo analizę ekonomiczną przeprowadzono z uwzględnieniem, zaproponowanego przez producenta, instrumentu dzielenia ryzyka (RSS). Zgodnie z informacją otrzymaną od producenta postulowany instrument dzielenia ryzyka polega na [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy koszty-użyteczność leczenia nelarabiną w porównaniu ze schematem FLAM, w dożywotnym horyzoncie czasowym w populacji dorosłych

z T-ALL/T-LBL z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej (NFZ i pacjenta) przy uwzględnieniu zaproponowanego przez producenta instrumentu podziału ryzyka.

**Tabela 59**  
**Wyniki analizy koszty-użyteczność: NEL vs FLAM (z uwzględnieniem RSS)**

Strategia leczenia	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna (NFZ i pacjenta)	
	NEL	FLAM	NEL	FLAM
Koszt leczenia [PLN]	████████	████████	████████	████████
Koszt inkrementalny [PLN]	████████		████████	
Efekt [QALY]	██	██	██	██
Efekt inkrementalny [QALY]	██		██	
Współczynnik koszty/użyteczność CUR [PLN/QALY]	████████	████████	████████	████████
Inkrementalny współczynnik koszty/użyteczność ICUR [PLN/QALY]	████████		████████	
Cena zbytu netto nelarabiny, przy której ICUR = 111 381 PLN	████████████████████		████████████████████	
Cena zbytu netto nelarabiny przy, której CUR nie jest wyższy od CUR dla schematu FLAM	████████████████████		████████████████████	

W dożywotnim horyzoncie czasowym w przeliczeniu na jednego dorosłego pacjenta z T-ALL/T-LBL w przypadku zastosowania NEL oraz FLAM uzyskuje się efekt zdrowotny odpowiednio w wysokości 0,57 oraz 0,26 QALY (różnica NEL *versus* FLAM wynosi 0,32 QALY).

Wyniki analizy koszty-użyteczność z uwzględnieniem RSS, przeprowadzonej dla populacji dorosłych z T-ALL/T-LBL, u których nie było reakcji na wcześniejsze leczenie lub wystąpiła wznowa po zastosowaniu, co najmniej dwóch schematów chemioterapii, kwalifikujący się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych wskazują, ██████████  
████████████████████ Z przeprowadzonej analizy wynika, że koszt zyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) przy zastąpieniu FLAM nelarabiną wynosi odpowiednio ██████████ z perspektywy NFZ/wspólnej.

#### 4.4.2. Analiza wrażliwości

##### 4.4.2.1. Założenia analizy wrażliwości

W celu oceny stabilności uzyskanych wyników przeprowadzono prostą analizę wrażliwości w ramach, której oceniono wpływ zmiany kluczowych, „niepewnych” parametrów i przyjętych

założeń na wyniki analizy użyteczności kosztów. Dla horyzontu badań klinicznych przeprowadzono analizę dodatkową (195,4 tygodnie tj. maksymalny czas trwania odpowiedzi).

Analizę wrażliwości przeprowadzono przy założeniu następujących zmian dla parametrów analizy użyteczności kosztów:

- kosztowe:
  - minimalna i maksymalna liczba cykli dla nelarabiny na podstawie badania *PGAA2002* [16] (Tabela 82);
  - maksymalny koszt leczenia aGvHD oszacowany na podstawie świadczenia „Ostre sterydooporne odrzucanie przeszczepu lub ostra choroba przeszczep przeciw gospodarzowi - diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia od wykonania przeszczepu” (Tabela 24);
  - minimalna i maksymalna powierzchnia ciała oszacowana z wykorzystaniem wzoru *Fujimoty* (min) oraz *Boyda* (max);
- efekty zdrowotne:
  - minimalne oraz maksymalne prawdopodobieństwa odpowiedzi całkowitej (CR) dla nelarabiny oszacowane na podstawie dolnej i górnej granicy przedziału ufności podanych w badaniu *PGAA2002* [16];
  - minimalne i maksymalne prawdopodobieństwo wykonania przeszczepu oszacowane na podstawie zakresu zmienności mediany czasu do przeszczepu z badania *Gökbüget 2011* [23];
  - minimalne i maksymalne prawdopodobieństwo zgonu w pierwszych dwóch cyklach dla nelarabiny oszacowane na podstawie dolnej i górnej granicy przedziału ufności mediany przeżycia całkowitego podanych w badaniu *PGAA2002* [16];
- użyteczności:
  - alternatywne wartości użyteczności w hipotetycznym zakresie  $\pm 10\%$ ;
- dyskontowanie (zgodnie z Wytycznymi [1]):
  - stopa dyskontowa (0% dla kosztów, 0% dla efektów zdrowotnych),
  - stopa dyskontowa (5% dla kosztów, 0% dla efektów zdrowotnych),
  - stopa dyskontowa (5% dla kosztów, 5% dla efektów zdrowotnych);
- horyzont czasowy:
  - horyzont czasowy równy 1 rok oraz 5 lat.

W poniższej tabeli przedstawiono parametry uwzględnione w analizie wrażliwości wraz z zakresem zmienności wartości tych parametrów oraz z uzasadnieniem zmienności wartości stanowiących zakresy.

**Tabela 60**  
Parametry wykorzystane w analizie wrażliwości wraz z uzasadnieniem zakresu zmienności

Zmienny parametr	Wartość podstawowa	Wartość przyjęta w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności
<b>Koszty</b>			
Liczba cykli dla nelarabiny	1,70	min:1 max:6	na podstawie minimalnej i maksymalnej liczby cykli u pacjentów z co najmniej dwoma wcześniejszymi niepowodzeniami zastosowanych chemioterapii z PGAA2002 [16]
Miesięczny koszt leczenia aGvHD	6 413,33 PLN	7 661,33 PLN	na podstawie świadczenia „Ostre sterydooporne odrzucanie przeszczepu lub ostra choroba przeszczep przeciw gospodarzowi - diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia od wykonania przeszczepu” (Tabela 24)
Powierzchnia ciała	1,84	min: 1,79 max: 1,87	minimalna powierzchnia ciała oszacowana wg wzoru <i>Fujimoty</i> : $(0,008883 \times 169,89^{0,663} \times 72,51^{0,444})$ maksymalna powierzchnia ciała oszacowana wg wzoru <i>Boyda</i> : $(0,0332965 \times 169,89^{0,3} \times 72,51^{0,6157-0,00816474 \ln 72,51})$
<b>Efekty zdrowotne</b>			
Prawdopodobieństwo całkowitej odpowiedzi na leczenie dla nelarabiny	NEL: 0,21	min:NEL: 0,08 max:NEL: 0,41	oszacowane na podstawie dolnych i górnych granic 95% przedziałów ufności podanych w badaniu PGAA2002 [16]
Prawdopodobieństwo wykonania przeszczepu	0,63 (mediana 3 tyg.)	min: 0,18 (mediana 15 tyg.) max: 0,95 (mediana 7 dni)	na podstawie zakresu zmienności mediany czasu do przeszczepu z badania <i>Gökbüget 2011</i> [23]
Prawdopodobieństwo zgonu w pierwszych dwóch cyklach dla nelarabiny	0,13 (mediana OS 20,6 tyg.)	min: 0,08 (mediana OS 36,4 tyg.) max: 0,25 (mediana OS 10,4 tyg.)	na podstawie dolnych i górnych granic przedziałów ufności mediany przeżycia całkowitego podanych w badaniu PGAA2002 [16]
<b>Użyteczności</b>			
Użyteczności	u_1: 0,42 u_2: 0,78 u_3: 0,64 u_4: 0,92 (Tabela 46)	min: u_1: 0,38 u_2: 0,70 u_3: 0,58 u_4: 0,83 max: u_1: 0,46 u_2: 0,86 u_3: 0,70 u_4: 1,00	z uwagi na brak alternatywnych wartości użyteczności wykorzystanych w modelu przyjęto zakres zmienności w hipotetycznym zakresie $\pm 10\%$
<b>Dyskontowanie</b>			
Roczne stopy dyskontowe dla kosztów [%]	5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ koszty 0%, wyniki 0%</li> <li>▪ koszty 5%, wyniki 0%</li> <li>▪ koszty 5%, wyniki 5%</li> </ul>	na podstawie Rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych [39] i Wytycznych AOTM [1]

Zmienny parametr	Wartość podstawowa	Wartość przyjęta w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności
Horyzont czasowy			
Horyzont czasowy	dożywotni	1 rok 5 lat	założenia własne zgodne z Rozporządzeniem w sprawie wymagań minimalnych [39] i Wytycznymi AOTM [1] w celu zbadania wpływu parametru na wyniki

\* przedział ufności (CI, ang. *confidence interval*); OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*)

#### 4.4.2.2. Wyniki analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS

Wyniki prostej analizy wrażliwości przeprowadzonej dla porównania nelarabiny vs schemat FLAM, w leczeniu pacjentów z T-ALL/T-LBL, u których nie było reakcji na wcześniejsze leczenie lub wystąpiła wznowa po zastosowaniu, co najmniej dwóch schematów chemioterapii, kwalifikujący się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych z perspektywy NFZ oraz z perspektywy wspólnej bez uwzględnienia RSS zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 61). Wyniki w odniesieniu do współczynników CUR przedstawiono w załączniku (Tabela 94).

**Tabela 61**  
**Wyniki analizy wrażliwości: NEL vs FLAM (bez uwzględnienia RSS)**

Parametr	NEL		FLAM		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [PLN/QALY]	Spadek (-) /wzrost (+) ICUR <sup>a</sup>	Cena zbytu netto leku Atriance® dla wartości progowej ICUR=111 381 PLN [PLN]	
	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]					1 mg	Atriance®, 5 mg/ml, 6 fiolek 50ml
<b>Perspektywa NFZ</b>										
Stan podstawowy	█	0,57	31 505,07	0,26	█	0,32	█	-	█	█
Minimalna liczba cykli nelarabiny	█	0,57	31 505,07	0,26	█	0,32	█	-46,73%	█	█
Maksymalna liczba cykli nelarabiny	█	0,57	31 505,07	0,26	█	0,32	█	288,50%	█	█
Maksymalny koszt leczenia aGVHD	█	0,57	31 541,87	0,26	█	0,32	█	0,03%	█	█
Minimalna powierzchnia ciała	█	0,57	31 447,39	0,26	█	0,32	█	-2,36%	█	█
Maksymalna powierzchnia ciała	█	0,57	31 539,68	0,26	█	0,32	█	1,41%	█	█
Min p całkowitej odpowiedzi na leczenie	█	0,34	31 505,07	0,26	█	0,08	█	241,81%	█	█
Max p całkowitej odpowiedzi na leczenie	█	0,91	31 505,07	0,26	█	0,66	█	-44,45%	█	█
Min p wykonania przeszczepu	█	0,59	31 443,97	0,26	█	0,32	█	-2,50%	█	█
Max p wykonania przeszczepu	█	0,57	31 504,86	0,25	█	0,32	█	0,33%	█	█
Min p zgonu w pierwszych dwóch cyklach dla nelarabiny	█	0,59	31 505,07	0,26	█	0,33	█	-4,54%	█	█
Max p zgonu w pierwszych dwóch cyklach dla nelarabiny	█	0,54	31 505,07	0,26	█	0,29	█	9,81%	█	█

Parametr	NEL		FLAM		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [PLN/QALY]	Spadek (-) / wzrost (+) ICUR*	Cena zbytu netto leku Atriance® dla wartości progowej ICUR=111 381 PLN [PLN]	
	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]					1 mg	Atriance®, 5 mg/ml, 6 fiolek 50ml
Alternatywne wartości użyteczności (-10%)	█	0,51	31 505,07	0,23	█	0,29	█	11,12%	█	█
Alternatywne wartości użyteczności (+10%)	█	0,63	31 505,07	0,28	█	0,35	█	-8,92%	█	█
Stopa dyskontowa 0% dla kosztów i 0% dla efektów	█	0,64	31 519,44	0,27	█	0,37	█	-14,09%	█	█
Stopa dyskontowa 5% dla kosztów i 0% dla efektów	█	0,64	31 505,07	0,27	█	0,37	█	-14,14%	█	█
Stopa dyskontowa 5% dla kosztów i 5% dla efektów	█	0,55	31 505,07	0,25	█	0,30	█	5,35%	█	█
Horyzont czasowy 1 rok	█	0,29	31 408,80	0,22	█	0,08	█	299,76%	█	█
Horyzont czasowy 5 lat	█	0,49	31 496,98	0,24	█	0,24	█	29,50%	█	█
Perspektywa wspólna (NFZ i pacjenta)										
Stan podstawowy	█	0,57	31 516,05	0,26	█	0,32	█	-	█	█
Minimalna liczba cykli nelarabiny	█	0,57	31 516,05	0,26	█	0,32	█	-46,72%	█	█
Maksymalna liczba cykli nelarabiny	█	0,57	31 516,05	0,26	█	0,32	█	288,47%	█	█
Maksymalny koszt leczenia aGVHD	█	0,57	31 552,85	0,26	█	0,32	█	0,03%	█	█
Minimalna powierzchnia ciała	█	0,57	31 458,37	0,26	█	0,32	█	-2,36%	█	█
Maksymalna powierzchnia ciała	█	0,57	31 550,66	0,26	█	0,32	█	1,41%	█	█

Parametr	NEL		FLAM		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [PLN/QALY]	Spadek (-) / wzrost (+) ICUR*	Cena zbytu netto leku Atriance® dla wartości progowej ICUR=111 381 PLN [PLN]	
	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]					1 mg	Atriance®, 5 mg/ml, 6 fiolek 50ml
Min p całkowitej odpowiedzi na leczenie	█	0,34	31 516,05	0,26	█	0,08	█	241,76%	█	█
Max p całkowitej odpowiedzi na leczenie	█	0,91	31 516,05	0,26	█	0,66	█	-44,44%	█	█
Min p wykonania przeszczepu	█	0,59	31 454,79	0,26	█	0,32	█	-2,50%	█	█
Max p wykonania przeszczepu	█	0,57	31 515,85	0,25	█	0,32	█	0,33%	█	█
Min p zgonu w pierwszych dwóch cyklach dla nelarabiny	█	0,59	31 516,05	0,26	█	0,33	█	-4,54%	█	█
Max p zgonu w pierwszych dwóch cyklach dla nelarabiny	█	0,54	31 516,05	0,26	█	0,29	█	9,81%	█	█
Alternatywne wartości użyteczności (-10%)	█	0,51	31 516,05	0,23	█	0,29	█	11,12%	█	█
Alternatywne wartości użyteczności (+10%)	█	0,63	31 516,05	0,28	█	0,35	█	-8,92%	█	█
Stopa dyskontowa 0% dla kosztów i 0% dla efektów	█	0,64	31 530,42	0,27	█	0,37	█	-14,09%	█	█
Stopa dyskontowa 5% dla kosztów i 0% dla efektów	█	0,64	31 516,05	0,27	█	0,37	█	-14,14%	█	█
Stopa dyskontowa 5% dla kosztów i 5% dla efektów	█	0,55	31 516,05	0,25	█	0,30	█	5,35%	█	█
Horyzont czasowy 1 rok	█	0,29	31 419,77	0,22	█	0,08	█	300,01%	█	█
Horyzont czasowy 5 lat	█	0,49	31 507,96	0,24	█	0,24	█	29,50%	█	█

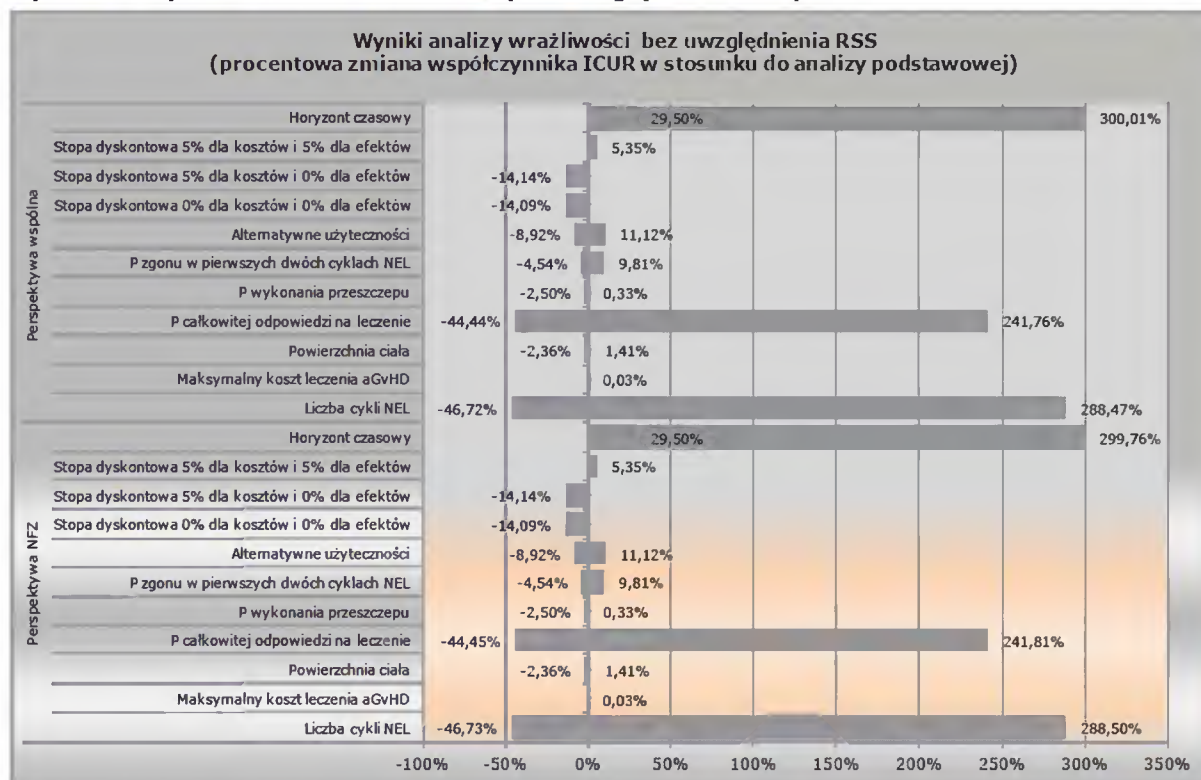
p - prawdopodobieństwo; # w stosunku do stanu podstawowego; \* progowa cena zbytu netto przyjmuje wartość ujemną



Analiza wrażliwości, przeprowadzona dla zweryfikowania wpływu przyjętych założeń na wyniki analizy koszty-użyteczność porównującej koszty i efekty stosowania NEL w porównaniu ze schematem FLAM, wykazała dużą stabilność wyników, zgodnie z którymi leczenie NEL jest [redacted] w porównaniu ze schematem FLAM. Największy wpływ na współczynnik ICUR miały zmiany liczby cykli NEL, prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi całkowitej oraz zmiany horyzontu czasowego. W pozostałych przypadkach współczynnik ICUR nie odbiegał znacząco od wyników analizy podstawowej.

Graficzną interpretację wyników prostej analizy wrażliwości przedstawia poniższy wykres.

**Wykres 3**  
Wyniki analizy wrażliwości: NEL vs FLAM (bez uwzględnienia RSS)



W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy dodatkowej, przeprowadzonej dla 195,4 tygodni tj. maksymalnego czasu trwania odpowiedzi na leczenie z badania PGAA2002 [16] dla pacjentów, u których nie było reakcji na wcześniejsze leczenie lub wystąpiła wznowa po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii.

**Tabela 62**  
**Wyniki analizy dodatkowej dla 195,4 tygodniowego horyzontu bez uwzględnienia RSS: NEL vs FLAM (PGAA2002 [16])**

Strategia leczenia	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna (NFZ i pacjenta)	
	NEL	FLAM	NEL	FLAM
Koszt leczenia [PLN]	██████████	31 484,95	██████████	31 495,93
Koszt inkrementalny [PLN]	██████████		██████████	
Efekt [QALY]	0,45	0,24	0,45	0,24
Efekt inkrementalny [QALY]	0,21		0,21	
Współczynnik koszty/użyteczność CUR [PLN/QALY]	██████████	133 128,77	██████████	133 175,20
Inkrementalny współczynnik koszty/użyteczność ICUR [PLN/QALY]	██████████		██████████	
Cena zbytu netto nelarabiny, przy której ICUR = 111 381 PLN	██████████		██████████	
Cena zbytu netto nelarabiny przy, której CUR nie jest wyższy od CUR dla schematu FLAM	██████████		██████████	

Wyniki analizy dodatkowej przeprowadzonej dla 195,4 tygodniowego horyzontu czasowego wykazały, że leczenie z udziałem nelarabiny jest ██████████ leczenia standardowego.

#### 4.4.2.3. Wyniki analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS

Wyniki prostej analizy wrażliwości przeprowadzonej dla porównania nelarabiny vs schemat FLAM, w leczeniu pacjentów z T-ALL/T-LBL, u których nie było reakcji na wcześniejsze leczenie lub wystąpiła wznova po zastosowaniu, co najmniej dwóch schematów chemioterapii, kwalifikujący się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych z perspektywy NFZ oraz z perspektywy wspólnej z uwzględnieniem RSS zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 63). Wyniki w odniesieniu do współczynników CUR przedstawiono w załączniku (Tabela 95).

**Tabela 63**  
**Wyniki analizy wrażliwości: NEL vs FLAM (z uwzględnieniem RSS)**

Parametr	NEL		FLAM		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [PLN/QALY]	Spadek (-) /wzrost (+) ICUR <sup>#</sup>	Cena zbytu netto leku Atriance® dla wartości progowej ICUR=111 381 PLN [PLN]	
	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]					1 mg	Atriance®, 5 mg/ml, 6 fiolek a 50ml
Perspektywa NFZ										
Stan podstawowy	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Minimalna liczba cykli nelarabiny	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Maksymalna liczba cykli nelarabiny	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Maksymalny koszt leczenia aGVHD	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Minimalna powierzchnia ciała	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Maksymalna powierzchnia ciała	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Min p całkowitej odpowiedzi na leczenie	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Max p całkowitej odpowiedzi na leczenie	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Min p wykonania przeszczepu	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Max p wykonania przeszczepu	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Min p zgonu w pierwszych dwóch cyklach dla nelarabiny	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Max p zgonu w pierwszych dwóch cyklach dla nelarabiny	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█

Parametr	NEL		FLAM		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [PLN/QALY]	Spadek (-) / wzrost (+) ICUR <sup>a</sup>	Cena zbytu netto leku Atriance® dla wartości progowej ICUR=111 381 PLN [PLN]	
	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]					1 mg	Atriance®, 5 mg/ml, 6 fiolek 50ml
Alternatywne wartości użyteczności (-10%)	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Alternatywne wartości użyteczności (+10%)	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Stopa dyskontowa 0% dla kosztów i 0% dla efektów	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Stopa dyskontowa 5% dla kosztów i 0% dla efektów	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Stopa dyskontowa 5% dla kosztów i 5% dla efektów	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Horyzont czasowy 1 rok	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Horyzont czasowy 5 lat	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Perspektywa wspólna (NFZ i pacjenta)										
Stan podstawowy	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Minimalna liczba cykli nelarabiny	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Maksymalna liczba cykli nelarabiny	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Maksymalny koszt leczenia aGVHD	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Minimalna powierzchnia ciała	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Maksymalna powierzchnia ciała	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█

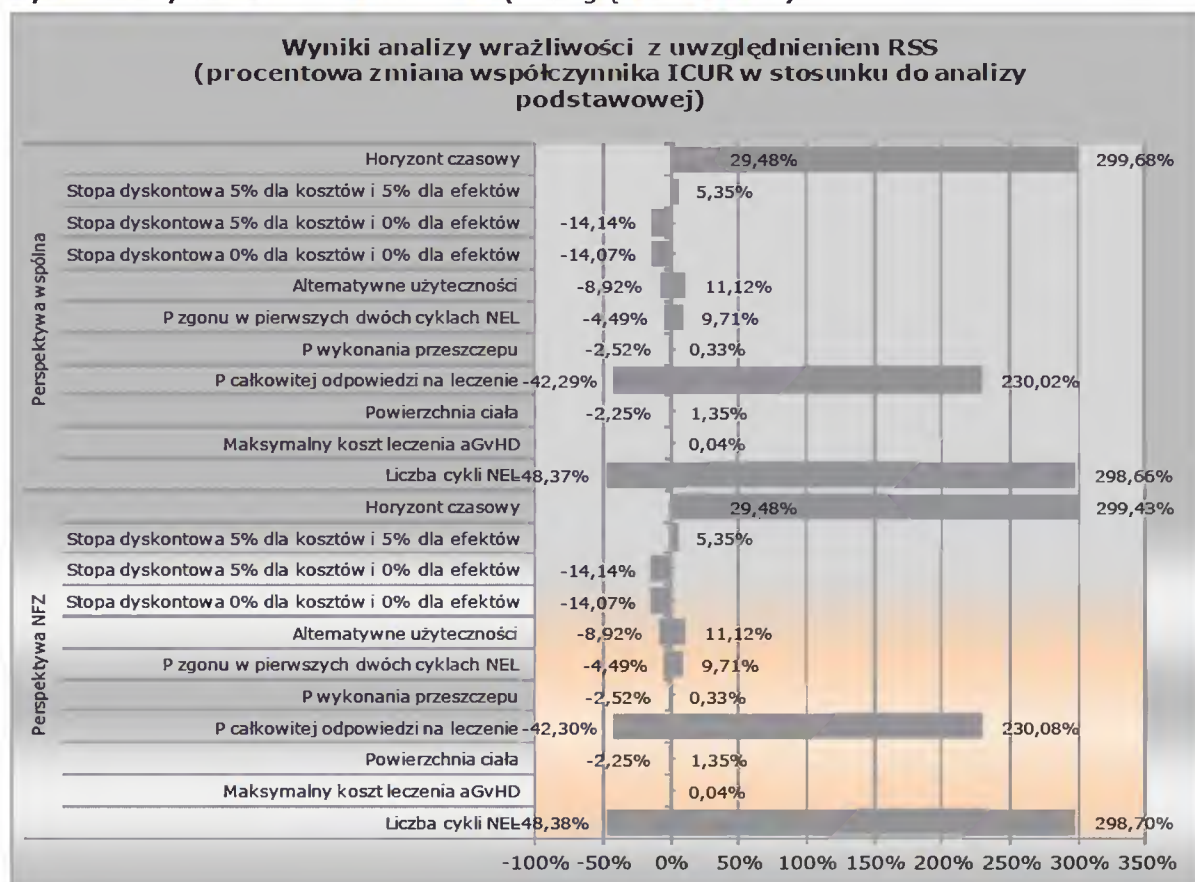
Parametr	NEL		FLAM		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [PLN/QALY]	Spadek (-) / wzrost (+) ICUR <sup>#</sup>	Cena zbytu netto leku Atriance® dla wartości progowej [PLN]	
	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]					1 mg	Atriance®, 5 mg/ml, 6 fiolek 50ml
Min p całkowitej odpowiedzi na leczenie	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Max p całkowitej odpowiedzi na leczenie	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Min p wykonania przeszczepu	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Max p wykonania przeszczepu	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Min p zgonu w pierwszych dwóch cyklach dla nelarabiny	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Max p zgonu w pierwszych dwóch cyklach dla nelarabiny	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Alternatywne wartości użyteczności (-10%)	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Alternatywne wartości użyteczności (+10%)	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Stopa dyskontowa 0% dla kosztów i 0% dla efektów	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Stopa dyskontowa 5% dla kosztów i 0% dla efektów	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Stopa dyskontowa 5% dla kosztów i 5% dla efektów	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Horyzont czasowy 1 rok	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Horyzont czasowy 5 lat	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

p - prawdopodobieństwo; <sup>#</sup> w stosunku do stanu podstawowego; \* progowa cena zbytu netto przyjmuje wartości ujemne

Analiza wrażliwości, przeprowadzona dla zweryfikowania wpływu przyjętych założeń na wyniki analizy koszty-użyteczność porównującej koszty i efekty stosowania NEL w porównaniu ze schematem FLAM, wykazała dużą stabilność wyników, zgodnie z którymi leczenie NEL jest strategią [redacted] w porównaniu ze schematem FLAM. Największy wpływ na współczynnik ICUR miały zmiany liczby cykli NEL, prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi całkowitej oraz zmiany horyzontu czasowego. W pozostałych przypadkach współczynnik ICUR nie odbiegał znacząco od wyników analizy podstawowej.

Graficzną interpretację wyników prostej analizy wrażliwości przedstawia poniższy wykres.

**Wykres 4**  
**Wyniki analizy wrażliwości: NEL vs FLAM (z uwzględnieniem RSS)**



W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy dodatkowej, przeprowadzonej dla 195,4 tygodni tj. maksymalnego czasu trwania odpowiedzi na leczenie z badania PGAA2002 [16] dla pacjentów, u których nie było reakcji na wcześniejsze leczenie lub wystąpiła wznowa po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii, z uwzględnieniem RSS.

**Tabela 64**  
**Wyniki analizy dodatkowej dla 195,4 tygodniowego horyzontu z uwzględnieniem RSS: NEL vs FLAM (PGAA2002 [16])**

Strategia leczenia	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna (NFZ i pacjenta)	
	NEL	FLAM	NEL	FLAM
Koszt leczenia [PLN]	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszt inkrementalny [PLN]	██████████		██████████	
Efekt [QALY]	████	████	████	████
Efekt inkrementalny [QALY]	████		████	
Współczynnik koszty/użyteczność CUR [PLN/QALY]	██████████	██████████	██████████	██████████
Inkrementalny współczynnik koszty/użyteczność ICUR [PLN/QALY]	██████████		██████████	
Cena zbytu netto nelarabiny, przy której ICUR = 111 381 PLN	██████████		██████████	
Cena zbytu netto nelarabiny przy, której CUR nie jest wyższy od CUR dla schematu FLAM	██████████		██████████	

Wyniki analizy dodatkowej przeprowadzonej dla 195,4 tygodniowego horyzontu czasowego wykazały, że leczenie z udziałem nelarabiny jest ██████████ od leczenia standardowego.

## 4.5. Wyniki analizy koszty-użyteczność w populacji dzieci i młodzieży

### 4.5.1. Analiza podstawowa

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki analizy koszty-użyteczność dla opakowania zawierającego 6 fiolek po 250 mg nelarabiny (Atriance®, roztwór do infuzji 5 mg/ml, 50 ml x 6 fiol.). Różnice w kosztach, różnice w efektach oraz wartości współczynnika ICUR dla przyjętego horyzontu czasowego (dożywności) obliczono w porównaniu do terapii stanowiącej aktualną praktykę – schematu CLF/CFM/EPs. W tabelach przedstawiono wartości przy zaokrągleniu do dwóch miejsc po przecinku.

Inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność ICUR obliczono wg następującej formuły:

$$ICUR = \frac{\text{koszt}_{NEL} - \text{koszt}_{CLF/CFM/EPs}}{\text{efekt}_{NEL} - \text{efekt}_{CLF/CFM/EPs}}$$

Wyniki przedstawiono w dwóch wariantach: bez i z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (ang. *risk sharing scheme*, RSS).

#### 4.5.1.1. Wyniki bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)

Wyniki analizy koszty-użyteczność leczenia nelarabiną w porównaniu ze schematem CLF/CFM/EPS, w dożywotnym horyzoncie czasowym w populacji dzieci i młodzieży z T-ALL z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej (NFZ i pacjenta) przedstawione zostały poniżej.

Tabela 65  
Wyniki analizy koszty-użyteczność: NEL vs CLF/CFM/EPS (bez uwzględnienia RSS)

Strategia leczenia	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna (NFZ i pacjenta)	
	NEL	CLF/CFM/EPS	NEL	CLF/CFM/EPS
Koszt leczenia [PLN]	██████████	120 337,47	██████████	120 344,63
Koszt inkrementalny [PLN]	██████████		██████████	
Efekt [QALY]	0,18	0,15	0,18	0,15
Efekt inkrementalny [QALY]	0,03		0,03	
Współczynnik koszty/użyteczność CUR [PLN/QALY]	██████████	804 394,85	██████████	804 442,71
Inkrementalny współczynnik koszty/użyteczność ICUR [PLN/QALY]	██		██	
Cena zbytu netto nelarabiny, przy której ICUR = 111 381 PLN	██		██	
Cena zbytu netto nelarabiny przy, której CUR nie jest wyższy od CUR dla schematu CLF/CFM/EPS	██		██	

W dożywotnym horyzoncie czasowym w przeliczeniu na jednego pacjenta z T-ALL w przypadku zastosowania NEL oraz CLF/CFM/EPS uzyskuje się efekt zdrowotny odpowiednio w wysokości 0,18 oraz 0,15 QALY (różnica NEL *versus* CLF/CFM/EPS wynosi 0,03 QALY).

Całkowite koszty leczenia NEL wynoszą odpowiednio ██████████ z perspektywy NFZ/wspólnej w przeliczeniu na jednego pacjenta i są ██████████ odpowiednio o ██████████ od kosztów leczenia schematem CLF/CFM/EPS z perspektywy NFZ/wspólnej (120 337,47 PLN/ 120 344,63 PLN). Wyniki analizy koszty-użyteczność, przeprowadzonej dla dzieci i młodzieży z T-ALL, u których nie było reakcji na wcześniejsze leczenie lub wystąpiła wznowa po zastosowaniu, co najmniej dwóch schematów chemioterapii, kwalifikujący się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych pokazują, że nelarabina jest ██████████ w porównaniu ze schematem CLF/CFM/EPS z obydwu perspektyw.



#### 4.5.1.2. Wyniki z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)

Dodatkowo analizę ekonomiczną przeprowadzono z uwzględnieniem, zaproponowanego przez producenta, instrumentu dzielenia ryzyka (RSS). Zgodnie z informacją otrzymaną od producenta postulowany instrument dzielenia

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy koszty-użyteczność leczenia nelarabiną w porównaniu ze schematem CLF/CFM/EPS, w dożywotnim horyzoncie czasowym w populacji dzieci i młodzieży z T-ALL z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej (NFZ i pacjenta) przy uwzględnieniu zaproponowanego przez producenta instrumentu podziału ryzyka.

**Tabela 66**  
Wyniki analizy koszty-użyteczność: NEL vs CLF/CFM/EPS (z uwzględnieniem RSS)

Strategia leczenia	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna (NFZ i pacjenta)	
	NEL	CLF/CFM/EPS	NEL	CLF/CFM/EPS
Koszt leczenia [PLN]				
Koszt inkrementalny [PLN]				
Efekt [QALY]				
Efekt inkrementalny [QALY]				
Współczynnik koszty/użyteczność CUR [PLN/QALY]				
Inkrementalny współczynnik koszty/użyteczność ICUR [PLN/QALY]				
Cena zbytu netto nelarabiny, przy której ICUR = 105 801 PLN				
Cena zbytu netto nelarabiny przy, której CUR nie jest wyższy od CUR dla schematu CLF/CFM/EPS				

W dożywotnim horyzoncie czasowym w przeliczeniu na jednego pacjenta z T-ALL w przypadku zastosowania NEL oraz CLF/CFM/EPS uzyskuje się efekt zdrowotny odpowiednio w wysokości 0,18 oraz 0,15 QALY (różnica NEL versus CLF/CFM/EPS wynosi 0,03 QALY).

Całkowite koszty leczenia NEL z uwzględnieniem RSS wynoszą odpowiednio z perspektywy NFZ/wspólnej w przeliczeniu na jednego pacjenta i są odpowiednio o od kosztów leczenia schematem CLF/CFM/EPS z perspektywy NFZ/wspólnej (120 337,47 PLN/ 120 344,63 PLN). Wyniki analizy koszty-użyteczność, przeprowadzonej dla dzieci i młodzieży z T-ALL, u których nie było reakcji na wcześniejsze leczenie lub wystąpiła wznowa po zastosowaniu, co najmniej dwóch schematów

chemioterapii, kwalifikujący się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych pokazują, że nelarabina jest [redacted] w porównaniu ze schematem CLF/CFM/EPS z obydwu perspektyw.

## 4.5.2. Analiza wrażliwości

### 4.5.2.1. Założenia analizy wrażliwości

W celu oceny stabilności uzyskanych wyników przeprowadzono prostą analizę wrażliwości w ramach, której oceniono wpływ zmiany kluczowych, „niepewnych” parametrów i przyjętych założeń na wyniki analizy użyteczności kosztów. Dla horyzontu badań klinicznych przeprowadzono analizę dodatkową (36,4 tygodnie tj. maksymalny czas trwania odpowiedzi).

Analizę wrażliwości przeprowadzono przy założeniu następujących zmian dla parametrów analizy użyteczności kosztów:

- kosztowe:
  - minimalna i maksymalna liczba cykli dla nelarabiny na podstawie badania *PGAA2001* [16] (Tabela 83);
  - maksymalna liczba cykli dla schematu CLF/CFM/EPS na podstawie badania *Locatelli 2009* [28] (Tabela 83);
  - maksymalny koszt leczenia aGvHD oszacowany na podstawie świadczenia „Ostre sterydooporne odrzucanie przeszczepu lub ostra choroba przeszczep przeciw gospodarzowi - diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia od wykonania przeszczepu” (Tabela 24);
  - minimalna i maksymalna powierzchnia ciała oszacowana z wykorzystaniem wzoru *Fujimoty* (min) oraz *Gehana i George’a* dla dzieci i młodzieży 5-19 r. ż (max);
- efekty zdrowotne:
  - minimalne oraz maksymalne prawdopodobieństwa odpowiedzi całkowitej (CR) dla nelarabiny oszacowane na podstawie dolnej i górnej granicy przedziału ufności podanych w badaniu *PGAA2001* [16];
  - minimalne i maksymalne prawdopodobieństwo wykonania przeszczepu oszacowane na podstawie zakresu zmienności mediany czasu do przeszczepu z badania *Gökbuget 2011* [23];
  - minimalne i maksymalne prawdopodobieństwo zgonu w pierwszych dwóch cyklach dla nelarabiny oszacowane na podstawie dolnej i górnej granicy przedziału ufności mediany przeżycia całkowitego podanych w badaniu *PGAA2001* [16];
- użyteczności:
  - minimalne i maksymalne (dolna i górna granica przedziału ufności) wartości użyteczności zaczerpnięte z analizy ekonomicznej *Lis 2012* [59];

- przyjęcie w populacji dzieci i młodzieży wartości użyteczności na takim samym poziomie, jak w populacji dorosłych, na podstawie rekomendacji AWMSG [4];
- dyskontowanie (zgodnie z Wytycznymi [1]):
  - stopa dyskontowa (0% dla kosztów, 0% dla efektów zdrowotnych),
  - stopa dyskontowa (5% dla kosztów, 0% dla efektów zdrowotnych),
  - stopa dyskontowa (5% dla kosztów, 5% dla efektów zdrowotnych);
- horyzont czasowy:
  - horyzont czasowy równy 1 rok oraz 5 lat.

W poniższej tabeli przedstawiono parametry uwzględnione w analizie wrażliwości wraz z zakresem zmienności wartości tych parametrów oraz z uzasadnieniem zmienności wartości stanowiących zakresy.

**Tabela 67**  
Parametry wykorzystane w analizie wrażliwości wraz z uzasadnieniem zakresu zmienności

Zmienny parametr	Wartość podstawowa	Wartość przyjęta w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności
Koszty			
Liczba cykli dla nelarabiny	1,64	min: 1 max: 6	na podstawie minimalnej i maksymalnej liczby cykli u pacjentów z co najmniej dwoma wcześniejszymi niepowodzeniami zastosowanych chemioterapii z PGAA2001 [16]
Liczba cykli dla schematu CLF/CFM/EP5	1	1,08	na podstawie liczby cykli u pacjentów z co najmniej dwoma wcześniejszymi niepowodzeniami zastosowanych chemioterapii z badania Locatelli 2009 [28]
Miesięczny koszt leczenia aGvHD	6 413,33 PLN	7 661,33 PLN	na podstawie świadczenia „Ostre sterydooporne odrzucanie przeszczepu lub ostra choroba przeszczep przeciw gospodarzowi - diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia od wykonania przeszczepu” (Tabela 24)
Powierzchnia ciała	1,30	min: 1,28 max: 1,33	minimalna powierzchnia ciała oszacowana wg wzoru Fujimoto: $(0,008883 \times 149^{0,663} \times 41,4^{0,444})$ maksymalna powierzchnia ciała oszacowana wg wzoru Gehana i George'a: $(0,03050 \times 149^{0,35129} \times 41,4^{0,54375})$

Zmienny parametr	Wartość podstawowa	Wartość przyjęta w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności
<b>Efekty zdrowotne</b>			
Prawdopodobieństwo całkowitej odpowiedzi na leczenie dla nelarabiny	NEL: 0,13	min: NEL: 0,04 max: NEL: 0,27	oszacowane na podstawie dolnych i górnych granic 95% przedziałów ufności podanych w badaniu PGAA2001 [16]
Prawdopodobieństwo wykonania przeszczepu	0,63 (mediana 3 tyg.)	min: 0,18 (mediana 15 tyg.) max: 0,95 (mediana 7 dni)	na podstawie zakresu zmienności mediany czasu do przeszczepu z badania Gökbüget 2011 [23]
Prawdopodobieństwo zgonu w pierwszych dwóch cyklach dla nelarabiny	0,20 (mediana OS 13,1 tyg.)	min: 0,16 (mediana OS 17,4 tyg.) max: 0,29 (mediana OS 8,7 tyg.)	na podstawie dolnych i górnych granic przedziałów ufności mediany przeżycia całkowitego podanych w badaniu PGAA2001 [16]
<b>Użyteczności</b>			
Użyteczności	u_5: 0,26 u_6: 0,34 u_7: 0,26 u_8: 0,48 u_9: 0,80 u_10: 0,85 u_11: 0,88 (Tabela 47)	min: u_5: 0,12 u_6: 0,18 u_7: 0,12 u_8: 0,31 u_9: 0,38 u_10: 0,55 u_11: 0,64	max: u_5: 0,43 u_6: 0,53 u_7: 0,43 u_8: 0,65 u_9: 0,99 u_10: 0,99 u_11: 0,99
	u_5: 0,26 u_6: 0,34 u_7: 0,26 u_8: 0,48 u_9: 0,80 u_10: 0,85 u_11: 0,88 (Tabela 47)	u_5: 0,42 (u_1) u_6: 0,78 (u_2) u_7: 0,64 (u_3) u_8: 0,92 (u_4) u_9: 0,92 (u_4) u_10: 0,92 (u_4) u_11: 0,92 (u_4) (Tabela 46)	na podstawie górnych i dolnych granic przedziałów ufności podanych w analizie Lis 2012 [59]
<b>Dyskontowanie</b>			
Roczne stopy dyskontowe dla kosztów [%]	5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ koszty 0%, wyniki 0%</li> <li>▪ koszty 5%, wyniki 0%</li> <li>▪ koszty 5%, wyniki 5%</li> </ul>	na podstawie Rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych [39] i Wytycznych AOTM [1]
<b>Horyzont czasowy</b>			
Horyzont czasowy	dożywotni	1 rok 5 lat	założenia własne zgodne z Rozporządzeniem w sprawie wymagań minimalnych [39] i Wytycznymi AOTM [1] w celu zbadania wpływu parametru na wyniki

\* przedział ufności (CI, ang. *confidence interval*); OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*)

#### 4.5.2.2. Wyniki analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS

Wyniki prostej analizy wrażliwości przeprowadzonej dla porównania nelarabiny vs schemat CLF/CFM/EPs, w leczeniu dzieci i młodzieży z T-ALL, u których nie było reakcji na wcześniejsze leczenie lub wystąpiła wznowa po zastosowaniu, co najmniej dwóch schematów chemioterapii, kwalifikujący się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych z perspektywy NFZ oraz

---

z perspektywy wspólnej bez uwzględnienia RSS zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 68). Wyniki w odniesieniu do współczynników CUR przedstawiono w załączniku (Tabela 96).

**Tabela 68**  
**Wyniki analizy wrażliwości: NEL vs CLF/CFM/EPS (bez uwzględnienia RSS)**

Parametr	NEL		CLF/CFM/EPS		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [PLN/QALY]	Spadek (-) /wzrost (+) ICUR#	Cena zbytu netto leku Atriance® dla wartości progowej ICUR=111 381 PLN [PLN]	
	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]					1 mg	Atriance®, 5 mg/ml, 6 fiolek 50ml
Perspektywa NFZ										
Stan podstawowy	█	0,18	120 337,47	0,15	█	0,03	█	-	█	█
Minimalna liczba cykli nelarabiny	█	0,18	120 337,47	0,15	█	0,03	█	-66,46%	█	█
Maksymalna liczba cykli nelarabiny	█	0,18	120 337,47	0,15	█	0,03	█	451,94%	█	█
Maksymalna liczba cykli CLF/CFM/EPS	█	0,18	129 234,77	0,15	█	0,03	█	-21,44%	█	█
Maksymalny koszt leczenia aGvHD	█	0,18	120 351,31	0,15	█	0,03	█	0,00%	█	█
Minimalna powierzchnia ciała	█	0,18	118 882,45	0,15	█	0,03	█	1,90%	█	█
Maksymalna powierzchnia ciała	█	0,18	122 520,00	0,15	█	0,03	█	-2,85%	█	█
Min p całkowitej odpowiadzi na leczenie	█	0,12	120 337,47	0,15	█	-0,03	█	-7,63%	█	█

Parametr	NEL		CLF/CFM/EPS		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [PLN/QALY]	Spadek (-) / wzrost (+) ICUR*	Cena zbytu netto leku Atriance® dla wartości progowej ICUR=111 381 PLN [PLN]	
	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]					1 mg	Atriance®, 5 mg/ml, 6 fiolela 50ml
Max p całkowitej odpowiedzi na leczenie	█	0,28	120 337,47	0,15	█	0,13	█	12,26%	█	█
Min p wykonania przeszczepu	█	0,18	120 308,74	0,15	█	0,03	█	-0,03%	█	█
Max p wykonania przeszczepu	█	0,18	120 336,79	0,15	█	0,03	█	0,00%	█	█
Min p zgonu w pierwszych dwóch cyklach dla nelarabiny	█	0,19	120 616,63	0,15	█	0,03	█	0,27%	█	█
Max p zgonu w pierwszych dwóch cyklach dla nelarabiny	█	0,17	119 813,20	0,14	█	0,03	█	-0,34%	█	█
Wartości użyteczności jak dla dorosłych	█	0,33	120 337,47	0,26	█	0,07	█	0,00%	█	█
Min użyteczności	█	0,10	120 337,47	0,09	█	0,02	█	0,00%	█	█
Max użyteczności	█	0,26	120 337,47	0,21	█	0,05	█	0,00%	█	█
Stopa dyskontowa 0% dla kosztów i 0% dla efektów	█	0,24	120 356,03	0,21	█	0,03	█	0,03%	█	█

Parametr	NEL		CLF/CFM/EPS		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [PLN/QALY]	Spadek (-) / wzrost (+) ICUR*	Cena zbytu netto leku Atriance® dla wartości progowej ICUR=111 381 PLN [PLN]	
	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]					1 mg	Atriance®, 5 mg/ml, 6 fiolela 50ml
Stopa dyskontowa 5% dla kosztów i 0% dla efektów	█	0,24	120 337,47	0,21	█	0,03	█	0,00%	█	█
Stopa dyskontowa 5% dla kosztów i 5% dla efektów	█	0,17	120 337,47	0,14	█	0,03	█	0,00%	█	█
Horyzont czasowy 1 rok	█	0,11	120 222,36	0,09	█	0,02	█	-0,25%	█	█
Horyzont czasowy 5 lat	█	0,15	120 324,72	0,11	█	0,03	█	0,00%	█	█
Perspektywa wspólna (NFZ i pacjenta)										
<b>Stan podstawowy</b>	█	<b>0,18</b>	<b>120 344,63</b>	<b>0,15</b>	█	<b>0,03</b>	█	-	█	█
Minimalna liczba cykli nelarabiny	█	0,18	120 344,63	0,15	█	0,03	█	-66,46%	█	█
Maksymalna liczba cykli nelarabiny	█	0,18	120 344,63	0,15	█	0,03	█	451,95%	█	█
Maksymalna liczba cykli CLF/CFM/EPS	█	0,18	129 241,93	0,15	█	0,03	█	-21,44%	█	█



Parametr	NEL		CLF/CFM/EPS		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [PLN/QALY]	Spadek (-) / wzrost (+) ICUR*	Cena zbytu netto leku Atriance® dla wartości progowej ICUR=111 381 PLN [PLN]	
	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]					1 mg	Atriance®, 5 mg/ml, 6 fiolek 50ml
Maksymalny koszt leczenia aGVHD	█	0,18	120 358,47	0,15	█	0,03	█	0,00%	█	█
Minimalna powierzchnia ciała	█	0,18	118 889,61	0,15	█	0,03	█	1,90%	█	█
Maksymalna powierzchnia ciała	█	0,18	122 527,16	0,15	█	0,03	█	-2,85%	█	█
Min p całkowitej odpowiedzi na leczenie	█	0,12	120 344,63	0,15	█	-0,03	█	-7,64%	█	█
Max p całkowitej odpowiedzi na leczenie	█	0,28	120 344,63	0,15	█	0,13	█	12,28%	█	█
Min p wykonania przeszczepu	█	0,18	120 315,80	0,15	█	0,03	█	-0,03%	█	█
Max p wykonania przeszczepu	█	0,18	120 343,95	0,15	█	0,03	█	0,00%	█	█
Min p zgonu w pierwszych dwóch cyklach dla nelarabiny	█	0,19	120 623,79	0,15	█	0,03	█	0,27%	█	█
Max p zgonu w pierwszych dwóch cyklach dla nelarabiny	█	0,17	119 820,36	0,14	█	0,03	█	-0,34%	█	█

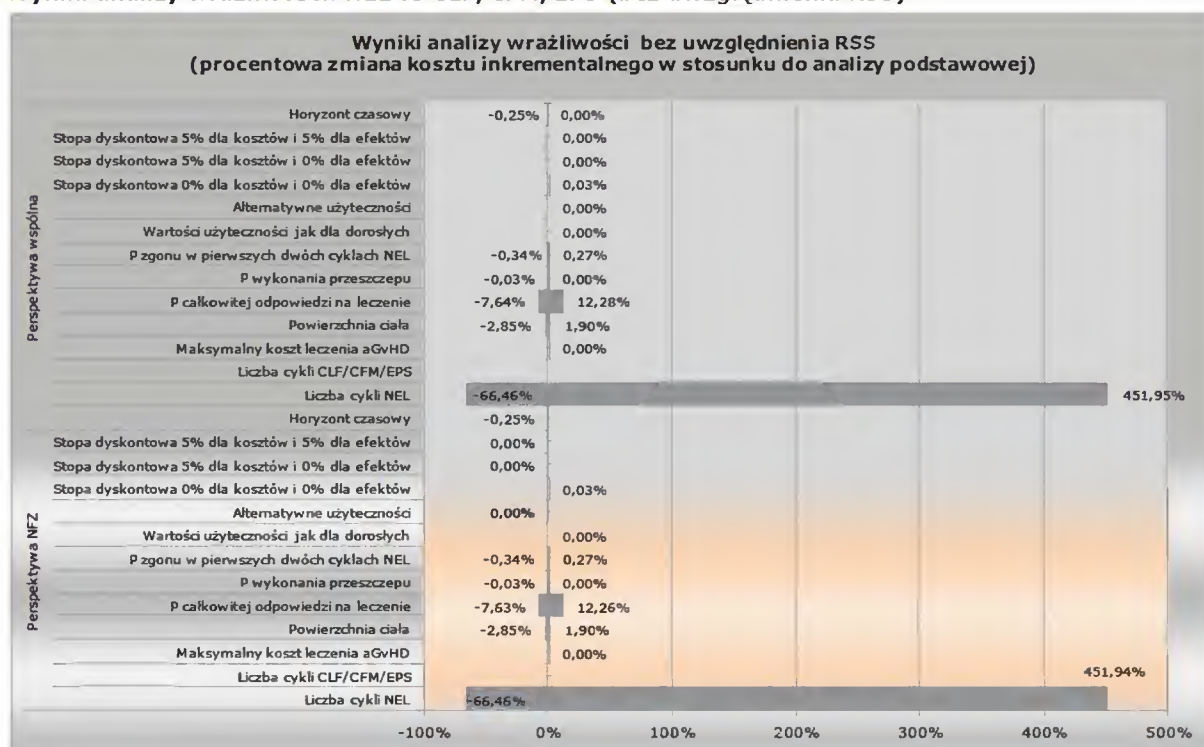
Parametr	NEL		CLF/CFM/EPS		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [PLN/QALY]	Spadek (-) / wzrost (+) ICUR <sup>#</sup>	Cena zbytu netto leku Atriance® dla wartości progowej ICUR=111 381 PLN [PLN]	
	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]					1 mg	Atriance®, 5 mg/ml, 6 fiolek 50ml
Wartości użyteczności jak dla dorosłych	█	0,33	120 344,63	0,26	█	0,07	█	0,00%	█	█
Min użyteczności	█	0,10	120 344,63	0,09	█	0,02	█	0,00%	█	█
Max użyteczności	█	0,26	120 344,63	0,21	█	0,05	█	0,00%	█	█
Stopa dyskontowa 0% dla kosztów i 0% dla efektów	█	0,24	120 363,19	0,21	█	0,03	█	0,03%	█	█
Stopa dyskontowa 5% dla kosztów i 0% dla efektów	█	0,24	120 344,63	0,21	█	0,03	█	0,00%	█	█
Stopa dyskontowa 5% dla kosztów i 5% dla efektów	█	0,17	120 344,63	0,14	█	0,03	█	0,00%	█	█
Horyzont czasowy 1 rok	█	0,11	120 229,51	0,09	█	0,02	█	-0,25%	█	█
Horyzont czasowy 5 lat	█	0,15	120 331,88	0,11	█	0,03	█	0,00%	█	█

p - prawdopodobieństwo; # w stosunku do stanu podstawowego

Analiza wrażliwości, przeprowadzona dla zweryfikowania wpływu przyjętych założeń na wyniki analizy koszty-użyteczność porównującej koszty i efekty stosowania NEL w porównaniu ze schematem CLF/CFM/EPS, wykazała dużą stabilność wyników, zgodnie z którymi leczenie NEL jest w porównaniu ze schematem CLF/CFM/EPS zarówno z perspektywy NFZ jak i wspólnej. Jedynie w przypadku parametrów: maksymalna liczba cykli NEL oraz minimalne prawdopodobieństwo odpowiedzi całkowitej dla nelarabiny leczenie NEL jest odpowiednio droższe i bardziej skuteczne oraz tańsze i mniej skuteczne od leczenia schematem CLF/CFM/EPS.

Graficzną interpretację wyników prostej analizy wrażliwości przedstawia poniższy wykres.

Wykres 5  
Wyniki analizy wrażliwości: NEL vs CLF/CFM/EPS (bez uwzględnienia RSS)



W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy dodatkowej, przeprowadzonej dla 36,4 tygodni tj. maksymalnego czasu trwania odpowiedzi na leczenie z badania PGAA2001 [16] dla pacjentów, u których nie było reakcji na wcześniejsze leczenie lub wystąpiła wznowa po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii.

**Tabela 69**  
**Wyniki analizy dodatkowej dla 36,4 tygodniowego horyzontu bez uwzględnienia RSS: NEL vs CLF/CFM/EPS (PGAA2001 [16])**

Strategia leczenia	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna (NFZ i pacjenta)	
	NEL	CLF/CFM/EPS	NEL	CLF/CFM/EPS
Koszt leczenia [PLN]	██████████	120 093,25	██████████	120 100,32
Koszt inkrementalny [PLN]	██████████		██████████	
Efekt [QALY]	0,10	0,08	0,10	0,08
Efekt inkrementalny [QALY]	0,02		0,02	
Współczynnik koszty/użyteczność CUR [PLN/QALY]	██████████	1 497 422,07	██████████	1 497 510,22
Inkrementalny współczynnik koszty/użyteczność ICUR [PLN/QALY]	██		██	
Cena zbytu netto nelarabiny, przy której ICUR = 111 381 PLN	██		██	
Cena zbytu netto nelarabiny przy, której CUR nie jest wyższy od CUR dla schematu CLF/CFM/EPS	██		██	

Wyniki analizy dodatkowej przeprowadzonej dla 36,4 tygodniowego horyzontu czasowego wykazały, że leczenie z udziałem nelarabiny jest terapią ██████████ od leczenia schematem CLF/CFM/EPS.

#### 4.5.2.3. Wyniki analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS

Wyniki prostej analizy wrażliwości przeprowadzonej dla porównania nelarabiny vs schemat CLFCFM/EPS, w leczeniu dzieci i młodzieży z T-ALL, u których nie było reakcji na wcześniejsze leczenie lub wystąpiła wznowa po zastosowaniu, co najmniej dwóch schematów chemioterapii, kwalifikujący się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych z perspektywy NFZ oraz z perspektywy wspólnej z uwzględnieniem RSS zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 70). Wyniki w odniesieniu do współczynników CUR przedstawiono w załączniku (Tabela 97).

**Tabela 70**  
**Wyniki analizy wrażliwości: NEL vs CLF/CFM/EPS (z uwzględnieniem RSS)**

Parametr	NEL		CLF/CFM/EPS		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [PLN/QALY]	Spadek (-) /wzrost (+) ICUR <sup>a</sup>	Cena zbytu netto leku Atriance® dla wartości progowej ICUR=111 381 PLN [PLN]	
	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]					1 mg	Atriance®, 5 mg/ml, 6 fiolek a 50ml
<b>Perspektywa NFZ</b>										
<b>Stan podstawowy</b>	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Minimalna liczba cykli nelarabiny	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Maksymalna liczba cykli nelarabiny	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Maksymalna liczba cykli CLF/CFM/EPS	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Maksymalny koszt leczenia aGvHD	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Minimalna powierzchnia ciała	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Maksymalna powierzchnia ciała	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Min p całkowitej odpowiedzi na leczenie	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█

Parametr	NEL		CLF/CFM/EPS		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [PLN/QALY]	Spadek (-) / wzrost (+) ICUR <sup>a</sup>	Cena zbytu netto leku Atriance® dla wartości progowej ICUR=111 381 PLN [PLN]	
	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]					1 mg	Atriance®, 5 mg/ml, 6 fiolek 50ml
Max p całkowitej odpowiedzi na leczenie	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Min p wykonania przeszczepu	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Max p wykonania przeszczepu	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Min p zgonu w pierwszych dwóch cyklach dla nelarabiny	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Max p zgonu w pierwszych dwóch cyklach dla nelarabiny	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Wartości użyteczności jak dla dorosłych	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Min użyteczności	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Max użyteczności	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Stopa dyskontowa 0% dla kosztów i 0% dla efektów	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█

Parametr	NEL		CLF/CFM/EPS		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [PLN/QALY]	Spadek (-) / wzrost (+) ICUR <sup>a</sup>	Cena zbytu netto leku Atriance® dla wartości progowej ICUR=111 381 PLN [PLN]	
	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]					1 mg	Atriance®, 5 mg/ml, 6 fiolek 50ml
Stopa dyskontowa 5% dla kosztów i 0% dla efektów	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Stopa dyskontowa 5% dla kosztów i 5% dla efektów	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Horyzont czasowy 1 rok	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Horyzont czasowy 5 lat	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Perspektywa wspólna (NFZ i pacjenta)										
Stan podstawowy	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Minimalna liczba cykli nelarabiny	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Maksymalna liczba cykli nelarabiny	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Maksymalna liczba cykli CLF/CFM/EPS	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Maksymalny koszt leczenia aGVHD	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█

Parametr	NEL		CLF/CFM/EPS		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [PLN/QALY]	Spadek (-) / wzrost (+) ICUR <sup>a</sup>	Cena zbytu netto leku Atriance® dla wartości progowej ICUR=111 381 PLN [PLN]	
	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]					1 mg	Atriance®, 5 mg/ml, 6 fiolek 50ml
Minimalna powierzchnia ciała	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Maksymalna powierzchnia ciała	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Min p całkowitej odpowiedzi na leczenie	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Max p całkowitej odpowiedzi na leczenie	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Min p wykonania przeszczepu	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Max p wykonania przeszczepu	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Min p zgonu w pierwszych dwóch cyklach dla nelarabiny	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Max p zgonu w pierwszych dwóch cyklach dla nelarabiny	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Wartości użyteczności jak dla dorosłych	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█



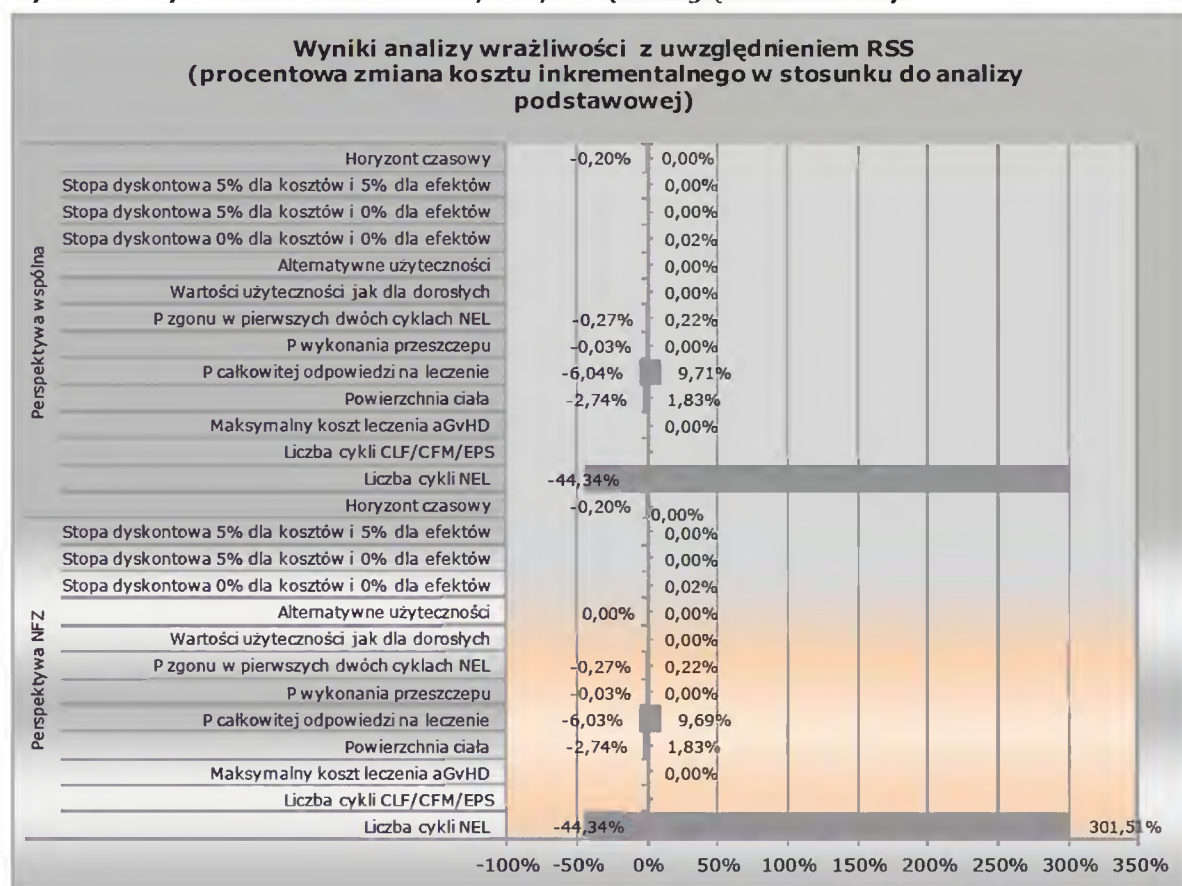
Parametr	NEL		CLF/CFM/EPS		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [PLN/QALY]	Spadek (-) / wzrost (+) ICUR <sup>#</sup>	Cena zbytu netto leku Atriance® dla wartości progowej ICUR=111 381 PLN [PLN]	
	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]					1 mg	Atriance®, 5 mg/ml, 6 fiolek 50ml
Min użyteczności	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Max użyteczności	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Stopa dyskontowa 0% dla kosztów i 0% dla efektów	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Stopa dyskontowa 5% dla kosztów i 0% dla efektów	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Stopa dyskontowa 5% dla kosztów i 5% dla efektów	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Horyzont czasowy 1 rok	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Horyzont czasowy 5 lat	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█

p – prawdopodobieństwo; <sup>#</sup> w stosunku do stanu podstawowego

Analiza wrażliwości, przeprowadzona dla zweryfikowania wpływu przyjętych założeń na wyniki analizy koszty-użyteczność porównującej koszty i efekty stosowania NEL w porównaniu ze schematem CLF/CFM/EPS, wykazała dużą stabilność wyników, zgodnie z którymi leczenie NEL jest [redacted] w porównaniu ze schematem CLF/CFM/EPS zarówno z perspektywy NFZ jak i wspólnej. Jedynie w przypadku parametrów: maksymalna liczba cykli NEL oraz minimalne prawdopodobieństwo odpowiedzi całkowitej dla nelarabiny leczenie NEL jest odpowiednio [redacted] od leczenia schematem CLF/CFM/EPS.

Graficzną interpretację wyników analizy wrażliwości przedstawia poniższy wykres.

**Wykres 6**  
Wyniki analizy wrażliwości: NEL vs CLF/CFM/EPS (z uwzględnieniem RSS)



W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy dodatkowej, przeprowadzonej dla 36,4 tygodni tj. maksymalnego czasu trwania odpowiedzi na leczenie z badania PGAA2001 [16] dla pacjentów, u których nie było reakcji na wcześniejsze leczenie lub wystąpiła wznowa po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii.

**Tabela 71**  
**Wyniki analizy dodatkowej dla 36,4 tygodniowego horyzontu bez uwzględnienia RSS: NEL vs CLF/CFM/EPS (PGAA2001 [16])**

Strategia leczenia	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna (NFZ i pacjenta)	
	NEL	CLF/CFM/EPS	NEL	CLF/CFM/EPS
Koszt leczenia [PLN]	████████	████████	████████	████████
Koszt inkrementalny [PLN]	████████		████████	
Efekt [QALY]	██	██	██	██
Efekt inkrementalny [QALY]	██		██	
Współczynnik koszty/użyteczność CUR [PLN/QALY]	████████	████████	████████	████████
Inkrementalny współczynnik koszty/użyteczność ICUR [PLN/QALY]	████████		████████	
Cena zbytu netto nelarabiny, przy której ICUR = 111 381 PLN	████████		████████	
Cena zbytu netto nelarabiny przy, której CUR nie jest wyższy od CUR dla schematu CLF/CFM/EPS	████████		████████	

Wyniki analizy dodatkowej przeprowadzonej dla 36,4 tygodniowego horyzontu czasowego wykazały, że leczenie z udziałem nelarabiny jest ██████████ od leczenia schematem CLF/CFM/EPS.

#### 4.6. Porównanie kosztów NEL vs Ida-FLAG w populacji dzieci i młodzieży

W tabeli poniżej porównano koszty jednego cyklu chemioterapii NEL oraz Ida-FLAG (koszty chemioterapeutyków, koszty podania i hospitalizacji oraz koszty okresowej oceny skuteczności chemioterapii) w rozważanej populacji dzieci i młodzieży z T-ALL/T-LBL.

**Tabela 72**  
Zestawienie kosztów jednego cyklu chemioterapii: NEL vs Ida-FLAG populacja dzieci i młodzieży

Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	NEL	Ida-FLAG	NEL	Ida-FLAG
Bez uwzględnienia RSS [PLN]				
Koszt chemioterapii bez uwzględnienia RSS/cykl	████████	5 092,56	████████	5 092,56
Koszty związane z podaniem chemioterapii oraz hospitalizacją/cykl	16 380,00	16 380,00	16 380,00	16 380,00
Koszty okresowej oceny skuteczności chemioterapii/cykl	260,00	260,00	260,00	260,00
<b>Łączne koszty</b>	████████	<b>21 732,56</b>	████████	<b>21 732,56</b>
<b>Koszt inkrementalny</b>	████████		████████	
<b>Cena zbytu netto nelarabiny, przy której koszt NEL = koszt Ida-FLAG</b>	████████		████████	
Z uwzględnieniem RSS [PLN]				
Koszt chemioterapii z uwzględnieniem RSS*/cykl	████████	5 092,56	████████	5 092,56
Koszty związane z podaniem chemioterapii oraz hospitalizacją/cykl	16 380,00	16 380,00	16 380,00	16 380,00
Koszty okresowej oceny skuteczności chemioterapii/cykl	260,00	260,00	260,00	260,00
<b>Łączne koszty</b>	████████	<b>21 732,56</b>	████████	<b>21 732,56</b>
<b>Koszt inkrementalny</b>	████████		████████	
<b>Cena zbytu netto nelarabiny, przy której koszt NEL = koszt Ida-FLAG</b>	████████		████████	

RSS – instrument dzielenia ryzyka (ang. *risk sharing scheme*); \* opakowanie leku Atriance® roztwór do infuzji 5 mg/ml, 50 ml x 6 fiol. (opakowanie zawiera 1 500 mg)

Koszt jednego cyklu nelarabiny w populacji dzieci i młodzieży z T-ALL/T-LBL jest ██████████ od jednego cyklu schematu Ida-FLAG o ██████████ odpowiednio bez uwzględnienia RSS/z uwzględnieniem RSS.

## 4.7. Przegląd analiz ekonomicznych

W celu dokonania walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania nelarabiny w leczeniu pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną T-komórkową i chłoniakiem limfoblastycznym T-komórkowym, u których nie było reakcji na wcześniejsze leczenie lub wystąpiła wznowa po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii. Przeszukano następujące bazy medyczne:

- *Medline przez PubMed,*
- *The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, The Cochrane Controlled Trials Register),*

oraz medyczne serwisy internetowe:

- *NICE (National Institute for Clinical Excellence),*
- *CRD (Center for Reviews and Dissemination).*

Wyszukiwanie w bazie *Cochrane* zostało zawężone do następujących rodzajów doniesień w ramach biblioteki *Cochrane*: „*Economic evaluation*”. Dodatkowo przeprowadzono wyszukiwanie z wykorzystaniem przeglądarki internetowej *Google*.

Wyszukiwanie zakończono dnia 01.04.2014 r.

Odnalezione pozycje w wyniku wyszukiwania analiz ekonomicznych poddano wstępnej ocenie na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie na podstawie pełnych tekstów. Na poszczególnych etapach wyszukiwania wyłączano duplikaty oraz publikacje ze względu na kryteria wykluczenia. Włączanie/wykluczanie analiz ekonomicznych przeprowadzono w oparciu o następujące kryteria: zgodność populacji wskazanej we wniosku, zgodność ocenianej interwencji, zgodność komparatora, obecność oceny kosztów i efektów zdrowotnych stosowania wnioskowanej technologii.

Dodatkowo analizowano niezależnie wyszukane opracowania wtórne (artykuły poglądowe i przeglądy systematyczne medycznych serwisów internetowych).

W procesie konstruowania strategii wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających efektywność kosztową nelarabiny, w pierwszym etapie skorzystano z bazy terminów medycznych *MeSH* (ang. *Medical Subject Headings*). W bazie tej znajdują się hasła tematyczne wraz z przyporządkowanymi synonimami oraz terminami bliskoznacznymi. Połączenie wyszukiwania w bazie danych z rozszerzonymi terminami z bazy *MeSH* pozwala na uniknięcie pominięcia publikacji ze względu na niestandardową terminologię. Zastosowane w strategii wyszukiwania terminy *MeSH* wraz z odnalezionymi synonimami dotyczącymi ocenianej interwencji zamieszczono w załączniku (Rozdział 5.6). Opis procesu selekcji badań oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów w postaci diagramu przedstawiono w rozdziale 5.6.1.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 2 publikacje, w których zaprezentowano opłacalność stosowania nelarabiny w leczeniu T-ALL i T-LBL: *AWMSG 2009* [4] oraz *SMC 2008* [40]. Obydwie publikacje zawierają krótki opis metodyki oraz wyników analizy ekonomicznej uwzględnionej w procesie wydania rekomendacji przez *AWMSG (All Wales Medicines*

Strategy Group) oraz SMC (Scottish Medicines Consortium). Opis odnalezionych publikacji przedstawiono w rozdziale 5.7 (Tabela 86). W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono opublikowanych pełnych tekstów analiz farmakoeconomicznych oceniających nelarabinę w leczeniu T-ALL i T-LBL.

Dodatkowo, za pomocą wyszukiwarki internetowej *Google*, zidentyfikowano jedną analizę ekonomiczną oceniającą opłacalność stosowania klofarabiny (nalarabina występuje jako komparator) w leczeniu dzieci i młodzieży z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL), u których nie było reakcji na wcześniejsze leczenie lub wystąpiła wznowa po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii w Polsce. Pomimo, iż wspomniana analiza nie spełnia zdefiniowanego kryterium wyszukiwania odnoszącego się do populacji docelowej została ona włączona i opisana w rozdziale 5.7 (Tabela 87) ze względu na odnalezione wartości użyteczności stanów zdrowotnych polskich pacjentów.

#### 4.8. Ograniczenia analizy

Niniejsza analiza posiada pewne ograniczenia, z których należy zdawać sobie sprawę podczas interpretacji wyników. Poniżej przedstawiono ograniczenia analizy:

- W wyniku systematycznego wyszukiwania, przeprowadzonego w ramach analizy klinicznej [27], odnaleziono 3 próby kliniczne (*Berg 2005* [7], *DeAngelo 2007* [14], *Gokbuget 2011* [23]), w których oceniano efektywność kliniczną nelarabiny stosowanej w różnych dawkach oraz w różnych stopniach zaawansowania choroby T-ALL/T-LBL (m.in. niepowodzenie po I lub II linii leczenia). Należy podkreślić, iż mimo, że kwalifikacja do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych nie stanowiła kryterium włączenia do ww. badań, to autorzy podają informacje dotyczące częstości wykonanych przeszczepów wśród uwzględnionych w badaniu pacjentów (zbierane retrospektywnie lub prospektywnie) oraz monitoringu stanu pacjenta po zabiegu. Ponadto zdaniem eksperta medycznego, prof. ██████████ w przypadku pacjentów pediatrycznych przed rozpoczęciem leczenia nelarabiną zawsze należy założyć, iż ostatecznym celem i jedynym ratunkiem dla pacjenta jest przeszczep, a to który, z leczonych ostatecznie będzie kwalifikował się do przeszczepu będzie zależało m.in. od odpowiedzi na terapię lub dostępności dawcy. Zatem każdy chory kwalifikujący się do leczenia III linii powinien otrzymać nelarabinę. Z uwagi na powyższe uznano, że populacja chorych włączona do odnalezionych badań klinicznych, stanowiących źródło danych o skuteczności i bezpieczeństwie nelarabiny, spełnia kryteria definiujące populację docelową niniejszej analizy.
- Jednym z podstawowych ograniczeń niniejszej analizy jest brak danych. Wiąże się to przede wszystkim z rzadkim występowaniem choroby, przez co przeprowadzone badania są wykonane na nielicznej populacji. Preparat Atriance® został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą „dopuszczenia w wyjątkowych okolicznościach”. Dostępne są obecnie tylko trzy badania II fazy, które oceniają skuteczność nelarabiny w populacji chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną T-komórkową lub chłoniaka T-komórkowego: badanie *PGAA2001* – populacja dzieci w wieku do 21 lat, badanie *PGAA2002* – populacja dorosłych w wieku od 16 do 65 lat oraz badanie *Gökbuget 2011* [23] - populacja dorosłych w wieku od 18 lat. Badania *PGAA2001*, *PGAA2002* zostały opublikowane w dwóch artykułach: *DeAngelo 2007* [14] oraz *Berg 2005* [7], jednak z powodu braku niektórych informacji w tych publikacjach, w niniejszej analizie korzystano głównie z Dyskusji naukowej na temat nelarabiny pochodzącej ze strony EMA [16] oraz innych opracowań omawiających badania *PGA2001* oraz *PGA2002*.
- Ważnym ograniczeniem niniejszego opracowania jest brak możliwości porównania bezpośredniego nelarabiny z inną chemioterapią z uwagi na brak badań bezpośrednio porównujących nelarabinę z innym lekiem. Nie było także możliwe wykonanie pośredniego porównania poprzez wspólny komparator (np. placebo). Wykonane w opracowaniu porównanie NEL vs FLAM oraz NEL vs CLF/CFM/PS cechuje się mniejszą wiarygodnością niż bezpośrednie (czy też pośrednie) z uwagi na brak możliwości kontroli wpływu nieznanych czynników zakłócających (np. zróżnicowanie warunków opieki zdrowotnej, heterogeniczność

w zakresie wyjściowej charakterystyki populacji poszczególnych badań) na wynik porównania.

- Brak jest także standardów leczenia pacjentów chorych na T-ALL lub T-LBL, którzy otrzymali co najmniej dwie chemioterapie. Wybór postępowania zależy przede wszystkim od stanu pacjenta, wieku czy braku odpowiedzi na wcześniejsze leczenie. Dlatego o dobór komparatora poproszono ekspertów klinicznych (dwóch lekarzy hematologów), którzy określili najczęściej stosowane w Polsce schematy leczenia – w populacji dorosłych stosuje się chemioterapię: FLAM wg opinii eksperta dr hab. n. med. [REDACTED]. Dla schematu FLAM dostępne jest badanie kliniczne, którego populacja zgodna jest ze wskazaniem (*Giebel 2006* [19]). W przypadku dzieci, schematem stosowanym w Polsce jest schemat Ida-FLAG oraz schemat CLF/CFM/EPS (według opinii eksperta prof. dr hab. n. med. [REDACTED]). Ponieważ nie zidentyfikowano badań klinicznych, które odpowiadałyby wskazaniu (T-ALL lub T-LBL, dwie wcześniejsze chemioterapie), nie przeprowadzono porównania efektów Ida-FLAG z nelarabiną. Przedstawiono jedynie porównanie kosztów związanych z podaniem nelarabiny i schematu Ida-FLAG. Nie pozwala ono jednak na pełną ocenę stosowania nelarabiny w populacji dzieci. Dla schematu CLF/CFM/EPS zidentyfikowano jedno badanie *Locatelli 2009* [28], które odpowiada wskazaniu T-ALL.
- W badaniu oceniającym skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania schematu FLAM po osiągnięciu odpowiedzi na leczenie pacjenci nie otrzymywali terapii konsolidującej, co może rzutować na efekty (QALY) oraz koszty zastosowania schematu FLAM.
- Liczba cykli wiąże się przede wszystkim z indywidualną odpowiedzią pacjenta na leczenie. W analizie przyjęto średnią liczbę cykli z badań *PGAA2001* – 1,64 i *PGAA2002* – 1,70 cykli. Jest to postępowanie poprawne w sytuacji ekstrapolacji (modelowania) wyników badań klinicznych do warunków realnej praktyki. Jednakże pacjenci mogą przyjmować kolejne cykle (maksymalna liczba w badaniach to 6 cykli), w zależności od indywidualnej decyzji lekarza prowadzącego (mogą również otrzymać tylko jeden cykl leczenia). Określenie długości trwania leczenia ma znaczący wpływ na wyniki analizy, ponieważ koszt chemioterapii stanowi znaczącą część kosztów całkowitych.
- Znaczące ograniczenie wiarygodności wyników analizy kosztów-użyteczności stanowi brak danych dotyczących użyteczności zmian stanów zdrowia występujących w procesie terapeutycznym u pacjentów z T-ALL/T-LBL, u których nie było reakcji na wcześniejsze leczenie lub wystąpiła wznova po zastosowaniu, co najmniej dwóch schematów chemioterapii, kwalifikujący się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych. W analizie wykorzystano użyteczności podane w rekomendacji *AWMSG (All Wales Medicines Strategy Group)* [4] (populacja dorosłych) i w polskiej analizie ekonomicznej *Lis 2012* [59] (populacja dzieci). Przyjęte dla populacji dorosłych wartości użyteczności nie dotyczą analizowanej populacji (dotyczą wskazań: ostra białaczka szpikowa lub białaczka limfatyczna). Ponadto użyteczności zaczerpnięte dla populacji dzieci zostały dopasowane do modelu (źródłowe wartości dotyczą nieco innych niż uwzględnione w niniejszej analizie stanów zdrowia). Dla wszystkich ocenianych interwencji przyjęto jednakowe wartości



użyteczności (założenie dotyczy zarówno populacji dorosłych jak i dzieci), co może mieć wpływ na wyniki końcowe.

#### 4.9. Dyskusja i wnioski

Celem niniejszej analizy jest ocena opłacalności zastosowania leku sierocego - nelarabiny w ramach Katalogu leków refundowanych stosowanych w chemioterapii w leczeniu pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną T-komórkową (T-ALL, ang. *T-cell Acute Lymphoblastic Leukemia*) i chłoniakiem limfoblastycznym T-komórkowym (T-LBL, ang. *T-cell Lymphoblastic Lymphoma*), u których nie było reakcji na wcześniejsze leczenie lub wystąpiła wznowa po zastosowaniu, co najmniej dwóch schematów chemioterapii, kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych.

Nelarabina jest lekiem „sierocym” (*orphan drug*), mającym zastosowanie w leczeniu rzadkich schorzeń nowotworowych u pacjentów dorosłych i dzieci powyżej 4 roku życia. Jest obecnie finansowana ze środków publicznych w ramach programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej i dostępna dla świadczeniobiorców w ww. wskazaniu. Jednak zgodnie z ust. 1 art. 70 Ustawy o refundacji [42] taki sposób refundacji może być realizowany na dotychczasowych zasadach nie dłużej jednak niż do końca 2014 roku. Z uwagi na powyższe w sytuacji braku refundacji leku Atriance® (nelarabina) w ramach Katalogu leków stosowanych w chemioterapii, pacjenci z docelowej populacji od stycznia 2015 roku zostaną całkowicie pozbawieni leczenia tej rzadkiej choroby, jaką jest T-ALL/T-LBL.

Ostra białaczka limfoblastyczna jest chorobą rzadką, co wg definicji przyjętej w Unii Europejskiej oznacza chorobowość nieprzekraczającą 5 przypadków na 10 tys. osób. Choroby rzadkie są poważnym problemem nie tylko ekonomicznym, ale i społecznym oraz mają priorytetowe znaczenie w programach Unii Europejskiej dotyczących zdrowia i badań naukowych.

Głównym celem terapeutycznym w przebiegu ostrej białaczki limfoblastycznej jest uzyskanie odpowiedzi na leczenie (remisja choroby), a następnie przeprowadzenie przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych (hematopoetycznych), który może zapewnić długotrwałe wyleczenie i skutkiem tego dłuższe przeżycie.

Z powodu niewielkiej populacji pacjentów oraz niewielkiej skuteczności leczenia tych schorzeń dotychczasowymi schematami istnieje ogromna potrzeba wdrażania nowych terapii, szczególnie w przypadku pacjentów, u których nie było reakcji na leczenie lub wystąpiła wznowa po zastosowaniu, co najmniej dwóch schematów chemioterapii kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych.

Produkt leczniczy Atriance® (nelarabina) stanowi zatem odpowiedź na dotychczas niezaspokojone potrzeby pacjentów z T-ALL/T-LBL we wnioskowanym wskazaniu i stanowi istotny przełom w leczeniu tej grupy chorych. Przyjęcie przeszczepu przez pacjentów daje szansę na długotrwałą remisję choroby, zdecydowaną poprawę jakości życia u chorych oraz szansę na wyleczenie.

Zgodnie z uzasadnieniem rekomendacji Rady Konsultacyjnej nr 13/04/2009 z dnia 16 lutego 2009 r. [3] „nelarabina jest obecnie najbardziej skuteczną terapią dla pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną T-komórkową (T-ALL) i chłoniakiem limfoblastycznym T-komórkowym, po niepowodzeniu dwóch obowiązujących standardowych schematów chemioterapii, która może doprowadzić do remisji choroby i umożliwić całkowite wyleczenie poprzez przeszczep szpiku kostnego (...)”.

Wyniki przeprowadzonej analizy koszty-użyteczność nelarabiny wskazują na jej większe korzyści zdrowotne w stosunku do schematu FLAM w populacji dorosłych z T-ALL/T-LBL oraz schematu CLF/CFM/EPS w populacji dzieci i młodzieży z T-ALL. Uzyskany w analizie dodatkowy efekt zdrowotny (lata życia skorygowane o jakość) wynosi 0,32 QALY w populacji dorosłych oraz 0,03 QALY w populacji dzieci i młodzieży w dożywotnym horyzoncie czasowym. Wyniki CUA przeprowadzonej dla populacji dorosłych z T-ALL/T-LBL pokazują, że nelarabina jest ██████████ w porównaniu ze schematem FLAM. Wyniki analizy dla porównania NEL vs CLF/CFM/EPS w populacji dzieci i młodzieży z T-ALL pokazują, że nelarabina jest ██████████ w porównaniu ze schematem CLF/CFM/EPS.

#### **Analiza ekonomiczna w kontekście chorób rzadkich**

Wykonanie analizy koszty-efektywność lub koszty-użyteczność leków sierocych (np. preparat Atriance®) wiąże się z wieloma poważnymi ograniczeniami. Co prawda oszacowanie kosztów leczenia T-ALL/T-LBL jest możliwe (choć polskie dane dotyczące zużycia zasobów w III linii leczenia są bardzo ograniczone), lecz właściwa ocena efektów klinicznych jest bardzo utrudniona [11]. Rzadkość występowania T-ALL/T-LBL uniemożliwia przeprowadzenie badań klinicznych na dużej grupie pacjentów, a co za tym idzie wykazania znamienych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami. Z uwagi na złożony i często wieloukładowy charakter chorób rzadkich, ukazanie wpływu badanej terapii na przeżycie pacjentów wymaga wielu lat obserwacji [11]. Poważnym problemem jest brak randomizowanych badań klinicznych przeprowadzanych z grupą kontrolną w dłuższym horyzoncie czasowym. Powodem takiego stanu rzeczy jest etyczny aspekt stosowania placebo lub opieki paliatywnej wobec pacjentów z grupy kontrolnej, podczas gdy dostępne są skuteczne metody leczenia [17]. W związku z powyższym efekty kliniczne nowych schematów leczenia chorób rzadkich w dłuższym horyzoncie czasowym oceniane są zazwyczaj w oparciu o wyniki długoterminowych badań obserwacyjnych bez grupy kontrolnej, co wiąże się z mniejszą wiarygodnością wnioskowań [17].

Przeprowadzenie analizy koszty-efektywność dla chorób rzadkich napotyka również na problem wysokich cen leków sierocych [41], wynikających z wysokich kosztów opracowania ich formuły oraz małej grupy odbiorców (pacjentów dotkniętych chorobami rzadkimi) [15, 32]. Wyznaczany w analizie inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność – ICUR (gdzie miarą efektywności leków sierocych jest QALY) może osiągać wartości wielokrotnie przekraczające progi opłacalności wprowadzenia nowych technologii medycznych, co skutkuje negatywną decyzją refundacyjną oraz ograniczonym dostępem pacjentów do leczenia przy udziale leków sierocych [15]. Powyższy problem znajduje potwierdzenie w danych dotyczących efektywności kosztowej leków na Węgrzech i w Wielkiej Brytanii – koszty leczenia z zastosowaniem leków sierocych wielokrotnie przekraczają ustalone w tych krajach progi opłacalności [25, 33]. Opłacalność stosowania leków sierocych

powinna być zatem oceniana w oparciu o inne niż standardowe progi ustalone dla szeroko stosowanych leków [15, 25]. Poza kosztami terapii pojedynczego pacjenta podjęcie decyzji refundacyjnej powinno również uwzględniać całkowity wpływ kosztów leków sierocych na budżet Narodowego Funduszu Zdrowia. Na podstawie danych z analiz przeprowadzonych we Francji i Holandii oszacowano, iż całkowity koszt leków sierocych przypadający na kraj w 2004 roku był niewielki i stanowił 0,7% - 1% wydatków przeznaczonych na leki z budżetu narodowego [15].

Należy również zaznaczyć, iż przy podejmowaniu decyzji refundacyjnej w odniesieniu do leków sierocych nie należy kierować się wyłącznie tradycyjnie stosowanymi kryteriami (efektywność, bezpieczeństwo, kosztowa efektywność, dane oparte na dowodach – *evidence based data*, dostarczenie efektywnej terapii możliwie największej grupie pacjentów) [41]. Konieczne jest zorientowanie na dobro pacjenta, jego dostęp do wszystkich możliwych metod leczenia [41], stan zdrowia oraz ponoszone przez niego koszty w przypadku leków nierefundowanych [15].

Niniejszą analizę przeprowadzono z wykorzystaniem wielu danych oraz założeń cechujących się pewną dozą niepewności. Poczynione założenia były założeniami konserwatywnymi (na niekorzyść nelarabiny). Wartość współczynnika ICUR w populacji dorosłych przekroczyła przyjęty próg opłacalności, na co wpływ mogła mieć metoda stosowania założeń konserwatywnych.

#### **Walidacja modelu**

W celu ujawnienia ewentualnych błędów przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu poprzez wprowadzenie zerowych i skrajnych wartości oraz testowanie powtarzalności wyników przy wielokrotnym wprowadzeniu tych samych danych do modelu. Walidacja wewnętrzna nie wykazała błędów.

Walidacja zewnętrzna modelu, odnosząca się do zgodności wyników modelowania z bezpośrednimi dowodami empirycznymi, nie była możliwa do przeprowadzenia ze względu na brak opublikowanych długoterminowych badań klinicznych oceniających skuteczność porównywanych interwencji.

Ponadto, w ramach walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność leczenia z zastosowaniem interwencji w rozważanej populacji. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 2 publikacje, w których zaprezentowano opłacalność stosowania nelarabiny w leczeniu T-ALL i T-LBL: *AWMSG 2009* [4] oraz *SMC 2008* [40]. Publikacje te zawierają krótki opis metodyki oraz wyników analizy ekonomicznej uwzględnionej w procesie wydania rekomendacji przez AWMSG (*All Wales Medicines Strategy Group*) oraz SMC (*Scottish Medicines Consortium*). W ww. analizach porównywano nelarabinę z leczeniem standardowym u dzieci i młodzieży. Z tego względu odniesiono się jedynie do uzyskanych efektów (QALY) dla rozważanych populacji. Opis odnalezionych publikacji przedstawiono w rozdziale 5.7 (Tabela 86). Dodatkowo, zidentyfikowano jedną analizę ekonomiczną oceniającą opłacalność stosowania klofarabiny w leczeniu dzieci i młodzieży z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL), u których nie było reakcji na wcześniejsze leczenie lub wystąpiła wznova po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii w Polsce. Pomimo, iż wspomniana analiza nie spełnia zdefiniowanego kryterium wyszukiwania odnoszącego się do

populacji docelowej została ona włączona i opisana w rozdziale 5.7 ze względu na odnalezione wartości użyteczności stanów zdrowotnych polskich pacjentów.

Leczenie z zastosowaniem nelarabiny przynosi podobny efekt zdrowotny w postaci zyskanych lat życia skorygowanych o jakość (w analizie *AWMSG* w porównaniu z niniejszą analizą 0,58 *versus* 0,57 QALY w populacji dorosłych, w analizie *Lis 2012* [59] w porównaniu z niniejszą analizą 0,17 vs 0,18 QALY w populacji dzieci i młodzieży). Dane dotyczące użyteczności stanów zdrowia w niniejszej analizie zaczerpnięto z rekomendacji *AWMSG* [4] (populacja dorosłych) i analizy ekonomicznej *Lis 2012* [59] (populacja dzieci i młodzieży). Trzecią z odnalezionych analiz ekonomicznych była publikacja *SMC 2008* [40], stanowiąca ocenę finansowania przeprowadzoną przez *The Scottish Medicines Consortium* (SMC), przy czym w publikacji przedstawiono jedynie podsumowanie wyników analizy ekonomicznej złożonej przez podmiot odpowiedzialny [40]). Opisana analiza ekonomiczna była analizą kosztów-użyteczności dla porównania NEL vs BSC. Według końcowych wyników, koszty stosowania NEL były wyższe w porównaniu z BSC (szczegóły: Tabela 86).

### Odniesienie do progu opłacalności

Zgodnie z obecnie obowiązującymi zasadami określonymi w art. 12 pkt. 13 i art. 19 ust. 2 pkt. 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego [42] podstawą szacowania progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest Produkt Krajowy Brutto (PKB) na jednego mieszkańca w rozumieniu art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. z 2000 r. Nr 114, poz. 1188 oraz Dz. U. z 2009 r. Nr 98, poz. 817), przy czym za próg kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przyjmuje się trzykrotność rzeczony wielkości PKB na jednego mieszkańca. Zgodnie ze wskazanym przepisem, Prezes Głównego Urzędu Statystycznego (GUS) oblicza średnią wartość PKB na jednego mieszkańca za okres ostatnich trzech lat dla obszarów określonych w art. 6 ust. 2 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto i ogłasza, w drodze obwieszczenia, w Dzienniku Urzędowym Rzeczypospolitej Polskiej „Monitor Polski”. W załączniku nr 1. do Obwieszczenia Prezesa GUS z dnia 12 listopada 2013 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2009-2011 (Monitor Polski Nr 2013 r. poz. 880) ogłoszono szacunek wartości PKB na jednego mieszkańca na poziomie całego kraju w wysokości 37 127 PLN [45]. Wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi zatem na dzień ukończenia analizy  $3 \times 37\,127$  PLN, tj. 111 381 PLN/QALY.

Według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, ang. *World Health Organization*) [43], wartość progową współczynnika ICUR można przyjąć zgodnie z zasadą:

- $ICUR < PKB \text{ per capita}$  – technologia wysoce efektywna kosztowo,
- $PKB \text{ per capita} < ICUR < 3 \times PKB \text{ per capita}$  – technologia efektywna kosztowo,
- $ICUR > 3 \times PKB \text{ per capita}$  – technologia nieefektywna kosztowo.

Przyjmując powyższe progi opłacalności (111 381 PLN [2]) należy zauważyć, że wartość współczynnika ICUR ( [REDACTED] z perspektywy NFZ/wspólnej bez uwzględnienia

RSS oraz ██████████ z perspektywy NFZ/wspólnej z uwzględnieniem RSS) wynikająca z zastosowania nelarabiny zamiast FLAM u dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną T-komórkową i chłoniakiem limfoblastycznym T-komórkowym, u których nie było reakcji na wcześniejsze leczenie lub wystąpiła wznowa po zastosowaniu, co najmniej dwóch schematów chemioterapii, kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych ██████████.

W populacji dzieci i młodzieży z T-ALL, u których nie było reakcji na wcześniejsze leczenie lub wystąpiła wznowa po zastosowaniu, co najmniej dwóch schematów chemioterapii, kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych, nelarabina w porównaniu ze schematem CLF/CFM/EPS jest strategią dominująca tzn. tańszą i bardziej efektywną. Powyższe oznacza, że nelarabina jest opłacalna w porównaniu z CLF/CFM/EPS w populacji dzieci i młodzieży z T-ALL.

Zważywszy na ograniczenia analizy (głównie: brak badań klinicznych porównujących bezpośrednio schematy leczenia oraz brak możliwości przeprowadzenia pośredniej analizy efektywności klinicznej) wyniki analizy koszty-użyteczność należy traktować z pewną dozą ostrożności.

### **Wnioski końcowe**

Przeprowadzenie analizy koszty-użyteczność dla leków sierocych przy użyciu tradycyjnych metod jest praktycznie niemożliwe albo utrudnione do tego stopnia, że ewentualne wyniki obarczone mogą być znaczną niepewnością. Standardowe progi opłacalności nie są odpowiednie dla leków sierocych, stąd nie jest zasadne uwzględnianie ich w analizie koszty-użyteczność. Podstawowym kryterium w podejmowaniu decyzji refundacyjnej w odniesieniu do nowego leku sierociego powinno być dobro pacjenta. Nieetycznym jest stosowanie wobec pacjentów dotkniętych T-ALL/T-LBL wyłącznie opieki paliatywnej, podczas, gdy na rynku dostępna jest skuteczna terapia spowalniająca bądź stabilizująca progresję tego śmiertelnego schorzenia.

Produkt leczniczy Atriance® (nelarabina) stanowi odpowiedź na dotychczas niezaspokojone potrzeby pacjentów z T-ALL/T-LBL, u których nie było reakcji na wcześniejsze leczenie lub wystąpiła wznowa po zastosowaniu, co najmniej dwóch schematów chemioterapii, kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych. Badania kliniczne dowodzą, że u części pacjentów następuje poprawa stanu zdrowia lub zahamowanie postępu choroby.

Poniżej przedstawiono argumenty dotyczące zasadności objęcia refundacją leku Atriance® w analizowanym wskazaniu:

- Oceniany lek Atriance® (nelarabina) jest lekiem „sierocym” (ang. *orphan drug*), mającym zastosowanie w leczeniu rzadkich schorzeń nowotworowych u pacjentów dorosłych i dzieci powyżej 4 roku życia. Stosowany jest w leczeniu pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną T-komórkową (T-ALL) i chłoniakiem limfoblastycznym T-komórkowym, u których nie było reakcji na leczenie lub wystąpiła wznowa po zastosowaniu, co najmniej 2 schematów chemioterapii.

- Populację docelową analiz stanowią pacjenci z ostrą białaczką limfoblastyczną T-komórkową i chłoniakiem limfoblastycznym T-komórkowym, u których nie było reakcji na leczenie lub wystąpiła wznowa po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii, kwalifikujący się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych.
- Wnioskowane wskazanie i populacja docelowa objęta przedmiotowym leczeniem (grupa chorych będąca kandydatami do przeszczepu) jest rekomendowana przez Radę Konsultacyjną AOTM – pozytywne Stanowisko nr 13/04/2009 z dnia 16 lutego 2009 r. [3] i uznawana jest w praktyce klinicznej za „terapię ratunkową” dającą możliwość wyleczenia.
- Zgodnie z uzasadnieniem rekomendacji Rady Konsultacyjnej nr 13/04/2009 z dnia 16 lutego 2009 r. „nelarabina jest obecnie najbardziej skuteczną terapią dla pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną T-komórkową (T-ALL) i chłoniakiem limfoblastycznym T-komórkowym, po niepowodzeniu dwóch obowiązujących standardowych schematów chemioterapii, która może doprowadzić do remisji choroby i umożliwić całkowite wyleczenie poprzez przeszczep szpiku kostnego (...)” [3].
- W polskich oraz zagranicznych wytycznych nie odnaleziono algorytmów postępowania w ramach III linii leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej T-komórkowej oraz chłoniaka limfoblastycznego T-komórkowego. Zgodnie z opinią eksperta medycznego nie ma ustalonych protokołów leczenia w ww. wskazaniu. Najczęściej pacjenci otrzymują chemioterapię FLAG (fludarabina/cytarabina/G-CSF (czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów)), Ida-FLAG (fludarabina/cytarabina/G-CSF/idarubicyna) lub CLAG (kladrybina/ cytarabina/G-CSF). Chorzy w populacji pediatrycznej z białaczką limfoblastyczną są leczeni również kłofarabiną w skojarzeniu z cyklofosfamidem i etopozydem, natomiast dorosłym pacjentom podaje się schemat FLAM (fludarabina/cytarabina/mitoksantron).
- Na podstawie przeprowadzonych badań klinicznych oraz przeglądu systematycznego piśmiennictwa można wnioskować, że leczenie nelarabiną (Atriance®) stwarza szansę wydłużenia czasu przeżycia chorych w porównaniu do obecnie stosowanych terapii jak np. FLAM i Ida-FLAG, dając tym samym szansę na otrzymanie przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych i całkowite wyleczenie.
- Produkt leczniczy Atriance® (nelarabina) stanowi zatem odpowiedź na dotychczas niezaspokojone potrzeby pacjentów z T-ALL/T-LBL we wnioskowanym wskazaniu i stanowi istotny przełom w leczeniu tej grupy chorych. Przyjęcie przeszczepu przez pacjentów daje szansę na długotrwałą remisję choroby, zdecydowaną poprawę jakości życia u chorych oraz szansę na wyleczenie.
- Obecnie lek Atriance® (nelarabina) finansowany jest ze środków publicznych, jako świadczenie gwarantowane w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne, w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej” (ustalenia ścieżki finansowania leku z 2010 r. pomiędzy podmiotem odpowiedzialnym a Ministerstwem Zdrowia).
- Dla utrzymania dostępu do leczenia tej rzadkiej choroby lekiem Atriance® wśród pacjentów z analizowanej populacji wnioskowana jest zmiana dotychczasowego sposobu finansowania

poprzez umieszczenie leku Atriance® w Katalogu leków refundowanych stosowanych w chemioterapii.

- Mając na uwadze małą populację docelową we wnioskowanym wskazaniu oraz warunki kontraktowania przez NFZ świadczeń opieki zdrowotnej (duża liczba i rozproszenie ośrodków prowadzących leczenie – onkologiczne i hematologiczne), przedstawiona ścieżka finansowania dla tego leku znajduje uzasadnienie i tym samym może zapewnić dostęp pacjentom do leczenia.
- Ponadto, obecnie wszystkie substancje czynne stosowane w leczeniu I, II i III rzucie ostrej białaczki limfoblastycznej finansowane są ze środków publicznych w ramach *Katalogu leków refundowanych stosowanych w chemioterapii*, w tym również lek Evoltra® (klofarabina), który z dniem 1 marca 2013 r. został objęty refundacją we wskazaniu zbliżonym do analizowanego leku Atriance® pod względem rozbudowania wskazania do stosowania: refundowany w przypadku: „leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL) u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi, u chorych kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych”.
- Należy podkreślić, że od momentu finansowania leku Atriance® (nelarabina) ze środków publicznych, liczba pacjentów leczonych w ramach chemioterapii niestandardowej jest w każdym roku na zbliżonym poziomie około 10 pacjentów. Jest to niewielka, dobrze zdefiniowana populacja dorosłych, dzieci i młodzieży mających wskazania do stosowania tego leku.
- Zdaniem ekspertów w Polsce co roku należy spodziewać się ok. 35 pacjentów (20 pacjentów dorosłych i 15 dzieci) kwalifikujących się do leczenia nelarabiną. Koszt terapii pacjenta dorosłego nelarabiną kształtuje się na poziomie ██████████ za 1 cykl, natomiast koszt terapii 1 dziecka wynosi ██████████. Na podstawie badań klinicznych średnia liczba cykli dla pacjentów dorosłych wynosi 1,7 a dla dzieci 1,6.
- Mając na uwadze ograniczony budżet NFZ oraz racjonalizację wydatków w ochronie zdrowia proponujemy instrument dzielenia ryzyka (RSS), celem zapewnienia pacjentom z analizowanej populacji dostępu do innowacyjnej terapii. W analizach uwzględniono RSS, ██████████  
██████████  
██████████  
██████████
- Ponadto wszystkie odnalezione, aktualnie opublikowane rekomendacje finansowe zagranicznych agencji HTA są pozytywne: AOTM, SMC (Szkocja), HAS (Francja) oraz AWMSG (Walia).
- Należy również zaznaczyć, iż przy podejmowaniu decyzji refundacyjnej w odniesieniu do leków sierocych nie należy kierować się wyłącznie tradycyjnie stosowanymi kryteriami (efektywność, bezpieczeństwo, kosztowa efektywność, dane oparte na dowodach – *evidence based data*,

dostarczenie efektywnej terapii możliwie największej grupie pacjentów) [41]. Konieczne jest zorientowanie na dobro pacjenta, jego dostęp do wszystkich możliwych metod leczenia [41], stan zdrowia oraz ponoszone przez niego koszty w przypadku leków nierefundowanych [15].

- Pozytywna decyzja refundacyjna w odniesieniu do produktu leczniczego Atriance® zapewni utrzymanie dostępności do technologii, dla chorych z ostrą białaczką/chłoniakiem limfoblastycznym T-komórkowym, którzy obecnie mają ograniczony dostęp do nowoczesnych metod farmakoterapii (refundowana nelarabina w ramach chemioterapii niestandardowej), a od stycznia 2015 roku zostaną całkowicie tego leczenia pozbawieni.



## 5. ZAŁĄCZNIK

### 5.1. Płeć oraz wiek pacjentów

Rozkład płci pacjentów oraz średni wiek pacjentów z T-ALL/T-LBL zaczerpnięto z badań włączonych do analizy efektywności klinicznej [27].

Tabela 73  
Płeć pacjentów

Populacja	Źródła danych	N	Liczba mężczyzn	Odsetek mężczyzn	Odsetek mężczyzn – Średnia ważona
Dzieci	Berg 2005 [7]	153	111	73%	70,97%~71%
	PGAA 2001 (Dyskusja [16])	39	25	64%	
	Locatelli 2009 [28]	25	18	72%	
Dorośli	DeAngelo2007 [14], PGAA 2002 (Dyskusja [16])	39	32	82%	70,23~70%
	Göekbuget 2011 [23]	126	93	74%	
	Giebel 2006 [19]	50	26	52%	

Tabela 74  
Kalkulacja średniego wieku pacjentów

Populacja	Źródła danych	N	Średnia wieku	Mediana wieku (zakres)	Średni wiek
Dzieci	Berg 2005 [7]	153	bd	11,5 (0,6;21,7)	11,45~11
	PGAA 2001 (Dyskusja [16])	39	11,45	10,87 (2,5-20,0)	
	Locatelli 2009 [28]	25	bd	12,5 (4-21)	
Dorośli	DeAngelo2007 [14], PGAA 2002 (Dyskusja [16])	39	35	34 (16-66)	35
	Göekbuget 2011 [23]	126	bd	33 (18-81)	
	Giebel 2006 [19]	50	bd	31 (18-60)	

N – liczba pacjentów; bd – brak danych

### 5.2. Powierzchnia ciała

Powierzchnię ciała pacjentów obliczono według wzoru *Dubois&Dubois* (3) dla populacji osób dorosłych oraz wzoru *Haycocka* (4) dla populacji dzieci w zależności od wzrostu i masy ciała:

$$0,007184 \times (\text{waga w kg}^{0,425}) \times (\text{wzrost w cm}^{0,725}), \quad (3)$$

$$0,024265 \times (\text{waga w kg}^{0,5378}) \times (\text{wzrost w cm}^{0,3964}), \quad (4)$$

Z uwagi na brak informacji dotyczących wzrostu oraz masy ciała pacjentów w badaniach klinicznych włączonych do analizy efektywności klinicznej [27] informacje dotyczące średniego wzrostu oraz średniej masy ciała zaczerpnięto z raportu *Waga i nadwaga Polaków* [44] dla populacji osób dorosłych oraz danych Głównego Urzędu Statystycznego (GUS) [21] dla populacji dzieci. Na tej podstawie oszacowano średnią powierzchnię ciała pacjentów w analizowanym wskazaniu.

**Tabela 75**  
**Kalkulacja średniej powierzchni ciała**

Parametr	Dorośli*	Dzieci**	Źródła danych
Średnia masa ciała [kg]	72,51	41,10	[21, 44]
Średni wzrost [cm]	169,89	149,00	
Średnia powierzchnia ciała [m <sup>2</sup> ]	<b>1,84</b>	<b>1,30</b>	Kalkulacja wg wzoru (3) i (4)

\* średni wzrost oraz masa ciała dla populacji osób dorosłych ogółem (wiek od 18 do 80 lat); \*\* średni wzrost oraz masa ciała dla populacji dzieci w wieku 11 lat (średnia wieku z badania Berg 2005 [7])

### 5.3. Ceny leków uwzględnionych w analizie

Tabela 76  
Refundowane preparaty zawierające cytarabinę, fludarabinę, idarubicynę oraz filgrastim (na podstawie [60])

Substancja	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiedzialny kodowi EAN	Grupa limitowa	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]	Koszt za jednostkę [mg/PLN]
Cytarabina	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 500 mg	1 fiol. a 10 ml	5909990181216	1011.1, Cytarabinum	44,23	bezpłatne	0,00	0,0885
	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 1000 mg	1 fiol. a 20 ml	5909990181223		88,45	bezpłatne	0,00	0,0885
	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 0,05 g/ml	1 fiol. a 40 ml	5909990624935		176,9	bezpłatne	0,00	0,0885
	<b>Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/5ml</b>	<b>1 fiol. a 5 ml</b>	<b>5909990640188</b>		<b>8,84</b>	<b>bezpłatne</b>	<b>0,00</b>	<b>0,0884</b>
	Cytosar, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 100 mg	1 amp. (+1 rozp.)	5909990154715		11,58	bezpłatne	0,00	0,1158
	Cytosar, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 500 mg	1 fiol.s.subs. (+ rozp.)	5909990314515		44,23	bezpłatne	0,00	0,0885
	Cytosar, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.s.subs.	5909990314614		88,45	bezpłatne	0,00	0,0885
	<b>Cytarabine Kabi, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml</b>	<b>1 fiol.a 1 ml</b>	<b>5909991028084</b>		<b>8,84</b>	<b>bezpłatne</b>	<b>0,00</b>	<b>0,0884</b>
	Cytarabine Kabi, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909991028091		44,23	bezpłatne	0,00	0,0885
	Cytarabine Kabi, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	5909991028107		88,45	bezpłatne	0,00	0,0885

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]	Koszt za jednostkę [mg/PLN]
Fludarabina	Cytarabine Kabi, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. a 20 ml	5909991028138		176,9	bezpłatne	0,00	0,0885
	Fludalym, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań i infuzji, 50 mg	5 fiol.	5909990683567	1017,1, Fludarabium inj	426,38	bezpłatne	0,00	1,7055
Idarubicyna	Fludarabine Teva, koncentrat do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 25 mg/ml	1 fiol. a 2 ml	5909990082377		306,18	bezpłatne	0,00	6,1236
	Zavedos, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 5 mg	1 fiol. a 5 ml	5909990236114		301,93	bezpłatne	0,00	60,3860
	Zavedos, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol. a 10 ml	5909990236213		603,86	bezpłatne	0,00	60,3860
	Idarubicin Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	5909990802791		301,93	bezpłatne	0,00	60,3860
G-CSF (Filgrastim)	Idarubicin Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol. po 10 ml	5909990802807		301,93	bezpłatne	0,00	60,3860
	Neupogen, roztwór do wstrzykiwań, 300 mcg/ml	5 fiol. a 1 ml	5909990312214		637,88	bezpłatne	0,00	425,2533
	Neupogen, roztwór do wstrzykiwań, 600 mcg/ml	1 amp.-strz. a 0,5 ml	5909990830510		127,58	bezpłatne	0,00	425,2667
	Neupogen, roztwór do wstrzykiwań, 960 mcg/ml	1 amp.-strz. a 0,5 ml	5909990830619		204,12	bezpłatne	0,00	425,2500
	Nivestim, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 12 mln j./0,2 ml	5 amp.-strz. á 0,2 ml	5909990904747		260,82	bezpłatne	0,00	493,0500
	Nivestim, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 30 mln j.m./0,5 ml	5 amp.-strz. á 0,5 ml	5909990904778	1045,0, czynniki stymulujące	623,7	bezpłatne	0,00	415,8000

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiedzialający kodowi EAN	Grupa limitowa	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]	Koszt za jednostkę [mg/PLN]
	Nivestim, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 48 mln j.m./0,5 ml	5 amp.-strz. á 0,5 ml	5909990904808		1020,6	bezpłatne	0,00	425,2500
	Tevagrastim, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 30 mln j.m./0,5ml	1 amp.-strz a 0,5 ml z osłoną zabezpieczającą igłę	5909990739387		136,48	bezpłatne	0,00	454,9333
	Tevagrastim, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 48 mln j.m./0,8ml	1 amp.-strz a 0,8 ml z osłoną zabezpieczającą igłę	5909990739448		225,10	bezpłatne	0,00	468,9583
	Zarzio, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 30 mln j/0,5 ml	1 amp.-strz.a 0,5 ml	5909990687763		133,81	bezpłatne	0,00	446,0333
	Zarzio, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 48 mln j/0,5 ml	1 amp.-strz.a 0,5 ml	5909990687800		226,03	bezpłatne	0,00	470,8958
	Tevagrastim, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 30 mln j.m./0,5 ml	5 amp.-strz. z osł. zabezp. igłę	5909990739394		683,18	bezpłatne	0,00	455,4533
	Tevagrastim, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 30 mln j.m./0,5 ml	10 amp.-strz. z osł. zabezp. igłę	5909990739400		1366,35	bezpłatne	0,00	455,4500
	Tevagrastim, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 48 mln j.m./0,8 ml	5 amp.-strz. z osł. zabezp. igłę	5909990739455		1125,50	bezpłatne	0,00	468,9583
	Tevagrastim, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 48 mln j.m./0,8 ml	10 amp.-strz. z osł. zabezp. igłę	5909990739462		2250,99	bezpłatne	0,00	468,9563

**Tabela 77**  
**Refundowane preparaty zawierające klofarabinę (CLF), cyklofosfamid (CFM), etopozyd (EPS) (na podstawie [60])**

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiedzialający kodowi EAN	Grupa limitowa	Wysokość limitu finansowania za opakowanie [PLN]	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]	Koszt za jednostkę [PLN/mg]

Substancja	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiedzialności kodowi EAN	Grupa limitowa	Wysokość limitu finansowania za opakowanie [PLN]	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]	Koszt za jednostkę [PLN/mg]
CLF	<b>Evoltra®</b> , koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 20 ml	5909990710997	1111,0, Klorarbina	7 250,8	bezpłatne	0	362,5400
	Endoxan, drażetki, 50 mg	50 draż.	5909990240814	1010,2, Cyclophospamidum p.o.	76,15	bezpłatne	0	0,0305
Cyklofosfamid	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 200 mg	1 fiol.s.subs.	5909990240913	1010,1, Cyclophospamidum inj.	15,31	bezpłatne	0	0,0766
	<b>Endoxan</b> , proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.s.subs.	5909990241019	1010,1, Cyclophospamidum inj.	57,71	bezpłatne	0	0,0577
Etoposyd	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol. a 2,5 ml	5909990776016	1016,0, Etoposidum	8,51	bezpłatne	0	0,1702
	<b>Etoposid - Ebewe</b> , koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol. a 5 ml	5909990776115	1016,0, Etoposidum	17,01	bezpłatne	0	0,1701
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol. a 10 ml	5909990776214	1016,0, Etoposidum	34,02	bezpłatne	0	0,1701
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 400 mg	1 fiol. a 20 ml	5909990776313	1016,0, Etoposidum	68,04	bezpłatne	0	0,1701
	<b>Etoposid Actavis</b> , koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909991070083	1016,0, Etoposidum	17,01	bezpłatne	0	0,1701
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909991070083	1016,0, Etoposidum	17,01	bezpłatne	0	0,1701

Tabela 78

Refundowane preparaty zawierające cyklosporynę (grupa limitowa 137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne; 138.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne) (na podstawie [35])

Substancja	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Cena detaliczna /op. [PLN]	Wysokość limitu finansowania/op. [PLN]	Pozłom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy /op. [PLN]	Koszt za DDD - NFZ [PLN]	Koszt za DDD - wspólnia [PLN]
Cyklosporyna	Cyclaid, kaps. miękkie, 25 mg	50 kaps.	5909990787289	72,89	70,93	ryczałt	5,16	13,55	14,58
	Cyclaid, kaps. miękkie, 50 mg	50 kaps.	5909990787357	141,86	141,86	ryczałt	3,2	13,87	14,19
	Cyclaid, kaps. miękkie, 100 mg	50 kaps.	5909990787463	285,91	283,72	ryczałt	5,39	14,03	14,30
	Equoral, kaps. elastyczne, 25 mg	50 kaps. (5 blister po 10 szt.)	5909990946426	70,93	70,93	ryczałt	3,2	13,55	14,19
	Equoral, kaps. elastyczne, 50 mg	50 kaps. (5 blister po 10 szt.)	5909990946525	141,86	141,86	ryczałt	3,2	13,87	14,19
	<b>Equoral, kaps. elastyczne, 100 mg</b>	<b>50 kaps. (5 blister po 10 szt.)</b>	<b>5909990946624</b>	<b>283,72</b>	<b>283,72</b>	<b>ryczałt</b>	<b>3,2</b>	<b>14,03</b>	<b>14,19</b>
	Sandimmun Neoral, kaps. elastyczne, 25 mg	50 kaps.	5909990336616	117,02	70,93	ryczałt	49,29	13,55	23,40
	Sandimmun Neoral, kaps. elastyczne, 50 mg	50 kaps.	5909990336715	194,85	141,86	ryczałt	56,19	13,87	19,49
	Sandimmun Neoral, kaps. elastyczne, 100 mg	50 kaps.	5909990336814	379,46	283,72	ryczałt	98,94	14,03	18,97
	Sandimmun Neoral, kaps. elastyczne, 10 mg	60 kaps.	5909990406111	56,13	34,05	ryczałt	25,28	12,85	23,39

DDD = 250 mg ([http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/?code=L04AD01](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=L04AD01), ostatni dostęp 31.03.2014 r.)

**Tabela 79**

Refundowane preparaty zawierające sulfametoksazol+trimetoprim (grupa limitowa 100.1, Sulfametoksazol w połączeniu z trimetoprymem do stosowania doustnego - postacie stałe)

Substancja	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Cena detaliczna /op.[PLN]	Wysokość limitu finansowania/op. [PLN]	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy /op. [PLN]	Koszt za 1 tabl. - NFZ [PLN]	Koszt za 1 tabl. - wspólna [PLN]
Sulfametoksazol + trimetoprim	Biseptol® 120, tabl., 100+20 mg	20 tabl. (blist.)	5909990117529	10,66	5,14	50%	8,09	0,13	0,53
	Biseptol® 480, tabl., 400+80 mg	20 tabl.	5909990117611	20,56	20,56	50%	10,28	0,51	1,03
	<b>Biseptol® 960, tabl., 800+160 mg</b>	<b>10 tabl. (blist.)</b>	<b>5909990117710</b>	<b>20,56</b>	<b>20,56</b>	<b>50%</b>	<b>10,28</b>	<b>1,03</b>	<b>2,06</b>

na podstawie [35]; op. - opakowanie;

**Tabela 80**

Refundowane preparaty zawierające penicylinę fenoksymetylową (grupa limitowa 88.3, Penicylina do stosowania doustnego - penicylina fenoksymetylowa - stałe postacie farmaceutyczne; 88.4, Penicylina do stosowania doustnego - penicylina fenoksymetylowa - płynne postacie farmaceutyczne)

Substancja	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Cena detaliczna /op.[PLN]	Wysokość limitu finansowania/op. [PLN]	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy /op. [PLN]	Koszt za 1 tabl. - NFZ [PLN]	Koszt za 1 tabl. - wspólna [PLN]
Penicylina fenoksymetylowa	Oспен® 1000, tabl. powł., 1000000 U	12 tabl.	5909990070916	8,61	8,61	ryczałt	3,2	0,45	0,72
	Oспен® 1500, tabl. powł., 1500000 j.m.	12 tabl.	5909990071012	12,82	12,82	ryczałt	3,2	0,80	1,07
	Oспен® 750, zawiesina doustna, 750000 j.m./5ml	60 ml (but.)	5909990363216	14,57	14,57	ryczałt	3,2	-	-

na podstawie [35]; op. - opakowanie;



## 5.4. Średnie koszty leczenia powikłań infekcyjnych

Tabela 81

Średni koszt procedur związanych z leczeniem powikłań infekcyjnych po przeszczepie

Nazwa procedury	Koszt jednostkowy [PLN]	Liczba wystąpień w 2012 roku*	Łączna liczba wystąpień	Udział	Średni koszt ważony udziałami [PLN]
5.52.01.0001462 Powikłania infekcyjne u chorego po przeszczepieniu narządu lub szpiku - diagnostyka, leczenie (diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia po wykonaniu przeszczepu)	11 336,00	2 288	3 293	69%	7 876,33
5.52.01.0001493 Powikłania infekcyjne u chorego po przeszczepieniu narządu lub szpiku - diagnostyka, leczenie (diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia po wykonaniu przeszczepu)	3 900,00	516		16%	611,11
5.52.01.0001463 Ciężkie powikłania infekcyjne u chorego po przeszczepieniu narządu lub szpiku, wymagające intensywnego leczenia przeciwwirusowego i/lub przeciwwirusowego - diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia po wykonaniu przeszczepu	23 816,00	489		15%	3 536,60
Średni koszt [PLN]					<b>12 024,05</b>

\*Internetowa strona Narodowego Funduszu Zdrowia. Statystyka JGP <https://prog.nfz.gov.pl/APP-JGP/KatalogJGP.aspx>

## 5.5. Średnia liczba cykli dla nelarabiny

Tabela 82

Kalkulacja średniej liczby cykli dla nelarabiny w populacji dorosłych

Liczba cykli	Liczba pacjentów (N=39) <i>De Angelo 2007 [14]</i>	Liczba pacjentów (N=126) <i>Gökbuğet 2011 [23]</i>	Średnia liczba cykli
1 cykl chemioterapii NEL	14	66	~1,70
2 cykle chemioterapii NEL	17	45	
3 cykle chemioterapii NEL	5	15	
4 cykle chemioterapii NEL	-	-	
5 cykli chemioterapii NEL	2	-	
6 cykli chemioterapii NEL	1	-	

**Tabela 83**  
Kalkulacja średniej liczby cykli dla nelarabiny w populacji dzieci i młodzieży

Liczba cykli	Liczba pacjentów (N=39) PGAA2001 [16]	Średnia liczba cykli
1 cykl chemioterapii NEL	24	~1,64
2 cykle chemioterapii NEL	10	
3 cykle chemioterapii NEL	2	
4 cykle chemioterapii NEL	2	
5 cykli chemioterapii NEL	0	
6 cykli chemioterapii NEL	1	
7 cykli chemioterapii NEL	0	
Liczba cykli	Liczba pacjentów (N=25) Locatelli 2009 [28]	Średnia liczba cykli
1 cykl chemioterapii CLF/CFM/EPS	23	~1,08
1 cykl chemioterapii CLF/CFM/EPS	2	

## 5.6. Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych

W poniższych tabelach przedstawiono strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania nelarabiny w leczeniu pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną T-komórkową i chłoniakiem limfoblastycznym T-komórkowym, u których nie było reakcji na leczenie lub wystąpiła wznowa po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii.

**Tabela 84**  
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Medline przez PubMed (wyszukiwanie zakończone 01.04.2014 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#1	"nelarabine" [Supplementary Concept]	58
#2	nelarabine	95
#3	Atriance	1
#4	2-amino-9-beta-D-arabinofuranosyl-6-methoxy-9H-purine	95
#5	2-amino-6-methoxypurine arabinoside	96
#6	GW506U78	95
#7	506U78	96
#8	compound 506U78	96
#9	Arranon	95
#10	GlaxoSmithKline brand of nelarabine	95

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#11	<b>#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10</b>	<b>97</b>
#12	economic*	496 998
#13	economics	597 930
#14	economic	677 147
#15	cost	578 817
#16	costs	252 417
#17	costing	2 688
#18	cost*	392 704
#19	cost-effectiveness	84 794
#20	cost-utility	2 472
#21	cost-benefit	76 192
#22	pharmacoeconomic	14 865
#23	pharmacoeconomic*	5 993
#24	financ*	116 836
#25	CEA	23 815
#26	CUA	1 408
#27	CBA	24 866
#28	willingness-to-pay	2 321
#29	model	1 295 618
#30	model*	1 410 344
#31	decision tree	11 806
#32	probabilistic	12 744
#33	deterministic	8 533
#34	Markov	16 802
#35	simulation	222 403
#36	microsimulation	413
#37	modelling	42 326
#38	#12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37	2 486 492
#39	<b>#11 AND #38</b>	<b>7</b>

**Tabela 85**  
Wyniki wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie *Cochrane* oraz *CRD* (wyszukiwanie zakończone 01.04.2014 r.)

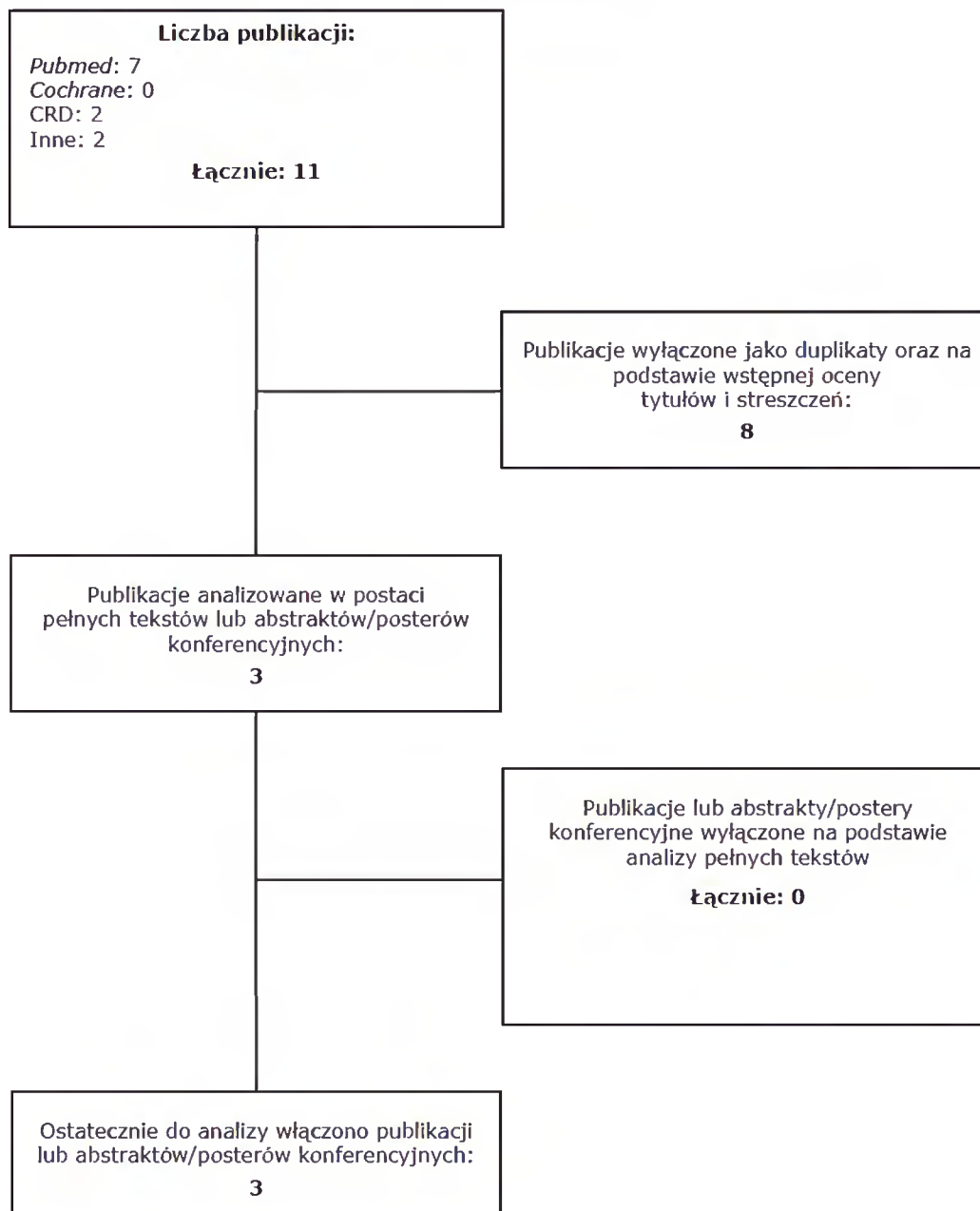
Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
<i>CRD</i>		
#1	nelarabine	2

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#2	Atriance	2
#3	2-amino-9-beta-D-arabinofuranosyl-6-methoxy-9H-purine	0
#4	2-amino-6-methoxypurine arabinoside	0
#5	GW506U78	0
#6	506U78	0
#7	compound 506U78	0
#8	Arranon	0
#9	GlaxoSmithKline brand of nelarabine	0
#10	<b>#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9</b>	<b>2</b>
<i>Cochrane (w "Economic evaluations")</i>		
#1	nelarabine	6
#2	Atriance	2
#3	2-amino-9-beta-D-arabinofuranosyl-6-methoxy-9H-purine	0
#4	2-amino-6-methoxypurine arabinoside	0
#5	GW506U78	0
#6	506U78	0
#7	compound 506U78	0
#8	Arranon	0
#9	GlaxoSmithKline brand of nelarabine	0
#10	<b>#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9</b>	<b>6</b>
#11	<b>#10 in Economic Evaluations</b>	<b>0</b>

### 5.6.1. Diagram wyszukiwania analiz ekonomicznych

Poniżej przedstawiono diagram opisujący wyniki wyszukiwania analiz ekonomicznych.

**Wykres 7**  
Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM)



## 5.7. Charakterystyka zidentyfikowanych analiz ekonomicznych

Tabela 86  
Zidentyfikowane analizy ekonomiczne oceniające opłacalność stosowania nelarabiny w leczeniu T-ALL i T-LBL

Publikacja	Interwencje	Populacja	Technika analityczna/horyzont czasowy/dyskontowanie	Kraj/waluta/perspektywa	Składowe kosztów	Punkty końcowe	Wyniki
AWMSG 2009 [4]	Nelarabina BSC	Dzieci i dorośli z ostrą białaczką limfoblastyczną T-komórkową i chłoniakiem limfoblastycznym T-komórkowym, u których nie nastąpiła odpowiedź na leczenie lub u których nastąpił nawrót choroby po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii.	CUA, model Markowa/dożywnotni horyzont czasowy/ brak dyskontowania	Walia/£ /płatnika publicznego (NHS Wales)	Koszty: związane z lekami, opieki szpitalnej, BSC	QALY (użyteczności: dla pacjentów, u których nie nastąpiła odpowiedź na leczenie 0,64; dla pacjentów poddanych przeszczepowi 0,92; dla pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie 0,42)	ICUR: 102 281£ (dzieci) ICUR: 53 630£ (dorośli)  Leczenie powinno być ograniczone do pacjentów kwalifikujących się do przeszczepu szpiku, ponieważ nie jest opłacalne w terapii paliatywnej.
SMC 2008 [40]	Nelarabina BSC	Dzieci i dorośli z ostrą białaczką limfoblastyczną T-komórkową i chłoniakiem limfoblastycznym T-komórkowym, u których nie nastąpiła odpowiedź na leczenie lub u których nastąpił nawrót choroby po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii.	CUA, model Markowa/ brak informacji/ brak informacji	Szkocja/£ /płatnika publicznego (NHS Scotland)	Brak informacji	QALY	ICUR: 56 107£ (dorośli) ICUR: 43 717£ (dzieci)  nelarabina vs BSC ICER: <9 000£ (dzieci) klofarabina vs BSC ICER: 23 514£ (dzieci)  koszt na cykl: nelarabina: 7 326£ (dorośli i młodzież powyżej 16 roku życia), 4 440£ (dzieci i młodzież poniżej 21 roku życia) klofarabina : 24 000£ (dzieci poniżej 21 lat)

**Tabela 87**  
Analizy ekonomiczne oceniające opłacalność stosowania nelarabiny w Polsce

Publikacja	Interwencje	Populacja	Technika analityczna/horyzont czasowy/dyskontowanie	Kraj/waluta/perspektywa	Składowe kosztów	Punkty końcowe	Wyniki
Lis 2012 [59]	Nelarabina, klofarabina, Ida-FLAG	Dzieci i młodzież z nawracającą lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów leczenia oraz w przypadku braku innych możliwości umożliwiających uzyskanie długoterminowej odpowiedzi w ramach trzeciej linii leczenia	CEA, CUA, drzewo decyzyjne/dożywni horyzont czasowy/ 3,5% dla efektów, 5% dla kosztów	Polska/PLN /płatnika publicznego (NFZ)	Koszty: leków i ich podania, transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych, leczenia AEs, monitorowania, BSC	QALY (klofarabina 2,83; nelarabina 0,17; Ida-FLAG 0,28)  użyteczności: dla pacjentów korzystających z opieki paliatywnej 0,26; dla pacjentów leczonych klofarabiną, u których nie wykonano przeszczepu 0,34; dla pacjentów leczonych klofarabiną przeżywających mniej niż rok po transplantacji 0,48; dla pacjentów leczonych klofarabiną – przeżywie w ciągu roku/ 2 lat/ kolejnych lat od przeszczepu 0,8/0,85/0,88	klofarabina vs nelarabina ICER: 27 529 PLN ICUR: 32 600 PLN  klofarabina vs Ida-FLAG ICER: 26 046 PLN ICUR: 30 336 PLN

## 5.8. Strategia wyszukiwania użyteczności

W poniższych tabelach przedstawiono strategie wyszukiwania użyteczności stanów zdrowia dla ostrej białaczki limfoblastycznej i chłoniaka limfoblastycznego (ALL/LBL) u dzieci i dorosłych.

**Tabela 88**  
Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie *Medline* przez *PubMed* (wyszukiwanie zakończone 01.04.2014 r.)

Lp.	Słowo kluczowe	Liczba wyników
#1	acute lymphoblastic leukaemia	31 266
#2	lymphoblastic lymphoma	25 382
#3	acute lymphoblastic leukemia	31 266
#4	T-cell acute lymphoblastic leukaemia	2 971
#5	"Precursor T-Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"[Mesh]	713
#6	T-cell lymphoblastic lymphoma	5 086
#7	T-ALL	8 197
#8	T-LBL	119
#9	Lymphoblastic Leukemia, Acute, T Cell	2 856
#10	T-Cell Acute Lymphocytic Leukemia	2 940
#11	T-Cell Leukemias, Acute	2 856
#12	T Cell Leukemia, Acute	2 856
#13	Leukemias, Acute T-Cell	2 856
#14	Leukemia, Acute T-Cell	2 856
#15	Acute T-Cell Leukemias	2 860
#16	Acute T-Cell Leukemia	2 965
#17	T-Cell Leukemia, Acute	2 856
#18	Precursor T Cell Lymphoblastic Lymphoma	2 866
#19	Precursor T-Cell Lymphoblastic Lymphoma	2 866
#20	Precursor T Cell Lymphoblastic Leukemia	2 857
#21	Precursor T-Cell Lymphoblastic Leukemia	2 857
#22	Lymphocytic Leukemia, T-Cell, Acute	2 856



Lp.	Słowo kluczowe	Liczba wyników
#23	Lymphocytic Leukemia, T Cell, Acute	2 856
#24	Lymphoblastic Leukemia, Acute, T-Cell	2 856
#25	T-Lymphocytic Leukemias, Acute	2 856
#26	T Lymphocytic Leukemia, Acute	2 856
#27	Leukemias, Acute T-Lymphocytic	2 856
#28	Leukemia, Acute T-Lymphocytic	2 856
#29	Acute T-Lymphocytic Leukemias	2 857
#30	Acute T-Lymphocytic Leukemia	2 872
#31	T-Lymphocytic Leukemia, Acute	2 856
#32	Leukemia, T-Cell, Acute	2 856
#33	Leukemia, Lymphocytic, Acute, T-Cell	2 856
#34	Leukemia, Lymphocytic, Acute T Cell	2 856
#35	Leukemia, Lymphoblastic, Acute, T-Cell	2 856
#36	Leukemia, Lymphoblastic, Acute, T Cell	2 856
#37	Precursor T Cell Lymphoblastic Leukemia Lymphoma	2 856
#38	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37	3 078
#39	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #38	36 724
#40	utility	116 003
#41	utilities	4 099
#42	"quality of life"	187 108
#43	"life quality"	3 559
#44	"life qualities"	29
#45	Qol	19 541
#46	hrql	2 342
#47	Euroqol	2 183
#48	QALY	9 572
#49	"cost-utility"	2 474

Lp.	Słowo kluczowe	Liczba wyników
#50	"quality adjusted"	9 878
#51	"standard gamble"	660
#52	SG	18 429
#53	"time trade-off"	762
#54	TTO	618
#55	HUI	12 210
#56	QWB	166
#57	EQ5D	183
#58	"EQ-5D"	2 916
#59	"feeling thermometer"	44
#60	"SF-36"	12 909
#61	"SF-12"	2 168
#62	"36-item short-form"	2 263
#64	"disability adjusted"	1 349
#65	disutility	190
#66	DALY	9 111
#67	disutilities	52
#68	#40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56 OR #57 OR #58 OR #59 OR #60 OR #61 OR #62 OR #63 OR #64 OR #65 OR #66 OR #67	351 961
#69	<b>#39 AND #68</b>	<b>611</b>

**Tabela 89**  
Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie CRD (wyszukiwanie zakończone 01.04.2014 r.)

Lp.	Słowo kluczowe	Liczba wyników
#1	acute lymphoblastic leukaemia	40
#2	lymphoblastic lymphoma	4
#3	acute lymphoblastic leukemia	34
#4	T-ALL	6
#5	T-LBL	1
#6	<b>#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5</b>	<b>74</b>

**Tabela 90**  
**Wyniki wyszukiwania użyteczności w bazie CEA Registry - utility weight (data wyszukiwania 01.04.2014 r.)**

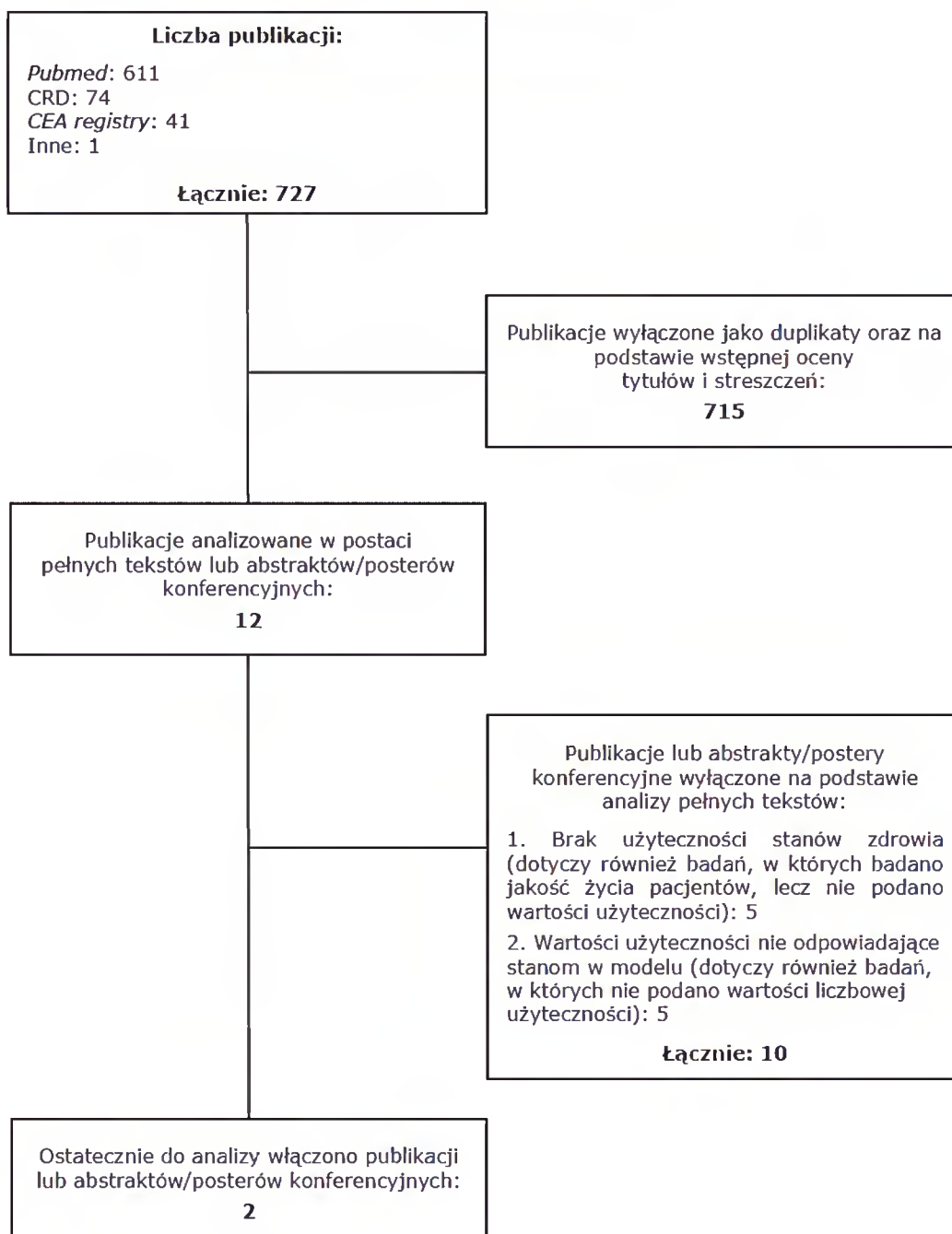
Lp.	Słowo kluczowe	Liczba wyników (utility weight)
#1	acute lymphoblastic leukaemia	0
#2	lymphoblastic leukaemia	0
#3	leukaemia	28
#4	leukemia	115
#5	lymphoblastic lymphoma	0
#6	lymphoma	85
#7	T-ALL	6
#8	T-LBL	0

W ramach przeglądu *The Cost Effectiveness Analysis Registry Database* zidentyfikowano 234 wartości użyteczności dla białaczki i chłoniaka znajdujących się w 41 publikacjach.

### 5.8.1. Diagram wyszukiwania użyteczności

Poniżej przedstawiono diagram opisujący wyniki wyszukiwania użyteczności (QUOROM).

**Wykres 8**  
Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM)



## 5.9. Strategia wyszukiwania badań dotyczących przeszczepu szpiku

W celu zidentyfikowania badań dotyczących przeżycia po wykonanym przeszczepie szpiku kostnego w ostrej białaczce limfoblastycznej lub w chłoniaku limfoblastycznym przeprowadzono wyszukiwanie w bazie medycznej *PubMed*. Poniżej przedstawiono strategię wyszukiwania zarówno dla populacji dzieci, jak i dorosłych. Przeszukano także niemedyczne bazy danych (przez ogólnodostępne przeglądarki internetowe), ze szczególnym naciskiem na polskie opracowania.

Wybrano badania, które najlepiej pasują do podstawowych wskazań: *Gassas 2007* [18] – dzieci oraz badanie *Ringdén 2002* [37] – dorośli.

**Tabela 91.**  
Strategia wyszukiwana w bazie *PubMed* badań dotyczących przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych u osób z ALL/LBL (data wyszukiwania: 23.05.2013)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#1	survival	1 217 551
#2	survival rate	234 001
#3	hospital mortality	210 594
#4	disease-free survival	76 958
#5	survival analysis	313 847
#6	Kaplan-Meiers estimate	24 126
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	1 231 254
#8	Bone Marrow Transplantation	70 360
#9	BMT	9 990
#10	Hematopoietic Stem Cell Transplantation	36 470
#11	HSCT	5 074
#12	peripheral Blood Stem Cell Transplantation	11 713
#13	Bone Marrow Grafting	70 596
#14	SCT	5 486
#15	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	95 931
#16	acute leukemia	97 357
#17	lymphoma	192 253
#18	#16 OR #17	264 191
#19	refractory or refract* or relapsed or relaps*	233 137
#20	#7 AND #15 AND #18 AND #19	4 670

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#21	(#7 AND #15 AND #18 AND #19) Filters: Humans; English; Polish	4 114
#21	(#7 AND #15 AND #18 AND #19) Filters: Publication date from 2000/01/01 to 2013/05/23; Humans; English; Polish	2 559

## 5.10. Ryzyko zgonu z przyczyn naturalnych

Tabela 92

Roczne ryzyko zgonu z przyczyn naturalnych w podziale na wiek i płeć – dane dla 2012 r. [20]

wiek	p zgonu (mężczyźni)	p zgonu (kobiety)	wiek	p zgonu (mężczyźni)	p zgonu (kobiety)
0	0,00503	0,00426	51	0,00859	0,00324
1	0,00031	0,00021	52	0,00941	0,00358
2	0,00025	0,00015	53	0,01029	0,00394
3	0,00020	0,00012	54	0,01122	0,00433
4	0,00016	0,00010	55	0,01220	0,00475
5	0,00014	0,00010	56	0,01325	0,00519
6	0,00012	0,00009	57	0,01436	0,00567
7	0,00012	0,00009	58	0,01554	0,00619
8	0,00012	0,00009	59	0,01678	0,00675
9	0,00012	0,00008	60	0,01809	0,00735
10	0,00012	0,00009	61	0,01946	0,00798
11	0,00012	0,00010	62	0,02088	0,00864
12	0,00013	0,00011	63	0,02236	0,00933
13	0,00016	0,00013	64	0,02389	0,01006
14	0,00022	0,00016	65	0,02549	0,01083
15	0,00033	0,00018	66	0,02717	0,01166
16	0,00047	0,00021	67	0,02896	0,01255
17	0,00064	0,00023	68	0,03088	0,01353
18	0,00080	0,00024	69	0,03298	0,01464
19	0,00091	0,00024	70	0,03529	0,01591
20	0,00097	0,00024	71	0,03785	0,01740
21	0,00099	0,00023	72	0,04072	0,01914
22	0,00100	0,00023	73	0,04394	0,02121

wiek	p zgonu (mężczyźni)	p zgonu (kobiety)	wiek	p zgonu (mężczyźni)	p zgonu (kobiety)
23	0,00102	0,00023	74	0,04754	0,02366
24	0,00106	0,00022	75	0,05157	0,02655
25	0,00109	0,00022	76	0,05604	0,02994
26	0,00111	0,00022	77	0,06098	0,03387
27	0,00111	0,00024	78	0,06641	0,03837
28	0,00112	0,00027	79	0,07234	0,04348
29	0,00114	0,00031	80	0,07877	0,04921
30	0,00120	0,00033	81	0,08570	0,05555
31	0,00127	0,00036	82	0,09316	0,06253
32	0,00136	0,00039	83	0,10115	0,07014
33	0,00148	0,00043	84	0,10970	0,07840
34	0,00162	0,00047	85	0,11883	0,08733
35	0,00178	0,00053	86	0,12859	0,09698
36	0,00196	0,00058	87	0,13901	0,10737
37	0,00216	0,00065	88	0,15012	0,11856
38	0,00238	0,00073	89	0,16199	0,13062
39	0,00261	0,00082	90	0,17458	0,14352
40	0,00287	0,00091	91	0,18808	0,15752
41	0,00316	0,00103	92	0,20235	0,17245
42	0,00348	0,00115	93	0,21739	0,18830
43	0,00384	0,00129	94	0,23320	0,20508
44	0,00425	0,00145	95	0,24977	0,22278
45	0,00470	0,00164	96	0,26709	0,24138
46	0,00521	0,00185	97	0,28515	0,26086
47	0,00578	0,00208	98	0,30392	0,28120
48	0,00640	0,00233	99	0,32337	0,30236
49	0,00708	0,00261	100	0,34347	0,32429
50	0,00781	0,00291	-	-	-

## 5.11. Przegląd wykorzystanych badań oraz analiz

W poniższej tabeli przedstawiono krótką charakterystykę najważniejszych badań i analiz wykorzystanych w niniejszym opracowaniu. Przedstawiono tylko najważniejsze wyniki oraz dane, które wykorzystywano w analizie. Skupiono się tylko na populacji pacjentów z ALL, jeśli w badaniu były rozważana inna populacja (np. AML w badaniu Ringdén 2002 [37]) została ona pominięta.

Tabela 93

Opis badań i analiz na podstawie, których zaczerpnięto dane do modelu ekonomicznego

Szczegóły badania	Metody analityczne	Wyniki	Komentarze
<p><b>Dyskusja EMA (PGA2001, PGA2002 [16, 36])</b></p> <p><b>Typ i cel badania:</b> Jest to dodatkowa publikacja i dyskusja wyników uzyskanych z badań I i II fazy nad efektywnością kliniczną nelarabiny (PGA1001, PGA1002, PGA1003, PGA2001, PGA2002). Przedstawiono także krótki opis oraz wyniki niepublikowanych badań: TRC 9701 oraz GMALL (06/09 i 07/03). Główne badania: PGA2001 (dzieci) i PGA2002 (dorośli) oceniły skuteczność i bezpieczeństwo stosowania nelarabiny, u pacjentów z oporną na chemioterapię lub nawrotową T-ALL/T-LBL. Wszystkie powyższe próby kliniczne były otwarte, bez grup kontrolnych.</p> <p><b>Populacja:</b> W badaniu PGA2001 głównymi kryteriami włączenia były: wiek <math>\leq</math> 21 lat podczas diagnozy oporności na leczenie lub nawrót T-ALL/T-LBL, przewidywane przeżycie <math>\geq</math> 8 tygodni, indeks Karnofsky'ego <math>\geq</math> 50; natomiast kryteria wykluczenia obejmowały: kobiety w ciąży lub karmiące piersią, objawy neurotoksyczności <math>\geq</math> 2 stopnia.</p>	<p><b>PGA2001</b> W badaniu PGA2001 populację badania zdefiniowano jako osoby, które przyjeły przynajmniej jedną dawkę leku. Odpowiedź całkowitą CR zdefiniowano jako brak objawów choroby oraz uzyskanie pełnej odpowiedzi hematologicznej w ciągu miesiąca po chemioterapii, poziom blastów w szpiku <math>\leq</math> 5 %, ANC <math>&gt;</math> 1500/<math>\mu</math>l, płytki krwi <math>&gt;</math> 100 000/<math>\mu</math>l, Hgb <math>\geq</math> 10 g/dl dla pacjentów poniżej 2. roku życia i Hgb <math>\geq</math> 11 g/dl dla pacjentów <math>\geq</math> 2. roku życia. Odpowiedź CR* zdefiniowano jako: poziom blastów w szpiku <math>\leq</math> 5 % i brak innych objawów choroby, ale nie pełna odpowiedź hematologiczna (ubogokomórkowy szpik kostny oraz parametry hematologiczne krwi obwodowej poza normą); do grupy CR* włączono także pacjentów z CR. Odpowiedź CRh* zdefiniowano jako: poziom blastów w szpiku <math>\leq</math> 5 % i brak innych objawów choroby oraz częściowa odpowiedź hematologiczna (ANC <math>&gt;</math> 500/<math>\mu</math>l, płytki krwi <math>&gt;</math> 50 000/<math>\mu</math>l, Hgb <math>\geq</math> 7 g/dl). Częściowa odpowiedź PR była określona przez: poziom blastów w szpiku <math>\leq</math> 25 %. Dodatkowo oceniano czas do uzyskania odpowiedzi, czas trwania odpowiedzi, odsetek wykonanych</p>	<p><b>PGA2001</b> W badaniu PGA2001 uzyskano następujące wyniki (grupy II – dzieci z co najmniej dwoma wcześniejszymi niepowodzeniami stosowanych chemioterapii; N=39, średni wiek 11,45 lat):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ odsetek CR – 13% (95% CI: 4; 27);</li> <li>▪ odsetek CR* – 23% (95% CI: 11; 39);</li> <li>▪ odsetek PR – 10%</li> <li>▪ odsetek CRh* – 21% (95% CI: 9; 36);</li> <li>▪ mediana czasu trwania odpowiedzi – 12,3 tyg.;</li> <li>▪ przedział czasu trwania CR – (4,7; 36,4);</li> <li>▪ mediana przeżycia całkowitego (OS) – 13,1 tyg. (95% CI: 8,7; 17,4);</li> <li>▪ roczne prawdopodobieństwo przeżycia – 14% (95% CI: 3; 26);</li> <li>▪ odsetek pacjentów, u których wykonano przeszczep po uzyskaniu CR lub CR* – 44% (4/9).</li> </ul> <p><b>PGA2002</b> W badaniu PGA2002 uzyskano następujące wyniki (populacji dorosłych</p>	<p>Wnioski autorów publikacji EMA 2007: próby kliniczne II fazy wykazały, że zastosowanie nelarabiny u pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie T-ALL/T-LBL, zarówno u dzieci, jak i u dorosłych powoduje znaczącą odpowiedź pacjentów na leczenie. Zwiększenie stabilizacji odpowiedzi na leczenie daje dodatkowo przeszczeplenie hematologicznych komórek macierzystych po uprzednim uzyskaniu odpowiedzi. Profil bezpieczeństwa stosowania nelarabiny jest podobny jak w przypadku innych analogów nukleozydów.</p>



Szczegóły badania	Metody analityczne	Wyniki	Komentarze
<p>W badaniu PGAA2002 głównymi kryteriami włączenia był: wiek <math>\geq</math> 16 lat, oporność na leczenie lub nawrót T-ALL/T-LBL, komórki nowotworowe z ekspresją co najmniej dwóch rodzajów następujących antygenów – CD1a, CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8, a jednocześnie bez ekspresji mieloperoksydazy i nie wykazujące reakcji na barwienie Sudan Black B.</p> <p>Badanie TRC 9701 przeprowadzono na pacjentach z T-ALL/T-LBL z opornością na leczenie lub w nawrocie.</p> <p>Badania GMALL (06/99 i 07/03) przeprowadzono na pacjentach w wieku <math>\geq</math> 16 lat, T-ALL/T-LBL z co najmniej pierwotną opornością na leczenie lub w nawrocie po wcześniejszym przeszczepie.</p> <p><b>Interwencja:</b> W badaniu PGAA2002 pacjentów podzielono na 4 grupy: (I) pacjenci po 1 wznowie choroby, (II) pacjenci po 2 lub kolejnej wznowie choroby, (III) pacjenci z pozytywnym wynikiem badania szpiku i płynu mózgowo-rdzeniowego, (IV) pacjenci z wznową pozaszpikową i z odsetkiem blastów w szpiku poniżej 25%. Dawkę nelarabiny podawano w zależności od grupy: 400 mg/m<sup>2</sup>, 650 mg/m<sup>2</sup>, 900 mg/m<sup>2</sup> lub 1200 mg/m<sup>2</sup> w 1, 2, 3, 4 i 5 dniu 21-dniowego cyklu.</p> <p>W badaniu PGAA2002 nelarabinę podawano w dawce 1 500 mg/m<sup>2</sup> w 1, 3 i 5 dniu 21-dniowego cyklu.</p> <p>W badaniach GMALL (06/99 i 07/03) nelarabinę podawano w 1, 2, 3, 4 i 5 dniu cyklu w dawce 650 mg/m<sup>2</sup> u osób w wieku 15-17 lat i w 1, 3, 5 dniu cyklu w dawce 1 500 mg/m<sup>2</sup> u osób w wieku powyżej 17 lat.</p>	<p>przeszczepów, przeżycie całkowite (OS) i medianę przeżycia całkowitego.</p> <p><b>PGAA2002</b></p> <p>W badaniu PGAA2002 analizowano całkowitą odpowiedź kliniczną i hematologiczną CR (we krwi i szpiku kostnym). CR było zdefiniowane dla ALL jako: ANC <math>&gt;</math> 1500/<math>\mu</math>l, brak blastów we krwi, płytki krwi <math>&gt;</math> 100,000/<math>\mu</math>l, poziom blastów w szpiku <math>\leq</math> 5 %, brak objawów choroby. CR dla LBL zdefiniowano jako: zanik wszystkich mierzalnych oznak choroby. CR* zdefiniowano jako odpowiedź kliniczną bez pełnej odpowiedzi hematologicznej; do grupy CR* włączono także pacjentów z CR. Częściowa odpowiedź PR dla ALL była zdefiniowana jako: poziom blastów w szpiku <math>\leq</math> 25 %. PR dla LBL zdefiniowano jako redukcję o <math>\geq</math> 50 % sumy prostopadłych średnic zmierzonych zmian nowotworowych; brak powiększenia się którejkolwiek zmiany nowotworowej, oraz brak nowych zmian. Analizowano także czas trwania odpowiedzi oraz całkowity czas przeżycia (OS).</p> <p><b>Pozostałe badania</b></p> <p>W badaniu TRC 9701 badano odsetek pacjentów z odpowiedzią całkowitą CR.</p> <p>W badaniach GMALL (06/99 i 07/03) badano odsetek pacjentów z odpowiedzią całkowitą CR, odsetek pacjentów z CR i przeprowadzonym przeszczepem oraz prawdopodobieństwa</p> <p>3-letniego przeżycia wśród tych pacjentów.</p>	<p>z co najmniej dwoma wcześniejszymi niepowodzeniami stosowanych chemioterapii; N=28, średni wiek 35 lat):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ odsetek CR – 18% (95% CI: 6; 37);</li> <li>▪ odsetek CR* – 21% (95% CI: 8; 41);</li> <li>▪ mediana czasu trwania CR – 29,4 tyg. (zakres: 15,1; 212,0);</li> <li>▪ mediana czasu trwania CR* – 24,5 tyg. (zakres: 4,0; 215);</li> <li>▪ mediana przeżycia całkowitego (OS) – 20,6 tyg. (95% CI: 10,4; 36,4);</li> <li>▪ odsetek rocznego czasu przeżycia – 29% (95% CI: 12; 45).</li> </ul> <p><b>Pozostałe badania</b></p> <p>W badaniu TRC 9701 (N=26) uzyskano następujące wyniki: odsetek CR – 12,5% (3/24 pacjentów, u których można było ocenić odpowiedź).</p> <p>W badaniach GMALL (06/99 i 07/03), (N=68) uzyskano następujące wyniki:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ odsetek CR – 44% (30/68) i niepotwierdzone CR u 1. i niepotwierdzone CR u 1. dodatkowego pacjenta;</li> <li>▪ odsetek pacjentów, u których wykonano przeszczep po uzyskaniu CR – 77% (24/31);</li> <li>▪ 3-letnie przeżycie u pacjentów z CR (także dla pacjentów, u których został wykonany przeszczep) – 29%.</li> </ul>	

Szczegóły badania	Metody analityczne	Wyniki	Komentarze
<p><b>Göekbuget 2011 [23]</b></p> <p><b>Cel badania:</b> Celem badania była analiza efektywności nelarabiny w grupie 126 pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną T-komórkową i chłoniakiem limfoblastycznym T-komórkowym.</p> <p><b>Populacja:</b> 107 dorosłych pacjentów z T-ALL i 19 – z T-LBL; 73 miało pierwszą wznowę, 13 miało drugą wznowę, 13 było pierwotnie opornych, 27 miało wznowę po SCT.</p> <p><b>Interwencja:</b> Nelarabina w dawce 1,5 g/m<sup>2</sup>, w 1, 3 i 5 dniu.</p>	<p>Do badania włączono 126 pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną T-komórkową (85%) lub chłoniakiem limfoblastycznym T-komórkowym (15%). Mediana wieku chorych wyniosła 33 (18-81) lat.</p>	<p>Badanie wykazało, że wśród 126 pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>45 (36%) uzyskało odpowiedź całkowitą (CR),</li> <li>12 (10%) uzyskało odpowiedź częściową (PR).</li> </ul> <p>U 36 z 45 (80%) pacjentów, którzy uzyskali całkowitą odpowiedź, przeprowadzono przeszczepu komórek macierzystych (SCT) – 7 od rodzeństwa, 26 od dawcy niespokrewnionego (MUD – <i>Matched Unrelated Donor</i>), 1 haploidentyczny, 1 autogenny.</p> <p>Mediana czasu do przeprowadzenia transplantacji szpiku wyniosła 21 (7-104) dni.</p> <p>Mediana czasu do nawrotu choroby wyniosła 21 dni (7-104 dni).</p> <p>12 z 36 chorych po przeszczepie w CR pozostało w ciągłej remisji po SCT (33%).</p> <p>4 pacjentów zmarło w CR (11%) z powodu transplantacji (GvHD n=1, infekcja n=3), u 20 pacjentów wystąpił nawrót choroby (56%).</p> <p>Prawdopodobieństwo 3-letniego przeżycia po przeszczepie u 36 pacjentów w CR po nelarabinie wynosi 31% (SE±8%), przeżycie bez nawrotu choroby po 3 latach wynosi 37% (SE 9%). Mediana czasu do nawrotu po SCT wyniosła 4 miesiące (zakres: 1-24 miesięcy. U pacjentów po SCT, mediana przeżycia wyniosła 41 miesięcy (zakres 13-85 miesięcy).</p>	<p>To dotyczy czas największe badanie dla nelarabiny u dorosłych wykazało, imponującą aktywność monoterapii w nawrotowym T-ALL/T-LBL. Lek był dobrze tolerowany, nawet u pacjentów uprzednio intensywnie leczonych.</p>
<p><b>Giebel 2006 [19]</b></p> <p><b>Typ i cel badania:</b> badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo zastosowania schematu FLAM (fludarabina/cytarabina/mitoksantron) w nawracającej i opornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej u dorosłych.</p>	<p>Badanie przeprowadzono między 2002 a 2004 rokiem w jedenastu ośrodkach hematologii należących do PALG. Do analizy włączono 50 pacjentów: w pierwszej (n=13) lub drugiej (n=5) oporności, z wczesnym (&lt;12 miesięcy) nawrotem choroby (n=15), pierwszej wznowie po przeszczepie HCT niezależnie od czasu</p>	<p>Odsetek pacjentów z całkowitą odpowiedzią CR wynosił 50% i był znacząco wyższy wśród pacjentów stosujących schemat chemioterapii FLAM jako drugą linię terapii, w porównaniu do pacjentów, którzy otrzymali wcześniej więcej niż jeden rzut chemioterapii (66%</p>	<p>Chemioterapia w schemacie FLAM (fludarabina/cytarabina/mitoksantron) stosuje się u dorosłych pacjentów z nawracającą lub oporną na leczenie</p>

Szczegóły badania	Metody analityczne	Wyniki	Komentarze
<p><b>Badanie II fazy Stowarzyszenia Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (PALG).</b></p> <p><b>Populacja:</b> Do badania zostali włączeni dorośli pacjenci z pierwotną lub wtórną opornością, z pierwszą wczesną (&lt;12 miesięcy) wznową, drugą wznową lub wznową po autoprzeszczepie lub alloHSCT. Mediana wieku wynosiła 31 lat (18-60).</p> <p>Kryteria wykluczenia z badania: - ciężkie zaburzenia funkcji wątroby, nerek i płuc lub uszkodzenie serca, - ciąża, - nadwrażliwość na fludarabinę, cytarabinę lub mitoksantron.</p> <p><b>Interwencja:</b> Pacjenci otrzymywali chemioterapię w schemacie FLAM (fludarabina/cytarabina/mitoksantron) w dawkach: → <b>fludarabina:</b> 15 mg/m<sup>2</sup> (30- min infuzja) co 12 godz. w 1, 2, 8 i 9 dniu; → <b>cytarabina:</b> 100 mg/m<sup>2</sup> (45- min infuzja) co 3 godz. w 1, 2, 8 i 9 dniu; → <b>mitoksantron:</b> 10 mg/m<sup>2</sup> (20- min infuzja) w 3 i 10 dniu.</p>	<p>trwania CR (n=13), drugiej i kolejnej wznowie (n=4).</p> <p>28% wśród badanych było Bcr/Abi pozytywnych.</p> <p>Podstawowym punktem końcowym analizy było uzyskanie odpowiedzi CR. Przedstawiono wpływ poszczególnych czynników na uzyskanie odpowiedzi po leczeniu schematem FLAM. Przedstawiono następujące czynniki: wiek (≤ 30 lub &gt; 30), immunofenotyp (B-komórkowa lub T-komórkowa), obecność Ph+, stan choroby (pierwotna oporność lub wznowa), wcześniejsze chemioterapie (1 lub ≥1), wykonany wcześniej przeszczep, zajęcie innych narządów poza szpikiem, WBC ≥ 30 x 10<sup>9</sup>/l, ANC &lt; 0,5 x 10<sup>9</sup>/l, indeks Karnofsky'ego ≤ 80.</p>	<p>vs 13%, p=0,001).</p> <p>U 17 badanych wystąpiła wznowa po pierwszej cytotredukcji, a 9 pacjentów zmarło z powodu aplazji szpiku. Incydenty wczesnych zgonów występowały częściej u chorych w wieku ≥40 lat, w porównaniu do młodszej grupy (33 vs 8%, p=0,03). Infekcje septyczne były najczęstszymi ostrymi zdarzeniami niepożądanymi.</p> <p>W 3 roku prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od objawów choroby w grupie pacjentów, którzy uzyskali całkowitą odpowiedź (CR) wynosiło 15%.</p> <p>U 7 z 25 pacjentów z odpowiedzią (CR) wykonano zabieg transplatacji allogenicznym, hematopoetycznym komórek szpiku (alloHSCT). 3 pacjentów przeżyło i pozostało w odpowiedzi CR, 2 zmarło z przyczyn związanych z przeszczepem a u 2 pacjentów wystąpiła wznowa choroby.</p>	<p>ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL). Badania wskazują, że lepsze wyniki uzyskuje się po zastosowaniu go w młodszej grupie pacjentów i jako druga linia terapii.</p> <p>Z powodu krótkiego czasu trwania remisji choroby konieczne jest wykonanie przeszczepu allogenicznego (HSC) w jak najszerszym czasie.</p>
<p><b>Locatelli 2009 [28]</b></p> <p><b>Typ i cel badania:</b> badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo zastosowania schematu CLF/CFM/EPS (klofarabina/cyklofosfamid/etopozyd) w nawracającej i opornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej u dzieci i młodzieży.</p> <p><b>Populacja:</b></p>	<p>Badanie przeprowadzono między październikiem 2006 roku a sierpnim 2008 roku w sześciu włoskich ośrodkach pediatrycznych. Do analizy włączono 8 pacjentów: w drugiej (n=6) lub trzeciej (n=2) wznowie oraz 17 pacjentów opornych na ostatni kurs chemioterapii.</p> <p>Z T-ALL było 8 pacjentów (32%), natomiast z B-ALL 68% (17 pacjentów).</p> <p>Podstawowym punktem końcowym analizy</p>	<p>Badanie wykazało, że wśród 25 pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 13 (52%) uzyskało całkowitą remisję (CR),</li> <li>▪ 1 (4%) uzyskał niecałkowitą remisję (CRp),</li> <li>▪ 2 (8%) uzyskało częściową remisję (PR),</li> <li>▪ 9 (36%) było całkowicie opornych na leczenie.</li> </ul> <p>Spośród 17 pacjentów z B-ALL 13 uzyskało CR/CRp, natomiast tylko jeden</p>	<p>Schemat klofarabina/cyklofosfamid /etopozyd jest dobrze tolerowany i może wywoływać odpowiedź kliniczną u dzieci z oporną/nawrotową ALL.</p>

Szczegóły badania	Metody analityczne	Wyniki	Komentarze
<p>do badania zostało włączonych 25 dzieci</p> <p><b>Interwencja:</b>                      Pacjenci otrzymywali chemioterapię w schemacie CLF/CFM/EPS (klofarabina/cyklofosfamid/etopozyd) w dawkach:                      → <b>klofarabina:</b>                      40 mg/m<sup>2</sup> (2 godzinna infuzja) w 1, 2, 3, 4 i 5 dniu cyklu;                      → <b>cyklofosfamid:</b>                      400 mg/m<sup>2</sup> (1 godzinna infuzja) w 1, 2, 3, 4 i 5 dniu cyklu;                      → <b>etopozyd:</b>                      150 mg/m<sup>2</sup> (2 godzinna infuzja) w 1, 2, 3, 4 i 5 dniu cyklu.</p>	<p>było uzyskanie całkowitej remisji CR. CR było zdefiniowane jako: brak objawów fizycznych białaczki lub wykrywalnych komórek białaczkowych w krwi obwodowej, poziom białków w szpiku ≤ 5 %, liczba granulocytów &gt; 1 x 10<sup>9</sup>/l i płytek krwi &gt; 100 x 10<sup>9</sup>/l, płyn mózgowo-rdzeniowy normalny.</p>	<p>pacjent z T-ALL (z 8) uzyskał odpowiedź na leczenie.</p>	
<p><b>Gassas 2007 [18]</b></p> <p><b>Typ i cel badania:</b>                      badanie oceniające wyniki przeprowadzenia przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych (HSCT) oraz rolę choroby przeszczep przeciw gospodarzowi (GvHD) na dalsze przeżycie u dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną w CR3.</p> <p><b>Populacja:</b>                      22 dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną z najdłuższych się w trzeciej remisji (CR3); średnia wieku dzieci wyniosła 8,3 roku (zakres: 2,-15,5 lat).</p> <p><b>Interwencje:</b>                      8 pacjentów otrzymało przeszczep od zgodnego, spokrewnionego dawcy, 7 – przeszczep od zgodnego, niespokrewnionego dawcy, 4 – przeszczep od niezgodnego antygenowo dawcy spokrewnionego, 2 – przeszczep od niezgodnego antygenowo dawcy niespokrewnionego oraz 1 – przeszczep krwi pępowinowej (ang. <i>5/6 unrelated cord progenitor stem cells</i>).</p>	<p>Postępowanie przygotowawcze przed wykonaniem przeszczepu składało się z: napromieniowanie całego ciała pacjentów (TBI) w 21 przypadkach oraz podawania chemioterapii: 11 pacjentów otrzymało cyklofosfamid, 10 – etopozyd), natomiast 1 pacjent otrzymał busulfan z cyklofosfamidem oraz z ATGAM (z ang. <i>anty thymocyte globulin</i>).</p> <p>Pacjenci otrzymywali także profilaktykę GvHD w postaci cyklosporyny i metotreksatu.</p> <p>Wszyscy pacjenci przed wykonaniem przeszczepu musieli uzyskać całkowitą remisję potwierdzoną morfologicznie.</p> <p>Podstawowymi punktami końcowymi analizy były:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ czas do wzrostu liczby neutrofilów (ANC &gt; 0,5 x 10<sup>9</sup>/l przez trzy kolejne dni);</li> <li>▪ wystąpienie ostrej GvHD i przewlekłej GvHD;</li> <li>▪ śmiertelność związana z przeszczepem;</li> <li>▪ nawrót choroby;</li> <li>▪ wynik ostateczny (zgon lub przeżycie).</li> </ul>	<p><b>Wyniki:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ średni czas do wzrostu neutrofilów wyniósł 20 dni;</li> <li>▪ ostra GvHD w stopniu I-II wystąpiła u 2 pacjentów, a w stopniu III-IV – u 8 pacjentów;</li> <li>▪ przewlekła, ograniczona GvHD wystąpiła u 4 pacjentów, natomiast rozległa postać – także u 4 pacjentów;</li> <li>▪ 10 pacjentów zmarło z przyczyn związanych z przeszczepem;</li> <li>▪ 7 pacjentów miało nawrót choroby;</li> <li>▪ 3-letnie przeżycie wolne od zdarzenia (gdzie zdarzenie to zgon, nawrót, odrzucenie bądź nieprzyjęcie przeszczepu) wyniosło 0,32 (95% CI: 0,19-0,59);</li> <li>▪ 6 pacjentów przeżyło a 16 zmarło w horyzoncie analizy.</li> </ul>	<p>Według autorów, dzieci z ALL, które otrzymały przeszczep w CR3 są w grupie dużego ryzyka wystąpienia zgonu związanego z przeszczepem i nawrotem choroby. Natomiast GvHD, która jest jedną z niepożądanych komplikacji po zabiegu, może mieć pozytywną rolę w leczeniu białaczki.</p>

Szczegóły badania	Metody analityczne	Wyniki	Komentarze
<p>Ringdén 2002 [37]</p> <p><b>Typ i cel badania:</b> Badanie kliniczne porównujące transplantację komórek krwiotwórczych krwi obwodowej (z ang. <i>peripheral blood stem cells</i>, PBSCs) z przeszczepieniem szpiku kostnego (z ang. <i>bone marrow</i>, BM)</p> <p><b>Populacja:</b> 3 465 dorosłych (powyżej 15 roku życia) z ostrą białaczką szpikową (AML) lub ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL), u których przeprowadzono PBSCs lub BM od zgodnego dawcy spokrewnionego (pomiędzy styczniem 1994 a grudniem 2000 roku). Pacjenci znajdowali się w jednym z trzech stadiów choroby: CR1, CR2 i choroba bardziej zaawansowana (&gt;CR2).</p> <p><b>Interwencje:</b> u 757 pacjentów wykonano transplantację komórek krwiotwórczych krwi obwodowej (PBSCs), a u 1537 pacjentów wykonano przeszczep szpiku kostnego (BM).</p>	<p>W badaniu wykonano wieloczynnikową analizę za pomocą programu SPSS, w której sprawdzono wpływ poszczególnych czynników (wiek, płeć, płeć dawcy, serologia w kierunku CMV, stadium choroby: CR1, CR2 lub bardziej zaawansowane stadium, leczenie przygotowawcze, profilaktyka GvHD, rok wykonania przeszczepu, ośrodek, w którym wykonano przeszczep) na wyniki badania. Wyniki wieloczynnikowej analizy przedstawiono w postaci p-value, ryzyka względnego i 95% przedziału ufności dla ryzyka.</p> <p><b>Pacjenci z ALL</b> Średnia wieku pacjentów wynosiła: w grupie PBSCs – 28 lat (zakres 16-60 lat), a w grupie BM – 31 lat (zakres 16-62 lat).</p> <p>Średni okres follow-up po badaniu wyniósł: w grupie PBSCs – 25 miesięcy (zakres 1-81 miesięcy), a w grupie BM – 14 miesięcy (zakres 1-60 miesięcy).</p> <p>Stadium zaawansowania choroby przed wykonaniem przeszczepu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ CR1 – 513 (62%) pacjentów z grupy PBSCs i 189 (55%) chorych z grupy BM;</li> <li>▪ CR2 – 152 (18%) pacjentów z grupy PBSCs i 69 (20%) chorych z grupy BM;</li> <li>▪ Choroba bardziej zaawansowana (&gt;CR2) – 61 (20%) pacjentów z PBSCs i 87 (25%) chorych z BM.</li> </ul> <p>Podstawowe punkty końcowe badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ czas do wzrostu liczby neutrofilów (ANC &gt; 0,5 x 10<sup>9</sup>/l);</li> <li>▪ czas do wzrostu liczby płytek krwi (&gt; 50 x 10<sup>9</sup>/l);</li> <li>▪ wystąpienie ostrej choroby przeszczep przeciw gospodarzowi (aGvHD) i przewlekłej GvHD (cGvHD);</li> </ul>	<p><b>Wyniki dla pacjentów z ALL (średnia + zakres lub odchylenie standardowe):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ średni czas do uzyskania ANC &gt; 0,5 x 10<sup>9</sup>/l: 19 dni (zakres 10-85 dni) dla PBSCs i 14 dni (zakres 7-29 dni) dla BM, p-value &lt; 0,001;</li> <li>▪ średni czas do wzrostu liczby płytek krwi &gt; 50 x 10<sup>9</sup>/l: 30 dni (zakres 11-429 dni) dla PBSCs i 16 dni (11-365 dni) dla BM, p-value &lt; 0,001;</li> <li>▪ odsetek pacjentów z aGvHD ≥ II stopnia: 62% (±2%) dla PBSCs i 52% (±3%), p-value= 0,02;</li> <li>▪ 1-letnie prawdopodobieństwo wystąpienia cGvHD: 40% (±3) dla PBSCs i 49% (±5%) dla BM, p-value &lt; 0,001;</li> </ul> <p><b>Wyniki dla pacjentów z ALL w zaawansowanym stadium choroby (średnia + odchylenie standardowe):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 2-letnie prawdopodobieństwo wystąpienia TRM: 55% (±5) dla PBSCs i 45 (±6) dla BM, p-value=0,28;</li> <li>▪ 2-letnie prawdopodobieństwo nawrotu choroby: 63% (±6) dla PBSCs i 84% (±8) dla BM, p-value=0,39;</li> <li>▪ 2-letnie prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od objawów białaczki: 16% (±3) dla PBSCs i 8% (±5) dla BM, p-value=0,88;</li> <li>▪ 2-letnie prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego: 21% (±4%) dla PBSCs i 28% (±6) dla BM, p-value=0,53.</li> </ul>	<p>Według autorów, wykonanie przeszczepu PBSCs wiąże się z szybszym uzyskaniem wzrostu liczby neutrofilów i płytek krwi oraz z częstszym rozwojem przewlekłej GvHD niż w przypadku przeszczepu BM. Natomiast w przypadku ostrej GvHD, TRM, nawrotu choroby, przeżycia całkowitego i bez objawów choroby, wyniki są podobne dla obu rodzajów przeszczepu.</p>

Szczegóły badania	Metody analityczne	Wyniki	Komentarze
	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ śmiertelność związana z przeszczepem (TRM);</li><li>▪ nawrót choroby;</li><li>▪ przeżycie wolne od objawów białaczki;</li><li>▪ przeżycie całkowite (OS).</li></ul>		

## 5.12. Wyniki analizy wrażliwości w odniesieniu do współczynników CUR

### 5.12.1.1. Populacja dorosłych

Tabela 94  
Wyniki analizy wrażliwości w odniesieniu do CUR: NEL vs FLAM (bez uwzględnienia RSS)

Parametr	NEL		FLAM		CUR [PLN/QALY]		Cena z bytu netto nelarabiny przy, której CUR nie jest wyższy od CUR dla schematu FLAM Atriance®, 5 mg/ml, 6 fiolek a 50ml
	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]	NEL	FLAM	
Perspektywa NFZ							
Stan podstawowy	█	0,57	31 505,07	0,26	█	123 500,86	█
Minimalna liczba cykli nelarabiny	█	0,57	31 505,07	0,26	█	123 500,86	█
Maksymalna liczba cykli nelarabiny	█	0,57	31 505,07	0,26	█	123 500,86	█
Maksymalny koszt leczenia aGvHD	█	0,57	31 541,87	0,26	█	123 645,13	█
Minimalna powierzchnia ciała	█	0,57	31 447,39	0,26	█	123 274,74	█
Maksymalna powierzchnia ciała	█	0,57	31 539,68	0,26	█	123 636,54	█
Min p całkowitej odpowiedzi na leczenie	█	0,34	31 505,07	0,26	█	123 498,04	█
Max p całkowitej odpowiedzi na leczenie	█	0,91	31 505,07	0,26	█	123 498,04	█
Min p wykonania przeszczepu	█	0,59	31 443,97	0,26	█	119 169,62	█

Parametr	NEL		FLAM		CUR [PLN/QALY]		Cena zbytu netto nelarabiny przy, której CUR nie jest wyższy od CUR dla schematu FLAM	
	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]	NEL	FLAM	1 mg	Atriance®, 5 mg/ml, 6 fioł.a 50ml
Max p wykonania przeszczeput	█	0,57	31 504,86	0,25	█	124 079,40	█	█
Min p zgonu w pierwszych dwóch cyklach dla nelarabiny	█	0,59	31 505,07	0,26	█	123 498,04	█	█
Max p zgonu w pierwszych dwóch cyklach dla nelarabiny	█	0,54	31 505,07	0,26	█	123 498,04	█	█
Alternatywne wartości użyteczności (-10%)	█	0,51	31 505,07	0,23	█	137 217,21	█	█
Alternatywne wartości użyteczności (+10%)	█	0,63	31 505,07	0,28	█	112 558,31	█	█
Stopa dyskontowa 0% dla kosztów i 0% dla efektów	█	0,64	31 519,44	0,27	█	116 526,07	█	█
Stopa dyskontowa 5% dla kosztów i 0% dla efektów	█	0,64	31 505,07	0,27	█	116 472,94	█	█
Stopa dyskontowa 5% dla kosztów i 5% dla efektów	█	0,55	31 505,07	0,25	█	125 344,91	█	█
Horyzont czasowy 1 rok	█	0,29	31 408,80	0,22	█	145 478,45	█	█



Parametr	NEL		FLAM		CUR [PLN/QALY]		Cena zbytu netto nelarabiny przy, której CUR nie jest wyższy od CUR dla schematu FLAM
	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]	NEL	FLAM	
Horyzont czasowy 5 lat	█	0,49	31 496,98	0,24	█	130 836,93	█
Perspektywa wspólna (NFZ i pacjenta)							
<b>Stan podstawowy</b>	█	<b>0,57</b>	<b>31 516,05</b>	<b>0,26</b>	█	<b>123 543,91</b>	█
Minimalna liczba cykli nelarabiny	█	0,57	31 516,05	0,26	█	123 543,91	█
Maksymalna liczba cykli nelarabiny	█	0,57	31 516,05	0,26	█	123 543,91	█
Maksymalny koszt leczenia aGvHD	█	0,57	31 552,85	0,26	█	123 688,18	█
Minimalna powierzchnia ciała	█	0,57	31 458,37	0,26	█	123 317,78	█
Maksymalna powierzchnia ciała	█	0,57	31 550,66	0,26	█	123 679,58	█
Min p całkowitej odpowiedzi na leczenie	█	0,34	31 516,05	0,26	█	123 541,08	█
Max p całkowitej odpowiedzi na leczenie	█	0,91	31 516,05	0,26	█	123 541,08	█
Min p wykonania przeszczepu	█	0,59	31 454,79	0,26	█	119 210,65	█
Max p wykonania przeszczepu	█	0,57	31 515,85	0,25	█	124 122,65	█
Min p zgonu w pierwszych dwóch cyklach dla nelarabiny	█	0,59	31 516,05	0,26	█	123 541,08	█

Parametr	NEL		FLAM		CUR [PLN/QALY]		Cena zbytu netto nelarabiny przy, której CUR nie jest wyższy od CUR dla schematu FLAM	
	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]	NEL	FLAM	1 mg	Atriance®, 5 mg/ml, 6 fioł.a 50ml
Max p zgonu w pierwszych dwóch cyklach dla nelarabiny	█	0,54	31 516,05	0,26	█	123 541,08	█	█
Alternatywne wartości użyteczności (-10%)	█	0,51	31 516,05	0,23	█	137 265,03	█	█
Alternatywne wartości użyteczności (+10%)	█	0,63	31 516,05	0,28	█	112 597,54	█	█
Stopa dyskontowa 0% dla kosztów i 0% dla efektów	█	0,64	31 530,42	0,27	█	116 566,67	█	█
Stopa dyskontowa 5% dla kosztów i 0% dla efektów	█	0,64	31 516,05	0,27	█	116 513,53	█	█
Stopa dyskontowa 5% dla kosztów i 5% dla efektów	█	0,55	31 516,05	0,25	█	125 388,60	█	█
Horizont czasowy 1 rok	█	0,29	31 419,77	0,22	█	145 542,77	█	█
Horizont czasowy 5 lat	█	0,49	31 507,96	0,24	█	130 882,54	█	█

p - prawdopodobieństwo; # w stosunku do stanu podstawowego; \* progowa cena zbytu netto przyjmując wartości ujemne

**Tabela 95**  
**Wyniki analizy wrażliwości w odniesieniu do CUR: NEL vs FLAM (z uwzględnieniem RSS)**

Parametr	NEL		FLAM		CUR [PLN/QALY]		Cena zbytu netto nelarabiny przy, której CUR nie jest wyższy od CUR dla schematu FLAM
	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]	NEL	FLAM	
Perspektywa NFZ							
Stan podstawowy	█	█	█	█	█	█	█
Minimalna liczba cykli nelarabiny	█	█	█	█	█	█	█
Maksymalna liczba cykli nelarabiny	█	█	█	█	█	█	█
Maksymalny koszt leczenia aGvHD	█	█	█	█	█	█	█
Minimalna powierzchnia ciała	█	█	█	█	█	█	█
Maksymalna powierzchnia ciała	█	█	█	█	█	█	█
Min p całkowitej odpowiedzi na leczenie	█	█	█	█	█	█	█
Max p całkowitej odpowiedzi na leczenie	█	█	█	█	█	█	█
Min p wykonania przeszczepu	█	█	█	█	█	█	█
Max p wykonania przeszczepu	█	█	█	█	█	█	█
Min p zgonu w pierwszych dwóch cyklach dla nelarabiny	█	█	█	█	█	█	█

Parametr	NEL		FLAM		CUR [PLN/QALY]		Cena zbytu netto nelarabiny przy, której CUR nie jest wyższy od CUR dla schematu FLAM	
	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]	NEL	FLAM	1 mg	Atriance®, 5 mg/ml, 6 fioł.a 50ml
Max p zgonu w pierwszych dwóch cyklach dla nelarabiny	█	█	█	█	█	█	█	█
Alternatywne wartości użyteczności (-10%)	█	█	█	█	█	█	█	█
Alternatywne wartości użyteczności (+10%)	█	█	█	█	█	█	█	█
Stopa dyskontowa 0% dla kosztów i 0% dla efektów	█	█	█	█	█	█	█	█
Stopa dyskontowa 5% dla kosztów i 0% dla efektów	█	█	█	█	█	█	█	█
Stopa dyskontowa 5% dla kosztów i 5% dla efektów	█	█	█	█	█	█	█	█
Horyzont czasowy 1 rok	█	█	█	█	█	█	█	█
Horyzont czasowy 5 lat	█	█	█	█	█	█	█	█

Parametr	NEL		FLAM		CUR [PLN/QALY]		Cena zbytu netto nelarabiny przy, której CUR nie jest wyższy od CUR dla schematu FLAM
	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]	NEL	FLAM	
Perspektywa wspólna (NFZ i pacjenta)							
Stan podstawowy	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Minimalna liczba cykli nelarabiny	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Maksymalna liczba cykli nelarabiny	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Maksymalny koszt leczenia aGvHD	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Minimalna powierzchnia ciała	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Maksymalna powierzchnia ciała	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Min p całkowitej odpowiedzi na leczenie	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Max p całkowitej odpowiedzi na leczenie	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Min p wykonania przeszczepu	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Max p wykonania przeszczepu	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Min p zgonu w pierwszych dwóch cyklach dla nelarabiny	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

Parametr	NEL		FLAM		CUR [PLN/QALY]		Cena zbytu netto nelarabiny przy, której CUR nie jest wyższy od CUR dla schematu FLAM	
	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]	NEL	FLAM	1 mg	Atriance®, 5 mg/ml, 6 fioł.a 50ml
Max p zgonu w pierwszych dwóch cyklach dla nelarabiny	█	█	█	█	█	█	█	█
Alternatywne wartości użyteczności (-10%)	█	█	█	█	█	█	█	█
Alternatywne wartości użyteczności (+10%)	█	█	█	█	█	█	█	█
Stopa dyskontowa 0% dla kosztów i 0% dla efektów	█	█	█	█	█	█	█	█
Stopa dyskontowa 5% dla kosztów i 0% dla efektów	█	█	█	█	█	█	█	█
Stopa dyskontowa 5% dla kosztów i 5% dla efektów	█	█	█	█	█	█	█	█
Horyzont czasowy 1 rok	█	█	█	█	█	█	█	█
Horyzont czasowy 5 lat	█	█	█	█	█	█	█	█

p - prawdopodobieństwo; # w stosunku do stanu podstawowego; \* progowa cena zbytu netto przyjmuje wartości ujemne

### 5.1.2.2. Populacja dzieci i młodzieży

Tabela 96

Wyniki analizy wrażliwości w odniesieniu do CUR: NEL vs CLF/CFM/EPS (bez uwzględnienia RSS)

Parametr	NEL		CLF/CFM/EPS		CUR [PLN/QALY]		Cena zbytu netto nelarabiny przy, której CUR nie jest wyższy od CUR dla schematu CLF/CFM/EPS
	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]	NEL	CLF/CFM/EPS	
Perspektywa NFZ							
Stan podstawowy	█	0,18	120 337,47	0,15	█	804 394,85	█
Minimalna liczba cykli nelarabiny	█	0,18	120 337,47	0,15	█	804 415,71	█
Maksymalna liczba cykli nelarabiny	█	0,18	120 337,47	0,15	█	804 415,71	█
Maksymalna liczba cykli CLF/CFM/EPS	█	0,18	129 234,77	0,15	█	863 891,19	█
Maksymalny koszt leczenia aGVHD	█	0,18	120 351,31	0,15	█	804 508,23	█
Minimalna powierzchnia ciała	█	0,18	118 882,45	0,15	█	794 689,39	█
Maksymalna powierzchnia ciała	█	0,18	122 520,00	0,15	█	819 005,19	█
Min p całkowitej odpowiedzi na leczenie	█	0,12	120 337,47	0,15	█	804 415,71	█
Max p całkowitej odpowiedzi na leczenie	█	0,28	120 337,47	0,15	█	804 415,71	█

Parametr	NEL		CLF/CFM/EPS		CUR [PLN/QALY]		Cena zbytu netto, nelarabiny przy, której CUR nie jest wyższy od CUR dla schematu CLF/CFM/EPS	
	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]	NEL	CLF/CFM/EPS	1 mg	Atriance®, 5 mg/ml, 6 fiolek 50ml
Min p wykonania przeszczepu	█	0,18	120 308,74	0,15	█	794 644,59	█	█
Max p wykonania przeszczepu	█	0,18	120 336,79	0,15	█	805 754,88	█	█
Min p zgonu w pierwszych dwóch cyklach dla nelarabiny	█	0,19	120 616,63	0,15	█	791 917,60	█	█
Max p zgonu w pierwszych dwóch cyklach dla nelarabiny	█	0,17	119 813,20	0,14	█	829 156,79	█	█
Wartości użyteczności jak dla dorosłych	█	0,33	120 337,47	0,26	█	468 786,40	█	█
Min użyteczności	█	0,10	120 337,47	0,09	█	1 400 897,56	█	█
Max użyteczności	█	0,26	120 337,47	0,21	█	578 306,03	█	█
Stopa dyskontowa 0% dla kosztów i 0% dla efektów	█	0,24	120 356,03	0,21	█	578 356,70	█	█
Stopa dyskontowa 5% dla kosztów i 0% dla efektów	█	0,24	120 337,47	0,21	█	578 289,46	█	█
Stopa dyskontowa 5% dla kosztów i 5% dla efektów	█	0,17	120 337,47	0,14	█	862 778,95	█	█



Parametr	NEL		CLF/CFM/EPS		CUR [PLN/QALY]		Cena zbytu netto, nelarabiny przy, której CUR nie jest wyższy od CUR dla schematu CLF/CFM/EPS
	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]	NEL	CLF/CFM/EPS	
Horyzont czasowy 1 rok	█	0,11	120 222,36	0,09	█	1 400 858,21	█ Atriance®, 5 mg/ml, 6 fiol.a 50ml
Horyzont czasowy 5 lat	█	0,15	120 324,72	0,11	█	1 052 111,81	█
Perspektywa wspólna (NFZ i pacjenta)							
<b>Stan podstawowy</b>	█	<b>0,18</b>	<b>120 344,63</b>	<b>0,15</b>	█	<b>804 442,71</b>	█
Minimalna liczba cykli nelarabiny	█	0,18	120 344,63	0,15	█	804 463,57	█
Maksymalna liczba cykli nelarabiny	█	0,18	120 344,63	0,15	█	804 463,57	█
Maksymalna liczba cykli CLF/CFM/EPS	█	0,18	129 241,93	0,15	█	863 939,05	█
Maksymalny koszt leczenia aGvHD	█	0,18	120 358,47	0,15	█	804 556,09	█
Minimalna powierzchnia ciała	█	0,18	118 889,61	0,15	█	794 737,25	█
Maksymalna powierzchnia ciała	█	0,18	122 527,16	0,15	█	819 053,05	█
Min p całkowitej odpowiedzi na leczenie	█	0,12	120 344,63	0,15	█	804 463,57	█
Max p całkowitej odpowiedzi na leczenie	█	0,28	120 344,63	0,15	█	804 463,57	█
Min p wykonania przeszczepu	█	0,18	120 315,80	0,15	█	794 691,18	█

Parametr	NEL		CLF/CFM/EPS		CUR [PLN/QALY]		Cena zbytu netto, nelarabiny przy, której CUR nie jest wyższy od CUR dla schematu CLF/CFM/EPS	
	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]	NEL	CLF/CFM/EPS	1 mg	Atriance®, 5 mg/ml, 6 fiolek 50ml
Max p wykonania przeszczepu	█	0,18	120 343,95	0,15	█	805 802,82	█	█
Min p zgonu w pierwszych dwóch cyklach dla nelarabiny	█	0,19	120 623,79	0,15	█	791 964,60	█	█
Max p zgonu w pierwszych dwóch cyklach dla nelarabiny	█	0,17	119 820,36	0,14	█	829 206,34	█	█
Wartości użyteczności jak dla dorosłych	█	0,33	120 344,63	0,26	█	468 814,30	█	█
Min użyteczności	█	0,10	120 344,63	0,09	█	1 400 980,91	█	█
Max użyteczności	█	0,26	120 344,63	0,21	█	578 340,44	█	█
Stopa dyskontowa 0% dla kosztów i 0% dla efektów	█	0,24	120 363,19	0,21	█	578 413,05	█	█
Stopa dyskontowa 5% dla kosztów i 0% dla efektów	█	0,24	120 344,63	0,21	█	578 323,87	█	█
Stopa dyskontowa 5% dla kosztów i 5% dla efektów	█	0,17	120 344,63	0,14	█	862 830,29	█	█
Horyzont czasowy 1 rok	█	0,11	120 229,51	0,09	█	1 400 941,63	█	█

Parametr	NEL		CLF/CFM/EPS		CUR [PLN/QALY]		Cena zbytu netto nelarabiny przy, której CUR nie jest wyższy od CUR dla schematu CLF/CFM/EPS
	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]	NEL	CLF/CFM/EPS	
Horyzont czasowy 5 lat	█	0,15	120 331,88	0,11	█	1 052 174,41	█

p - prawdopodobieństwo; \* w stosunku do stanu podstawowego

**Tabela 97**  
**Wyniki analizy wrażliwości w odniesieniu do CUR: NEL vs CLF/CFM/EPS (z uwzględnieniem RSS)**

Parametr	NEL		CLF/CFM/EPS		CUR [PLN/QALY]		Cena zbytu netto nelarabiny przy, której CUR nie jest wyższy od CUR dla schematu CLF/CFM/EPS
	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]	NEL	CLF/CFM/EPS	
Perspektywa NFZ							
Stan podstawowy	█	█	█	█	█	█	█
Minimalna liczba cykli nelarabiny	█	█	█	█	█	█	█
Maksymalna liczba cykli nelarabiny	█	█	█	█	█	█	█
Maksymalna liczba cykli nelarabiny	█	█	█	█	█	█	█
Maksymalny koszt leczenia aGvHD	█	█	█	█	█	█	█
Minimalna powierzchnia ciała	█	█	█	█	█	█	█
Maksymalna powierzchnia ciała	█	█	█	█	█	█	█

Parametr	NEL		CLF/CFM/EPS		CUR [PLN/QALY]		Cena zbytu netto, nelarabiny przy, której CUR nie jest wyższy od CUR dla schematu CLF/CFM/EPS	
	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]	NEL	CLF/CFM/EPS	1 mg	Atriance®, 5 mg/ml, 6 fioł.a 50ml
Min p całkowitej odpowiedzi na leczenie	█	█	█	█	█	█	█	█
Max p całkowitej odpowiedzi na leczenie	█	█	█	█	█	█	█	█
Min p wykonania przeszczepeu	█	█	█	█	█	█	█	█
Max p wykonania przeszczepeu	█	█	█	█	█	█	█	█
Min p zgonu w pierwszych dwóch cyklach dla nelarabiny	█	█	█	█	█	█	█	█
Max p zgonu w pierwszych dwóch cyklach dla nelarabiny	█	█	█	█	█	█	█	█
Wartości użyteczności jak dla dorosłych	█	█	█	█	█	█	█	█
Min użyteczności	█	█	█	█	█	█	█	█
Max użyteczności	█	█	█	█	█	█	█	█
Stopa dyskontowa 0% dla kosztów i 0% dla efektów	█	█	█	█	█	█	█	█

Parametr	NEL		CLF/CFM/EPS		CUR [PLN/QALY]		Cena zbytu netto nelarabiny przy, której CUR nie jest wyższy od CUR dla schematu CLF/CFM/EPS
	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]	NEL	CLF/CFM/EPS	
Stopa dyskontowa 5% dla kosztów i 0% dla efektów	█	█	█	█	█	█	1 mg
Stopa dyskontowa 5% dla kosztów i 5% dla efektów	█	█	█	█	█	█	Atriance®, 5 mg/ml, 6 fiolek 50ml
Horyzont czasowy 1 rok	█	█	█	█	█	█	█
Horyzont czasowy 5 lat	█	█	█	█	█	█	█
Perspektywa wspólna (NFZ i pacjenta)							
Stan podstawowy	█	█	█	█	█	█	█
Minimalna liczba cykli nelarabiny	█	█	█	█	█	█	█
Maksymalna liczba cykli nelarabiny	█	█	█	█	█	█	█
Maksymalna liczba cykli CLF/CFM/EPS	█	█	█	█	█	█	█
Maksymalny koszt leczenia aGvHD	█	█	█	█	█	█	█
Minimalna powierzchnia ciała	█	█	█	█	█	█	█
Maksymalna powierzchnia ciała	█	█	█	█	█	█	█

Parametr	NEL		CLF/CFM/EPS		CUR [PLN/QALY]		Cena zbytu netto, nelarabiny przy, której CUR nie jest wyższy od CUR dla schematu CLF/CFM/EPS	
	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]	NEL	CLF/CFM/EPS	1 mg	Atriance®, 5 mg/ml, 6 fiol.a 50ml
Min p całkowitej odpowiedzi na leczenie	█	█	█	█	█	█	█	█
Max p całkowitej odpowiedzi na leczenie	█	█	█	█	█	█	█	█
Min p wykonania przeszczepu	█	█	█	█	█	█	█	█
Max p wykonania przeszczepu	█	█	█	█	█	█	█	█
Min p zgonu w pierwszych dwóch cyklach dla nelarabiny	█	█	█	█	█	█	█	█
Max p zgonu w pierwszych dwóch cyklach dla nelarabiny	█	█	█	█	█	█	█	█
Wartości użyteczności jak dla dorosłych	█	█	█	█	█	█	█	█
Min użyteczności	█	█	█	█	█	█	█	█
Max użyteczności	█	█	█	█	█	█	█	█
Stopa dyskontowa 0% dla kosztów i 0% dla efektów	█	█	█	█	█	█	█	█

Parametr	NEL		CLF/CFM/EPS		CUR [PLN/QALY]		Cena zbytu netto, nelarabiny przy, której CUR nie jest wyższy od CUR dla schematu CLF/CFM/EPS	
	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]	NEL	CLF/CFM/EPS	1 mg	Atriance®, 5 mg/ml, 6 fiol.a 50ml
Stopa dyskontowa 5% dla kosztów i 0% dla efektów	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Stopa dyskontowa 5% dla kosztów i 5% dla efektów	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Horyzont czasowy 1 rok	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Horyzont czasowy 5 lat	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

p – prawdopodobieństwo; \* w stosunku do stanu podstawowego

## 6. SPIS TABEL

Tabela 1 Wnioskowane warunki objęcia refundacją nelarabiny w leczeniu T-ALL/T-LBL w analizowanych populacjach .....	21
Tabela 2 Średni wiek pacjentów rozpoczynających leczenie.....	25
Tabela 3 Kalkulacja ceny hurtowej produktu leczniczego Atriance® .....	30
Tabela 4 Kalkulacja kosztów nelarabiny w analizowanych populacjach.....	31
Tabela 5 Koszty jednostkowe substancji wchodzących w skład schematu FLAM – fludarabina, cytarabina.....	31
Tabela 6 Koszty jednostkowe substancji wchodzących w skład schematu FLAM - mitoksantron .....	32
Tabela 7 Koszty schematu FLAM (1 cykl) w przeliczeniu na 1 pacjenta .....	32
Tabela 8 Koszty jednostkowe substancji wchodzących w skład schematu CLF/CFM/EPS .....	33
Tabela 9 Koszty schematu CLF/CFM/EPS (1 cykl) w przeliczeniu na 1 pacjenta.....	34
Tabela 10 Koszty jednostkowe substancji wchodzących w skład schematu Ida-FLAG .....	34
Tabela 11 Koszty schematu Ida-FLAG (1 cykl) w przeliczeniu na 1 pacjenta.....	35
Tabela 12 Koszt jednostkowy hospitalizacji u dzieci i dorosłych.....	36
Tabela 13 Koszty hospitalizacji w trakcie cyklu chemioterapii - zestawienie.....	36
Tabela 14 Okresowa ocena skuteczności chemioterapii.....	37
Tabela 15 Koszty badań monitorujących stan pacjenta w poradni hematologicznej .....	38
Tabela 16 Koszt punkcji lędźwiowej.....	38
Tabela 17 Koszty monitorowania stanu pacjenta po zakończeniu podawania chemioterapii w kolejnych latach.....	39
Tabela 18 Zestawienie kosztów monitorowania stanu pacjentów po zakończeniu podawania chemioterapii.....	40
Tabela 19 Oszacowanie kosztów hospitalizacji związanej z przeszczepem komórek krwiotwórczych .....	41
Tabela 20 Średni koszt przeszczepu w analizowanych populacjach.....	42
Tabela 21 Koszty cyklosporyny .....	43
Tabela 22 Dawkowanie oraz koszty jednostkowe cyklosporyny .....	43
Tabela 23 Koszt profilaktyki GvHD.....	44
Tabela 24 Koszt procedur szpitalnych wykorzystywanych w leczeniu GvHD.....	45
Tabela 25 Koszt wizyty w poradni transplantologicznej .....	46
Tabela 26 Koszty kontroli stanu pacjentów po transplantacji.....	46
Tabela 27 Koszty sulfametoksazolu+ trimetoprim .....	47
Tabela 28 Koszty profilaktyki infekcji .....	47
Tabela 29 Koszty penicyliny fenoksymetylowej .....	48
Tabela 30 Koszty profilaktyki przeciw bakteriom otoczkowym.....	48
Tabela 31 Koszt procedur szpitalnych wykorzystywanych w leczeniu infekcji związanych z wykonanym przeszczepem .....	49
Tabela 32 Skumulowany odsetek pacjentów, u których wystąpiły infekcje po przeszczepie .....	50
Tabela 33 Koszty związane z leczeniem pacjentów po przeszczepie.....	50



Tabela 34	Całkowite koszty profilaktyki po przeszczepie szpiku kostnego w podziale na miesiące ..	51
Tabela 35	Koszty opieki paliatywnej w populacji dzieci i młodzieży .....	52
Tabela 36	Świadczenia związane z przetoczeniem koncentratu krwinek .....	53
Tabela 37	Koszty opieki paliatywnej w populacji dorosłych.....	53
Tabela 38	Odsetek uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie .....	54
Tabela 39	Prawdopodobieństwo wznowy podczas CR .....	54
Tabela 40	Odsetek pacjentów z CR, u których wykonano przeszczep .....	55
Tabela 41	Prawdopodobieństwo wykonania przeszczepu.....	55
Tabela 42	Prawdopodobieństwo zgonu w pierwszych dwóch cyklach .....	55
Tabela 43	Przeżycie po wykonanym przeszczepie .....	56
Tabela 44	Skumulowane prawdopodobieństwo wystąpienia GvHD (na podstawie Ringden 2002 [37]).....	57
Tabela 45	Parametry efektywności klinicznej dotyczące przeszczepu .....	58
Tabela 46	Wyjściowe wartości użyteczności – populacja dorosłych.....	60
Tabela 47	Wyjściowe wartości użyteczności – populacja dzieci.....	61
Tabela 48	Zestawienie wartości parametrów modelu – parametry użyteczności i efektywności – NEL, dorośli .....	61
Tabela 49	Zestawienie wartości parametrów modelu – parametry użyteczności i efektywności – FLAM, dorośli .....	62
Tabela 50	Zestawienie parametrów kosztowych wykorzystanych w modelu – populacja dorosłych.....	63
Tabela 51	Zestawienie wartości parametrów modelu – parametry użyteczności i efektywności – NEL, dzieci i młodzież .....	64
Tabela 52	Zestawienie wartości parametrów modelu – parametry użyteczności i efektywności – CLF/CFM/EPs, dzieci i młodzież.....	65
Tabela 53	Zestawienie parametrów kosztowych wykorzystanych w modelu – populacja dzieci i młodzieży .....	66
Tabela 54	Zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych dla dożywotniego horyzontu czasowego w przeliczeniu na jednego pacjenta (wartości zdyskontowane) – NEL vs FLAM populacja dorosłych.....	67
Tabela 55	Zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych dla dożywotniego horyzontu czasowego w przeliczeniu na jednego pacjenta (wartości zdyskontowane) – NEL vs CLF/CFM/EPs populacja dzieci i młodzieży.....	69
Tabela 56	Zestawienie kosztów jednego cyklu chemioterapii: NEL vs Ida-FLAG populacja dzieci i młodzieży .....	71
Tabela 57	Wyniki analizy koszty-użyteczność: NEL vs FLAM (bez uwzględnienia RSS).....	72
Tabela 58	Cena hurtowa nelarabiny z uwzględnieniem RSS .....	73
Tabela 59	Wyniki analizy koszty-użyteczność: NEL vs FLAM (z uwzględnieniem RSS).....	74
Tabela 60	Parametry wykorzystane w analizie wrażliwości wraz z uzasadnieniem zakresu zmienności.....	76
Tabela 61	Wyniki analizy wrażliwości: NEL vs FLAM (bez uwzględnienia RSS).....	78
Tabela 62	Wyniki analizy dodatkowej dla 195,4 tygodniowego horyzontu bez uwzględnienia RSS: NEL vs FLAM (PGAA2002 [16]).....	82
Tabela 63	Wyniki analizy wrażliwości: NEL vs FLAM (z uwzględnieniem RSS).....	83

Tabela 64 Wyniki analizy dodatkowej dla 195,4 tygodniowego horyzontu z uwzględnieniem RSS: NEL vs FLAM (PGAA2002 [16]) .....	87
Tabela 65 Wyniki analizy koszty-użyteczność: NEL vs CLF/CFM/EPS (bez uwzględnienia RSS) .....	88
Tabela 66 Wyniki analizy koszty-użyteczność: NEL vs CLF/CFM/EPS (z uwzględnieniem RSS) .....	89
Tabela 67 Parametry wykorzystane w analizie wrażliwości wraz z uzasadnieniem zakresu zmienności.....	91
Tabela 68 Wyniki analizy wrażliwości: NEL vs CLF/CFM/EPS (bez uwzględnienia RSS) .....	94
Tabela 69 Wyniki analizy dodatkowej dla 36,4 tygodniowego horyzontu bez uwzględnienia RSS: NEL vs CLF/CFM/EPS (PGAA2001 [16]).....	100
Tabela 70 Wyniki analizy wrażliwości: NEL vs CLF/CFM/EPS (z uwzględnieniem RSS) .....	101
Tabela 71 Wyniki analizy dodatkowej dla 36,4 tygodniowego horyzontu bez uwzględnienia RSS: NEL vs CLF/CFM/EPS (PGAA2001 [16]).....	107
Tabela 72 Zestawienie kosztów jednego cyklu chemioterapii: NEL vs Ida-FLAG populacja dzieci i młodzieży .....	108
Tabela 73 Płeć pacjentów .....	121
Tabela 74 Kalkulacja średniego wieku pacjentów.....	121
Tabela 75 Kalkulacja średniej powierzchni ciała.....	122
Tabela 76 Refundowane preparaty zawierające cytarabinę, fludarabinę, idarubicynę oraz filgrastim (na podstawie [35]) .....	123
Tabela 77 Refundowane preparaty zawierające klofarabinę (CLF), cyklofosfamid (CFM), etopozyd (EPS) (na podstawie [35]) .....	125
Tabela 78 Refundowane preparaty zawierające cyklosporynę (grupa limitowa 137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne; 138.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne) (na podstawie [35]) .....	127
Tabela 79 Refundowane preparaty zawierające sulfametoksazol+trimetoprim (grupa limitowa 100.1, Sulfametoksazol w połączeniu z trimetoprymem do stosowania doustnego - postacie stałe) .....	128
Tabela 80 Refundowane preparaty zawierające penicylinę fenoksymetylową (grupa limitowa 88.3, Penicylina do stosowania doustnego - penicylina fenoksymetylowa - stałe postacie farmaceutyczne; 88.4, Penicylina do stosowania doustnego - penicylina fenoksymetylowa - płynne postacie farmaceutyczne) .....	128
Tabela 81 Średni koszt procedur związanych z leczeniem powikłań infekcyjnych po przeszczepie.....	129
Tabela 82 Kalkulacja średniej liczby cykli dla nelarabiny w populacji dorosłych.....	129
Tabela 83 Kalkulacja średniej liczby cykli dla nelarabiny w populacji dzieci i młodzieży .....	130
Tabela 84 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie <i>Medline</i> przez <i>PubMed</i> (wyszukiwanie zakończone 01.04.2014 r.).....	130
Tabela 85 Wyniki wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie <i>Cochrane</i> oraz <i>CRD</i> (wyszukiwanie zakończone 01.04.2014 r.) .....	131
Tabela 86 Zidentyfikowane analizy ekonomiczne oceniające opłacalność stosowania nelarabiny w leczeniu T-ALL i T-LBL.....	134
Tabela 87 Analizy ekonomiczne oceniające opłacalność stosowania nelarabiny w Polsce .....	135

---

Tabela 88 Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie <i>Medline</i> przez <i>PubMed</i> (wyszukiwanie zakończone 01.04.2014 r.) .....	136
Tabela 89 Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie <i>CRD</i> (wyszukiwanie zakończone 01.04.2014 r.) .....	138
Tabela 90 Wyniki wyszukiwania użyteczności w bazie <i>CEA Registry</i> - <i>utility weight</i> (data wyszukiwania 01.04.2014 r.).....	139
Tabela 91. Strategia wyszukiwana w bazie <i>PubMed</i> badań dotyczących przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych u osób z ALL/LBL (data wyszukiwania: 23.05.2013).....	141
Tabela 92 Roczne ryzyko zgonu z przyczyn naturalnych w podziale na wiek i płeć – dane dla 2012 r. [20] .....	142
Tabela 93 Opis badań i analiz na podstawie, których zaczerpnięto dane do modelu ekonomicznego .....	144
Tabela 94 Wyniki analizy wrażliwości w odniesieniu do CUR: NEL vs FLAM (bez uwzględnienia RSS) .....	151
Tabela 95 Wyniki analizy wrażliwości w odniesieniu do CUR: NEL vs FLAM (z uwzględnieniem RSS) .....	155
Tabela 96 Wyniki analizy wrażliwości w odniesieniu do CUR: NEL vs CLF/CFM/EPS (bez uwzględnienia RSS) .....	159
Tabela 97 Wyniki analizy wrażliwości w odniesieniu do CUR: NEL vs CLF/CFM/EPS (z uwzględnieniem RSS) .....	163

## 7. SPIS WYKRESÓW

Wykres 1 Struktura kosztów w analizowanej populacji dorosłych pacjentów z T-ALL/T-LBL: NEL vs FLAM.....	69
Wykres 2 Struktura kosztów w analizowanej populacji dzieci i młodzieży z T-ALL: NEL vs CLF/CFM/EPS .....	71
Wykres 3 Wyniki analizy wrażliwości: NEL vs FLAM (bez uwzględnienia RSS) .....	81
Wykres 4 Wyniki analizy wrażliwości: NEL vs FLAM (z uwzględnieniem RSS) .....	86
Wykres 5 Wyniki analizy wrażliwości: NEL vs CLF/CFM/EPS (bez uwzględnienia RSS) .....	99
Wykres 6 Wyniki analizy wrażliwości: NEL vs CLF/CFM/EPS (z uwzględnieniem RSS).....	106
Wykres 7 Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) .....	133
Wykres 8 Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) .....	140

---

## 8. SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1 Schemat modelu decyzyjnego .....22

## 9. PIŚMIENNICTWO

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych. *Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA)*. Warszawa, kwiecień 2009. Wersja 2.1.
2. Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM). *Informacja w sprawie obowiązującej wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość*, <http://www.aotm.gov.pl/index.php?id=677>
3. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Stanowisko nr 13/04/2009 z dnia 16 lutego 2009 r. w sprawie finansowania nelarabiny (Atriance®) w leczeniu pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną T-komórkową (T-ALL) i chłoniakiem limfoblastycznym T-komórkowym, po niepowodzeniu dwóch obowiązujących schematów leczenia, kwalifikujących się do przeszczepu szpiku kostnego. [www.aotm.gov.pl/assets/files/Rada/stanowisko\\_rk\\_aotm\\_13\\_04\\_2009\\_nelarabina\\_Atriance.pdf](http://www.aotm.gov.pl/assets/files/Rada/stanowisko_rk_aotm_13_04_2009_nelarabina_Atriance.pdf)
4. All Wales Medicines Strategy Group. *Nelarabine for the treatment of T-cell acute lymphoblastic leukaemia and T-cell lymphoblastic lymphoma*, 2009.
5. *ATC/DDD Index 2014*. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. [http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/) (dostęp 01.04.2014 r.)
6. Baza: *Cost-Effectiveness Analysis Registry* (dostęp 01.04.2014 r.): <https://research.tufts-nemc.org/cear/default.aspx>
7. Berg S., Blaney S., Devidas M., et al. *Phase II Study of Nelarabine (compound 506U78) in Children and Young Adults With Refractory T-Cell Malignancies: A Report From the Children's Oncology Group*. *Journal of Clinical Oncology*, 2005;23 (15).
8. Charakterystyka produktu leczniczego – preparat Atriance® (nelarabina), materiały dostarczone przez Zleceniodawcę.
9. Charakterystyka produktu leczniczego – preparat Equoral® (cyklosporyna): <http://leki.urpl.gov.pl/index.php>
10. Charakterystyka produktu leczniczego – preparat Oспен® (penicylina fenoksymetylowa): <http://leki.urpl.gov.pl/index.php>
11. Clarke J.T.R. *Is the current approach to reviewing new drugs condemning the victims of rare diseases to death? A call for a national orphan drug review policy*. *CMAJ* 2006, 174(2); pp: 189-190. Available at: <http://www.cmaj.ca/cgi/content/full/174/2/189>
12. Cooper N., Abrams K., Sutton A., et al. *A bayesian approach to Markov modeling in cost-effectiveness analyses: application to taxane use in advanced breast cancer*, *J R Statist. Soc. A* (2003) 166, Part 3, pp. 389-405.
13. Costa V., McGregor M., Laneuville P., Brophy JM. *The cost-effectiveness of stem cell transplantations from unrelated donors in adult patients with acute leukemia*. *Value Health*. 2007 Jul-Aug;10(4):247-55.
14. DeAngelo D., Yu D., Johnson J., et al. *Nelarabine induces complete remissions In adults with relapsed or refractory T-lineage acute lymphoblastic leukemia or lymphoblastic lymphoma*. *Cancer and Leukemia Group B study 19801*, *Blood* 2007;109(12).
15. Drummond M.F., Wilson D.A., Kanavos P., et al. *Assessing the economic challenges posed by orphan drugs*. *International Journal of Technology Assessment in Health Care* 2007, 23(1); pp: 36-42.

16. European Medicines Agency (EMA), Scientific discussion (ostatni dostęp: 21.05.2013 r.), [http://www.emea.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Scientific\\_Discussion/human/000752/WC500027915.pdf](http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000752/WC500027915.pdf)
17. Galiè N. *Do we need controlled clinical trials in pulmonary arterial hypertension?* Eur. Respir. J. 2001; 17; pp:1-3.
18. Gassas A., Kashif Ishaqi M., Afzal S., et al. *Outcome of haematopoietic stem cell transplantation for paediatric acute lymphoblastic leukemia in third complete remission: a vital role of graft-versus-host-disease/graft-versus-leukemia effect in survival*, British Journal of Haematology 2007; 140: 86-89.
19. Giebel S., Krawczyk-Kulis M., Adamczyk-Cioch M., i inni. *Fludarabine, cytarabine, and mitoxantrone (FLAM) for the treatment of relapsed and refractory adult acute lymphoblastic leukemia. A phase II study by the Polish Adult Leukemia Group (PALG)*. Ann Hematol 2006, 85:717-722.
20. Główny Urząd Statystyczny, *Trwanie życia w 2012 r.*, Data publikacji 05.08.2013 [http://www.stat.gov.pl/gus/5840\\_4721\\_PLK\\_HTML.htm](http://www.stat.gov.pl/gus/5840_4721_PLK_HTML.htm) (dostęp 01.04.2014 r.)
21. Główny Urząd Statystyczny, *Stan zdrowia ludności Polski w 2009 r.*, [http://www.stat.gov.pl/gus/5840\\_658\\_PLK\\_HTML.htm](http://www.stat.gov.pl/gus/5840_658_PLK_HTML.htm)
22. Gorczyńska E, Chybicka A. *Pierwsza wznowa ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci*. W: Krzakowski M, Jędrzejczak W, Kowalczyk J. (red) *Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2011 rok, Tom 2, s. 750-761*. Gdańsk 2012. <http://onkologia.zalecenia.med.pl/>
23. Gökbüget N., Basara N., Baurmann H., et al. *High single-drug activity of nelarabine in relapsed T-lymphoblastic leukemia/lymphoma offers curative option with subsequent stem cell transplantation*. Blood. 2011 Sep 29;118(13):3504-11. doi: 10.1182/blood-2011-01-329441. Epub 2011 Jun 28.
24. Hołowiecki J. *Białaczki ostre*. W: *Choroby wewnętrzne*. Stan wiedzy na rok 2011. Szczeklik A (red.) *Medycyna Praktyczna*, Kraków 2011; 1550-1568.
25. *Hungarian Pricing & Reimbursement Submission for Tracleer® (bosentan). 2008*
26. Internetowa strona Narodowego Funduszu Zdrowia, Informator o umowach na rok 2014 (stan na 17.03.2014 r.): <http://www.nfz.gov.pl/>
27. Kuter I, Walczak J. *Nelarabina (Atriance®) w leczeniu pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną T-komórkową i chłoniakiem limfoblastycznym T-komórkowym, u których nie było reakcji na leczenie lub wystąpiła wznowa po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii – analiza efektywności klinicznej*. Kraków 2014: Instytut Arcana (praca niepublikowana).
28. Locatelli F., Testi A.M., Bernardo M.E., et al. *Clofarabine, cyclophosphamide and etoposide as single-course re-induction therapy for children with refractory/multiple relapsed acute lymphoblastic leukaemia*. Br J Haematol. 2009 Nov;147(3):371-8.
29. Łętowska M., Rosiek A., Hellman A., i inni. *Techniki lecznicze. Przeszczepianie komórek krwiotwórczych*. W: *Choroby wewnętrzne*. Stan wiedzy na rok 2011. Szczeklik A (red.) *Medycyna Praktyczna*, Kraków 2011; 1683-1690.
30. Łuczyński W., Muszyńska-Roslan K., Krawczuk-Rybak M., i inni. *Results of IDA-FLAG programme in the treatment of recurrent acute myeloblastic leukaemia--preliminary report*. Med Sci Monit. 2001 Jan-Feb; 7(1):125-9.
31. Materiały udostępnione przez Prof. dr med. Jacka Wachowiaka: *TRANSPLANTACJE KOMÓREK HEMATOPOETYCZNYCH WYKONANE U BIORCÓW DO KOŃCA 18 ROKU ŻYCIA W POLSKICH OŚRODKACH*

TRANSPLANTACJI KOMÓREK KRWIOTWÓRCZYCH W 2007 R., data: 16 maja 2008 r. (prawa autorskie: Prof. dr med. Jacek Wachowiak)

32. McCabe C., Claxton K., Tsuchiya A. *Orphan drugs and the NHS: should we value rarity?* BMJ 2005; 331; pp: 1016-1019.
33. *NICE citizens council report. Ultra orphan drugs.* London, November 2004.
34. Obwieszczenie Marszałka Sejmu Rzeczypospolitej Polskiej z dnia 29 lipca 2011 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu ustawy o podatku od towarów i usług; Dz. U. 2011 nr 177 poz. 1054.
35. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 lutego 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2014 r.
36. Publikacja CCG do badania PGAA2001 (ostatni dostęp 21.05.2013 r.): <http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/quick-search-list.jsp?item=PGAA2001&type=GSK+Study+ID&studyId=PGAA2001>
37. Ringdén O., Labopin M., Bacigalupo A., et al. *Transplantation of Peripheral Blood Stem Cells as Compared With Bone Marrow From HLA-Identical Siblings in Adult Patients With Acute Myeloid Leukemia and Acute Lymphoblastic Leukemia*, J Clin Oncol 2002, 20:4655-4664.
38. Robin M., Guardiola P., Dombret H., et al. *Allogeneic bone marrow transplantation for acute myeloblastic leukemia in remission: risk factors for long-term morbidity and mortality*, Bone Marrow Transplant 2003; 31: 877-887.
39. 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. Dz.U.12.388 z dnia 11 kwietnia 2012 r.
40. Scottish Medicines Consortium. *Nelarabine, 5mg/ml solution for infusion (Atriance®)*, 2008.
41. Stolk P., Willemen M.J.C., Leufkens H.G.M. "Rare essentials": *drugs for rare diseases as essential medicines.* Bulletin of the World Health Organization 2006, 84(9); pp:745-751.
42. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Dz. U. 2011 Nr 122 poz. 696.
43. World Health Organization WHO. *Choosing Interventions that are Cost Effective (WHO-CHOICE)* - (ostatni dostęp 29.04.2013 r.): [http://www.who.int/choice/costs/CER\\_levels/en/index.html](http://www.who.int/choice/costs/CER_levels/en/index.html)
44. Wyniki badań ankietowych na temat: waga i nadwaga Polaków. Ankieta z udziałem ankierów wywiady bezpośrednie. Wrzesień 2006. [http://estymator.com.pl/WYNIKI/WAGA\\_I\\_NADWAGA\\_POLAKOW\\_\\_raport.pdf](http://estymator.com.pl/WYNIKI/WAGA_I_NADWAGA_POLAKOW__raport.pdf)
45. Załącznik Nr 1 do Obwieszczenia Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 12 listopada 2013 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2009–2011. Monitor Polski 2013 r. pozycja 880.
46. Załącznik nr 1 do Zarządzenia nr 6/2013/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 22 lutego 2013 r. zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii („Katalog świadczeń podstawowych - leczenie szpitalne - chemioterapia”).
47. Załącznik do Zarządzenia nr 10/2014/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 4 marca 2014 r. zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii („Katalog leków refundowanych stosowanych w chemioterapii”).



48. Załącznik nr 2 do zarządzenia nr 41/2013/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 7 sierpnia 2013 r. zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia („Katalog świadczeń dodatkowych - leczenie szpitalne - chemioterapia. Część A”).
49. Załącznik nr 2 do Zarządzenia nr 6/2013/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 22 lutego 2013 r. zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia („Katalog świadczeń wspomagających - leczenie szpitalne - chemioterapia”).
50. Załącznik nr 1 do Zarządzenia Nr 4/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 4 lutego 2014 r. zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne („Katalog grup”).
51. Załącznik nr 4 do zarządzenia Nr 4/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 4 lutego 2014 r. zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne („Charakterystyka JGP”).
52. Załącznik nr 1b do Zarządzenia Nr 89/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 grudnia 2013 r. zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne („Katalog świadczeń odrębnych”).
53. Załącznik nr 1c do Zarządzenia Nr 89/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 grudnia 2013 r. zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne („Katalog świadczeń do sumowania”).
54. Załącznik nr 5a do Zarządzenia Nr 82/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 17 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna („Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych”).
55. Załącznik Nr 7 do Zarządzenia Nr 82/2013/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 17 grudnia 2013 roku w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna („Charakterystyka grup ambulatoryjnych świadczeń specjalistycznych”).
56. Załącznik nr 1 do Zarządzenia Nr 73/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 9 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna – „Katalog świadczeń w opiece paliatywnej i hospicyjnej”.
57. Zarządzenie Nr 28/2012/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 maja 2012 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne.
58. Zarządzenie Nr 26/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2012 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia.
59. Lis J, Kawalec P, Głasek M. *Economic evaluation of acute lymphoblastic leukaemia treatment with clofarabine (Evoltra®) combined with chemotherapy for children and adolescents in Poland*. JHPOR 2012, 2, 20-30.
60. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2014 r.