

Instytut Arcana

Ul. Płk. S. Dąbka 8

30-732 Kraków

Tel/Fax. +48 12 26 36 038

www.inar.pl

Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) – analiza ekonomiczna

Kraków, maj 2015



SPIS TREŚCI

Spis Treści	2
Lista osób zaangażowanych w opracowanie analizy	6
Indeks skrótów	7
Streszczenie	8
Analiza ekonomiczna	10
1. Analiza minimalizacji kosztów	12
1.1. Metodyka	12
1.1.1. Cel analizy.....	12
1.1.2. Zdefiniowanie problemu decyzyjnego.....	12
1.1.3. Zdefiniowanie strategii analitycznej	15
1.1.4. Perspektywa.....	16
1.1.5. Horyzont czasowy	16
1.1.6. Dyskontowanie	16
1.1.7. Technika analityczna.....	16
1.2. Model decyzyjny.....	16
1.2.1. Opis modelu	16
1.3. Parametry modelu	17
1.3.1. Dane dotyczące dawkowania w danym wskazaniu	17
1.3.1. Charakterystyka wyjściowa populacji w modelu	17
1.3.2. Dane dotyczące kosztów	17
1.3.2.1. Koszt produktu leczniczego Mitoxantron-Ebewe® (wnioskowana technologia medyczna).....	18
1.3.2.2. Aktualny koszt refundacji pozostałych produktów zawierających mitoksantron	19
1.3.3. Compliance	20
1.4. Wyniki analizy minimalizacji kosztów	20
1.5. Dyskusja i wnioski	21
2. Mitoksantron w raku piersi z przerzutami – Analiza minimalizacji kosztów	22
2.1. Metodyka.....	22
2.1.1. Cel analizy.....	22
2.1.2. Zdefiniowanie problemu decyzyjnego.....	22
2.1.3. Zdefiniowanie strategii analitycznej	24
2.1.4. Perspektywa.....	24
2.1.5. Horyzont czasowy	24
2.1.6. Dyskontowanie	25
2.1.7. Technika analityczna.....	25
2.2. Model decyzyjny.....	26
2.2.1. Opis modelu	26
2.2.2. Główne założenia modelu	26

2.2.3.	Walidacja modelu.....	27
2.2.4.	Parametry modelu.....	27
2.2.4.1.	Dane dotyczące efektywności klinicznej.....	27
2.2.4.2.	Zużycie leków stosowanych w schematach NC, AC, CNF, CAF.....	28
2.2.4.3.	Liczba cykli chemioterapii NC, AC, CNF, CAF.....	29
2.2.4.4.	Dane dotyczące poważnych zdarzeń niepożądanych.....	29
2.2.4.5.	Średnia powierzchnia ciała pacjentów (BSA).....	29
2.2.4.6.	Dane dotyczące kosztów.....	30
	Koszt produktu leczniczego Mitoxantron-Ebewe® (wnioskowana technologia medyczna).....	30
2.2.5.	Compliance.....	32
2.3.	Ustawowa wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość ³²	
2.4.	Zestawienie parametrów wejściowych modelu.....	33
2.5.	Zestawienie kosztów i wyników zdrowotnych.....	35
2.6.	Wyniki analizy minimalizacji kosztów – analiza podstawowa.....	36
2.7.	Analiza wrażliwości oraz analiza progowa.....	36
2.8.	Oszacowania o których mowa w §5 ust. 6 Rozporządzenia o minimalnych wymaganiach [115]	38
2.9.	Ograniczenia analizy.....	38
2.10.	Dyskusja i wnioski.....	38
3.	Mitoksantron w chłoniaku nieziarniczym – Analiza minimalizacji kosztów.....	40
3.1.	Metodyka.....	40
3.1.1.	Cel analizy.....	40
3.1.2.	Zdefiniowanie problemu decyzyjnego.....	40
3.1.3.	Zdefiniowanie strategii analitycznej.....	42
3.1.4.	Perspektywa.....	42
3.1.5.	Horyzont czasowy.....	42
3.1.6.	Dyskontowanie.....	42
3.1.7.	Technika analityczna.....	43
3.2.	Model decyzyjny.....	43
3.2.1.	Opis modelu.....	43
3.2.2.	Główne założenia modelu.....	43
3.2.3.	Walidacja modelu.....	44
3.2.4.	Parametry modelu.....	44
3.2.4.1.	Dane dotyczące kosztów.....	45
	Koszt produktu leczniczego Mitoxantron-Ebewe® (wnioskowana technologia medyczna).....	45
3.2.5.	Compliance.....	47
3.3.	Zestawienie parametrów wejściowych modelu.....	48
3.4.	Zestawienie kosztów i wyników zdrowotnych.....	49
3.5.	Wyniki analizy minimalizacji kosztów – analiza podstawowa.....	49
3.6.	Analiza wrażliwości oraz analiza progowa.....	49
3.7.	Oszacowania o których mowa w §5 ust. 6 Rozporządzenia o minimalnych wymaganiach [115]	50

3.8.	Ograniczenia analizy	50
3.9.	Dyskusja i wnioski	51
4.	Mitoksantron w ostrej białaczce nieлимfocytowej – Analiza minimalizacji kosztów	52
4.1.	Metodyka	52
4.1.1.	Cel analizy	52
4.1.2.	Zdefiniowanie problemu decyzyjnego	52
4.1.3.	Zdefiniowanie strategii analitycznej	54
4.1.4.	Perspektywa	54
4.1.5.	Horyzont czasowy	55
4.1.6.	Dyskontowanie	55
4.1.7.	Technika analityczna	55
4.2.	Model decyzyjny	56
4.2.1.	Opis modelu	56
4.2.2.	Główne założenia modelu	57
4.2.3.	Parametry modelu	58
4.2.3.1.	Dane dotyczące efektywności klinicznej	58
4.2.3.2.	Średnia powierzchnia ciała pacjentów	60
4.2.3.3.	Zużycie leków stosowanych w schematach MA, DA, HAM i HiDAC	60
4.2.3.4.	Liczba cykli chemioterapii	61
4.2.3.5.	Dane dotyczące poważnych zdarzeń niepożądanych	62
4.2.3.6.	Dane dotyczące kosztów	62
	Koszt produktu leczniczego Mitoxantron-Ebewe® (wnioskowana technologia medyczna)	63
4.2.4.	Compliance	67
4.2.5.	Użyteczności	68
4.2.6.	Walidacja modelu	68
4.3.	Ustawowa wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość ⁶⁸	
4.4.	Zestawienie parametrów wejściowych modelu	70
4.5.	Zestawienie kosztów i konsekwencji	74
4.6.	Wyniki analizy minimalizacji kosztów	75
4.6.1.	Analiza podstawowa	75
4.6.2.	Analiza wrażliwości oraz analiza progowa	76
4.7.	Ograniczenia analizy	81
4.8.	Dyskusja i wnioski	81
5.	Mitoksantron w stwardnieniu rozsianym – Analiza koszty-użyteczność	83
5.1.	Metodyka	83
5.1.1.	Cel analizy	83
5.1.2.	Zdefiniowanie problemu decyzyjnego	83
5.1.3.	Zdefiniowanie strategii analitycznej	84
5.1.4.	Perspektywa	85
5.1.5.	Horyzont czasowy	85
5.1.6.	Dyskontowanie	85

5.1.7. Technika analityczna.....	86
5.2. Model decyzyjny.....	86
5.2.1. Opis modelu.....	86
5.2.2. Główne założenia modelu CUA.....	86
5.2.3. Walidacja modelu.....	91
5.3. Parametry modelu.....	91
5.3.1. Charakterystyka wyjściowa populacji w modelu.....	91
5.3.2. Naturalny przebieg choroby.....	93
5.3.3. Dane dotyczące skuteczności klinicznej.....	99
5.3.4. Dane dotyczące kosztów.....	102
5.3.5. Prawdopodobieństwa zdarzeń.....	105
5.3.6. Compliance.....	107
5.3.7. Użyteczności.....	108
5.4. Ustawowa wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość ¹⁰⁹	
5.5. Zestawienie parametrów wejściowych modelu.....	110
5.6. Zestawienie kosztów i konsekwencji.....	113
5.7. Wyniki analizy koszty-użyteczność.....	113
5.7.1. Analiza podstawowa.....	113
5.8. Analiza wrażliwości oraz analiza progowa.....	114
5.9. Oszacowania o których mowa w §5 ust. 6 Rozporządzenia o minimalnych wymaganiach [115]	119
5.10. Przegląd analiz ekonomicznych.....	120
5.11. Ograniczenia analizy.....	120
5.12. Dyskusja i wnioski.....	121
6. Załączniki.....	123
6.1. Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych.....	123
6.1.1. Diagram wyszukiwania analiz ekonomicznych.....	125
6.1.2. Charakterystyka analiz ekonomicznych włączonych do przeglądu.....	127
6.2. Strategie wyszukiwania użyteczności.....	132
6.2.1. Diagram wyszukiwania użyteczności.....	135
6.2.2. Charakterystyka publikacji dotyczących użyteczności włączonych do przeglądu.....	137
6.3. Ceny leków uwzględnionych w analizie dla wskazania: rak piersi z przerzutami.....	146
6.4. Ceny leków uwzględnionych w analizie minimalizacji kosztów we wskazaniu ostra białaczka szpikowa.....	149
7. Piśmiennictwo.....	151
8. Spis tabel.....	161
9. Spis Wykresów i diagramów.....	166

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY

Autorzy – Instytut Arcana

Imię i nazwisko	Udział
[REDAKTOVA]	[REDAKTOVA]
[REDAKTOVA]	[REDAKTOVA]
[REDAKTOVA]	[REDAKTOVA]
[REDAKTOVA]	[REDAKTOVA]
[REDAKTOVA]	[REDAKTOVA]
[REDAKTOVA]	[REDAKTOVA]
[REDAKTOVA]	[REDAKTOVA]
[REDAKTOVA]	[REDAKTOVA]
[REDAKTOVA]	[REDAKTOVA]
[REDAKTOVA]	[REDAKTOVA]
[REDAKTOVA]	[REDAKTOVA]
[REDAKTOVA]	[REDAKTOVA]
[REDAKTOVA]	[REDAKTOVA]
[REDAKTOVA]	[REDAKTOVA]
[REDAKTOVA]	[REDAKTOVA]
[REDAKTOVA]	[REDAKTOVA]
[REDAKTOVA]	[REDAKTOVA]
[REDAKTOVA]	[REDAKTOVA]
[REDAKTOVA]	[REDAKTOVA]
[REDAKTOVA]	[REDAKTOVA]
[REDAKTOVA]	[REDAKTOVA]
[REDAKTOVA]	[REDAKTOVA]
[REDAKTOVA]	[REDAKTOVA]

Imię i nazwisko	Miejsce pracy/Stnowisko	Udział
[REDAKTOVA]	[REDAKTOVA]	[REDAKTOVA]
[REDAKTOVA]	[REDAKTOVA]	[REDAKTOVA]
[REDAKTOVA]	[REDAKTOVA]	[REDAKTOVA]

Data zakończenia analizy: 27 maja 2015 r.

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

Dane kontaktowe:

Instytut Arcana Sp. z o.o.

ul. Płk S. Dąbka 8

30-732 Kraków

tel./fax +48 12 263 60 38

Raport wykonano na zlecenie firmy:

Sandoz-Novartis Group

INDEKS SKRÓTÓW

AC	dokсорubicyna, cyklofosfamid
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (dawniej AOTM)
Ara-C	cytarabina
BIL	Biuletyn Informacji o Lekach
CAF	cyklofosfamid, dokсорubicyna, fluorouracyl
CHMP	Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. Committee for Medicinal Products for Human Use)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CNF	cyklofosfamid, mitoksantron, fluorouracyl
DA	daunorubicyna + cytarabina
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
HAM	mitoksantron + cytarabina w wysokich dawkach
HiDAC	cytarabina w wysokich dawkach
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. Health Technology Assessment)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
iv.	podanie dożylnе
MA	mitoksantron + cytarabina
MTX	Substancja mitoksantron (mitoxantrone / mitoxantronum)
NC	mitoksantron, cyklofosfamid
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
pc.	powierzchnia ciała (BSA, ang. Body Surface Area)
PICOS	Populacja (ang. Population), interwencja (ang. Intervention), komparator (ang. Comparator), wyniki zdrowotne (ang. Outcomes), typ badania (ang. Study)
PR	odpowieć częściowa (ang. partial response)
RRMS	nawracająco-ustępująca postać stwardnienia rozsianego (RRMS; ang. relapsing remitting multiple sclerosis)
SPMS	wtórnie postępująca postać stwardnienia rozsianego (ang. secondary progressive multiple sclerosis)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)

STRESZCZENIE

Cel analizy

Celem niniejszej analizy było przeprowadzenie analizy opłacalności terapii produktem Mitoxantron-Ebewe® (mitoksantron) we wskazaniach zgodnych z charakterystyką produktu leczniczego (ChPL):

- rak piersi z przerzutami;
- chłoniaka nieziarniczny (typu non-Hodgkin);
- ostra białaczka nieлимfocytowa u dorosłych, w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi;
- wtórnej postępującej (SPMS; ang. secondary progressive multiple sclerosis) lub nawracająco-ustępującej (RRMS; ang. relapsing remitting multiple sclerosis) postaci stwardnienia rozsianego.

Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy Sandoz-Novartis Group.

Metodyka i założenia

Raport został podzielony na pięć niezależnych części:

- I. W części pierwszej raportu wykonano prostą analizę minimalizacji-kosztów (CMA, ang. Cost-minimization analysis) w celu zobrazowania potencjalnej zmiany wydatków płatnika publicznego po objęciu refundacją produktu Mitoxantron-Ebewe® (mitoksantron) zamiast aktualnego rozliczania mitoksantronu procedurą **5.08.05.0000037 „Procedura podania leku zawierającego substancję czynną (Mitoxantronum) – 100 mg”** [148] – dotyczy trzech pierwszych wskazań rejestracyjnych (tj. raka piersi z przerzutami, chłoniaka nieziarnicznego oraz ostrej białaczki nieлимfocytowej)
- II. W części drugiej przeprowadzono ocenę opłacalności terapii z udziałem produktu leczniczego Mitoxantron-Ebewe® (mitoksantron) stosowanego w leczeniu raka piersi z przerzutami – porównanie z dwoma aktywnymi opcjami terapeutycznymi
- III. W części trzeciej wykonano ocenę opłacalności terapii z udziałem produktu leczniczego Mitoxantron-Ebewe® (mitoksantron) stosowanego w leczeniu chłoniaka nieziarnicznego – porównanie z najczęściej stosowaną aktywną opcją terapeutyczną
- IV. W części czwartej przeprowadzono ocenę opłacalności terapii produktem Mitoxantron-Ebewe® (mitoksantron) u dorosłych chorych z ostrą białaczką nieлимfocytową (w skojarzeniu z cytarabiną) w leczeniu indukcyjnym w porównaniu do daunorubicyny w skojarzeniu z cytarabiną oraz w leczeniu konsolidującym w porównaniu do monoterapii cytarabiną w wysokich dawkach.
- V. W części piątej ze względu na brak technologii opcjonalnych dla subpopulacji pacjentów z RRMS oraz SPMS kwalifikujących się do terapii mitoksantronem [61,62] przeprowadzono analizę koszty-użyteczność (CUA, ang. cost-utility analysis) w celu porównania mitoksantronu (MTX) z naturalnym przebiegiem choroby uwzględniającym najlepszą dostępną opcję terapeutyczną (BSC, ang. best supportive care). W ramach analizy CUA skonstruowano model Markowa uwzględniający najistotniejsze z punktu widzenia klinicznego i ekonomicznego stany, w jakich może znaleźć się pacjent z postacią rzutowo-remisyjną oraz wtórnie postępującą stwardnienia rozsianego. Struktura modelu została opracowana w oparciu o model decyzyjny przedstawiony w analizach ekonomicznych Tappenden 2001 oraz Tappenden 2006 oraz w analizach pozytywnie zweryfikowanych przez agencję AOTMiT.

Wyniki analizy

W pierwszej części raportu wyniki analizy minimalizacji kosztów przeprowadzonej dla porównania rozliczenia aktualnie istniejących kosztów leczenia mitoksantronem w ramach *Katalogu świadczeń dodatkowych - leczenie szpitalne – chemioterapia* vs rozliczenie świadczenia chemioterapii z wykorzystaniem produktu **Mitoxantron-Ebewe®** w ramach *Katalogu leków refundowanych stosowanych w chemioterapii* wskazują na zauważalne oszczędności budżetu NFZ w przypadku wprowadzenia refundacji produktu Mitoxantron-Ebewe®. Prognozowane oszczędności wynikają

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Mitoxantron-Ebewe® (mitoksantron)

z uwzględnienia proponowanej przez producenta ceny zbytu netto produktu Mitoxantron-Ebewe® skutkującej zdecydowanie niższą wyceną 1 mg substancji mitoksantron w porównaniu z aktualnie obowiązującą wyceną w ramach procedury 5.08.05.0000037 „Procedura podania leku zawierającego substancję czynną (Mitoxantronum) – 100 mg” [148].

W części drugiej analiza minimalizacji kosztów wykazała, że koszt leczenia skojarzonego z udziałem mitoksantronu (schematy NC i CNF) jest wyższy od kosztu porównywanych schematów AC i CAF stosowanych w terapii zaawansowanego raka piersi odpowiednio [REDACTED]

W części trzeciej analiza minimalizacji kosztów wykazała, że koszt leczenia skojarzonego z udziałem mitoksantronu (schematy R-CNOP) jest wyższy od kosztu porównywanego schematu R-CHOP stosowanych w terapii chłoniaka niezłośliwego [REDACTED]

W części czwartej analiza minimalizacji kosztów wykazała, że koszt leczenia skojarzonego z udziałem mitoksantronu (schematy MA i HAM) jest wyższy od kosztu porównywanych schematów DA i HiDAC stosowanych w terapii ostrej białaczki szpikowej odpowiednio [REDACTED]

W części piątej uzyskane wyniki analizy koszty-żyteczność zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i perspektywy wspólnej wskazują na **wyraźną dominację terapii mitoksantronem (produktem Mitoxantron-Ebewe®)** nad leczeniem objawowym (BSC) – **wnioskowana technologia lekowa jest opcję wyraźnie tańszą oraz bardziej efektywną względem BSC.**

Wnioski końcowe

Rozważana w niniejszej analizie technologia medyczna – mitoksantron – jest jedną z opcji terapeutycznych wykorzystywanych w chorobach onkologicznych oraz w leczeniu chorych z RRMS oraz SPMS. Z uwagi na długoletnie stosowanie mitoksantronu w rozpatrywanych grupach pacjentów oraz aktualne finansowanie substancji w ramach **Katalogu świadczeń dodatkowych - leczenie szpitalne – chemioterapia** wnioskowany produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe® przy uwzględnieniu zaproponowanej przez producenta ceny zbytu netto oraz warunków refundacji jest opcją tańszą (względem aktualnie stosowanego rozliczania chemioterapii przy użyciu mitoksantronu).

Ponadto w stwierdzeniu rozsianym (RRMS oraz SPMS) Mitoxantron-Ebewe® jest terapią dominującą tzn. opcją wyraźnie tańszą oraz bardziej efektywną w porównaniu z leczeniem objawowym (BSC). Produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe® (mitoksantron) daje nadzieję na poprawę w zakresie sprawności pacjenta oraz ograniczenia rzutów choroby w grupie właściwie wyselekcjonowanych chorych z RRMS oraz SPMS kwalifikujących się do terapii mitoksantronem. Wnioskowane leczenie będzie stosowane w wąskiej grupie pacjentów, u których z powodu opóźnienia progresji choroby koszty ponoszone na leczenie objawowe mogą zostać wyraźnie ograniczone.

ANALIZA EKONOMICZNA

Celem niniejszej analizy było przeprowadzenie analizy opłacalności terapii produktem Mitoxantron-Ebewe® (mitoksantron) we wskazaniach zgodnych z charakterystyką produktu leczniczego (ChPL) [16]:

- rak piersi z przerzutami;
- chłoniaka nieziarniczny (typu non-Hodgkin);
- ostra białaczka niełimfocytowa u dorosłych, w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi;
- wtórnej postępującej (SPMS; ang. secondary progressive multiple sclerosis) lub nawracająco-ustępującej (RRMS; ang. relapsing remitting multiple sclerosis) postaci stwardnienia rozsianego.

Ocena farmakoekonomiczna dla powyższych wskazań została przedstawiona w poniższych rozdziałach:

I. Rozdział 1. *Analiza minimalizacji kosztów*

Zgodnie z zapisami ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (art. 25 pkt 14 lit. a) [131] uzasadnienie wniosku o którym mowa w art. 24 pkt 1 powyższej ustawy w zakresie rozpatrywanych wskazań rejestracyjnych:

- 1) rak piersi z przerzutami;
- 2) chłoniaka nieziarniczny (typu non-Hodgkin);
- 3) ostra białaczka niełimfocytowa u dorosłych, w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi;

zawiera analizę wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych [131].

W związku z powyższym w ramach niniejszego raportu analizy w zakresie powyższych wskazań onkologicznych zdecydowano się na przeprowadzenie prostej analizy minimalizacji-kosztów (CMA, ang. Cost-minimization analysis) w celu zobrazowania potencjalnej zmiany wydatków płatnika publicznego po objęciu refundacją produktu Mitoxantron-Ebewe® (mitoksantron).

II. Rozdział 2 *Mitoksantron w raku piersi z przerzutami – Analiza minimalizacji kosztów.*

Dodatkowa analiza oceniająca opłacalności terapii z udziałem produktu leczniczego Mitoxantron-Ebewe® (mitoksantron) stosowanego

- w skojarzeniu z cyklofosfamidem (schemat NC) w porównaniu ze schematem AC (doksorubicyna, cyklofosamid),
- w skojarzeniu z cyklofosfamidem i fluorouracylem (schemat CNF) w porównaniu ze schematem CAF (doksorubicyna, cyklofosamid, fluorouracyl)

w leczeniu raka piersi z przerzutami.

III. Rozdział 3. *Mitoksantron w chłoniaku nieziarnicznym – Analiza minimalizacji kosztów*

Dodatkowa analiza oceniająca opłacalność terapii z udziałem produktu leczniczego Mitoxantron-Ebewe® (mitoksantron) stosowanego

- w skojarzeniu z rituksimabem, cyklofosfamidem, vinkristyna oraz prednizonem (schemat **R-CNOP**) w porównaniu ze schematem **R-CHOP** (rituksimab, cyklofosamid, doksorubicyna, vinkristyna, prednison)

w leczeniu chłoniaka nieziarnicznego.

IV. **Rozdział 4. Mitoksantron w ostrej białaczce nieлимfocytowej – Analiza minimalizacji kosztów**

Dodatkowa analiza oceniająca opłacalność terapii z udziałem produktu leczniczego Mitoxantron-Ebewe® (mitoksantron) stosowanego) u dorosłych chorych z ostrą białaczką nieлимfocytową (w skojarzeniu z cytarabiną) w leczeniu indukcyjnym w porównaniu do daunorubicyny w skojarzeniu z cytarabiną oraz w leczeniu konsolidującym w porównaniu do monoterapii cytarabiną w wysokich dawkach

V. **Rozdział 5. Mitoksantron w stwardnieniu rozsiałym – Analiza koszty-użyteczność**

Celem analizy było przeprowadzenie analizy opłacalności terapii produktem Mitoxantron-Ebewe® (mitoksantron) w ramach leczenia szpitalnego u pacjentów z postacią wtórnie postępującą oraz rzutowo-remisyjną stwardnienia rozsianego.

Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy **Sandoz-Novartis Group**.

1. ANALIZA MINIMALIZACJI KOSZTÓW

1.1. Metodyka

1.1.1. Cel analizy

Celem niniejszej analizy było przeprowadzenie analizy opłacalności terapii produktem Mitoxantron-Ebewe® (mitoksantron) we wskazaniach zgodnych z charakterystyką produktu leczniczego (ChPL) [16]:

- 1) rak piersi z przerzutami (mBC, ang. metastatic breast cancer) ;
- 2) chłoniaka nieziarnicy (NHL, ang. non-Hodgkin lymphoma);
- 3) ostra białaczka nieлимfocytowa (AML, ang. acute myeloid leukemia) u dorosłych, w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi;

Efektywność kosztów leczenia produktem Mitoxantron-Ebewe® (mitoksantron) w porównaniu z aktualnie refundowanymi w ramach importu docelowego produktami zawierającymi substancję mitoksantron oceniono metodą analizy minimalizacji kosztów (CMA, ang. Cost-minimization analysis).

1.1.2. Zdefiniowanie problemu decyzyjnego

Zgodnie z opinią Rady Przejrzystości AOTMiT [101], stanowiskiem Rady AOTMiT [123], rekomendacją Prezesa AOTMiT [113] oraz stanowiskiem Ministerstwa Zdrowia [96,97] biorównoważność leku generycznego wobec leku innowacyjnego wskazuje, że ta sama substancja czynna z dwóch produktów, podanych w takich samych dawkach, ulega takiemu samemu wchłanianiu i osiąga takie same stężenia w płynach ustrojowych, co gwarantuje taką samą skuteczność i bezpieczeństwo stosowania. Dodatkowo substancja mitoksantron do czerwca 2012 roku [144] znajdowała się w *Katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów* (od dnia 1 września 2009 [143] z uwagi na nieprzedłużenie ważności pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej jedyne go leku zawierającego mitoksantron [104] rozpatrywana substancja była dostępna tylko w ramach importu docelowego). Począwszy od lipca 2012 roku zgodnie z zarządzeniem nr 43/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia [147] utworzono *Katalog świadczeń dodatkowych - leczenie szpitalne – chemioterapia* w ramach którego możliwe jest rozliczenie podania substancji mitoksantron u pacjentów onkologicznych z wskazaniami ICD-10 określonymi w odpowiednim rozporządzeniu Ministra Zdrowia [118]. Zgodnie z aktualnie obowiązującym zarządzeniem Prezesa NFZ [148] substancja mitoksantron jest refundowana w ramach tzw. importu docelowego w przypadku, gdy sprowadzenie produktu leczniczego z zagranicy nastąpiło na podstawie decyzji Ministra Zdrowia, wydanej w trybie art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. - Prawo farmaceutyczne [133] w poniższych wskazaniach [117]:

Tabela 1. Wskazania refundacyjne dla substancji czynnej mitoksantron na podstawie Wykazu substancji czynnych zawartych w lekach sprowadzanych z zagranicy [117]

Wskazania refundacyjne dla substancji czynnej mitoksantron (<i>mitoxantronum</i>) [117] (Kod ICD-10 oraz Nazwa ICD-10)	
C50 nowotwór złośliwy sutka	C91.7 inna białaczka limfatyczna
C50.0 brodawka i otoczka brodawki sutkowej	C91.9 białaczka limfatyczna, nieokreślona
C50.1 centralna część sutka	C92 białaczka szpikowa
C50.2 ćwiartka górna wewnętrzna sutka	C92.0 ostra białaczka szpikowa
C50.3 ćwiartka dolna wewnętrzna sutka	C92.1 przewlekła białaczka szpikowa

Wskazania refundacyjne dla substancji czynnej mitoksantron (<i>mitoxantronum</i>) [117] (Kod ICD-10 oraz Nazwa ICD-10)	
C50.4 ćwiartka górna zewnętrzna sutka	C92.2 podostra białaczka szpikowa
C50.5 ćwiartka dolna zewnętrzna sutka	C92.3 mięsak szpikowy
C50.6 część pachowa sutka	C92.4 ostra białaczka promielocytowa
C50.8 zmiana przekraczająca granice sutka	C92.5 ostra białaczka szpikowo-monocytowa
C50.9 sutek, nieokreślony	C92.7 inna białaczka szpikowa
C61 nowotwór złośliwy gruczołu krokowego	C92.9 białaczka szpikowa, nieokreślona
C82 chłoniak nieziarniczny guzkowy (grudkowy)	C93 białaczka monocytowa
C82.0 z małych wpuklonych (szczelinowatych = cleaved) komórek, guzkowy	C93.0 ostra białaczka monocytowa
C82.1 mieszany z małych wpuklonych (szczelinowatych = cleaved) i wielkich komórek, guzkowy	C93.1 przewlekła białaczka monocytowa
C82.3 wielkokomórkowy, guzkowy	C93.2 podostra białaczka monocytowa
C82.7 inne postacie chłoniaka nieziarniczego guzkowego	C93.7 inna białaczka monocytowa
C82.9 chłoniak nieziarniczny, nieokreślony	C93.9 białaczka monocytowa, nieokreślona
C83 chłoniaki nieziarnicze rozlane	C94 inne białaczki określonego rodzaju
C83.0 z małych komórek (rozlany)	C94.0 ostra czerwienica i białaczka erytroblastyczna (erytroleukemia)
C83.1 z małych wpuklonych (szczelinowatych = cleaved) komórek (rozlany)	C94.1 przewlekła czerwienica
C83.2 mieszany z dużych i małych komórek (rozlany)	C94.2 ostra białaczka megakarioblastyczna
C83.3 wielkokomórkowy (rozlany)	C94.3 białaczka z komórek tucznych
C83.4 immunoblastyczny (rozlany)	C94.4 ostra szpikowica uogólniona
C83.5 limfoblastyczny (rozlany)	C94.5 ostre zwłóknienie szpiku
C83.6 niezróżnicowany (rozlany)	C94.7 inna określona białaczka
C83.7 guz (chłoniak) Burkitta	C95 białaczka z komórek nieokreślonego rodzaju
C83.8 inne postacie rozlanych chłoniaków nieziarnicznych	C95.0 ostra białaczka z komórek nieokreślonego rodzaju
C83.9 rozlany chłoniak nieziarniczny, nieokreślony	C95.1 przewlekła białaczka z komórek nieokreślonego rodzaju
C84 obwodowy i skórny chłoniak z komórek T	C95.2 podostra białaczka z komórek nieokreślonego rodzaju
C84.0 ziarniak grzybiasty	C95.7 inna białaczka z komórek nieokreślonego rodzaju
C84.1 choroba Sezary'ego	C95.9 białaczka, nieokreślona
C84.2 chłoniak strefy T	C96 inny i nieokreślony nowotwór złośliwy tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych
C84.3 chłoniak limfoepitelioidalny	C96.0 choroba Letterera-Siwego
C84.4 obwodowy chłoniak z komórek T	C96.1 histiocytoza złośliwa
C84.5 inne i nieokreślone chłoniaki T	C96.2 guzy złośliwe z komórek tucznych
C85 inne i nieokreślone postacie chłoniaków nieziarnicznych	C96.3 prawdziwy chłoniak histiocytarny
C85.0 mięsak limfatyczny	C96.7 inne określone nowotwory złośliwe tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych
C85.1 chłoniak z komórek B, nieokreślony	C96.9 nowotwory złośliwe tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i pokrewnych, nieokreślone
C85.7 inne określone postacie chłoniaka nieziarniczego	D46 zespoły mielodysplastyczne
C85.9 chłoniak nieziarniczny, nieokreślony	D46.0 oporna niedokrwistość bez syderoblastów
C91 białaczka limfatyczna	D46.1 oporna niedokrwistość z syderoblastami
C91.0 ostra białaczka limfoblastyczna	D46.2 oporna niedokrwistość z nadmiarem blastów
C91.1 przewlekła białaczka limfocytowa	D46.3 oporna niedokrwistość z nadmiarem blastów z transformacją

Wskazania refundacyjne dla substancji czynnej mitoksantron (<i>mitoxantronum</i>) [117] (Kod ICD-10 oraz Nazwa ICD-10)	
C91.2 podostra białaczka limfocytowa	D46.4 oporna niedokrwistość, nieokreślona
C91.3 białaczka prolimfocytarna	D46.7 inne zespoły mielodysplastyczne
C91.4 białaczka włochatokomórkowa (hairy-cell)	D46.9 zespół mielodysplastyczny, nieokreślony
C91.5 białaczka dorosłych z komórek T	

Na podstawie powyższych informacji oraz zgodnie z zapisami ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (art. 25 pkt 14 lit. a) [131] uzasadnienie wniosku o którym mowa w art. 24 pkt 1 powyższej ustawy w zakresie rozpatrywanych wskazań rejestracyjnych (patrz rozdział 1.1.1):

- 4) rak piersi z przerzutami;
- 5) chłoniaka nieziarniczny (typu non-Hodgkin);
- 6) ostra białaczka nielimfocytowa u dorosłych, w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi;

zawiera analizę wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych [131].

W związku z powyższym w ramach niniejszej analizy ekonomicznej w zakresie powyższych wskazań zdecydowano się na przeprowadzenie prostej analizy minimalizacji-kosztów (CMA, ang. Cost-minimization analysis) w celu zobrazowania potencjalnej zmiany wydatków płatnika publicznego po objęciu refundacją produktu Mitoxantron-Ebewe® (mitoksantron).

Dodatkowo zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych oraz bazując na danych NFZ [64] mitoksantron w leczeniu przerzutowego raka piersi oraz chłoniaków nieziarnicznych stosowany jest w bardzo wąskiej grupie osób, u której to nie można zastosować pozostałych standardowych schematów terapeutycznych i/lub też wcześniejsze leczenie standardowymi schematami terapeutycznymi nie przyniosło oczekiwanych rezultatów. Ponato zgodnie z opinią eksperta klinicznego w leczeniu ostrej białaczki szpikowej mitoksantron jest stosowany od wielu lat stanowiąc jeden z podstawowych leków i aktualnie niedopuszczalne jest nie stosowanie się do zaleceń PALG (Polska Grupa Białaczkowa). W przypadku zarejestrowania w Polsce produktu Mitoxantron-Ebewe® (mitoksantron) nie będzie możliwa refundacja leczenia w ramach procedury **5.08.05.000037 „Procedura podania leku zawierającego substancję czynną (*Mitoxantronum*) – 100 mg”** [148]. Zgodnie z opinią eksperta medycznego w przypadku hipotetycznej sytuacji dostępu do zarejestrowanego w Polsce produktu Mitoxantron-Ebewe® i równoczesnego braku możliwości uzyskania refundacji leczenia mitoksantronem (w ramach np. procedury **5.08.05.000037**) pomimo braku refundacji substancji mitoksantron zostanie zastosowane leczenie/schemat z użyciem mitoksantron (koszt zakupu leku zostanie poniesiony przez świadczeniodawcę).

Na podstawie powyższych informacji zgodnie z aktualną wiedzą medyczną w rozważanych populacjach chorych leczenie przy użyciu mitoksantron wydaje się być niezbędne dla ratowania życia lub zdrowia pacjenta, stąd analogicznie, jak w podobnych sytuacjach pozytywnie zweryfikowanych przez analityków AOTMiT [] porównanie kosztów aktualnego sposobu refundacji substancji mitoksantron w ramach procedury **5.08.05.000037 „Procedura podania leku zawierającego substancję czynną (*Mitoxantronum*) – 100 mg”** [148] vs wnioskowanego sposobu refundacji produktu leczniczego Mitoxantron-Ebewe® (mitoksantron) w ramach wykazu refundowanych leków (obwieszczenie MZ): **C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym** w ramach analizy minimalizacji kosztów (CMA) wydaje się być właściwą metodą.

Populacja (P)

Populację docelową stanowią pacjenci wymagający leczenia:

- raka piersi z przerzutami;

- chłoniaka nieziarniczego (typu non-Hodgkin);
- ostrej białaczki nieлимfocytowej (dotyczy populacji osób dorosłych),

Wybrana populacja docelowa jest zgodna z populacją określoną w oparciu o zarejestrowane wskazania do stosowania leku z ramienia ocenianej interwencji [16] oraz z populacją analizowaną w badaniach włączonych do analizy efektywności klinicznej [62].

Interwencja (I)

Ocenianą interwencją jest produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe® (mitoksantron, kod ATC: L01DB07). Dawkowanie mitoksantronu dla poszczególnych wskazań przyjęto zgodnie z charakterystyka produktu leczniczego Mitoxantron-Ebewe® [16]:

- raka piersi z przerzutami;
- chłoniaka nieziarniczego (typu non-Hodgkin);
- ostrej białaczki nieлимfocytowej (dotyczy populacji osób dorosłych),

W analizę założono wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Mitoxantron-Ebewe® (mitoksantron) w ramach wykazu refundowanych leków (obwieszczenie MZ): **C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym.**

Komparator (C)

Zgodnie z aktualnie obowiązującym zarządzeniem Prezesa NFZ [148] substancja mitoksantron jest refundowana w ramach tzw. importu docelowego w przypadku, gdy sprowadzenie produktu leczniczego z zagranicy nastąpiło na podstawie decyzji Ministra Zdrowia, wydanej w trybie art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. - Prawo farmaceutyczne [133] w rozpatrywanych wskazaniach (patrz rozdział 1.1.1), stąd w niniejszej analizie CMA komparatorem jest refundowany odpowiednich dla produktu Mitoxantron-Ebewe® dostępny w ramach **Katalogu świadczeń dodatkowych - leczenie szpitalne – chemioterapia.**

Efekty zdrowotne (O)

Biorąc pod uwagę powyżej przedstawione uwarunkowania przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów, w której porównywane są jedynie koszty rozpatrywanych interwencji (nie porównuje się efektów zdrowotnych). Biorównoważność leku generycznego wobec leku innowacyjnego wskazuje, że ta sama substancja czynna z dwóch produktów, podanych w takich samych dawkach, ulega takiemu samemu wchłanianiu i osiąga takie same stężenia w płynach ustrojowych, co gwarantuje taką samą skuteczność i bezpieczeństwo stosowania [101,113,123,96,97].

1.1.3. Zdefiniowanie strategii analitycznej

W oparciu o wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych [3] przewiduje się trzy strategie przeprowadzenia analizy ekonomicznej technologii medycznej:

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

Niniejsza analiza ekonomiczna została przeprowadzona na podstawie wcześniej wykonanej analizy efektywności klinicznej, przeprowadzonej metodą przeglądu systematycznego [62].

1.1.4. Perspektywa

Niniejszą analizę 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 (NFZ) i świadczeniobiorcy. Przyjęcie powyższych perspektyw analizy jest zgodne z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 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* [115].

1.1.5. Horyzont czasowy

W niniejszej analizie przyjęto horyzont czasowy odpowiadający długości czasu trwania 1 cyklu chemioterapii z wykorzystaniem substancji czynnej mitoksantron [62]. Uznano, iż powyższy horyzont jest wystarczająco długi, by możliwa była ocena ewentualnych różnic między kosztami ocenianej technologii medycznej i komparatorów.

1.1.6. Dyskontowanie

Z uwagi na krótki horyzont czasowy analizy (poniżej 1 roku; patrz rozdział 1.1.5) w niniejszej analizie nie przeprowadzono dyskontowania kosztów [3].

1.1.7. Technika analityczna

W celu oszacowania zużycia zasobów koniecznych dla uzyskania dodatkowego efektu zdrowotnego dla porównania leczenia przy użyciu produktu Mitoxantron-Ebewe® versus przyjęty komparator (inny refundowany produkt zawierający substancję mitoksantron; patrz rozdział 1.1.2) w populacji ocenianej wykorzystano:

- Analizę minimalizacji kosztów (CMA, ang. Cost-Minimization Analysis), wykorzystującą technikę modelowania, której wynikiem jest koszt inkrementalny, wyrażający różnicę w kosztach porównywanych interwencji.

Z uwagi na fakt, iż biorównoważność leków wskazuje, że ta sama substancja czynna z dwóch produktów, podanych w takich samych dawkach gwarantuje taką samą skuteczność i bezpieczeństwo stosowania [101,113,123,96,97], jedyną różnicą pomiędzy ocenianymi interwencjami będą koszty związane z zastosowanym leczeniem (patrz rozdział 1.3.2).

1.2. Model decyzyjny

1.2.1. Opis modelu

W celu oszacowania kosztów stosowania produktu Mitoxantron-Ebewe® (mitoksantron) w rozpatrywanych populacjach chorych w Polsce, posłużono się prostą kalkulacją przygotowaną w programie MS Excel 2013. Ze względu na identyczny profil bezpieczeństwa oraz brak różnic w zakresie skuteczności pomiędzy różnymi lekami zawierającymi substancję czynną mitoksantron w niniejszej analizie minimalizacji-kosztów rozpatrzono tylko koszty leków (pozostałe koszty nie stanowią kosztów różniący, stąd uwzględnienie bądź nie uwzględnienie

tych kosztów nie wpływa na wnioskowanie; tzn. wynik analizy będący kosztem inkrementalnym będzie identyczny w przypadku uwzględnienia kosztów dodatkowych, jak i nie uwzględnienia tych kosztów).

1.3. Parametry modelu

1.3.1. Dane dotyczące dawkowania w danym wskazaniu

W tabeli poniżej przedstawiono przyjęte w analizie dawkowanie dla poszczególnych wskazań bazując na charakterystyce produktu leczniczego Mitoxantron-Ebewe® [16], dawkowaniu uwzględnionym w badaniach włączonych do analizy klinicznej [] oraz bazując na dawkowaniu przyjętym w analizie wpływu na budżet [64].

Tabela 2. Dawkowanie produktu mitoksantron uwzględnione w poszczególnych wskazaniach

Wskazanie	Dawka / cykl terapii
Rak piersi z przerzutami;	1 dawka na cykl: 12 mg/m ² [62, 64]
Chłoniaka nieziarniczny (typu non-Hodgkin);	1 dawka na cykl: 10 mg/m ² [62, 64]
Ostra białaczka nieлимfocytowa u dorosłych, w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi	2 dawki na cykl po 6 mg/m ² /dawkę [62, 64]*

* Z uwagi na zdecydowanie częstsze występowanie AML u osób starszych przyjęto dawkowanie dla tej grupy pacjentów

1.3.1. Charakterystyka wyjściowa populacji w modelu

W tabeli poniżej przedstawiono przyjęte w niniejszej analizie średnią powierzchnię ciała pacjentów z poszczególnym typem nowotworu.

Tabela 3. Charakterystyka pacjentów

Wskazanie	Średnia powierzchnia ciała pacjenta [m ²]	Komentarz
Rak piersi z przerzutami	1,70 m ²	Zgodnie z raportem Nachtnebel 2011 [73] wykonanym we współpracy z analitykami AOTM średnią powierzchnię ciała w u pacjentów z przerzutowym rakiem piersi przyjęto na poziomie 1,7 m ²
Chłoniaka nieziarniczny (typu non-Hodgkin)	1,74 m ²	Zgodnie z opinią ekspertów zamieszczoną w analizie weryfikacyjnej AOTMiT [137] średnia powierzchnię ciała pacjentów z chłoniakiem nieziarnicznym określono na poziomie 1,74 m ²
Ostra białaczka nieлимfocytowa	1,79 m ²	Zgodnie z danymi zamieszczonymi w analizie weryfikacyjnej AOTMiT [25] średnia powierzchnia ciała pacjentów z ostrą białaczką szpikowa określono na poziomie 1,79 m ²

1.3.2. Dane dotyczące kosztów

W modelu uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednie:

- koszt produktu leczniczego Mitoxantron-Ebewe® – w przypadku pozytywnej decyzji MZ, refundacja w ramach wykazu refundowanych leków (obwieszczenie MZ): **C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym;**
- aktualny koszt refundacji pozostałych produktów zawierających mitoksantron w ramach **Katalogu świadczeń dodatkowych - leczenie szpitalne – chemioterapia;**

Zgodnie z aktualnie obowiązującym zarządzeniem Prezesa NFZ [148] substancja mitoksantron (w szczególności produkt Mitoxantron-Ebewe®) jest refundowana w ramach tzw. importu docelowego w przypadku, gdy sprowadzenie produktu leczniczego z zagranicy nastąpiło na podstawie decyzji Ministra Zdrowia, wydanej w trybie art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. - Prawo farmaceutyczne [133] w rozpatrywanych wskazaniach

[117] (patrz rozdział 1.1.1). W przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej dla produktu Mitoxantron-Ebewe® (tj. wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Mitoxantron-Ebewe® w ramach wykazu refundowanych leków: *C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym*) zmianie ulegnie jedynie sposób rozliczania przeprowadzonego leczenia przy użyciu substancji mitoksantron:

- brak wymaganej zgody Ministra Zdrowia na sprowadzenie leku z zagranicy, gdyż produkt Mitoxantron-Ebewe® będzie dostępny w Polsce;
- rozliczenie świadczenia chemioterapii z wykorzystaniem produktu Mitoxantron-Ebewe® w ramach *Katalogu leków refundowanych stosowanych w chemioterapii*

Na podstawie powyższego wprowadzenie refundacji produktu Mitoxantron-Ebewe® w Polsce w ramach *Katalogu leków refundowanych stosowanych w chemioterapii* wpływa jedynie na poziom odpłatności płatnika za substancję mitoksantron, natomiast nie powoduje żadnych zmian w zakresie przeprowadzonych badań diagnostycznych, hospitalizacji bądź dodatkowych procedur medycznych wykonywanych w trakcie terapii, stąd pozostałe koszty związane z leczeniem przy użyciu substancji mitoksantron nie stanowią kosztów różniących (m.in. koszt hospitalizacji, koszt leczenia działań niepożądanych, koszt diagnostyki i monitorowania prowadzonej terapii).

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

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

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

1.3.2.2. Aktualny koszt refundacji pozostałych produktów zawierających mitoksantron

Zgodnie z aktualnie obowiązującym zarządzeniem Prezesa NFZ [148] substancja mitoksantron jest refundowana w ramach tzw. importu docelowego w przypadku, gdy sprowadzenie produktu leczniczego z zagranicy nastąpiło na podstawie decyzji Ministra Zdrowia, wydanej w trybie art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. - Prawo farmaceutyczne [133]. W tabeli poniżej przedstawiono oszacowany koszt leczenia mitoksantronem w rozpatrywanych wskazaniach przy uwzględnieniu średniej ceny punktu rozliczeniowego na poziomie 52,00 PLN na podstawie informatora o umowach NFZ [45].

Zgodnie z dawkowaniem uwzględnionym w badaniach włączonych do analizy klinicznej [REDACTED] wyznaczono średni koszt stosowania produktu Mitoxantron-Ebewe® w danym wskazaniu rejestracyjnym.

Tabela 6. Kalkulacja kosztów stosowania produktu substancji mitoksantron w ramach chemioterapii w przeliczeniu na 1 cykl leczenia

Parametr	Dane / Obliczenia
Kod świadczenia [148]	5.08.05.0000037
Nazwa świadczenia [148]	Procedura podania leku zawierającego substancję czynną (Mitoxantronum) - 100 mg
Wartość punktowa [148]	64,0519
Średnia cena punktu rozliczeniowego [45]	52,00 PLN
Koszt jednostkowy mitoksantronu [PLN/100 mg]	3 330,70 PLN (= 64,0519 x 52,00 PLN)*
Koszt jednostkowy mitoksantronu [PLN/mg]	33,3070 PLN

Parametr	Dane / Obliczenia
Rak piersi C50.0	
Zalecane dawkowanie	12 mg / m ²
Średnia powierzchnia ciała pacjenta	1,70 m ²
Liczba podań/cykl	1 podanie
Zużycie leku/cykl [mg]	20,4 mg
Koszt leku/cykl [PLN]	679,46 PLN
Chłoniak nieziarniczny	
Zalecane dawkowanie	10 mg / m ²
Średnia powierzchnia ciała pacjenta	1,74 m ²
Liczba podań/cykl	1 podanie
Zużycie leku/cykl [mg]	17,4 mg
Koszt leku/cykl [PLN]	579,54 PLN
Ostra białaczka szpikowa	
Zalecane dawkowanie	6 mg / m ²
Średnia powierzchnia ciała pacjenta	1,79 m ²
Liczba podań/cykl	2 podanie
Zużycie leku/cykl [mg]	21,48 mg
Koszt leku/cykl [PLN]	715,43 PLN

1.3.3. Compliance

Z uwagi na przeprowadzenie prostej analizy minimalizacji kosztów (CMA) opartej na kosztach refundacji leków zawierających substancję mitoksantron oraz ze względu na podawanie substancji mitoksantron w szpitalu w postaci infuzji dożylniej założono pełne stosowanie się pacjentów do zaleceń lekarskich (*compliance* na poziomie 100%). Uwzględnienie mniejszego poziomu *compliance* nie wpływa bezpośrednio na wnioski płynące z analizy CMA (tzn. koszty łączne rozważanych terapii oraz koszty inkrementalne zostaną przeskalowane poprzez przyjęty poziom *compliance*).

1.4. Wyniki analizy minimalizacji kosztów

W poniższej tabeli zestawiono wyniki przeprowadzonej prostej analizy minimalizacji kosztów w rozważanych wskazaniach rejestracyjnych. Szczegółowe obliczenia przedstawiono w rozdziałach 1.3.2.1 – 1.3.2.2 oraz w kalkulatorze AE_Mitoxantron-Ebewe.xlsx dołączonym do niniejszej analizy. Z uwagi na brak odpłatności pacjenta za lek wyniki z perspektywy budżetu NFZ są tożsame z wynikami z perspektywy wspólnej (pacjent+NFZ).

Tabela 7. Wyniki analizy minimalizacji kosztów – perspektywa budżetu NFZ / perspektywa wspólna

Wskazanie rejestracyjne	Aktualny koszt terapii MTX / cykl [PLN]	Koszt terapii Mitoxantron-Ebewe® [PLN]	Koszt inkrementalny [PLN]
Rak piersi z przerzutami	679,46	■	■
Chłoniaka nieziarniczny (typu non-Hodgkin);	579,54	■	■

Wskazanie rejestracyjne	Aktualny koszt terapii MTX / cykl [PLN]	Koszt terapii Mitoxantron-Ebewe® [PLN]	Koszt inkrementalny [PLN]
Ostra białaczka nieлимfocytowa u dorosłych	715,43	■	■

1.5. Dyskusja i wnioski

Walidacja oszacowań

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

Wnioski końcowe

Wyniki analizy minimalizacji kosztów przeprowadzonej dla porównania rozliczenia aktualnie istniejących kosztów leczenia mitoksantronem w ramach *Katalogu świadczeń dodatkowych - leczenie szpitalne – chemioterapia* vs rozliczenie świadczenia chemioterapii z wykorzystaniem produktu Mitoxantron-Ebewe® w ramach *Katalogu leków refundowanych stosowanych w chemioterapii* wskazują na zauważalne oszczędności budżetu NFZ w przypadku wprowadzenia refundacji produktu Mitoxantron-Ebewe®. Prognozowane oszczędności wynikają z uwzględnienia proponowanej przez producenta ceny zbytu netto produktu Mitoxantron-Ebewe® (na poziomie 500,00 PLN) skutkującej zdecydowanie niższą wyceną 1 mg substancji mitoksantron w porównaniu z aktualnie obowiązującą wyceną w ramach procedury **5.08.05.0000037** „Procedura podania leku zawierającego substancję czynną (Mitoxantronum) – 100 mg” [148].

2. MITOKSANTRON W RAKU PIERSI Z PRZERZUTAMI – ANALIZA MINIMALIZACJI KOSZTÓW

2.1. Metodyka

2.1.1. Cel analizy

Celem niniejszej analizy była ocena opłacalności terapii z udziałem produktu leczniczego Mitoxantron-Ebewe® (mitoksantron) stosowanego

- w skojarzeniu z cyklofosfamidem (schemat NC) w porównaniu ze schematem AC (doksorubicyna, cyklofosfamid),
- w skojarzeniu z cyklofosfamidem i fluorouracylem (schemat CNF) w porównaniu ze schematem CAF (doksorubicyna, cyklofosfamid, fluorouracyl)

w leczeniu raka piersi z przerzutami.

2.1.2. Zdefiniowanie problemu decyzyjnego

Ocenę opłacalności stosowania mitoksantronu (preparat Mitoxantron-Ebewe®) w ramach leczenia skojarzonego w populacji chorych z rakiem piersi z przerzutami wykonano w ramach analizy minimalizacji kosztów (CMA).

Ocena farmakoekonomiczna poprzedzona została analizą efektywności klinicznej [60]. Problem decyzyjny zdefiniowano poprzez schemat PICO, przedstawiając cztery kluczowe zagadnienia determinujące metodykę przeprowadzenia niniejszej analizy: populację (ang. *population*), interwencję (ang. *intervention*), technologie opcjonalne (ang. *comparators*), efekty zdrowotne (ang. *outcomes*).

Populacja (P)

Według charakterystyki produktu leczniczego [16], preparat Mitoxantron-Ebewe® (mitoksantron) jest wskazany w leczeniu

- raka piersi z przerzutami;
- chłoniaka nieziarniczego (typu non-Hodgkin);
- ostrej białaczki nielimfocytowej u dorosłych, w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi;
- wtórnej postępującej (SPMS) lub nawracająco-ustępującej (RRMS) postaci stwardnienia rozsianego.

W ramach niniejszej analizy rozważaną populację docelową stanowią osoby dorosłe, chore na raka piersi z przerzutami.

Interwencja (I)

Ocenianą interwencją jest produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe® (mitoksantron), syntetyczny antybiotyk z grupy antracenedionów o właściwościach cytostatycznych, zastosowany w dwóch schematach chemioterapii:

- NC (mitoksantron, cyklofosfamid),
- CNF (cyklofosfamid, mitoksantron, fluorouracyl).

Pojedyncze opakowanie produktu leczniczego Mitoxantron-Ebewe® zawiera 1 fiolkę z 10 ml koncentratu do sporządzenia roztworu do infuzji (20 mg mitoksantronu w postaci chlorowodoru mitoksantronu).

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego [16], w leczeniu zaawansowanego raka piersi mitoksantron może być stosowany w monoterapii lub w połączeniu z innymi środkami cytotoksycznymi (chemioterapia skojarzona). Zalecana początkowa dawka mitoksantronu (monoterapia) wynosi 14 mg/m² pc. podawana w pojedynczej dawce dożylniej. W leczeniu skojarzonym zaleca się, by początkową dawkę zmniejszyć o 2 do 4 mg/m² pc. Modyfikację dawkowania oraz czas podawania kolejnych dawek należy uzależnić od klinicznej oceny stopnia i czasu trwania mielosupresji.

W niniejszej analizie uwzględniono mitoksantron w chemioterapii skojarzonej, [redacted] w polskiej praktyce klinicznej mitoksantron jest stosowany w polichemioterapii raka piersi. Wybór schematów wielolekowych został [redacted]

Szczegółowy opis interwencji przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego [61].

Zgodnie z aktualnie obowiązującym zarządzeniem Prezesa NFZ [148] substancja mitoksantron jest refundowana w ramach tzw. importu docelowego w przypadku, gdy sprowadzenie produktu leczniczego z zagranicy nastąpiło na podstawie decyzji Ministra Zdrowia, wydanej w trybie art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. - Prawo farmaceutyczne [133].

W analizie założono wprowadzenie refundacji produktu leczniczego Mitoxantron-Ebewe® (mitoksantron) w ramach wykazu refundowanych leków (obwieszczenie MZ): **C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym.**

Komparator (C)

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [3] komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być w pierwszej kolejności istniejąca praktyka, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię. Zaleca się przeprowadzenie porównania również z innymi komparatorami, czyli z technologiami: najczęściej stosowanymi, najskuteczniejszymi, najtańszymi, zgodnymi ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego.

Jako potencjalne komparatory dla analizowanych schematów chemioterapii rozważano schematy najczęściej stosowane w praktyce klinicznej, które może zastąpić analizowana interwencja, rekomendowane przez polskie oraz zagraniczne wytyczne leczenia przerzutowego raka piersi. W wyborze potencjalnego komparatora uwzględniano również status refundacyjny leku oraz jego wskazanie.

Z uwagi na mnogość schematów wielolekowych zalecanych przez polskie i zagraniczne wytyczne praktyki klinicznej oraz liczne technologie refundowane w analizowanym wskazaniu w celu określenia potencjalnego komparatora [redacted]

Zgodnie z opinią eksperta medycznego, komparatory dla analizowanych interwencji powinny stanowić odpowiednio schematy AC (doksorubicyna, cyklofosfamid) oraz CAF (cyklofosfamid, mitoksantron, fluorouracyl). Cytostatyki stosowane w wybranych schematach są aktualnie refundowane w przedmiotowym wskazaniu.

Tabela 8. Podsumowanie wyboru komparatorów dla analizowanych interwencji

Interwencja (schemat)	Komparator (schemat)
NC (mitoksantron, cyklofosfamid)	AC (doksorubicyna, cyklofosfamid)
CNF (cyklofosfamid, mitoksantron, fluorouracyl)	CAF (cyklofosfamid, doksorubicyna, fluorouracyl)

Szczegółowe argumenty, uzasadniające przyjęcie powyżej wskazanych terapii jako komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego [61].

Efekty zdrowotne (O)

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego w ramach analizy efektywności klinicznej [60] zidentyfikowano badania RCT oceniające skuteczność i bezpieczeństwo mitoksantronu w schematach NC i CNF dla rozważanej populacji docelowej.

W analizie ekonomicznej wzięto pod uwagę następujące efekty zdrowotne istotne z perspektywy procesu terapeutycznego: odpowiedź na leczenie, czas trwania odpowiedzi na leczenie, czas do progresji choroby lub zgonu, przeżycie całkowite, czas trwania remisji, ciężkie zdarzenia niepożądane związane z toksycznością leków przeciwnowotworowych [61].

Na podstawie wyników analizy klinicznej przyjęto założenie o braku różnicy w skuteczności porównywanych schematów chemioterapii: NC vs AC oraz CNF vs CAF. Szczegółowe dane dotyczące efektywności klinicznej znajdują się w analizie klinicznej [60].

2.1.3. Zdefiniowanie strategii analitycznej

W oparciu o wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych [3] przewiduje się trzy strategie przeprowadzenia analizy ekonomicznej technologii medycznej:

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

Niniejsza analiza ekonomiczna została przeprowadzona na podstawie wcześniej wykonanej analizy efektywności klinicznej, przeprowadzonej metodą przeglądu systematycznego [60].

2.1.4. Perspektywa

Niniejszą analizę 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 (NFZ) i świadczeniobiorcy. Przyjęcie powyższych perspektyw analizy jest zgodne z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 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* [115].

2.1.5. Horyzont czasowy

W charakterystyce analizowanego produktu leczniczego nie zdefiniowano optymalnej długości terapii. W związku z powyższym w niniejszej analizie przyjęto horyzont czasowy określony na podstawie badań włączonych do analizy klinicznej (*Bennett 1988* [9], *Heidemann 1993* [31]).

W publikacjach *Heidemann 1993* [31] i *Bennett 1988* [9] nie sprecyzowano długości czasu trwania leczenia poszczególnymi schematami chemioterapii. Zakładając, iż terapia trwała do momentu wystąpienia progresji choroby, zgonu lub rezygnacji pacjenta z udziału w badaniu (odmowa pacjenta lub nieakceptowana

toksyczność) i uwzględniając dostępne parametry: mediana czasu do niepowodzenia leczenia (*Bennett 1988* [9]) oraz mediana czasu do progresji choroby (*Heidemann 1993* [31]), które nie są istotne statystycznie dla grup NC vs AC (*Heidemann 1993* [31]) oraz CNF vs CAF (*Bennett 1988* [9]), koszty oszacowano dla horyzontu:

- 240 dni (8 miesięcy), co odpowiada 11,43 cyklom 21-dniowym dla porównania NC vs AC,
- 136 dni (średnia z wartości 125 i 147 ważona liczbą pacjentów w poszczególnych grupach), co odpowiada 6,47 cyklom 21-dniowym dla porównania CNF vs CAF.

Uznano, iż powyższy horyzont jest wystarczający, by możliwa była ocena ewentualnych różnic między kosztami ocenianej technologii medycznej i komparatorów.

2.1.6. Dyskontowanie

Z uwagi na krótki horyzont czasowy analizy (poniżej 1 roku) w analizie nie przeprowadzono dyskontowania kosztów.

2.1.7. Technika analityczna

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [3] dla porównania mitoksantronu w schemacie NC vs AC oraz w schemacie CNF vs CAF przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów, w konsekwencji przyjęcia założenia o porównywalnej skuteczności ocenianych schematów chemioterapii. Założenie oparto na wnioskach z przeprowadzonej analizy klinicznej.

W ocenie skuteczności chemioterapii CNF vs CAF (badanie *Bennett 1988* [9]) wykazano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi w zakresie wszystkich analizowanych punktów końcowych: odpowiedź całkowita, odpowiedź częściowa, odpowiedź ogółem, stabilna choroba, progresja choroby, czas trwania odpowiedzi na leczenie, czas do niepowodzenia leczenia, czas do progresji choroby lub zgonu, przeżycie całkowite. Ponadto przeprowadzona analiza statystyczna [60] oraz informacje przedstawione w badaniu [9] wskazują na brak różnic w zakresie wpływu terapii na jakość życia pacjentów.

W przypadku porównania NC vs AC (badania *Heidemann 1993* [31]) analiza statystyczna nie wykazała istotnych różnic pomiędzy grupami terapeutycznymi w zakresie częstości występowania odpowiedzi na leczenie, mediany przeżycia całkowitego, mediany czasu trwania remisji i mediany czasu do progresji.

Stosowanie mitoksantronu w skojarzeniu z cyklofosfamidem i fluorouracylem lub w skojarzeniu z cyklofosfamidem w porównaniu do odpowiednich technologii opcjonalnych wiązało się z mniejszą liczbą zdarzeń niepożądanych (wynik istotny statystycznie). Ze względu na różnice w bezpieczeństwie stosowania schematów oszacowano koszty związane z leczeniem działań niepożądanych 3. i 4. stopnia różnicujących porównywane chemioterapie.

Biorąc pod uwagę powyższe przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów, w której porównywane są jedynie koszty rozpatrywanych interwencji. Wynikiem analizy dla każdego porównania (NC vs AC oraz CNF vs CAF) jest koszt inkrementalny, wyrażający różnicę w kosztach porównywanych technologii medycznych o takiej samej skuteczności klinicznej (*koszt inkrementalny = koszt stosowania ocenianej technologii medycznej - koszt stosowania technologii opcjonalnej*).

2.2. Model decyzyjny

2.2.1. Opis modelu

W celu oszacowania kosztów stosowania produktu Mitoxantron-Ebewe® (mitoksantron) w raku piersi z przerzutami, posłużono się prostą kalkulacją przygotowaną w programie MS Excel® 2013.

Ze względu na brak różnic w zakresie skuteczności pomiędzy rozważanymi schematami analizę przeprowadzono w ramach minimalizacji kosztów z uwzględnieniem kosztów nabycia substancji czynnych oraz kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych różnicujących porównywane chemioterapie. Pozostałe koszty (kosztów realizacji chemioterapii tj. koszty podania leków, koszt okresowej oceny skuteczności chemioterapii) nie stanowią kosztów różniących, stąd uwzględnienie bądź nie uwzględnienie tych kosztów nie wpływa na wnioskowanie tzn. wynik analizy będący kosztem inkrementalnym będzie identyczny w przypadku uwzględnienia kosztów dodatkowych, jak i nie uwzględnienia tych kosztów.

W niniejszym dokumencie przedstawiono wartości zaokrąglone w związku z czym mogą występować nieznaczne różnice pomiędzy wartościami w nim przedstawionymi a wartościami widocznymi w modelu, przy czym różnice te nie wpływają na poprawność przeprowadzonych obliczeń.

2.2.2. Główne założenia modelu

Poniżej przedstawiono podstawowe założenia przyjęte w modelu:

1. Ocenianą technologię stanowił mitoksantron w leczeniu skojarzonym tzn. w schemacie NC lub CNF. Jako technologię opcjonalną wybrano odpowiednio schemat AC i CAF.
2. Ze względu na brak istotnych statystycznie różnic w skuteczności leczenia schematem NC w porównaniu ze schematem AC oraz schematem CNF w porównaniu ze schematem CAF dla każdego porównania przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów. Nie uwzględniono kosztów jednakowych dla ocenianej interwencji i wybranego dla niego komparatora.
3. Ze względu na różnicę w bezpieczeństwie stosowania rozważanych schematów do kosztów leczenia włączono koszty związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych 3. i 4. stopnia, które różnicowały porównywane chemioterapie.
4. W analizie podstawowej przyjęto horyzont czasowy określony na podstawie mediany czasu do niepowodzenia leczenia oraz mediany czasu do progresji choroby zgodnie z danymi dostępnymi w badaniach włączonych do analizy klinicznej: 240 dni dla porównania NC vs AC, 136 dni dla porównania CNF vs CAF.
5. Z uwagi na charakter ocenianej interwencji (chemioterapia) współczynnik *compliance* przyjęto na poziomie 100%.
6. Ze względu na przyjęty horyzont czasowy, który nie przekracza roku, nie uwzględniono dyskontowania kosztów.
7. Średnią powierzchnię ciała pacjentek z populacji docelowej przyjęto bazując na raporcie *Nachtnebel 2011* [73].
8. Dawkowanie leków wchodzących w skład schematów chemioterapii NC, AC, CNF i CAF przyjęto zgodnie z dawkowaniem uwzględnionym w badaniach włączonych do analizy klinicznej [60].
9. Długość cyklu określono na 21 dni (3 tygodnie) zgodnie z rytmem podania leków uwzględnionych w analizie.

2.2.3. Walidacja modelu

W celu oceny stabilności otrzymanych wyników analizy minimalizacji kosztów przeprowadzono analizę wrażliwości, oceniającą niepewność oszacowań parametrów modelu związanych z założeniami oraz ich wpływ na wyniki i wnioski analizy.

W celu ujawnienia ewentualnych błędów związanych z obliczeniami w modelu 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 interwencji w populacji ocenianej. Wyniki wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 6.1

Walidacja zewnętrzna oszacowań, odnosząca się do zgodności ich wyników z bezpośrednimi dowodami empirycznymi, nie została przeprowadzona, gdyż nie ma zastosowania w przypadku wybranej techniki analitycznej.

2.2.4. Parametry modelu

2.2.4.1. Dane dotyczące efektywności klinicznej

W poniższych tabelach zestawiono dane dotyczące punktów końcowych uwzględnionych w ocenie skuteczności porównywanych opcji terapeutycznych zaczerpnięte z analizy efektywności klinicznej [60].

Tabela 9. Analiza odpowiedzi na leczenie (Bennett 1988 [9])

Odpowiedź na leczenie	CNF N=167	CAF N=164	OR (95%CI)	NNT (95%CI)	GRADE
Całkowita (<i>complete response, CR</i>), n (%)	7 (4,2)	7 (4,3)	0,98 (0,29; 3,36)	-	wysoka
Częściowa (<i>partial response, PR</i>), n (%)	42 (25,1)	54 (32,9)	0,68 (0,41; 1,13)	-	
Ogółem (<i>overall response</i>), n (%)	49 (29,3)	61 (37,2)	0,70 (0,43; 1,14)	-	
Stabilna choroba, n (%)	60 (35,9)	58 (35,4)	1,02 (0,64; 1,65)	-	
Progresja, n (%)	33 (19,8)	31 (18,9)	1,06 (0,59; 1,90)	-	

Tabela 10. Przeżycie całkowite (Bennett 1988 [9])

Punkt końcowy	CNF N=167	CAF N=164	HR (95%CI)	p-value	GRADE
Przeżycie całkowite, mediana w dniach (95%CI)	377 (320; 460)	385 (347; 500)	-	0,78	wysoka
Zgony, n (%)	142 (85)	141 (86)	1,03 (0,82; 1,31)		

Tabela 11. Czas do wystąpienia zdarzenia (Bennett 1988 [9])

Punkt końcowy	CNF N=167	CAF N=164	HR (95%CI)	p-value	GRADE
Czas do trwania odpowiedzi, mediana w dniach (95%CI)	171 (144; 245)	254 (186; 294)	-	0,19	wysoka
Czas do niepowodzenia terapii (TTF), mediana w dniach (95%CI)	125 (98; 152)	147 (122; 183)	-	0,09	
Czas do progresji lub zgonu, mediana	145	174	-	0,18	

Punkt końcowy	CNF N=167	CAF N=164	HR (95%CI)	p-value	GRADE
w dniach (95%CI)	(113; 173)	(143; 210)			

Tabela 12. Analiza odpowiedzi na leczenie (Heidemann 1993 [31])

Odpowiedź na leczenie	NC N=63	AC N=55	OR (95%CI)	NNT (95%CI)	GRADE
Całkowita (<i>complete response, CR</i>), n (%)	6 (10)	5 (9)	1,05 (0,25; 4,64)	-	
Częściowa (<i>partial response, PR</i>), n (%)	21 (33)	17 (31)	1,12 (0,48; 2,62)	-	
Ogółem (<i>overall response</i>), n (%)	27 (43)	22 (40)	1,13 (0,51; 2,51)	-	wysoka
Stabilna choroba, n (%)	26 (41)	21 (38)	1,14 (0,51; 2,55)	-	
Progresja, n (%)	10 (16)	12 (22)	0,68 (0,24; 1,90)	-	

Tabela 13. Analiza przeżycia (Heidemann 1993 [31])

Punkt końcowy	NC N=63	AC N=55	p-value	GRADE
Przeżycie całkowite, mediana w miesiącach	18	17	N5	wysoka

Tabela 14. Czas do wystąpienia zdarzenia (Heidemann 1993 [31])

Punkt końcowy	NC N=63	AC N=55	p-value	GRADE
Czas trwania remisji, mediana w miesiącach	15,3	10,5	N5	
Czas do progresji, mediana w miesiącach (95%CI)	8,0	8,0	N5	wysoka

Powyższe dane wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie ocenianych punktów końcowych pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi.

2.2.4.2. Zużycie leków stosowanych w schematach NC, AC, CNF, CAF

W poniższej tabeli przedstawiono zużycie leków wchodzących w skład schematów chemioterapii NC, AC, CNF, CAF przyjęte zgodnie z dawkowaniem uwzględnionym w badaniach włączonych do analizy klinicznej (Bennett 1988 [9] i Heidemann 1993 [31]). Wszystkie substancje stosowane są w postaci wlewu w pierwszym dniu każdego 21-dniowego cyklu.

Tabela 15. Zużycie leków (schematy NC, AC, CNF, CAF) – rak piersi z przerzutami

Schemat	Lek	Dawkowanie wyjściowe/ cykl [mg/m ²]	Średnie zużycie leku/ cykl [mg/m ²]	Maksymalna skumulowana dawka [mg/m ²]	Rytm, podanie	Źródło
NC	Mitoksantron	12	9,30*	200	rytm 21 dni, i.v., 1 podanie/cykl (dzień 1.)	Heidemann 1993 [31]
	Cyklofosfamid	600	472,80*	brak danych		
AC	Doxorubicyna	40	33,90*	550	rytm 21 dni, i.v., 1 podanie/cykl (dzień 1.)	
	Cyklofosfamid	600	503,70*	brak danych		
CNF	Mitoksantron	10	8,50**	brak danych	rytm 21 dni, i.v., 1 podanie/cykl (dzień 1.)	Bennett 1988 [9]
	Cyklofosfamid	500	brak danych***	brak danych		
	Fluorouracyl	500	brak danych***	brak danych		

Schemat	Lek	Dawkowanie wyjściowe/ cykl [mg/m ²]	Średnie zużycie leku/ cykl [mg/m ²]	Maksymalna skumulowana dawka [mg/m ²]	Rytm, podanie	Źródło
CEF	Doxorubicyna	50	41,00**	450	rytm 21 dni, i.v., 1 podanie/cykl (dzień 1.)	
	Cyklofosfamid	500	brak danych***	brak danych		
	Fluorouracyl	500	brak danych***	brak danych		

*na podstawie średniej dawki na tydzień;

**uwzględnienie procentowej zmiany dawkowania dla pacjentów, którzy byli leczeni do 10 cykli: 71%-99% dla mitoksantronu oraz 68%-96% dla doxorubicyny;

***z powodu braku danych o średnim dawkowaniu w analizie przyjęto wartości równe wartościom wyjściowym (założenie konserwatywne).

2.2.4.3. Liczba cykli chemioterapii NC, AC, CNF, CAF

W publikacjach *Heidemann 1993* [31] i *Bennett 1988* [9] nie sprecyzowano długości czasu trwania leczenia poszczególnymi schematami chemioterapii. Zakładając, iż terapia trwała do momentu wystąpienia progresji choroby, zgonu lub rezygnacji pacjenta z udziału w badaniu (odmowa pacjenta lub nieakceptowana toksyczność) i uwzględniając dostępne parametry: mediana czasu do niepowodzenia leczenia (*Bennett 1988* [9]) oraz mediana czasu do progresji choroby (*Heidemann 1993* [31]), które nie są istotne statystycznie pomiędzy porównaniem NC vs AC (*Heidemann 1993* [31]) oraz CNF vs CAF (*Bennett 1988* [9]), oszacowano liczbę cykli przypadającą na pacjenta leczonego schematem dwu- i trójlekowym.

Tabela 16. Kalkulacja długości leczenia – rak piersi z przerzutami

Schemat	Uwzględniony parametr	Wartość parametru	Średnia długość leczenia	Średnia liczba cykli/pacjent	Źródło
NC, AC	mediana czasu do progresji choroby*	NC - 8 miesięcy	240 dni (8 miesięcy)	11,43	<i>Heidemann 1993</i> [31]
		AC - 8 miesięcy			
CNF, CEF	mediana czasu do niepowodzenia leczenia*	CNF - 125 dni	136 dni**	6,47	<i>Bennett 1988</i> [9]
		CAF - 147 dni			

*brak istotnych statystycznie różnic w zakresie punktu końcowego;

**średnia z wartości 125 i 147 ważona liczbą pacjentów w poszczególnych grupach: CNF 167, CAF 164.

2.2.4.4. Dane dotyczące poważnych zdarzeń niepożądanych

W ramach analizy rozważono poważne zdarzenia niepożądane (3 i 4 stopnia) różnicujące porównywane schematy (NC vs AC oraz CNF vs CAF). W poniższej tabeli przedstawiono dane dotyczące częstości występowania uwzględnionych zdarzeń niepożądanych.

Tabela 17. Poważne zdarzenia niepożądane - leczenie raka piersi z przerzutami

Zdarzenie niepożądane	Stopień nasilenia/ typ	Schemat	Częstość występowania*	Źródło
łyśnienie	stopień 3 i 4	NC	17%	<i>Heidemann 1993</i> [31]
		AC	60%	
łyśnienie	poważne	CNF	4,3%	<i>Bennett 1988</i> [9]
		CEF	38,9%	

*wynik istotny statystycznie dla porównywanych grup NC vs AC oraz CNF vs CAF

2.2.4.5. Średnia powierzchnia ciała pacjentów (BSA)

Na podstawie raportu *Nachtnebel 2011* [73] w modelu uwzględniono średnią powierzchnię ciała pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi na poziomie 1,70 m².

2.2.4.6. Dane dotyczące kosztów

W modelu uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednie:

- koszt produktu leczniczego Mitoxantron-Ebewe® – w przypadku pozytywnej decyzji MZ, refundacja w ramach wykazu refundowanych leków (obwieszczenie MZ): ***C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym;***
- aktualny koszt refundacji pozostałych substancji czynnych (cyklofosfamid, doksorubicyna, fluorouracyl) wchodzących w skład rozważanych w analizie schematów,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych 3. i 4. stopnia, które różnicują porównywane terapie.



The table contains multiple rows of redacted data. Each row appears to have two main columns, with the right-hand column often containing numerical values. The entire table is obscured by black bars, preventing any specific data extraction.

Koszty cyklofosfamidu, doksorubicyny i fluorouracylu

Jako komparator dla mitoksantronu stosowanego w ramach leczenia skojarzonego (schemat NC bądź CNF) została przyjęta chemioterapia oparta na schemacie AC lub CAF. Substancje czynne cyklofosfamid, doksorubicyna i fluorouracyl wchodzące w skład powyższych schematów są refundowane przez Narodowy Fundusz Zdrowia w ramach chemioterapii nowotworów również we wskazaniu rak sutka (rozpoznanie wg ICD-10: C50 Nowotwór złośliwy piersi). W analizie rozważono tylko produkty lecznicze przeznaczone do podawania dożylnego (z grup limitowych: 1010.1, Cyclophosphamidum inj., 1014.1, Doxorubicinum, 1018.0,

Fluorouracilum). Szczegółową charakterystykę uwzględnionych substancji czynnych zamieszczono w załączniku (rozdział 6.3).

W oszacowaniach kosztów jednostkowych cyklofosfamidu, doksorubicyny i fluorouracylu zastosowano średni koszt za mg ważony udziałami poszczególnych opakowań w sprzedaży (w liczbie mg) w obrębie zadanej substancji czynnej w okresie ostatniego roku (aktualne dane dla okresu luty 2014-styczeń 2015). Koszty rozważanych produktów leczniczych zostały zaczerpnięte z Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2015 r. (C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym) [94]. Udziały poszczególnych opakowań w ramach każdej z omawianych substancji czynnych oszacowano przy wykorzystaniu danych z załączników do Komunikatów DGL [75-92]. Skalkulowane udziały poszczególnych opakowań wraz ze szczegółowymi obliczeniami znajdują się w dołączonym kalkulatorze. Poniższa tabela przedstawia zastosowane w analizie koszty jednostkowe leków z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) i perspektywy wspólnej.

Tabela 20. Kalkulacja kosztów jednostkowych cyklofosfamidu, doksorubicyny i fluorouracylu

Substancja czynna	Druga podania	Jednostka	Waga punktowa jednostki leku [pkt.] [1 pkt. =1 PLN]*	Średni koszt/mg [PLN] (perspektywa NFZ/ wspólna)
Cyklofosfamid	injektcja	1 mg	1	0,0598
Doksorubicyna	injektcja	1 mg	1	0,7625
Fluorouracyl	injektcja	1 mg	1	0,0152

*zgodnie z Katalogiem leków refundowanych stosowanych w chemioterapii (załącznik nr 2 do zarządzenia nr 19/2015/DGL Prezesa NFZ z dnia 24 kwietnia 2015 r.) [145]

Zestawienie kosztów leków dla schematów NC, CNF, AC, CAF

Uwzględniając zużycie leków określone na podstawie badań włączonych do analizy klinicznej (patrz rozdział 2.2.4.2) oraz średnią powierzchnię ciała na poziomie 1,70 m² wyznaczono średni koszt chemioterapii skojarzonej z udziałem substancji czynnych: cyklofosfamid, doksorubicyna i fluorouracyl przypadający na leczenie pacjentki z rakiem piersi z przerzutami.

Tabela 21. Kalkulacja kosztów leków stosowanych w schematach NC, CNF, AC, CAF w ramach chemioterapii raka piersi z przerzutami

Schemat	Substancja czynna	Koszt/mg [PLN]	Koszt leku/cykl/pacjent [PLN]	Koszt/średni czas leczenia/ pacjent [PLN]
NC	██████████	██████	██████	██████
	Cyklofosfamid	0,0598	48,04	██████
CNF	██████████	██████	██████	██████
	Cyklofosfamid	0,0598	50,80	██████
	Fluorouracyl	0,0152	12,89	██████
AC	Doksorubicyna	0,7625	43,94	1 087,10
	Cyklofosfamid	0,0598	51,18	
CAF	Doksorubicyna	0,7625	53,15	756,13
	Cyklofosfamid	0,0598	50,80	
	Fluorouracyl	0,0152	12,89	

Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

Leki stosowane w chemioterapii powodują szybką utratę włosów. Objaw ten jest przejściowy i odwracalny, ale w ocenie pacjenta stanowi bardzo istotny problem terapii z uwagi na aspekt psychologiczny.

W analizie założono, że każda pacjentka, u której nastąpiła znaczna utrata włosów (poważne łysienie, stopień 3 i 4) skorzysta z możliwości otrzymania peruki z włókien syntetycznych lub naturalnych o cenie równej limitowi finansowania ze środków publicznych zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 6 grudnia 2013 r. w sprawie wykazu wyrobów medycznych wydawanych na zlecenie - Wyroby medyczne wykonywane seryjnie* [119] na podstawie wniosku wydanego przez onkologa.

Tabela 22. Finansowanie peruki

Wyrób medyczny	Limit finansowania ze środków publicznych	Udział własny w limicie	Okres użytkowania
Peruka	250,00	0%	Raz na rok

Przyjęto, że powyższy koszt będzie miał charakter jednorazowy (na cały okres leczenia) oraz, że zdarzenie wystąpi już w pierwszym cyklu chemioterapii (zgodnie z informatorem Wielkopolskiego Centrum Onkologii [19] włosy zaczynają wypadać ok. 10-14 dnia od momentu rozpoczęcia terapii).

2.2.5. Compliance

Z uwagi na przeprowadzenie prostej analizy minimalizacji kosztów (CMA) oraz ze względu na podawanie chemioterapii w szpitalu w postaci infuzji dożylnych założono pełne stosowanie się pacjentów do zaleceń lekarskich (*compliance* na poziomie 100%). Uwzględnienie mniejszego poziomu *compliance* nie wpływa bezpośrednio na wnioski płynące z analizy CMA (tzn. koszty rozważanych terapii zostaną przeskalowane poprzez przyjęty poziom *compliance*).

2.3. Ustawowa wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość

Próg opłacalności jest maksymalnym akceptowanym kosztem uzyskania jednostki wyniku zdrowotnego.

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 [131] 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 terminie do dnia 31 października drugiego roku po roku kończącym okres ostatnich trzech lat. W załączniku nr 1. do Obwieszczenia Prezesa GUS z dnia 31 października 2014 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2010–2012 [95] ogłoszono szacunek wartości PKB na jednego mieszkańca na poziomie całego kraju w wysokości 39 859 PLN. Wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi zatem na dzień dzisiejszy $3 \times 39\,859$ PLN, tj. 119 577 PLN/QALY.

2.4. Zestawienie parametrów wejściowych modelu

Tabela 23. Zestawienie parametrów wejściowych do modelu

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej		Wartość w analizie wrażliwości		Komentarz /uzasadnienie zakresu zmienności w analizie wrażliwości
	Min	Max	Min	Max	
<i>Parametry kosztowe</i>					
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Koszt jednostkowy cyklofosfamidu [PLN]*	0,0598	0,0577	0,0766		
Koszt jednostkowy doksorubicyny [PLN]*	0,7625	0,6804	0,8165		Zastosowanie minimalnej i maksymalnej ceny za jednostkę [mg]. poszczególnych substancji czynnej – oszacowania na podstawie Obwieszczenia [94].
Koszt jednostkowy fluorouracylu [PLN]*	0,0152	0,0145	0,0159		
Limit finansowania peruki [PLN]	250,00	Nie dotyczy (wartość ustalona urzędowo)			Koszt wyznaczono w oparciu o <i>Rozporządzenie MZ z dnia 6 grudnia 2013 r. w sprawie wykazu wyrobów medycznych wydawanych na zlecenie</i> [119].
<i>Parametry dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa</i>					
Odsetek pacjentów, u których wystąpi poważne zdarzenie niepożądane: wypadanie włosów (łysienie)	Patrz Tabela 17	Nie dotyczy			Wartości wyznaczone na podstawie danych zamieszczonych w badaniach klinicznych [9, 31] włączonych do analizy efektywności klinicznej.
Mediana czasu do niepowodzenia terapii, mediana czasu do progresji	Patrz Tabela 11, Tabela 14	Nie dotyczy			
<i>Pozostałe parametry</i>					
Średnia powierzchnia ciała pacjentki z rakiem piersi [m ²]	1,70	Nie dotyczy	1,74		W analizie podstawowej zgodnie z raportem <i>Nachtnebel 2011</i> [73] wykonanym we współpracy z analitykami AOTM średnią powierzchnię ciała u pacjentów z przerzutowym rakiem piersi przyjęto na poziomie 1,7 m ² . Wartość uwzględnioną w ramach analizy wrażliwości zaczerpnięto z badania <i>Sacca 2010</i> [120] (wartość dla pacjentek z rakiem piersi leczonych paliatywnie).

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Mitaxantran-Ebewe® (mitaksantran)

Parametr modelu	Wartość w analizie wrażliwości		Komentarz /uzasadnienie zakresu zmienności w analizie wrażliwości
	Min	Max	
Współczynnik <i>compliance</i>	100%	Nie dotyczy	Ze względu na podawanie chemioterapii w szpitalu w postaci infuzji dożyłnej założono pełne stosowanie się pacjentów do zaleceń lekarskich.
Stopa dyskontowa	Koszty 0%	Nie dotyczy	Horyzont krótszy niż rok.
Długość cyklu	3 tygodnie (21 dni)	Nie dotyczy	Zgodnie z rytmem podania leków uwzględnionych w analizie oraz dawkowaniem opisanym w badaniach klinicznych [9, 31].
Horyzont czasowy	240 dni (11,43 cykli) dla porównania NC vs AC; 136 dni (6,47 cykli) dla porównania CNF vs CAF	21 dni (1 cykl chemioterapii) Nie dotyczy	W analizie wrażliwości przyjęto horyzont czasowy odpowiadający długości czasu trwania 1 cyklu chemioterapii z wykorzystaniem substancji czynnej mitoksantron.
Zużycie leków	Patrz Tabela 15 (kolumna: średnie zużycie leku/ cykl)	Patrz Tabela 15 (kolumna: dawkowanie wyjściowe/ cykl)	Uwzględniono alternatywny wariant dawkowania (dawkowanie wyjściowe).
Perspektywa	NFZ, NFZ+pacjent	Nie dotyczy	Perspektywa determinowana jest przez <i>Rozporządzenie w sprawie wymagań minimalnych</i> [115].
Próg opłacalności	119 577 PLN/QALY	Nie dotyczy (wartość ustalona urzędowo)	Na podstawie zapisów <i>Ustawy o refundacji</i> [131].

*wartość z perspektywy NFZ równa wartości z perspektywy wspólnej (NFZ+pacjent)

2.5. Zestawienie kosztów i wyników zdrowotnych

W poniższej tabeli zestawiono efekty zdrowotne oraz elementy kosztów stosowania porównywanych technologii medycznych.

Tabela 24. Zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych – rak piersi z przerzutami

Parametr	Interwencja	Komparator	Różnica	Udział w koszcie całkowitym interwencji	Udział w koszcie całkowitym komparatora
Zestawienie kosztów dla porównania NC vs AC					
<i>Kategoria kosztu – perspektywa NFZ/wspólna</i>					
Koszty całkowite [PLN]	██████	1 237,10	██████	██████	██████
Koszt schematu [PLN]	██████	1 087,10	██████	██████	██████
(w tym koszt mitoksantronu)	██████	-	██████	██████	█
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych [PLN]	██████	150,00	██████	██████	██████
<i>Kategoria wyniku zdrowotnego</i>					
Całkowita odpowiedź na leczenie [%]	10	9	-	-	-
Częściowa odpowiedź na leczenie [%]	33	31	-	-	-
Mediana czasu trwania remisji [miesiące]	15,3	10,5	-	-	-
Mediana przeżycia całkowitego [miesiące]	18	17	-	-	-
Mediana czasu do progresji [miesiące]	8	8	-	-	-
Zestawienie kosztów dla porównania CNF vs CAF					
<i>Kategoria kosztu – perspektywa NFZ/wspólna</i>					
Koszty całkowite [PLN]	██████	853,38	██████	██████	██████
Koszt schematu [PLN]	██████	756,13	██████	██████	██████
(w tym koszt mitoksantronu)	██████	-	██████	██████	█
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych [PLN]	██████	97,25	██████	██████	██████
<i>Kategoria wyniku zdrowotnego</i>					
Całkowita odpowiedź na leczenie [%]	4,2	4,3	-	-	-
Częściowa odpowiedź na leczenie [%]	25,1	32,9	-	-	-
Mediana przeżycia całkowitego [dni]	377	385	-	-	-
Mediana czasu do trwania odpowiedzi [dni]	171	254	-	-	-
Mediana czasu do progresji lub	145	174	-	-	-

Parametr	Interwencja	Komparator	Różnica	Udział w koszcie całkowitym interwencji	Udział w koszcie całkowitym komparatora
zgonu [dni]					

2.6. Wyniki analizy minimalizacji kosztów – analiza podstawowa

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy minimalizacji kosztów przeprowadzonej z perspektywy płatnika publicznego (budżet NFZ) i z perspektywy wspólnej (NFZ+pacjent) w horyzoncie analizy ekonomicznej. Wynikiem analizy minimalizacji kosztów jest koszt inkrementalny, wyrażający różnicę w kosztach porównywanych technologii medycznej (zgodnie z §5 ust. 3 *Rozporządzenia o minimalnych wymaganiach* [115] przedstawiono oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem technologii opcjonalnej, zamiast oszacowań o których mowa w ust. 2 pkt 2 i 3).

Tabela 25. Wyniki analizy minimalizacji kosztów – rak piersi z przerzutami

Strategia leczenia	Porównanie NC vs AC		Porównanie CNF vs CAF	
	Interwencja	Komparator	Interwencja	Komparator
<i>perspektywa NFZ/wspólna</i>				
Koszt leczenia [PLN]		1 237		853
Koszt inkrementalny [PLN]				

Wyniki analizy minimalizacji kosztów dla wskazania rak piersi z przerzutami, przeprowadzonej z perspektywy płatnika publicznego (budżet NFZ) i z perspektywy wspólnej (NFZ+pacjent) dla porównań NC vs AC oraz CNF vs CAF wskazują, że terapia skojarzona z udziałem mitoksantronu (NC lub CNF) jest strategią droższą w porównaniu z komparatorem.

2.7. Analiza wrażliwości oraz analiza progowa

W ramach analizy wrażliwości rozważono następujące warianty (szczegółowo opisane w rozdziale 2.4):

- 1) Minimalny koszt jednostkowy dla każdego z rozważanych leków: cyklofosfamid, doksorubicyna i fluorouracyl,
- 2) Maksymalny koszt jednostkowy dla każdego z rozważanych leków: cyklofosfamid, doksorubicyna i fluorouracyl,
- 3) Alternatywna wartość dla parametru: średnia powierzchnia ciała pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi,
- 4) Horyzont czasowy analizy: 1 cykl (21 dni),
- 5) Stałe zużycie leków w każdym cyklu – zgodnie ze zdefiniowanym dawkowaniem wyjściowym.

Wyniki analizy wrażliwości (patrz tabela poniżej) wykazały stabilność uzyskanych rezultatów w ramach analizy podstawowej.

Wyznaczona progowa cena zbytu netto produkt leczniczego Mitoxantron-Ebewe® jest ceną zbytu netto, dla której łączne koszty stosowania mitoksantronu w chemioterapii skojarzonej równe są łącznym kosztem stosowania technologii opcjonalnej (zgodnie z §5 ust. 4 *Rozporządzenia o minimalnych wymaganiach* [115]).

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Mitoxontron-Ebewe® (mitoksontron)

Tabela 26. Wyniki analizy wrażliwości oraz analizy progowej

Wariant analizy	Porównanie NC vs AC				Porównanie CNF vs CAF			
	Koszt interwencji (schemat NC) [PLN]	Koszt komparatora (schemat AC) [PLN]	Koszt inkrementalny [PLN]	Progowa CZN* [PLN]	Koszt interwencji (schemat CNF) [PLN]	Koszt komparatora (schemat CAF) [PLN]	Koszt inkrementalny [PLN]	Progowa CZN* [PLN]
Analiza podstawowa	■	1 237,10	■	■	■	853,38	■	■
1) Minimalne koszty	■	1 162,89	■	■	■	801,41	■	■
2) Maksymalne koszty	■	1 436,90	■	■	■	973,97	■	■
3) Alternatywna wartość BSA	■	1 262,67	■	■	■	871,17	■	■
4) Horyzont - 1 cykl	■	245,12	■	■	■	214,09	■	■
5) Zdefiniowane dawkowanie	■	1 439,29	■	■	■	928,88	■	■

*cena zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica pomiędzy kosztem jej stosowania a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (koszt inkrementalny) jest równa zero

2.8. Oszacowania o których mowa w §5 ust. 6 Rozporządzenia o minimalnych wymaganiach [115]

Zgodnie z zapisami art. 13 ust. 3 *Ustawy o refundacji* [131], jeżeli analiza kliniczna nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu netto leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej, dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Dla analizowanego problemu decyzyjnego nie zachodzą powyższe okoliczności, gdyż zidentyfikowano randomizowane badania kliniczne (*Heidemann 1993* [31], *Bennett 1988* [9]) dowodzące wyższości analizowanej interwencji nad technologią medyczną stanowiącą komparator.

W analizie ekonomicznej przyjęto, zgodnie z wynikami analizy klinicznej, że porównywane schematy chemioterapii (NC vs AC oraz CNF vs CAF) są jednakowo skuteczne. Należy jednak podkreślić, iż w obu badaniach klinicznych wykazano, że stosowanie mitoksantronu w skojarzeniu z cyklofosfamidem (CN) lub cyklofosfamidem i fluorouracylem (CNF) wiąże się z mniejszą liczbą poważnych zdarzeń niepożądanych (wypadanie włosów) w porównaniu ze stosowaniem odpowiednio doksorubicyny w skojarzeniu z cyklofosfamidem (AC) lub cyklofosfamidem i fluorouracylem (CAF). W związku z powyższym należy stwierdzić, że dla każdego z porównań udowodniono wyższość (rozumianą jako przewaga w bezpieczeństwie) technologii wnioskowanej nad technologią opcjonalną.

2.9. Ograniczenia analizy

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

- wykorzystanie jedynie danych kosztowych i przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów - powyższe założenie jest uzasadnione w kontekście wyników przeprowadzonej analizy klinicznej, które wskazują na brak różnicy skuteczności pomiędzy porównywanymi schematami,
- oszacowanie kosztów bez uwzględnienia kosztów podania chemioterapii oraz kosztów okresowej oceny skuteczności leczenia – należy zauważyć, iż w kontekście zebranych dowodów (wyniki analizy klinicznej) powyższe koszty można uznać za jednakowe w przypadku stosowania zarówno technologii ocenianej, jak i wybranego komparatora, w związku z czym nie różnicują one wielkości kosztów leczenia z udziałem analizowanych schematów.

Wpływ niepewnych parametrów modelu na wyniki analizy przetestowano w analizie wrażliwości, która wykazała stabilność uzyskanych rezultatów.

2.10. Dyskusja i wnioski

Walidacja oszacowań

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

Walidacja zewnętrzna oszacowań, odnosząca się do zgodności ich wyników z bezpośrednimi dowodami empirycznymi, nie została przeprowadzona, gdyż nie ma zastosowania w przypadku wybranej techniki analitycznej.

Ponadto, w ramach walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania mitoksantronu w populacji pacjentów z rakiem piersi z przerzutami (patrz rozdział 6.1).

Odniesienie do progu opłacalności

Ponieważ niniejsza analiza została przeprowadzona techniką minimalizacji kosztów brak jest możliwości odniesienia się do progu opłacalności.

Wnioski końcowe

Analiza minimalizacji kosztów wykazała, że koszt leczenia skojarzonego z udziałem mitoksantronu (schematy NC i CNF) jest wyższy od kosztu porównywanych schematów AC i CAF stosowanych w terapii zaawansowanego raka piersi odpowiednio [REDACTED]

3. MITOKSANTRON W CHŁONIAKU NIEZIARNICZYM – ANALIZA MINIMALIZACJI KOSZTÓW

3.1. Metodyka

3.1.1. Cel analizy

Celem niniejszej analizy była ocena opłacalności terapii z udziałem produktu leczniczego Mitoxantron-Ebewe® (mitoksantron) stosowanego

- w skojarzeniu z rituksimabem, cyklofosfamid, vinkristyna oraz prednizonem (schemat **R-CNOP**) w porównaniu ze schematem **R-CHOP** (rituksimab, cyklofosfamid, doksorubicyna, vinkristyna, prednison)

w leczeniu chłoniaka nieziarniczego.

3.1.2. Zdefiniowanie problemu decyzyjnego

Ocenę opłacalności stosowania mitoksantronu (preparat Mitoxantron-Ebewe®) w ramach leczenia skojarzonego w populacji chorych z chłoniakiem nieziarniczym (NHL, ang. non-Hodgkin lymphoma) wykonano w ramach analizy minimalizacji kosztów (CMA).

Ocena farmakoekonomiczna poprzedzona została analizą efektywności klinicznej [60]. Problem decyzyjny zdefiniowano poprzez schemat PICO, przedstawiając cztery kluczowe zagadnienia determinujące metodykę przeprowadzenia niniejszej analizy: populację (ang. *population*), interwencję (ang. *intervention*), technologie opcjonalne (ang. *comparators*), efekty zdrowotne (ang. *outcomes*).

Populacja (P)

Według charakterystyki produktu leczniczego [16], preparat Mitoxantron-Ebewe® (mitoksantron) jest wskazany w leczeniu

- raka piersi z przerzutami;
- chłoniaka nieziarniczego (typu non-Hodgkin);
- ostrej białaczki nieлимfocytowej u dorosłych, w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi;
- wtórnej postępującej (SPMS) lub nawracająco-ustępującej (RRMS) postaci stwardnienia rozsianego.

W ramach niniejszej analizy rozważaną populacją docelową stanowią osoby dorosłe, chore na chłoniaka nieziarniczego.

Interwencja (I)

Ocenianą interwencją jest produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe® (mitoksantron), syntetyczny antybiotyk z grupy antracenodionów o właściwościach cytostatycznych, zastosowany w schemacie chemioterapii **R-CNOP**:

- rytuksymab w dawce 375 mg/m², podawany dożylnie w 1 dniu
- cyklofosfamid w dawce 750 mg/m², podawany dożylnie w 1 dniu
- vinkristyna w dawce 1,4 mg/m², podawany dożylnie w 1 dniu
- **mitoksantron w dawce 10 mg/m², podawany dożylnie w 1 dniu**
- prednizon (prednizolon) w dawce 50 mg/m² doustnie w dniach 1 – 5,

Szczegółowy opis interwencji przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego [61] oraz analizie klinicznej

Zgodnie z aktualnie obowiązującym zarządzeniem Prezesa NFZ [148] substancja mitoksantron jest refundowana w ramach tzw. importu docelowego w przypadku, gdy sprowadzenie produktu leczniczego z zagranicy nastąpiło na podstawie decyzji Ministra Zdrowia, wydanej w trybie art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. - Prawo farmaceutyczne [133].

W analizie założono wprowadzenie refundacji produktu leczniczego Mitoxantron-Ebewe® (mitoksantron) w ramach wykazu refundowanych leków (obwieszczenie MZ): **C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym.**

Komparator (C)

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [3] komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być w pierwszej kolejności istniejąca praktyka, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię. Zaleca się przeprowadzenie porównania również z innymi komparatorami, czyli z technologiami: najczęściej stosowanymi, najskuteczniejszymi, najtańszymi, zgodnymi ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego.

Mitoksantron po raz pierwszy stał się przedmiotem badań klinicznych w 1980 roku, aby już w połowie lat 80-tych był stosowany w leczeniu nowotworów [72]. Jego skuteczność została udowodniona na grupie pacjentów z rakiem piersi, chłoniakiem nie-Hodgkina i niektórymi białaczkami i wciąż najczęściej stosowany jest w leczeniu tych nowotworów [72]. Obecnie stosowanie mitoksantronu w chemioterapii (w skojarzeniu z innymi lekami, rzadziej w monoterapii) ma już długą historię [64]. Zgodnie z opinią eksperta medycznego schematy z udziałem mitoksantronu stosowanego wspólnie z rytuksymabem stosowane są w bardzo wąskiej grupie chorych na chłoniaki nieziarnicze w której to zastosowanie standardowych opcji terapeutycznych (np. R-CHOP lub R-CVP) nie przyniosło oczekiwanych rezultatów lub też nie było możliwe zastosowanie wspomnianych standardowych opcji terapeutycznych.

Na podstawie powyższych informacji wnioskowana interwencja (Mitoxantron-Ebewe®) nie jest nową technologią medyczną dotychczas nie stosowaną w Polsce, lecz jedną z dostępnych oraz refundowanych opcji terapeutycznych w rozpatrywanym wskazaniu.

W związku z powyższym zgodnie z opinią eksperta medycznego, analizą problemu decyzyjnego [61] oraz wynikami analizy klinicznej analiza minimalizacji kosztów została przeprowadzona w celu oszacowania orientacyjnych kosztów rozważanej interwencji w przypadku porównania z najczęściej stosowanym schematem R-CHOP (i równocześnie jednym z najtańszych i najskuteczniejszych schematów terapeutycznych, ponadto zgodnym ze standardami i wytycznymi postępowania terapeutycznego) [62,61].

Schemat R-CHOP (rituksimab, cyklofosfamid, doksorubicyna, vinkristyna, prednison):

- rytuksymab w dawce 375 mg/m², podawany dożylnie w 1 dniu
- cyklofosfamid w dawce 750 mg/m², podawany dożylnie w 1 dniu
- vinkristyna w dawce 1,4 mg/m², podawany dożylnie w 1 dniu
- **doksorubicyna w dawce 50 mg/m², podawany dożylnie w 1 dniu**
- prednison (prednizolon) w dawce 50 mg/m² doustnie w dniach 1 – 5,

Efekty zdrowotne (O)

Na podstawie wyników analizy klinicznej [REDAKTOR] przyjęto założenie o braku różnicy w skuteczności porównywanych schematów chemioterapii: R-CNOP vs R-CHOP. Szczegółowe dane dotyczące efektywności klinicznej znajdują się w analizie klinicznej [62].

3.1.3. Zdefiniowanie strategii analitycznej

W oparciu o wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych [3] przewiduje się trzy strategie przeprowadzenia analizy ekonomicznej technologii medycznej:

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

Niniejsza analiza ekonomiczna została przeprowadzona na podstawie wcześniej wykonanej analizy efektywności klinicznej, przeprowadzonej metodą przeglądu systematycznego [62].

3.1.4. Perspektywa

Niniejszą analizę 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 (NFZ) i świadczeniobiorcy. Przyjęcie powyższych perspektyw analizy jest zgodne z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 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* [115].

3.1.5. Horyzont czasowy

W charakterystyce produktu leczniczego Mitoxantron-Ebewe® nie zdefiniowano optymalnej długości terapii. W wiązku z powyższym w niniejszej analizie przyjęto horyzont czasowy określony na podstawie badań włączonych do analizy klinicznej [REDAKTOR] na poziomie 126 dni (=6 cykli po 21 dni) – jest to okres czasu odpowiadający średniej liczbie cykli chemioterapii w grupie pacjentów poddanych terapii CNOP lub CHOP (średnia liczba cykli w rozpatrywanych grupach wynosiła odpowiednio 5,5 cykli/pacjenta w schemacie CNOP oraz 5,6 cykli/pacjenta w przypadku schematu CHOP [62]; w celu uproszczenia kalkulacji została ona zaokrąglona do pełnych wartości). Uznano, iż powyższy horyzont jest wystarczający, by możliwa była ocena ewentualnych różnic między kosztami ocenianej technologii medycznej i komparatora.

3.1.6. Dyskontowanie

Z uwagi na krótki horyzont czasowy analizy (poniżej 1 roku) w analizie nie przeprowadzono dyskontowania kosztów.

3.1.7. Technika analityczna

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [3] dla porównania mitoksantron w schemacie R-CNOP vs R-CHOP przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów, w konsekwencji przyjęcia założenia o porównywalnej skuteczności ocenianych schematów chemioterapii. Założenie oparto na wnioskach z przeprowadzonej analizy klinicznej [REDACTED]

3.2. Model decyzyjny

3.2.1. Opis modelu

W celu oszacowania kosztów stosowania produktu Mitoxantron-Ebewe® (mitoksantron) w chłoniaku nieziarniczym, posłużono się prostą kalkulacją przygotowaną w programie MS Excel® 2013.

Ze względu na brak różnic w zakresie skuteczności pomiędzy rozważanymi schematami analizę przeprowadzono w ramach minimalizacji kosztów z uwzględnieniem kosztów substancji czynnych oraz kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych różnicujących porównywane chemioterapie. Pozostałe koszty (m.in. koszty hospitalizacji związanej z podaniem chemioterapii, koszt okresowej oceny skuteczności chemioterapii) nie stanowią kosztów różnicujących, stąd uwzględnienie bądź nie uwzględnienie tych kosztów nie wpływa na wnioskowanie tzn. wynik analizy będący kosztem inkrementalnym będzie identyczny w przypadku uwzględnienia kosztów dodatkowych, jak i nie uwzględnienia tych kosztów.

3.2.2. Główne założenia modelu

Poniżej przedstawiono podstawowe założenia przyjęte w modelu:

1. Zgodnie z wynikami analizy bezpieczeństwa przedstawionymi w pracy [REDACTED] nie wykazano istotnej różnicy w zakresie utraty pacjentów z leczenia/badania. W związku z powyższym ze względu na identyczny odsetek osób kontynuujących rozpatrywane terapie (tj. CNOP oraz CHOP) w niniejszej analizie CMA z uwagi na identyczne dawkowanie, częstość i sposób podania rytuksymabu, cyklofosfamidu, winkrystyny oraz prednizonu w rozważanych schematach terapeutycznych – tj. R-CNOP oraz R-CHOP – nie uwzględniono kosztów rytuksymabu, cyklofosfamidu, winkrystyny oraz prednizonu (uwzględnienie bądź nie uwzględnienie tych kosztów nie wpływa na wnioskowanie tzn. wynik analizy będący kosztem inkrementalnym będzie identyczny w przypadku uwzględnienia kosztów powyższych substancji, jak i nie uwzględnienia wspomnianych kosztów)
2. Zgodnie z punktem 1) jedynym kosztem różniącym porównywane schematy terapeutyczne jest koszt mitoksantronu zawartego w schemacie R-CNOP oraz odpowiednio koszt doksorubicyny zawarty w schemacie R-CHOP (rozpatrywane schematy różnią się tylko w zakresie stosowania albo mitoksantronu w ramach R-CNOP albo doksorubicyny w ramach R-CHOP). W niniejszej analizie CMA z uwagi na dane zamieszczone w podpunkcie 1) rozpatrzono jedynie koszt mitoksantronu w ramach schematu R-CNOP oraz koszt doksorubicyny w ramach schematu R-CHOP
3. W ramach analizy uwzględniono tylko koszty leczenia poważnych (ciężkich tj. stopnia 3 i 4 wg. WHO) działań niepożądanych różnicujące porównywane schematy (R-CNOP vs R-CHOP)
4. Z uwagi na charakter ocenianej interwencji (chemioterapia) współczynnik *compliance* przyjęto na poziomie 100%.
5. Ze względu na przyjęty horyzont czasowy, który nie przekracza roku, nie uwzględniono dyskontowania kosztów.

6. Założono średnio 6 cykli chemioterapii na pacjenta (dotyczy zarówno schematu R-CNOP oraz R-CHOP)
7. Średnią powierzchnię ciała pacjentek z populacji docelowej przyjęto na poziomie 1,74 m² bazując na analizie weryfikacyjnej AOTMiT [137]
8. Dawkowanie leków wchodzących w skład schematów chemioterapii R-CNOP oraz R-CHOP przyjęto zgodnie z dawkowaniem uwzględnionym w badaniach włączonych do analizy klinicznej [REDACTED]
9. Długość cyklu określono na 21 dni (3 tygodnie) zgodnie z rytmem podania leków uwzględnionych w analizie.
10. Z uwagi na brak badań RCT bezpośrednio porównujących schemat R-CNOP vs R-CHOP [62] w niniejszej analizie zdecydowano się na wykorzystanie danych z badań bezpośrednio porównujących schematy CNOP vs CHOP zakładając, iż ewentualny dodatkowy efekt terapeutyczny związany z zastosowaniem rytuksymabu będzie równomiernie zauważalny zarówno w grupie pacjentów poddanych terapii CNOP jak i terapii CHOP. Identyczne założenie poczyniono odnośnie ewentualnego wystąpienia dodatkowych działań niepożądanych w przypadku dodania rytuksymabu do schematów CNOP oraz CHOP: ewentualny wzrost bądź spadek w zakresie występowania działań niepożądanych będzie równomierny dotyczył pacjentów leczonych schematem CNOP oraz CHOP.

3.2.3. Walidacja modelu

W celu oceny stabilności otrzymanych wyników analizy minimalizacji kosztów przeprowadzono analizę wrażliwości, oceniającą niepewność oszacowań parametrów modelu związanych z założeniami oraz ich wpływu na wyniki i wnioski analizy.

W celu ujawnienia ewentualnych błędów związanych z obliczeniami w modelu 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 interwencji w populacji ocenianej. Wyniki wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 6.1

Walidacja zewnętrzna oszacowań, odnosząca się do zgodności ich wyników z bezpośrednimi dowodami empirycznymi, nie została przeprowadzona, gdyż nie ma zastosowania w przypadku wybranej techniki analitycznej.

3.2.4. Parametry modelu

Dane dotyczące efektywności klinicznej zostały szeroko opisane w pracy [REDACTED] (brak istotnych różnic w zakresie skuteczności pomiędzy rozpatrywanymi schematami: CNOP vs CHOP).

W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące występowania poważnych działań niepożądanych (stopnia 3 lub 4 WHO).

Tabela 27. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia poważnych działań niepożądanych; CNOP vs CHOP – na podstawie analizy klinicznej [REDACTED]

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	GRADE
Leukopenia stopnia 3 wg WHO						
<i>Bezwoda 1995 (II A)</i>	CNOP	176	81 (46)	1,74 (1,12; 2,68)	8 (5; 35)	Wysoka
	CHOP	173	57 (33)			

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	GRADE
Neutropenia stopnia 4 wg WHO						
<i>Bezwoda 1995 (II A)</i>	CNOP	176	69 (39)	1,59 (1,01; 2,48)	10 (5; 238)	Wysoka
	CHOP	173	50 (29)			

3.2.4.1. Dane dotyczące kosztów

W modelu uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednie:

- koszt produktu leczniczego Mitoxantron-Ebewe® – w przypadku pozytywnej decyzji MZ, refundacja w ramach wykazu refundowanych leków (obwieszczenie MZ): *C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym;*
- aktualny koszt refundacji dokсорubicyny wchodzącej w skład schematu R-CHOP,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych 3. i 4. stopnia, które różnicują porównywane terapie.

Table content is redacted with black bars.

Koszty doksorubicyny

Średni koszt doksorubicyny został oszacowany w ramach analizy CMA dla raka piersi z przerzutami (patrz rozdział 2.2.4.6; Tabela 20): **0,7625 PLN / mg** (zarówno z perspektywy budżetu NFZ jak i perspektywy wspólnej).

Zestawienie kosztów leków dla schematów R-CNOP oraz R-CHOP

Uwzględniając zużycie leków określone na podstawie badań włączonych do analizy klinicznej oraz średnią powierzchnię ciała na poziomie 1,74 m² wyznaczono średni koszt chemioterapii skojarzonej z udziałem substancji czynnych: doksorubicyna oraz mitoksantron przypadający na leczenie pacjenta z chłoniakiem nieziarniczym.

Tabela 30. Kalkulacja kosztów leków stosowanych w schematach R-CNOP oraz R-CHOP (odpowiednio mitoksantronu oraz doksorubicyny) w ramach chemioterapii chłoniaka nieziarniczego

Parametr	R-CHOP	
		Doksorubicyna
Zalecane dawkowanie [mg/m ²]		50
Średnia powierzchnia ciała pacjenta [m ²]		1,74
Liczba podań/cykl		1
Liczba cykli/pacjenta		6
Zużycie leku/ 6 cykli [mg]		522
Koszt 1 mg substancji [PLN]		0,7625
Średni koszt / pacjenta / 6 cykli [PLN]		398,03

Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

W analizie uwzględniono koszty leczenia neutropenii oraz leukopenii w stopniach 3 lub 4 wg. WHO bazując na analizie weryfikacyjnej AOTMiT [1]

Tabela 31. Koszty leczenia neutropenii oraz leukopenii w stopniach 3 lub 4 wg. WHO – na podstawie analizy weryfikacyjnej AOTMiT [1]

Parametr	Dane / obliczenia
Koszt leczenia neutropenii w stopniu 3 lub 4 wg. WHO	780,05 PLN [1]
Koszt leczenia leukopenii w stopniu 3 lub 4 wg. WHO	1 582,02 PLN [1]

W tabeli poniżej oszacowano średni koszt leczenia neutropenii oraz leukopenii u pacjentów poddanych terapii R-CNOP lub R-CHOP.

Tabela 32. Oszacowanie średniego kosztu terapii leukopenii oraz neutropenii u pacjentów poddanych terapii schematami R-CNOP oraz R-CHOP

Parametr	R-CNOP	R-CHOP
Odsetek chorych z neutropenią w stopniu 3 lub 4 wg. WHO	39%	29%
Odsetek chorych z leukopenii w stopniu 3 lub 4 wg. WHO	46%	33%
Koszt leczenia neutropenii / pacjenta / 6 cykli [PLN]*	305,82	225,45
Koszt leczenia leukopenii / pacjenta / 6 cykli [PLN]*	728,09	521,24

* Koszt został obliczony, jako iloczyn odsetka pacjentów u których wystąpiło dane działanie niepożądane oraz kosztu leczenia danego działania niepożądanego

W przypadku pozostałych działań niepożądanych nie zidentyfikowano istotnych różnic pomiędzy rozważanymi schematami terapeutycznymi z wyjątkiem niżej opisanych, które to znacząco rzadziej występowały w grupie leczonych schematem CNOP vs CHOP [62]:

- poważne łysienie (stopnia 3 i 4 wg. WHO)
- poważne nudności/wymioty (stopnia 3 i 4 wg. WHO)
- poważne zapalenie błony śluzowej (stopnia 3 i 4 wg. WHO)

Z uwagi na charakter powyższych działań niepożądanych oraz potencjalnie niewielkie koszty związane z ich leczeniem nie uwzględniono kosztów powyższych działań niepożądanych (jest to podejście wysoce konserwatywne, gdyż działania te występowały istotnie częściej w grupie komparatora, co potencjalnie oznaczałoby niższe koszty leczenia wspomnianych działań niepożądanych po stronie interwencji, tj. schematu R-CNOP).

3.2.5. Compliance

Z uwagi na przeprowadzenie prostej analizy minimalizacji kosztów (CMA) oraz ze względu na podawanie chemioterapii w szpitalu w postaci infuzji dożylniej założono pełne stosowanie się pacjentów do zaleceń lekarskich (*compliance* na poziomie 100%). Uwzględnienie mniejszego poziomu *compliance* nie wpływa bezpośrednio na wnioski płynące z analizy CMA (tzn. koszty rozważanych terapii zostaną przeskalowane poprzez przyjęty poziom *compliance*).

3.3.Zestawienie parametrów wejściowych modelu

Tabela 33. Zestawienie parametrów wejściowych do modelu CMA – chłoniak nieziarniczy

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej		Wartość w analizie wrażliwości		Komentarz /uzasadnienie zakresu zmienności w analizie wrażliwości
	Min	Max	Min	Max	
	Parametry kosztowe				
Koszt jednostkowy doksorubicyny [PLN]	0,7625		0,6804	0,8165	Zastosowanie minimalnej i maksymalnej ceny za jednostkę [mg] poszczególnych substancji czynnej – oszacowania na podstawie <i>Obwieszczenia</i> [94].
Koszt leczenia neutropeni stopnia 3 lub 4 wg WHO	780,05		Nie dotyczy		W analizie uwzględniono koszty leczenia neutropenii oraz leukopenii w stopniach 3 lub 4 wg. WHO bazując na analizie weryfikacyjnej AOTMIT [1]
Koszt leczenia leukopenii stopnia 3 lub 4 wg WHO	1 582,02		Nie dotyczy		
Parametry dotyczące bezpieczeństwa					
Odsetek pacjentów, u których wystąpi poważne zdarzenie niepożądane: neutropenia oraz leukopenia	Patrz Tabela 27		Nie dotyczy		Wartości wyznaczone na podstawie danych zamieszczonych w badaniach klinicznych włączonych do analizy efektywności klinicznej.
Pozostałe parametry					
Średnia powierzchnia ciała pacjenta z chłoniakiem nieziarniczym [m ²]	1,74		Nie dotyczy		Średnią powierzchnię ciała pacjentek z populacji docelowej przyjęto na poziomie 1,74 m ² bazując na analizie weryfikacyjnej AOTMIT [137]
Współczynnik compliance	100%		Nie dotyczy		Ze względu na podawanie chemioterapii w szpitalu w postaci infuzji dożyłnej założono pełne stosowanie się pacjentów do zaleceń lekarskich.
Stopa dyskontowa	Koszty 0%		Nie dotyczy		Horyzont krótszy niż rok.
Długość cyklu	3 tygodnie (21 dni)		Nie dotyczy		Zgodnie z rytmem podania leków uwzględnionych w analizie oraz dawkowaniem opisanym w badaniach klinicznych
Horyzont czasowy	126 dni (= 6 cykli po 21 dni każdy)	21 dni (1 cykl chemioterapii)	168 dni (= 8 cykli chemioterapii)		W analizie wrażliwości przyjęto horyzont czasowy odpowiadający długości czasu trwania 1 cyklu chemioterapii z wykorzystaniem substancji czynnej mitoksantron oraz odpowiednio maksymalną (8 cykli) liczbę cykli w trakcie leczenia rozpatrywanymi opcjami terapeutycznymi [62]
Perspektywa	NFZ, NFZ+pacjent		Nie dotyczy		Perspektywa determinowana jest przez <i>Rozporządzenie w sprawie wymagań minimalnych</i> [115].
Próg opłacalności	119 577 PLN/QALY		Nie dotyczy (wartość ustalona urzędowo)		Na podstawie zapisów <i>Ustawy o refundacji</i> [131].

*wartość z perspektywy NFZ równa wartości z perspektywy wspólnej (NFZ+pacjent)

3.4. Zestawienie kosztów i wyników zdrowotnych

W poniższej tabeli zestawiono efekty zdrowotne oraz elementy kosztów stosowania porównywanych technologii medycznych.

Tabela 34. Zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych – chłoniak nieziarniczy

Parametr	Interwencja	Komparator	Różnica	Udział w koszcie całkowitym interwencji	Udział w koszcie całkowitym komparatora
Zestawienie kosztów dla porównania R-CNOP vs R-CHOP					
<i>Kategoria kosztu – perspektywa NFZ/wspólno</i>					
Koszty całkowite [PLN]	██████	1 144,72	██████	██████	██████
w tym koszt mitoksantronu	██████	–	██████	██████	█
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych [PLN]	██████	746,69	██████	██████	██████
<i>Kategoria wyniku zdrowotnego</i>					
Mediana przeżycia całkowitego [dni]*	1 802	932	870	-	-

* Wyznaczono na podstawie wyników analizy efektywności klinicznej ████████

3.5. Wyniki analizy minimalizacji kosztów – analiza podstawowa

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy minimalizacji kosztów przeprowadzonej z perspektywy płatnika publicznego (budżet NFZ) i z perspektywy wspólnej (NFZ+pacjent) w horyzoncie analizy ekonomicznej. Wynikiem analizy minimalizacji kosztów jest koszt inkrementalny, wyrażający różnicę w kosztach porównywanych technologii medycznej (zgodnie z §5 ust. 3 *Rozporządzenia o minimalnych wymaganiach* [115] przedstawiono oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem technologii opcjonalnej, zamiast oszacowań o których mowa w ust. 2 pkt 2 i 3).

Tabela 35. Wyniki analizy minimalizacji kosztów – chłoniak nieziarniczy

Strategia leczenia	Porównanie R-CNOP vs R-CHOP	
	Interwencja	Komparator
<i>Perspektywa NFZ / perspektywa wspólna</i>		
Koszt leczenia [PLN]	██████	1 144,72
Koszt inkrementalny [PLN]	██████	

Wyniki analizy minimalizacji kosztów dla wskazania chłoniak nieziarniczy, przeprowadzonej z perspektywy płatnika publicznego (budżet NFZ) i z perspektywy wspólnej (NFZ+pacjent) dla porównań R-CNOP vs R-CHOP wskazują, że terapia skojarzona z udziałem mitoksantronu jest strategią droższą w porównaniu z komparatorem.

3.6. Analiza wrażliwości oraz analiza progowa

W ramach analizy wrażliwości rozważono następujące warianty (szczegółowo opisane w rozdziale 3.3):

- 1) Minimalny koszt jednostkowy doksorubicyny
- 2) Maksymalny koszt jednostkowy doksorubicyny
- 3) Horyzont czasowy analizy: 1 cykl (21 dni),

4) Horyzont czasowy analizy: 8 cykl (168 dni),

Wyniki analizy wrażliwości (patrz tabela poniżej) wykazały stabilność uzyskanych rezultatów w ramach analizy podstawowej.

Wyznaczona progowa cena zbytu netto produkt leczniczego Mitoxantron-Ebewe® jest ceną zbytu netto, dla której łączne koszty stosowania mitoksantronu w chemioterapii skojarzonej równe są łącznym kosztem stosowania technologii opcjonalnej (zgodnie z §5 ust. 4 *Rozporządzenia o minimalnych wymaganiach* [115]).

Tabela 36. Wyniki analizy wrażliwości oraz analizy progowej – chłoniak nieziarniczny

Wariant analizy	Perspektywa NFZ/wspólna			
	Koszt interwencji (schemat NC) [PLN]	Koszt komparatora (schemat AC) [PLN]	Koszt inkrementalny [PLN]	Progowa CZN* [PLN]
Analiza podstawowa	■	1 144,72	■	■
1) Minimalne koszty doksorubicyny	■	1 101,86	■	■
2) Maksymalne koszty doksorubicyny	■	1 172,90	■	■
3) Horyzont - 1 cykl	■	190,79	■	■
4) Horyzont - 8 cykli	■	1 526,29	■	■

*cena zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica pomiędzy kosztem jej stosowania a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (koszt inkrementalny) jest równa zero

3.7. Oszacowania o których mowa w §5 ust. 6 Rozporządzenia o minimalnych wymaganiach [115]

Zgodnie z zapisami art. 13 ust. 3 *Ustawy o refundacji* [131], jeżeli analiza kliniczna nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu netto leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej, dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Dla analizowanego problemu decyzyjnego nie zachodzą powyższe okoliczności, gdyż zidentyfikowano randomizowane badania kliniczne (Federico 2013 [26]) dowodzące wyższości schematu z udziałem mitoksantronu nad refundowaną technologią medyczną (schemat R-CVP) [62].

3.8. Ograniczenia analizy

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

- wykorzystanie jedynie danych kosztowych i przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów - powyższe założenie jest uzasadnione w kontekście wyników przeprowadzonej analizy klinicznej, które wskazują na brak różnicy skuteczności pomiędzy porównywanymi schematami,
- oszacowanie kosztów bez uwzględnienia kosztów podania chemioterapii oraz kosztów okresowej oceny skuteczności leczenia – należy zauważyć, iż w kontekście zebranych dowodów (wyniki analizy klinicznej) powyższe koszty można uznać za jednakowe w przypadku stosowania zarówno technologii ocenianej, jak i wybranego komparatora, w związku z czym nie różnicują one wielkości kosztów leczenia z udziałem analizowanych schematów

- założono zgodnie z argumentacją zaprezentowaną w analizie klinicznej [REDAKTOWANE] że dodanie rytuksymabu do schematów zastosowanych w badaniu wywoła podobny efekt kliniczny u leczonych pacjentów, niezależnie od schematu chemioterapii zastosowanego w poszczególnych ramionach

Wpływ niepewnych parametrów modelu na wyniki analizy przetestowano w analizie wrażliwości, która wykazała stabilność uzyskanych rezultatów.

3.9. Dyskusja i wnioski

Walidacja oszacowań

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

Walidacja zewnętrzna oszacowań, odnosząca się do zgodności ich wyników z bezpośrednimi dowodami empirycznymi, nie została przeprowadzona, gdyż nie ma zastosowania w przypadku wybranej techniki analitycznej.

Ponadto, w ramach walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania mitoksantronu w populacji pacjentów z rakiem piersi z przerzutami (patrz rozdział 6.1).

Odniesienie do progu opłacalności

Ponieważ niniejsza analiza została przeprowadzona techniką minimalizacji kosztów brak jest możliwości odniesienia się do progu opłacalności.

Wnioski końcowe

Analiza minimalizacji kosztów wykazała, że koszt leczenia skojarzonego z udziałem mitoksantronu (schematy R-CNOP) jest wyższy od kosztu porównywanego schematu R-CHOP stosowanych w terapii chłoniaka nieziarnicznego [REDAKTOWANE]

4. MITOKSANTRON W OSTREJ BIAŁACZCE NIELIMFOCYTOWEJ – ANALIZA MINIMALIZACJI KOSZTÓW

4.1. Metodyka

4.1.1. Cel analizy

Celem niniejszej analizy była ocena opłacalności terapii produktem Mitoxantron-Ebewe® (mitoksantron) u dorosłych chorych z ostrą białaczką nieлимfocytową (w skojarzeniu z cytarabiną) w leczeniu indukcyjnym w porównaniu do daunorubicyny w skojarzeniu z cytarabiną oraz w leczeniu konsolidującym w porównaniu do monoterapii cytarabiną w wysokich dawkach.

4.1.2. Zdefiniowanie problemu decyzyjnego

Ocenę opłacalności stosowania mitoksantronu (preparat Mitoxantron-Ebewe®) w populacji dorosłych pacjentów z ostrą białaczką nieлимfocytową wykonano w ramach analizy minimalizacji kosztów (CMA).

Populacja (P)

Według charakterystyki produktu leczniczego [16], preparat Mitoxantron-Ebewe® (mitoksantron) jest wskazany w leczeniu ostrej białaczki nieлимfocytowej u dorosłych, w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami. Ostra nieлимfocytowa białaczka szpikowa (ang.: acute nonlymphocytic leukemia - ANLL), częściej nazywana ostrą białaczką szpikową (AML – acute non-lymphoblastic leukaemia) należy do grupy nowotworów złośliwych krwi i szpiku kostnego (wg klasyfikacji ICD – C92.0). Nowotwór ten może występować także u dzieci, jednak w przeważającej części AML dotyczy osób starszych.

Interwencja (I)

W analizie oceniano opłacalność stosowania mitoksantronu (preparat Mitoxantron-Ebewe®) (w skojarzeniu z cytarabiną) w leczeniu ostrej białaczki szpikowej u osób dorosłych.

Pojedyncze opakowanie produktu leczniczego Mitoxantron-Ebewe® zawiera 1 fiolkę z 10 ml koncentratu do sporządzenia roztworu do infuzji (20 mg mitoksantronu w postaci chlorowodoru mitoksantronu).

Leczenie indukujące remisję

Polskie i zagraniczne wytyczne postępowania klinicznego zalecają stosowanie mitoksantronu w indukcji remisji u pacjentów >60 roku życia. Schemat ten zawiera podawane dożylnie Ara-C w dawce 100-200 mg/m²/d. (7 dni) oraz mitoksantron w dawce 12 mg/m²/d. (3 dni) [93, 135]. Postępowanie wg schematu 3+7 (antracyklina+Ara-C) jest standardem w leczeniu indukcyjnym pacjentów młodszych i starszych, rekomendowanym przez wszystkie analizowane wytyczne. Leczenie indukujące u osób starszych jest w dużym stopniu zindywidualizowane i może wymagać dostosowania (zredukowania) dawek [53]. Biorąc pod uwagę wyżej przedstawione informacje zdecydowano się na wybór wyżej opisanego schematu indukującego remisję zawierającego mitoksantron i Ara-C, podawanych w schemacie 3+7 w populacji pacjentów >60 roku życia.

Leczenie konsolidacyjne

Zgodnie z danymi literaturowymi [124, 53] oraz opinią eksperta medycznego mitoksantron jest stosowany w praktyce klinicznej w leczeniu konsolidującym AML w schemacie HAM. Wg opinii eksperta medycznego

mitoksantron stosuje się w pierwszym cyklu konsolidującym u osób <60 r.ż. w następującym schemacie: Ara-C 3g/m² i.v. co 12 h dni 1-3 i mitoksantron 10 mg/m² i.v. dni 3-5. U osób starszych (>60 r.ż.) stosuje się mitoksantron w dawce 6 mg/m² i.v. dni 1-2 w skojarzeniu z Ara-C 100 mg/m² i.v. dni 1-5. Pozostałe dwa cykle u osób młodszych opierają się na HiDAC (3g/m² co 12 h i.v. dni 1, 3, 5; w trzecim cyklu dołącza się kładrybinę 5 mg/m² i.v. dni 1, 3, 5).

Z uwagi na fakt, iż w leczeniu indukującym remisję wybraną populację stanowili pacjenci >60 r.ż. w leczeniu konsolidującym zdecydowano o uwzględnieniu chorych w wieku <60 lat.

Komparator (C)

Zgodnie z wytycznymi HTA [3] komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być w pierwszej kolejności istniejąca praktyka, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię. Zaleca się przeprowadzenie porównania również z innymi komparatorami, czyli z technologiami najczęściej stosowanymi, najskuteczniejszymi, najtańszymi, zgodnymi ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego.

Leczenie indukujące

Wybór leczenia indukującego remisję w analizowanej populacji (>60 lat) zależy od wieku, stanu ogólnego oraz ryzyka cytogenetyczno-molekularnego. Ze względu na niezadowalające dotychczasowe wyniki leczenia chorzy powyżej 60. roku życia powinni być w miarę możliwości włączani do badań klinicznych. U pacjentów w wieku >75 lat oraz 60-75 lat z PS>2 należy rozważyć BSC [135]. Wg wytycznych praktyki klinicznej w leczeniu indukującym remisję u starszych pacjentów stosuje się Ara-C 100-200 mg/m² i.v. przez 7 dni, z daunorubicyną w dawce 45-60 mg/m² i.v. (wg wytycznych NCCN maksymalna dawka daunorubicyny wynosi 90 mg/m²) lub idarubicyną 10 mg/m² i.v. przez 3 kolejne dni (standardowe leczenie w schemacie 3+7) [21, 93, 135]. Do innych schematów leczenia, mających znaczenie paliatywne, rekomendowanych przez wytyczne należą:

- niskie dawki Ara-C (20 mg/m² co 12 h s.c.) [14, 21, 93, 135],
- azacytydyna [93, 135],
- decytabina [93, 135].

Zgodnie opinią eksperta medycznego, obecnie w polskiej praktyce klinicznej w leczeniu indukującym AML u osób >60 r.ż. najczęściej stosuje się schemat DA: daunorubicyna 45 mg/m² i.v. dni 1-3, Ara-C 100 mg/m² i.v. dni 1-7, opcjonalnie skojarzony z kładrybiną (5 mg/m² i.v. dni 1-5). Należy mieć na uwadze, że leczenie indukujące u osób starszych jest w dużym stopniu zindywidualizowane i może wymagać dostosowania dawek, zatem dawki substancji czynnych stosowane w ramach powyższego schematu w rzeczywistej praktyce klinicznej mogą być niższe niż wskazane [53].

Odpowiedni komparator dla schematu zawierającego mitoksantron w leczeniu indukującym stanowi więc ww. leczenie skojarzone, które jest aktualną praktyką kliniczną.

Leczenie konsolidujące

Zgodnie z wytycznymi, podstawą leczenia konsolidującego w analizowanej grupie pacjentów (<60 r.ż.) jest chemioterapia z zastosowaniem wysokich dawek Ara-C (3 g/m²) [21, 27, 135, 93]. Standardowe leczenie konsolidujące składa się z 1- 4 cykli cytrabiny w dawce 3g/m² co 12 godzin, podawanych w 1, 3 i 5 dniu (z reguły 3-4 cykle) [21, 93, 135].

Powyższy schemat uznano za adekwatną technologię opcjonalną dla wybranego schematu z mitoksantronem w leczeniu konsolidującym pacjentów w wieku <60 lat.

Zdaniem panelu eksperów *European LeukemiaNet* liczba cykli oraz adekwatny schemat dawkowania Ara-C pozostają nadal kwestią otwartą [21]. Zatem autorzy niniejszej analizy dopuścili możliwość modyfikacji schematu dawkowania Ara-C w leczeniu konsolidującym (liczba cykli/ dni w których podawano lek).

Tabela 37. Podsumowanie wyboru komparatorów dla analizowanych interwencji.

	Interwencja	Komparator	Uzasadnienie wyboru komparatora
indukcja	MA¹ mitoksantron 12 mg/m ² i.v. dni 1-3 Ara-C 100-200 mg/m ² i.v. dni 1-7	DA¹ daunorubicyna 45 mg/m ² i.v. dni 1-3 Ara-C 100 mg/m ² i.v. dni 1-7 ± kladrybina 5 mg/m ² i.v. dni 1-5	<ul style="list-style-type: none"> • istniejąca praktyka • opinia eksperta medycznego • refundowany • zgodny z polskimi i zagranicznymi wytycznymi leczenia
konsolidacja	HAM² HiDAC 3g/m ² i.v. co 12 h dni 1-3 mitoksantron 10 mg/m ² i.v. dni 3-5	HiDAC² Ara-C 3g/m ² i.v. co 12 h dni 1, 3 i 5	<ul style="list-style-type: none"> • refundowany • zgodny z polskimi i zagranicznymi wytycznymi leczenia

¹Leczenie indukujące u osób starszych jest w dużym stopniu zindywidualizowane i może wymagać dostosowania dawek [53]; w związku z tym założono możliwość włączenia badań, w których zastosowano zredukowane dawki ww. leków.² Możliwość modyfikacji schematu dawkowania [21].

Powyższy wybór spełnia zalecenia wytycznych HTA (aktualna praktyka kliniczna w Polsce, zgodna z wytycznymi klinicznymi) [3] oraz wymagane kryteria formalno-prawne [131, 115].

Efekty zdrowotne (O)

Analizę minimalizacji kosztów poprzedziło przeprowadzenie analizy efektywności klinicznej mitoksantronu stosowanego w ostrej białaczce szpikowej u osób dorosłych [62]. Zgodnie z wynikami analizy efektywności klinicznej mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) cechuje podobna skuteczność i zbliżone bezpieczeństwo we wnioskowanym wskazaniu co interwencją alternatywną.

Wynikiem przeprowadzonej analizy minimalizacji kosztów jest koszt inkrementalny, wyrażający różnicę w kosztach ww. technologii medycznych o porównywalnej efektywności klinicznej.

4.1.3. Zdefiniowanie strategii analitycznej

W oparciu o wytyczne HTA [3] przewiduje się trzy strategie przeprowadzenia analizy ekonomicznej technologii medycznej:

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

Niniejsza analiza ekonomiczna została przeprowadzona na podstawie wcześniej wykonanej analizy efektywności klinicznej, przeprowadzonej metodą przeglądu systematycznego [62].

4.1.4. Perspektywa

Niniejszą analizę 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 (NFZ) i świadczeniobiorcy. Przyjęcie powyższych perspektyw analizy jest zgodne z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 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 [115].

Całkowite koszty chemioterapii w ostrej białaczce szpikowej ponoszone są wyłącznie przez płatnika publicznego (NFZ) co oznacza, iż wyniki niniejszej analizy dla perspektywy wspólnej są takie same jak wyniki z perspektywy płatnika publicznego.

4.1.5. Horyzont czasowy

W ramach analizy minimalizacji kosztów rozważono czasowy zgodny z maksymalnym czasem stosowania osobno leczenia indukującego oraz leczenia konsolidującego. W oparciu o wyniki badań klinicznych przyjęto, że horyzont czasowy dla leczenia indukującego wynosi 2 cykle, natomiast dla leczenia konsolidującego 3 cykle. W wariantcie 2. uwzględniającym schemat dawkowania oparty o praktykę kliniczną/opinię eksperta horyzont czasowy przyjęto, na poziomie 1 cyklu zarówno dla indukcji jak i konsolidacji. Przeciętny cykl w leczeniu AML ma długość 3-4 tygodni [135, 53].

Z uwagi na brak różnic w przeżyciu oraz czasu do progresji, które potencjalnie mogłyby wpływać na różnicę w kosztach w dalszym horyzoncie czasowym, uznano, iż jest to wystarczający okres do zobrazowania różnic w zakresie ponoszonych kosztów przez płatnika publicznego na leczenie pacjentów z ostrą białaczką szpikową.

4.1.6. Dyskontowanie

Z uwagi na fakt, iż horyzont niniejszej analizy ekonomicznej nie przekracza roku, nie uwzględniono rocznej stopy dyskontowej zarówno w odniesieniu do kosztów jak i wyników zdrowotnych. Powyższe podejście jest zgodne z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 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 [115].

4.1.7. Technika analityczna

W ramach analizy ekonomicznej porównującej produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe® (mitoksantron) w skojarzeniu z cytarabiną z chemioterapią daunarubicyną+cytarabiną (leczenie indukujące) oraz z monoterapią cytarabiną w wysokich dawkach (konsolidacja) w leczeniu ostrej białaczki nielimfocytowej u osób dorosłych przeprowadzono:

- Analizę koszty-konsekwencje, będącą zestawieniem kosztów i wyników zdrowotnych bez końcowej kalkulacji kosztu inkrementalnego,
- Analizę minimalizacji kosztów (CMA, ang. Cost-Minimization Analysis), wykorzystującą technikę modelowania, której wynikiem jest koszt inkrementalny, wyrażający różnicę w kosztach ww. technologii medycznych o porównywalnej efektywności klinicznej.

Zgodnie z wynikami przeprowadzonej analizy efektywności klinicznej [62], mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) (w skojarzeniu z cytarabiną) cechuje podobna skuteczność i bezpieczeństwo we wnioskowanym wskazaniu co interwencji alternatywne.

Oszacowania o których mowa w §5 ust. 6 Rozporządzenia o minimalnych wymaganiach [115]

Zgodnie z zapisami art. 13 ust. 3 *Ustawy o refundacji* [131], jeżeli analiza kliniczna nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas

refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu netto leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej, dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Dla porównania MA vs DA nie zachodzą powyższe okoliczności, gdyż zidentyfikowano randomizowane badanie kliniczne *Löwenberg 1998* [67] dowodzące wyższości analizowanej interwencji nad technologią medyczną stanowiącą komparator. W próbie klinicznej *Löwenberg 1998* [67] wśród analizowanych punktów końcowych oceniano liczbę i odsetki pacjentów, u których wystąpiła oporność na leczenie (ang. resistance). Oporność na leczenie obejmowała całkowitą oporność, częściową odpowiedź na leczenie (PR), przemijającą hipoplazję z następującym ponownym wzrostem komórek białaczkowych. Obliczony iloraz szans wystąpienia oporności po leczeniu indukującym wynosi 0,54 (95% CI: 0,37; 0,79). A zatem, szansa wystąpienia oporności w grupie leczonej MA stanowi 54% analogicznej szansy w grupie kontrolnej DA. **Otrzymany wynik jest istotny statystycznie na korzyść ocenianej interwencji**

Ponieważ dla porównania produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe® w skojarzeniu z cytarabiną w wysokich dawkach vs cytarabina w monoterapii w wysokich dawkach zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy refundacyjnej [131] (brak randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości technologii ocenianej (mitoksantron w skojarzeniu z cytarabiną w wysokich dawkach) nad technologią opcjonalną (monoterapia cytarabiną w wysokich dawkach) dotychczas refundowaną i stosowaną we wnioskowanym wskazaniu) analiza ekonomiczna zawiera [115]:

1. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię (mitoksantron w skojarzeniu z cytarabiną w wysokich dawkach) 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 (monoterapia cytarabiną w wysokich dawkach), wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość (QALY);
3. kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®), przy której współczynnik, o którym mowa w punkcie 1, nie jest wyższy od współczynnika, o których mowa w punkcie 2.

Wyniki analizy zarówno podstawowej jak i wrażliwości odnoszące się do współczynników koszt/efekt (CUR) zamieszczono w rozdziale 4.6.2.

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

4.2. Model decyzyjny

4.2.1. Opis modelu

W celu oszacowania kosztów stosowania produktu Mitoxantron-Ebewe® (mitoksantron) w rozpatrywanej populacji chorych, posłużono się prostą kalkulacją przygotowaną w programie MS Excel® 2013 (*AE_Mitoxantron_AML.xls*). Ze względu na zbliżony profil bezpieczeństwa oraz brak różnic w zakresie skuteczności pomiędzy rozważanymi technologiami medycznymi w niniejszej analizie minimalizacji kosztów rozpatrzono tylko koszty leków. Pozostałe koszty (leczenia zdarzeń niepożądanych, koszt hospitalizacji hematologicznej u dorosłych/zakwaterowanie, koszt okresowej oceny skuteczności chemioterapii) nie stanowią kosztów różniący, stąd uwzględnienie bądź nie uwzględnienie tych kosztów nie wpływa na wnioskowanie; tzn.

wynik analizy będący kosztem inkrementalnym będzie identyczny w przypadku uwzględnienia kosztów dodatkowych, jak i nie uwzględnienia tych kosztów). Jedynie dla porównania HAM vs HiDAC (dla dawkowania zgodnego z badaniem klinicznym) z uwagi na różnicę w średniej liczbie stosowanych cykli (ze względu na wystąpienie toksyczności w grupie pacjentów stosujących HAM) uwzględniono koszty związane z leczeniem zdarzeń niepożądanych różnicujących porównywane chemioterapie oraz koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty hospitalizacji hematologicznej i okresowej oceny skuteczności chemioterapii.

4.2.2. Główne założenia modelu

Poniżej przedstawiono podstawowe założenia przyjęte w modelu:

1. Ocenianą technologię stanowił mitoksantron w leczeniu skojarzonym tzn. w schemacie MA lub HAM. Jako technologię opcjonalną wybrano odpowiednio schemat DA i HiDAC.
2. Ze względu na brak istotnych statystycznie różnic w skuteczności leczenia schematem MA w porównaniu ze schematu DA oraz schematem HAM w porównaniu ze schematem HiDAC dla każdego porównania przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów. Nie uwzględniono kosztów nieróżniących dla ocenianej interwencji i wybranego dla niego komparatora.
3. Ze względu na różnicę w bezpieczeństwie stosowania schematów HAM oraz HiDAC do kosztów leczenia włączono koszty związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych 3. i 4. stopnia, które różnicowały porównywane chemioterapie. Ponadto z uwagi na różnice w średniej liczbie cykli chemioterapii ww. schematów rozważono koszty związane z hospitalizacją podczas cyklu chemioterapii oraz okresową oceną skuteczności chemioterapii.
4. Z uwagi na fakt, iż zdaniem panelu ekspertów *European LeukemiaNet*, liczba cykli oraz adekwatny schemat dawkowania leczenia skojarzonego Ara-C z innymi chemioterapeutykami pozostają kwestią otwartą [45], dawkowanie leków wchodzących w skład schematów chemioterapii MA, DA, HAM i HiDAC przyjęto zgodnie z dawkowaniem uwzględnionym w badaniach włączonych do analizy klinicznej [62] (określane dalej jako Wariant 1) oraz alternatywnie zgodnie z praktyką kliniczną (zobacz Tabela 37) - określane dalej jako Wariant 2.
5. W analizie podstawowej przyjęto horyzont czasowy określony na podstawie maksymalnego czasu trwania leczenia zgodnie z danymi dostępnymi w badaniach włączonych do analizy klinicznej: 2 cykle 21-28 dniowe dla porównania MA vs DA, 3 cykle 21-28 dniowe dla porównania HAM vs HiDAC. Dla wariantu dawkowania zgodnego z praktyką kliniczną/opinią eksperta przyjęto horyzont odpowiadający 1 cyklowi chemioterapii.
6. Z uwagi na charakter ocenianej interwencji (chemioterapia) współczynnik *compliance* przyjęto na poziomie 100%.
7. Ze względu na przyjęty horyzont czasowy, który nie przekracza roku, nie uwzględniono dyskontowania kosztów [115].
8. Średnią powierzchnię ciała pacjentek z populacji docelowej przyjęto zgodnie z danymi zamieszczonymi w analizie weryfikacyjnej AOTMiT [25].
9. Długość cyklu określono na 21-28 dni zgodnie z rytmem podania chemioterapii u chorych z ostrą białaczką szpikową [135, 53]. Przyjęto średnio 25 dni/cykl.

4.2.3. Parametry modelu

4.2.3.1. Dane dotyczące efektywności klinicznej

W poniższych tabelach zestawiono dane dotyczące punktów końcowych uwzględnionych w ocenie skuteczności porównywanych opcji terapeutycznych zaczerpnięte z analizy efektywności klinicznej [62].

Tabela 38. Przeżycie całkowite; HAM vs HiDAC (Karanes 1999 [50])

Punkt końcowy	HAM N=24	HiDAC N=24	GRADE
Mediana przeżycia w miesiącach (95% CI)	11 (6-21)	11 (7-20)	średnia

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Tabela 39. Przeżycie wolne od choroby; HAM vs HiDAC (Karanes 1999 [50])

Punkt końcowy	HAM N=24	HiDAC N=24	Wartość p	GRADE
Mediana przeżycia wolnego od choroby w miesiącach (95% CI)	11 (2-12)	8 (4-10)	p = 0,60	średnia

Tabela 40. Utrata z leczenia/badania z powodu toksyczności; HAM vs HiDAC (Karanes 1999 [50])

Punkt końcowy	HAM		HiDAC		OR (95%CI)*	NNT/NNH (95%CI)**	GRADE
	N	n (%)	N	n (%)			
Utrata z leczenia/badania z powodu toksyczności	24	7 (29)	24	0 (0)	21 (1,72; ∞)	4 (3; 8)	wysoka

Tabela 41. Zgony; HAM vs HiDAC (Karanes 1999 [50])

Punkt końcowy	HAM		HiDAC		OR (95%CI)*	NNT/NNH (95%CI)**	GRADE
	N	n (%)	N	n (%)			
Zgon	24	2 (8)*	24	1 (4)*	2,09 (0,1; 128,63)	-	wysoka

Tabela 42. Całkowita odpowiedź na leczenie; MA vs DA (Löwenberg 1998 [67])

Punkt końcowy	MA		DA		OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	GRADE
	N	n (%)	N	n (%)			
Całkowita odpowiedź na leczenie	247	115 (46,6)	242	92 (38,0)	1,42 (0,97; 2,07)	-	wysoka

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Tabela 43. Częściowa odpowiedź na leczenie; MA vs DA (Löwenberg 1998 [67])

Punkt końcowy	MA		DA		OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	GRADE
	N	n (%)	N	n (%)			
Częściowa odpowiedź na leczenie	247	17* (7)	242	19* (8)	0,87 (0,41; 1,81)	-	wysoka

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Tabela 44. Przeżycie całkowite; MA vs DA (Löwenberg 1998 [67])

Punkt końcowy	MA N=247	DA N=242	Wartość p	HR (95% CI)	GRADE
Mediana przeżycia w tygodniach (95% CI)	39 (bd)	36 (bd)	0,23**	-	wysoka
5-letnie OS, n (%)	22* (9)	14* (6)	-	0,893 (0,742; 1,076)	wysoka
Mediana przeżycia dla CR w tygodniach (95% CI)	74 (bd)	55 (bd)	0,29**	-	wysoka
5-letnie OS dla CR, %	16%^	12%^	-	0,85 (0,633; 1,149)	wysoka
Zgony, n	7^	8^	-	-	średnia

Tabela 45. Przeżycie wolne od choroby; MA vs DA (Löwenberg 1998 [67])

Punkt końcowy	MA N=115	DA N=92	Wartość p	GRADE
Mediana DFS w tygodniach (95% CI)	39 (bd)	39 (bd)	0,73**	wysoka
5-letnie DFS, n (%)	9* (8)	7* (8)	-	średnia

*Obliczono na podstawie dostępnych danych, **Wartość dla log-rank testu

Tabela 46. Oporność na leczenie; MA vs DA (Löwenberg 1998 [67])

Punkt końcowy	MA		DA		OR (95% CI)*	RR (95% CI)*	NNT (95% CI)*	GRADE
	N	n (%)	N	n (%)				
Oporność na leczenie	247	80 (32,4)	242	114 (47,1)	0,54 (0,37; 0,79)	0,69 (0,55; 0,86)	7 (5; 17)	wysoka

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Tabela 47. Zgony ogółem, wczesne zgony podczas chemioterapii oraz zgony po leczeniu indukującym; MA vs DA (Löwenberg 1998 [67])

Punkt końcowy	MA		DA		OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)**	GRADE
	N	n (%)	N	n (%)			
Zgony ogółem	247	52 (21,1)	242	36 (14,9)	1,53 (0,93; 2,51)	-	wysoka
Wczesne zgony podczas chemioterapii	247	15* (6)	242	14* (6)	1,05 (0,46; 2,41)	-	wysoka
Zgony po leczeniu indukującym	247	37* (15)	242	22* (9)	1,76 (0,97; 3,24)	-	wysoka

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Tabela 48. Poważne infekcje; MA vs DA (Löwenberg 1998 [67])

Punkt końcowy	MA		DA		OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)**	GRADE
	N	n (%)	N	n (%)			
Poważne infekcje	247	62* (25,1)	242	45* (18,6)	1,47 (0,93; 2,32)	-	wysoka

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Tabela 49. Mediana czasu trwania gorączki; MA vs DA (Löwenberg 1998 [67])

Punkt końcowy	MA N=247	DA N=242	Wartość p	GRADE
Mediana czasu trwania gorączki w dniach (95% CI)	6 (bd)	6 (bd)	p = 0,10	średnia

Tabela 50. Mediana czasu pobytu w szpitalu; MA vs DA (Löwenberg 1998 [67])

Punkt końcowy	MA N=247	DA N=242	Wartość p	GRADE
Mediana czasu pobytu w szpitalu w dniach (95% CI)	31 (bd)	31 (bd)	p = 0,71	średnia

4.2.3.2. Średnia powierzchnia ciała pacjentów

Zgodnie z danymi zamieszczonymi w analizie weryfikacyjnej AOTMiT [25] średnią powierzchnię ciała pacjentów z ostrą białaczką szpikową określono na poziomie 1,79 m².

4.2.3.3. Zużycie leków stosowanych w schematach MA, DA, HAM i HiDAC

Wariant 1

W poniższej tabeli przedstawiono zużycie leków wchodzących w skład schematów chemioterapii MA, DA, HAM HiDAC przyjęte zgodnie z dawkowaniem uwzględnionym w badaniach włączonych do analizy klinicznej (Karanes 1999 [50] i Löwenberg 1998 [67]).

Tabela 51. Zużycie leków (schematy MA, DA, HAM, HiDAC) – Wariant 1 (zgodnie z badaniami klinicznymi)

Schemat	Lek	Dawka dobową [mg/m ²]	Rytm	Średnie zużycie leku/ cykl [mg/m ²]	Źródło	
MA	Mitoksantron	8	dzień: 1-3	24 (= 8 × 3)	Löwenberg 1998 [67]	
	Cytarabina	100	dzień: 1-7	700 (= 100 × 7)		
DA	Daunorubicyna	30	dzień: 1-3	90 (= 30 × 3)		
	Cytarabina	100	dzień: 1-7	700 (= 100 × 7)		
HAM	Mitoksantron	10	dzień: 1	10 (= 10 × 1)		Karanes 1999 [50]
	Cytarabina*	6000 (3000 co 12 godz.) u osób ≤50 r.ż.	dzień: 1-3	15000 (= 5000* × 3)		
4000 (2000 co 12 godz.) u osób >50 r.ż.						
HiDAC	Cytarabina*	6000 (3000 co 12 godz.) u osób ≤50 r.ż.	dzień: 1-3	15000 (= 5000* × 3)		
		4000 (2000 co 12 godz.) u osób >50 r.ż.				

*przyjęto średnią dawkę = 5000 mg/m², jako średnia z wartości 6000 i 4000, z uwagi na fakt iż mediana wieku pacjentów w badaniu [50] była zbliżona do 50 lat (48 lat w ramieniu HiDAC, oraz 53 lata w ramieniu HAM)

Wariant 2

Alternatywne dawkowanie w oparciu o aktualną praktykę kliniczną/opinię eksperta zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 52. Zużycie leków (schematy MA, DA, HAM, HiDAC) – Wariant 2

Schemat	Lek	Dawka dobową [mg/m ²]	Rytm	Średnie zużycie leku/ cykl [mg/m ²]	Źródło
MA	Mitoksantron	10	dzień: 1-3	30 (= 10 × 3)	Tabela 37
	Cytarabina	100	dzień: 1-7	700 (= 100 × 7)	
DA	Daunorubicyna	45	dzień: 1-3	135 (= 45 × 3)	
	Cytarabina	100	dzień: 1-7	700 (= 100 × 7)	
HAM*	Mitoksantron	10	dzień: 3-5	30 (= 10 × 3)	Tabela 37
	Cytarabina	6000 (3000 co 12 godz.)	dzień: 1-3	1800 (= 6000 × 3)	
HiDAC*	Cytarabina	6000 (3000 co 12 godz.)	dzień: 1, 3 i 5	1800 (= 6000 × 3)	

*dawkowanie dla chorych w wieku poniżej 60 r.ż.

4.2.3.4. Liczba cykli chemioterapii

Wariant 1

W publikacji *Löwenberg 1998* [67] pacjenci otrzymywali jeden cykl chemioterapii indukującej opartej o schemat MA lub DA. W przypadku osiągnięcia odpowiedzi częściowej (PR) po pierwszym cyklu chemioterapii pacjenci powtarzali taki sam cykl leczenia. Pierwszy cykl chemioterapii indukującej otrzymało 489 chorych, natomiast drugi jedynie 73 pacjentów. Autorzy badania [67] nie podali natomiast informacji czy pomiędzy porównywanymi schematami chemioterapii wystąpiła różnica w liczbie cykli leczenia. Z uwagi na powyższe zarówno w ramieniu interwencji ocenianej jak i alternatywnej przyjęto taką samą liczbę cykli chemioterapii.

W ramach leczenia konsolidującego zgodnie z publikacją *Karanes 1999* [50] pacjenci otrzymywali 3 cykle chemioterapii, przy czym 7 chorych (29%) w ramieniu HAM przerwało leczenie we wczesnej fazie ze względu na wystąpienie w tej grupie pacjentów toksyczności. Natomiast u żadnego z 24 chorych stosujących HiDAC nie przerwano leczenia konsolidującego.

W poniższej tabeli przedstawiono oszacowanie średniej liczby cykli indukcji oraz konsolidacji przypadającą na jednego chorego z ostrą białaczką szpikową w oparciu o badania włączone do analizy klinicznej.

Tabela 53. Liczba cykli chemioterapii indukującej oraz konsolidującej

Schemat	Pierwszy cykl leczenia		Drugi cykl leczenia		Trzeci cykl leczenia		Średnia liczba cykli/pacjent	Źródło
	Liczba chorych	%	Liczba chorych	%	Liczba chorych	%		
MA, DA	489	100%	73	15%	-	-	1,15	<i>Löwenberg 1998</i> [67]
HAM	24	100%	17	71%	17	71%	2,42	<i>Karanes 1999</i> [50]
HiDAC	24	100%	24	100%	24	100%	3,00	

Wariant 2

W wariantcie uwzględniającym dawkowanie leków zgodne z polską praktyką kliniczną przyjęto porównanie kosztów jednego cyklu chemioterapii. Schematy uwzględniające mitoksantron stosowane w ramach konsolidacji remisji są podawane podczas 1 cyklu leczenia (zgodnie z opinią eksperta medycznego).

4.2.3.5. Dane dotyczące poważnych zdarzeń niepożądanych

W ramach analizy rozważono zdarzenia niepożądane różnicujące porównywane schematy (MA vs DA oraz HAM vs HiDAC). W poniższej tabeli przedstawiono dane dotyczące częstości występowania uwzględnionych zdarzeń niepożądanych.

W badaniu *Karanes 1999* [50] poddano ocenie częstość utraty pacjentów z leczenia z powodu toksyczności.

Tabela 54. Zdarzenia niepożądane – ostra białaczka szpikowa; HAM vs HiDAC (analiza podstawowa)

Zdarzenie niepożądane	Schemat	Częstość występowania*	Źródło
Przerwanie leczenia z powodu toksyczności	HAM	29%	<i>Karanes 1999</i> [50]
	HiDAC	0%	

*wynik istotny statystycznie (zobacz Tabela 40)

W badaniu *Löwenberg 1998* [67] odsetki pacjentów, u których wystąpiły poważne infekcje w czasie leczenia indukcyjnego były wyższe w grupie pacjentów leczonych MA w porównaniu do grupy chorych otrzymujących DA. Obliczony iloraz szans wynosi 1,47 (95% CI: 0,93; 2,32) i nie wykazuje istotności statystycznej (zobacz Tabela 48). Jednak wnioskowanie stoi w sprzeczności z wynikami uzyskanymi z przeprowadzonej analizy statystycznej przeprowadzonej przez autorów badania [67], którzy wskazują, iż różnica w przypadku poważnych infekcji pomiędzy analizowanymi grupami jest istotna statystycznie na korzyść grupy leczonej DA ($p = 0,036$). Z uwagi na powyższe w ramach analizy wrażliwości testowano parametr zakładający różnicę w częstości występowania poważnych infekcji pomiędzy schematami MA oraz DA. Poniższa tabela zestawia odsetki pacjentów, u których wystąpiły poważne infekcje podczas leczenia schematami MA, DA w oparciu o badanie *Löwenberg 1998* [67].

Tabela 55. Zdarzenia niepożądane – ostra białaczka szpikowa; MA vs DA (analiza wrażliwości)

Zdarzenie niepożądane	Schemat	Częstość występowania	Źródło
Poważne infekcje	MA	25,1%	<i>Löwenberg 1998</i> [67]
	DA	18,6%	

4.2.3.6. Dane dotyczące kosztów

W modelu uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednie:

- koszt produktu leczniczego Mitoxantron-Ebewe® – w przypadku pozytywnej decyzji MZ, refundacja w ramach wykazu refundowanych leków (obwieszczenie MZ): **C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym;**
- aktualny koszt refundacji pozostałych substancji czynnych (cytarabina, daunorubicyna) wchodzących w skład rozważanych w analizie schematów,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, które różnicują porównywane terapie,
- dla porównania HAM vs HiDAC (wariant 1), dla którego odnotowano różnicę w liczbie cykli leczenia konsolidującego pomiędzy porównywanymi schematami uwzględniono następujące koszty realizacji chemioterapii:
 - koszty podania leków,

- koszt okresowej oceny skuteczności chemioterapii.

Koszty cytarabiny i daunorubicyny

Substancja czynna cytarabina wchodząca w skład wszystkich rozważanych schematów jest refundowana przez Narodowy Fundusz Zdrowia w ramach chemioterapii nowotworów również we wskazaniu ostrza białaczka nieлимfocytowa (rozpoznanie wg ICD-10: C92.0 Ostra białaczka szpikowa). W analizie rozważono wszystkie produkty lecznicze stosowane w chemioterapii i objęte refundacją w ramach grupy limitowej: 1011.1, Cytarabinum. Szczegółową charakterystykę uwzględniony produktów leczniczych zamieszczono w załączniku (rozdział 6.4).

W oszacowaniach kosztów jednostkowych cytarabiny zastosowano średni koszt za mg ważony udziałami poszczególnych opakowań w sprzedaży (w liczbie mg) w obrębie zadanej substancji czynnej w okresie ostatniego roku (aktualne dane dla okresu luty 2014-styczeń 2015). Koszty rozważanych produktów leczniczych zostały zaczerpnięte z Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2015 r. (C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym) [94]. Udziały poszczególnych opakowań w ramach każdej z omawianych substancji czynnych oszacowano przy wykorzystaniu danych z załączników do Komunikatów DGL [36-80]. Skalkulowane udziały poszczególnych opakowań wraz ze szczegółowymi obliczeniami znajdują się w dołączonym kalkulatorze. Poniższa tabela przedstawia zastosowane w analizie koszty jednostkowe leków z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) i perspektywy wspólnej.

Tabela 58. Kalkulacja kosztów jednostkowych cytarabiny

Substancja czynna	Droga podania	Jednostka	Waga punktowa jednostki leku [pkt.] [1 pkt. =1 PLN]*	Średni koszt/mg [PLN] (perspektywa NFZ/ wspólna)
Cytarabina	injektacja	1 mg	1	0,0889

*zgodnie z Katalogiem leków refundowanych stosowanych w chemioterapii (załącznik nr 2 do zarządzenia nr 19/2015/DGL Prezesa NFZ z dnia 24 kwietnia 2015 r.) [146]

Zgodnie z aktualnie obowiązującym zarządzeniem Prezesa NFZ [148] substancja czynna daunorubicyna jest refundowana w ramach tzw. importu docelowego w przypadku, gdy sprowadzenie produktu leczniczego z zagranicy nastąpiło na podstawie decyzji Ministra Zdrowia, wydanej w trybie art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. - Prawo farmaceutyczne [133]. W tabeli poniżej przedstawiono oszacowany koszt leczenia daunorubicyną przy uwzględnieniu średniej ceny punktu rozliczeniowego na poziomie 52,00 PLN na podstawie informatora o umowach NFZ [45].

Tabela 59. Kalkulacja kosztów stosowania produktu substancji daunorubicyna w ramach chemioterapii w przeliczeniu na 1 mg leku

Parametr	Dane / Obliczenia
Kod świadczenia [148]	5.08.05.0000025
Nazwa świadczenia [148]	Procedura podania leku zawierającego substancję czynną (Daunorubicinum) - 100 mg
Wartość punktowa [148]	5,6615
Średnia cena punktu rozliczeniowego [45]	52,00 PLN
Koszt jednostkowy daunorubicyny [PLN/100 mg]	294,40 PLN (= 5,6615 x 52,00 PLN)
Koszt jednostkowy daunorubicyny [PLN/mg]	2,9440 PLN

Zestawienie kosztów leków dla schematów MA, DA, HAM, HiDAC

Uwzględniając zużycie leków określone na podstawie badań włączonych do analizy klinicznej (wariant 1 – zobacz Tabela 51) oraz określonych zgodnie z aktualną praktyką kliniczną (wariant 2 – zobacz Tabela 52) (patrz rozdział 2.2.4.2) oraz średnią powierzchnię ciała na poziomie 1,79 m² wyznaczono średni koszt chemioterapii skojarzonej z udziałem substancji czynnych: cytarabina, daunorubicyna przypadający na leczenie chorych z ostrą białaczką szpikową.

Tabela 60. Kalkulacja kosztów leków stosowanych w schematach MA, DA, HAM, HiDAC (wariant 1)

Schemat	Substancja czynna	Koszt/mg [PLN]	Koszt leku/cykl/pacjent [PLN]	Koszt schematu/cykl/pacjent [PLN]
MA	Mitoksantron	█	█	█
	Cytarabina	0,0889	111,44	
DA	Daunorubicyna	2,9440	474,28	585,71
	Cytarabina	0,0889	111,44	
HAM	Mitoksantron	█	█	█
	Cytarabina	0,0889	2 387,94	
HiDAC	Cytarabina	0,0889	2 387,94	2 387,94

Tabela 61. Kalkulacja kosztów leków stosowanych w schematach MA, DA, HAM, HiDAC (wariant 2)

Schemat	Substancja czynna	Koszt/mg [PLN]	Koszt leku/cykl/pacjent [PLN]	Koszt schematu/cykl/pacjent [PLN]
MA	Mitoksantron	█	█	█
	Cytrabina	0,0889	111,44	
DA	Daunorubicyna	2,9440	711,41	822,85
	Cytrabina	0,0889	111,44	
HAM	Mitoksantron	█	█	█
	Cytrabina	0,0889	2 865,52	
HiDAC	Cytrabina	0,0889	2 865,52	2 865,52

Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

W trakcie trwania leczenia konsolidującego 7 pacjentów (29%) leczonych schematem HAM wcześniej przerwało leczenie z powodu toksyczności (3 pacjentów z powodu toksyczności neurologicznej, 1 – z powodu toksyczności wątrobowej, 1 - z powodu toksyczności kardiologicznej, 1 - z powodu infekcji oraz 1 pacjenta z powodu oporności płytek krwi). Żaden pacjent z grupy otrzymującej HiDAC nie przerwał leczenia.

Przyjęto, że przetrwanie leczenia następuje w pierwszym cyklu chemioterapii konsolidującej (zgodnie z publikacją *Karanes 1999* [50] przerwanie leczenia nastąpiło we wczesnej fazie). W analizie założono, że leczenie toksyczności powodującej przerwanie terapii konsolidującej rozliczane będzie w ramach Katalogu świadczeń wspomagających - leczenie szpitalne – chemioterapia, stanowiącego załącznik nr 1j do zarządzenia nr 80/2014/DGL Prezesa NFZ z dnia 5 grudnia 2014 r. [148]. Autorzy badania *Karanes 1999* [50] nie podali informacji o stopniu ciężkości występującej toksyczności. Z uwagi na fakt, iż wystąpienie toksyczności prowadziło do przerwania leczenia założono, że te zdarzenia niepożądane były co najmniej 3. stopnia ciężkości. Poniższa tabela zestawia wycenę świadczeń związanych z leczeniem zdarzeń niepożądanych po chemioterapii, które mogą być wykazywane w dniach hospitalizacji, w których wystąpiły takie epizody kliniczne.

Tabela 62. Koszt leczenia toksyczności

Nazwa świadczenia (kod świadczenia)	Wartość punktowa	Cena punktu rozliczeniowego [PLN]	Koszt/dzień [PLN]	Uwaga
leczenie działań niepożądanych 3. stopnia (5.08.05.0000013)	1	52,00	52,00	świadczenia dotyczące leczenia powikłań po chemioterapii mogą być wykazywane w dniach hospitalizacji, w których wystąpiły takie epizody kliniczne
leczenie działań niepożądanych 4. stopnia (5.08.05.0000014)	1	52,00	52,00	

Przyjęto, że powyższy koszt będzie rozliczany we wszystkie dni pierwszego cyklu chemioterapii. Założenie takie ma charakter konserwatywny. Poniższa tabela przedstawia koszty związane z wystąpieniem toksyczności u chorych z ostrą białaczką szpikową leczonych chemioterapią konsolidującą.

Tabela 63. Średni koszt leczenia zdarzeń niepożądanych

Porównanie	Schemat chemioterapii	Przerwanie leczenia z powodu toksyczności	Liczba dni/cykl	Koszt/dzień [PLN]	Średni koszt / pacjenta [PLN]	Źródło danych
HAM vs HiDAC (wariant 1)	HAM	29%	25	52,00*	371,58	Tabela 54; Tabela 62
	HiDAC	0%	25	52,00*	0,00	Tabela 54; Tabela 62

*średnia z kosztów leczenia działań niepożądanych 3. i 4. stopnia (Tabela 62)

Koszty podania leków

Leki stosowane w ramach schematów HAM oraz HiDAC 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 80/2014/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia (załącznik 1e) [148]. Przyjęto średni koszt punktu rozliczeniowego w chemioterapii w wysokości 52 PLN.

Tabela 64 Koszt jednostkowy hospitalizacji związanej z wykonaniem chemioterapii

Nazwa świadczenia (kod świadczenia)	Wartość punktowa		Cena punktu* [PLN]	Koszt świadczenia* [PLN]		Uwagi	Źródła danych
	Dni: 1-3	Dni: 4 i kolejne		Dni: 1-3	Dni: 4 i kolejne		
hospitalizacja hematologiczna u dorosłych/ zakwaterowanie (5.08.05.0000170)	12	11	52	624,00	572,00	za osobodzień	[148]

*koszt jednakowy dla obydwu perspektyw

W ramach powyższej hospitalizacji następuje przygotowanie świadczeniobiorcy do przyjmowania chemioterapii, a następnie podawanie leków (wymienionych w załączniku do Zarządzenia Nr 19/2015/DGL [146]) oraz wykonanie badań diagnostycznych związanych z leczeniem, leczenie powikłań po chemioterapii lub pobycie świadczeniobiorcy w trakcie cyklu chemioterapii [148]. Założono, że kolejne cykle leczenia następują bezpośrednio po sobie, dlatego dla drugiego i trzeciego cyklu terapii koszt osobodnia hospitalizacji przyjęto na poziomie 572,00 PLN.

Tabela 65 Koszty hospitalizacji w trakcie cyklu chemioterapii - zestawienie

Parametr	HAM vs HiDAC		Źródła danych
	HAM	HiDAC	
Liczba dni hospitalizacji w trakcie 1 cyklu chemioterapii	25	25	
Koszt jednostkowy hospitalizacji za osobodzień [PLN]	624,00* / 572,00**	624,00* / 572,00**	Tabela 64
Koszt hospitalizacji w trakcie pierwszego cyklu chemioterapii [PLN]&	14 170,00	14 170,00	kalkulacja
Koszt hospitalizacji w trakcie kolejnych cykli chemioterapii [PLN]&	14 014,00	14 014,00	kalkulacja

*dni 1-3 pierwszego cyklu chemioterapii; **dzień 4. i kolejne (przyjęto dla 2. i 3. cyklu chemioterapii); &koszt jednakowy dla obydwu perspektyw

Okresowa ocena skuteczności chemioterapii

Świadczenie okresowa ocena skuteczności chemioterapii jest realizowane nie częściej niż raz w miesiącu i nie rzadziej niż raz na trzy miesiące. Zgodnie z załącznikiem nr 4 do Zarządzenia nr 80/2014/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia [148] obowiązują następujące zasady finansowania ww. świadczenia:

1. rozliczenie rocznej punktowej wartości świadczenia (60 pkt) może nastąpić alternatywnie według jednego z dwóch schematów:
 - a. miesięcznego, wskazanego do rozliczenia raz w miesiącu, po wykonaniu badań niezbędnych do monitorowania leczenia pacjenta - 5 pkt, lub
 - b. 3-miesięcznego (rozliczanego raz na 3 miesiące), wskazanego do rozliczenia w sytuacji poniesienia przez świadczeniodawcę uzasadnionych kosztów monitorowania leczenia pacjenta (rozliczana jest 3-krotność wartości punktowej świadczenia -15 pkt);
2. świadczenie może być rozliczane w okresie trwania leczenia w ramach umowy w rodzaju Leczenie szpitalne – chemioterapia, proporcjonalnie do czasu trwania leczenia.

Mając na uwadze powyższe zasady finansowania przyjęto, że okresowa ocena skuteczności chemioterapii rozliczana będzie proporcjonalnie do czasu trwania leczenia. W celu oszacowania kosztów oceny skuteczności leczenia wynikających z zastosowania poszczególnych schematów chemioterapii oszacowano przez jaką część roku stosuje się dany schemat CTH a następnie pomnożono przez koszt roczny. Tabela 66 zestawia koszt rocznej oceny skuteczności chemioterapii, natomiast w Tabeli 67 zestawiono średnie koszty okresowej oceny skuteczności leczenia dla rozważanych schematów CTH.

Tabela 66. Roczny koszt oceny skuteczności chemioterapii

Nazwa świadczenia (kod świadczenia)	Roczna punktowa wartość świadczenia	Cena punktu rozliczeniowego [PLN]	Koszt roczny [PLN]	Źródło danych
Okresowa ocena skuteczności chemioterapii (5.08.05.0000008)	60 pkt	52,00	3 120,00	[148]

Tabela 67. Średni koszt okresowej oceny skuteczności chemioterapii dla poszczególnych schematów chemioterapii HAM vs HiDAC (wariant 1)

Porównanie	Schemat chemioterapii	Średnia liczba cykli	Liczba dni/cykl	Czas leczenia - procentowa część roku	Koszt roczny oceny skuteczności	Średni koszt oceny skuteczności	Źródło danych
HAM vs HiDAC	HAM	2,42	25	16,2% (=2,42 × 25 /365)	3 120,00	506,11	Tabela 53; Tabela 66
	HiDAC	3,00	25	20,1% (=3,00 × 25 /365)	3 120,00	628,27	Tabela 53; Tabela 66

4.2.4. Compliance

Z uwagi na przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów (CMA) oraz ze względu na podawanie chemioterapii w szpitalu w postaci infuzji dożylniej założono pełne stosowanie się pacjentów do zaleceń lekarskich (*compliance* na poziomie 100%). Uwzględnienie mniejszego poziomu *compliance* nie wpływa bezpośrednio na wnioski płynące z analizy CMA (tzn. koszty łączne rozważanych terapii oraz koszty inkrementalne zostaną przeskalowane poprzez przyjęty poziom *compliance*).

4.2.5. Użyteczności

Użyteczność (ang. *utility*) rozumiana jest jako zdolność danego dobra do zaspokojenia określonych potrzeb ludzkich. Miarą użyteczności są zyskane lata życia skorygowane o jakość (ang. *quality adjusted life years* - QALY). Założono, że użyteczność może przyjmować wartości w zakresie od 0 do 1, gdzie 1 oznacza „najlepszy możliwy stan zdrowia”, zaś 0-zgon.

W celu identyfikacji opublikowanych analiz dotyczących użyteczności poszczególnych stanów, w jakich może znaleźć się pacjent z ostrą białaczką szpikową przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie w bazie informacji medycznej: *Medline* (przez *Pubmed*). Do przeglądu nie włączono publikacji przedstawiających jedynie dane dotyczące jakości życia niewyrażone jako użyteczności (przyjęto, że wartości użyteczności zawierają się w przedziale od wartości minimalnej 0 oznaczającej zgon, do wartości maksymalnej 1 oznaczającej najlepszy możliwy stan zdrowia; uwzględniono również skale użyteczności, w których jako wartości minimalne ujęto wartości ujemne, określające stany „gorsze niż zgon”). Szczegóły kwerendy oraz opis selekcji badań przedstawiono w analizach dotyczących użyteczności – patrz rozdział 6.2.

Odnaleziono tylko jedną publikację oceniającą użyteczności w ostrej białaczce szpikowej: badanie *Levy 2014* [65]. Poniżej zamieszczano tabelę ze zidentyfikowanymi wagami użyteczności, które wykorzystano do oszacowania ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię (mitoksantron w skojarzeniu z cytarabiną w wysokich dawkach) wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość (QALY) (patrz rozdział 4.6.2).

Tabela 68. Użyteczności ostrej białaczki szpikowej

Parametr	Użyteczność	SD	Źródło danych
AML z > 30% blastów	0,67	0,22	<i>Levy 2014</i> [65]

4.2.6. Walidacja modelu

W celu oceny stabilności otrzymanych wyników analizy minimalizacji kosztów przeprowadzono analizę wrażliwości, oceniającą niepewność oszacowań parametrów modelu związanych z założeniami oraz ich wpływem na wyniki i wnioski analizy.

W celu ujawnienia ewentualnych błędów związanych z obliczeniami w modelu 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 interwencji w ocenianych populacjach chorych. Wyniki wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 6.1.2.

Walidacja zewnętrzna oszacowań, odnosząca się do zgodności ich wyników z bezpośrednimi dowodami empirycznymi, nie została przeprowadzona, gdyż nie ma zastosowania w przypadku wybranej techniki analitycznej.

4.3. Ustawowa wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość

Próg opłacalności jest maksymalnym akceptowanym kosztem uzyskania jednostki wyniku zdrowotnego.

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 [131] 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 terminie do dnia 31 października drugiego roku po roku kończącym okres ostatnich trzech lat. W załączniku nr 1. do Obwieszczenia Prezesa GUS z dnia 31 października 2014 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2010–2012 [95] ogłoszono szacunek wartości PKB na jednego mieszkańca na poziomie całego kraju w wysokości 39 859 PLN.

Wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi zatem na dzień dzisiejszy $3 \times 39\,859$ PLN, tj. 119 577 PLN/QALY.

4.4. Zestawienie parametrów wejściowych modelu

Tabela 69. Zestawienie parametrów wejściowych do modelu

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej		Wartość w analizie wrażliwości		Komentarz /uzasadnienie zakresu zmienności w analizie wrażliwości
	min	max	min	max	
<i>Parametry kosztowe [PLN]*</i>					
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt jednostkowy cyklosporyny – za 1 mg	0,0889	0,1158	0,0884	0,1158	Zastosowanie minimalnej i maksymalnej ceny za jednostkę [mg] substancji czynnej – oszacowania na podstawie <i>Obwieszczenia</i> [94].
Koszt jednostkowy daunorubicyny – za 1 mg	2,9440	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Zgodnie z aktualnie obowiązującym zarządzeniem Prezesa NFZ [148] substancja czynna daunorubicyna jest refundowana w ramach tzw. importu docelowego
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych (za dzień hospitalizacji, w którym wystąpiło zdarzenie)	52,00	Nie dotyczy (wartość ustalona urzędowo)	Nie dotyczy (wartość ustalona urzędowo)	Nie dotyczy (wartość ustalona urzędowo)	Załącznik nr 1j do zarządzenia nr 80/2014/DGL Prezesa NFZ z dnia 5 grudnia 2014 r. [148]
Koszt hospitalizacji związanej z wykonaniem chemioterapii (za osobodzień: dni 1-3 / dzień ≥4)	624,00 / 572,00	Nie dotyczy (wartość ustalona urzędowo)	Nie dotyczy (wartość ustalona urzędowo)	Nie dotyczy (wartość ustalona urzędowo)	Załącznik nr 1e do zarządzenia nr 80/2014/DGL Prezesa NFZ z dnia 5 grudnia 2014 r. [148]
Koszt okresowej oceny skuteczności chemioterapii (roczny koszt)	3 120,00	Nie dotyczy (wartość ustalona urzędowo)	Nie dotyczy (wartość ustalona urzędowo)	Nie dotyczy (wartość ustalona urzędowo)	Załącznik nr 1j oraz 4 do zarządzenia nr 80/2014/DGL Prezesa NFZ z dnia 5 grudnia 2014 r. [148]
<i>Parametry dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa</i>					
Odsetek pacjentów, u których wystąpi zdarzenie niepożądane: toksyczność skutkująca przerwaniem leczenia (HAM vs HiDAC)	Patrz Tabela 54	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Badania kliniczne [50, 67] włączone do analizy efektywności klinicznej.

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej		Wartość w analizie wrażliwości		Komentarz /uzasadnienie zakresu zmienności w analizie wrażliwości
	min	max	min	max	
Odsetek pacjentów, u których wystąpi zdarzenie niepożądane: poważne infekcje (MA vs DA)	Nie dotyczy		Tabela 55		<p>Nie uwzględniono w ramach analizy podstawowej – zgodnie z wynikami analizy klinicznej [62] nie wykazano istotności statystycznej (zobacz Tabela 48) rozważanego punktu końcowego.</p> <p>Na podstawie analizy statystycznej przeprowadzonej autorów badania [67], wskazano, iż różnica w przypadku poważnych infekcji pomiędzy analizowanymi grupami jest istotna statystycznie na korzyść grupy leczonej DA ($p = 0,036$). Z uwagi na wyższe parametry ten rozważono w ramach analizy wrażliwości. Długość antybiotykoterapii zaczerpnięto z publikacji <i>Wierzbowski 2003</i> [136], gdzie mediana liczby dni antybiotykoterapii u chorych leczonych schematem DA (stanowiącym interwencję alternatywną) wynosi 19 dni¹.</p>
Mediana przeżycia, mediana przeżycia wolnego od progresji choroby, utrata z leczenia, całkowita odpowiedź, oporność, poważne infekcje		Patrz Tabela 38 - Tabela 40; Tabela 42; Tabela 46; Tabela 48	Nie dotyczy		<p>Wartości wyznaczone na podstawie danych zamieszczonych w badaniach klinicznych [50, 67] włączonych do analizy efektywności klinicznej</p>
Schemat dawkowania leków					
Wariant 1		Patrz Tabela 51	Nie dotyczy		<p>Dawkowanie przyjęto zgodnie z badaniami klinicznymi włączonymi [50, 67] do analizy efektywności klinicznej</p>
Wariant 2		Patrz Tabela 52	Nie dotyczy		<p>Ponieważ dawkowanie przyjęte w badaniach klinicznych [50, 67] odbiega nieznacznie od dawkowania z aktualnej praktyki klinicznej i potwierdzonego przez eksperta medyczne, alternatywnie rozważano dawkowanie oparte o praktykę kliniczną/opinię eksperta</p>

¹ Z uwagi na różnice w publikacji *Wierzbowski 2003* [136] pomiędzy opisem a Tabelą 5 z danymi uwzględniającymi również liczbę dni antybiotykoterapii skontaktowano się z autorami ww. publikacji, którzy wskazali, że dane w opisie są danymi prawidłowymi, natomiast dane z tabeli uległy przesunięciu podczas jej formatowania

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej		Wartość w analizie wrażliwości		Komentarz /uzasadnienie zakresu zmienności w analizie wrażliwości
	min	max	min	max	
<i>Pozostałe parametry</i>					
Średnia powierzchnia ciała [m ²]	1,79	1,91	1,71	1,91	Zgodnie z danymi zamieszczonymi w analizie weryfikacyjnej AOTMIT [25] / Wartości uwzględniona w ramach analizy wrażliwości zaczerpnięto z badania <i>Sacco 2010</i> [120], gdzie min/max to odpowiednio wartość dla kobiet/mężczyzn
Współczynnik <i>compliance</i>	100%		Nie dotyczy		Ze względu na podawanie chemioterapii w szpitalu w postaci infuzji dożyłnej założono pełne stosowanie się pacjentów do zaleceń lekarskich.
Stopa dyskontowa	Nie dotyczy		Nie dotyczy		Na podstawie Wytucznych HTA [3] i Rozporządzenia w sprawie minimalnych [115] – horyzont krótszy niż rok
Liczba cykli	<p>Wariant 1:</p> MA vs DA: 1,15 cykle HAM: 2,42 cykle HiDAC: 3 cykle	<p>Wariant 1:</p> MA vs DA: 2 cykl HAM vs HiDAC: 1 HAM vs HiDAC: 3 cykle	<p>Wariant 1:</p> MA vs DA: 1 cykl HAM vs HiDAC: 1 HAM vs HiDAC: 3 cykle	<p>Wariant 1:</p> MA vs DA: 2 cykle HAM vs HiDAC: 1 HAM vs HiDAC: 3 aktualnej praktyki klinicznej / cykle	Wariant 1: Wartości wyznaczone na podstawie danych zamieszczonych w badaniach klinicznych [50, 67] włączonych do analizy efektywności klinicznej Wariant 2: Na podstawie liczby cykli stosowanej w ramach aktualnej praktyki klinicznej / Wariant 1: przyjęto minimalna i maksymalną liczbę cykli zgodnie z badaniami klinicznymi: [50, 67]
Długość cyklu	25 dni	28	21	28	Średnia z wartości min (21 dni) i max (28 dni) długości cyklu chemioterapii [135, 53] / W ramach analizy wrażliwości przyjęto minimalną i maksymalną długość cyklu [135, 53]

Parametr modelu	Wartość w analizie wrażliwości		Komentarz /uzasadnienie zakresu zmienności w analizie wrażliwości
	min	max	
<p>Wariant 1: MA vs DA: 2 cykle HAM vs HIDAC: 3 cykle</p> <p>Wariant 2: MA vs DA: 1 cykl HAM vs HIDAC: 1 cykl</p>	<p>Wariant 1: MA vs DA: 1 cykl HAM vs HIDAC: 1 MA vs DA: 2 cykle cykl</p>	<p>W ramach analizy minimalizacji kosztów rozważono horyzont czasowy zgodny z maksymalnym czasem stosowania osobno leczenia indukującego oraz leczenia konsolidującego. W oparciu o wyniki badań klinicznych przyjęto, że horyzont czasowy dla leczenia indukującego wynosi 2 cykle, natomiast dla leczenia konsolidującego 3 cykle. W wariantcie 2. uwzględniającym schemat dawkowania oparty o praktykę kliniczną/opinię eksperta horyzont czasowy przyjęto, na poziomie 1 cyklu zarówno dla indukacji jak i konsolidacji /</p> <p>Wariant 1: przyjęto minimalną i maksymalną liczbę cykli zgodnie z badaniami klinicznymi: [50, 67] – parametr rozważany równolegle z parametrem dotyczącym liczby cykli</p>	
Próg opłacalności	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Na podstawie zapisów Rozporządzenia w sprawie minimalnych [115]

*wartość z perspektywy NFZ równa wartości z perspektywy wspólnej (NFZ+pacjent)

4.5. Zestawienie kosztów i konsekwencji

W poniższej tabeli zestawiono efekty zdrowotne oraz elementy kosztów stosowania porównywanych technologii medycznych.

Tabela 70. Zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych – ostra białaczka nieлимfocytowa

Parametr	Interwencja	Komparator	Udział w koszcie całkowitym interwencji	Udział w koszcie całkowitym komparatora
Zestawienie kosztów dla porównania MA vs DA (wariant 1)				
<i>Kategoria kosztu – perspektywa NFZ/wspólna</i>				
Koszty całkowite [PLN]	████████	673,15	100%	100%
Koszt mitokasantronu [PLN]	████████	-	███	-
Koszt cytarabiny [PLN]	128,07	128,07	███	19%
Koszt daunorubicynu [PLN]	-	545,08	-	81%
Zestawienie kosztów dla porównania MA vs DA (wariant 2)				
<i>Kategoria kosztu – perspektywa NFZ/wspólna</i>				
Koszty całkowite [PLN]	████████	822,85	100%	100%
Koszt mitokasantronu [PLN]	████████	-	███	-
Koszt cytarabiny [PLN]	111,44	111,44	███	14%
Koszt daunorubicynu [PLN]	-	711,41	-	86%
<i>Kategoria wyniku zdrowotnego</i>				
Całkowita odpowiedź na leczenie [n (%)]	17 (7)	19 (8)	-	-
Mediana przeżycia w tygodniach (95% CI)	39 (bd)	36 (bd)	-	-
Mediana DFS w tygodniach (95% CI)	39 (bd)	39 (bd)	-	-
Oporność na leczenie [%]	32,4%	47,1%	-	-
Poważne infekcje [%]	25,1%	18,6%	-	-
Zestawienie kosztów dla porównania HAM vs HIDAC (wariant 1)				
<i>Kategoria kosztu – perspektywa NFZ/wspólna</i>				
Koszty całkowite [PLN]	████████	49 990,09	100%	100%
Koszt mitokasantronu [PLN]	████████	-	███	-
Koszt cytarabiny [PLN]	5 770,85	7 163,81	███	14%
Koszt leczenia działań niepożądanych [PLN]	371,58	0,00	███	0%
Koszt hospitalizacji [PLN]	34 023,17	42 198,00	███	84%

Parametr	Interwencja	Komparator	Udział w koszcie całkowitym interwencji	Udział w koszcie całkowitym komparatora
Koszty okresowej oceny skuteczności [PLN]	506,11	628,27	1%	1%
Zestawienie kosztów dla porównania HAM vs HiDAC (warant 2)				
<i>Kategoria kosztu – perspektywa NFZ/wspólna</i>				
Koszty całkowite [PLN]	████████	2 865,52	100%	100%
Koszt mitokasantronu [PLN]	████████	-	████████	-
Koszt cytarabiny [PLN]	2 865,52	2 865,52	████████	100%
<i>Kategoria wyniku zdrowotnego</i>				
Mediana przeżycia w miesiącach (95% CI)	11 (6-21)	11 (7-20)	-	-
Mediana przeżycia wolnego od choroby w miesiącach (95% CI)	11 (2-12)	8 (4-10)	-	-
Utrata z leczenia/badania z powodu toksyczności [%]	29%	0%	-	-

4.6. Wyniki analizy minimalizacji kosztów

4.6.1. Analiza podstawowa

Wariant 1 – dawkowanie zgodne z badaniami klinicznymi [50, 67]

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy minimalizacji kosztów przeprowadzonej z perspektywy płatnika publicznego (budżet NFZ) i z perspektywy wspólnej (NFZ+pacjent) w horyzoncie analizy ekonomicznej dla wariantu 1, dla którego schemat dawkowania określono w oparciu o badania kliniczne [50, 67] włączone do analizy klinicznej. Wynikiem analizy minimalizacji kosztów jest koszt inkrementalny, wyrażający różnicę w kosztach porównywanych technologii medycznej (zgodnie z §5 ust. 3 *Rozporządzenia o minimalnych wymaganiach* [115] przedstawiono oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem technologii opcjonalnej, zamiast oszacowań o których mowa w ust. 2 pkt 2 i 3).

Tabela 71. Wyniki analizy minimalizacji kosztów – ostra białaczka szpikowa (warant 1)

Strategia leczenia	Porównanie MA vs DA		Porównanie HAM vs HiDAC	
	Interwencja	Komparator	Interwencja	Komparator
<i>perspektywa NFZ/wspólna</i>				
Koszt leczenia [PLN]	████████	673,15	████████	49 990,09
Koszt inkrementalny [PLN]		████████		-8 092,00

Wyniki analizy minimalizacji kosztów dla wskazania ostra białaczka szpikowa, przeprowadzonej z perspektywy płatnika publicznego (budżet NFZ) i z perspektywy wspólnej (NFZ+pacjent) dla porównania MA vs DA wskazują, że terapia skojarzona z udziałem mitoksantronu jest strategią droższą w porównaniu z komparatorem.

Wyniki analizy minimalizacji kosztów dla wskazania ostra białaczka szpikowa, przeprowadzonej z perspektywy płatnika publicznego (budżet NFZ) i z perspektywy wspólnej (NFZ+pacjent) dla porównania HAM vs HiDAC, wskazują że terapia skojarzona z udziałem mitoksantronu jest strategią mniej kosztowną w porównaniu z komparatorem.

Wariant 2 – dawkowanie zgodne z aktualną praktyką kliniczną

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy minimalizacji kosztów przeprowadzonej z perspektywy płatnika publicznego (budżet NFZ) i z perspektywy wspólnej (NFZ+pacjent) w horyzoncie analizy ekonomicznej dla wariantu 2, dla którego schemat dawkowania określono w oparciu o aktualną praktykę kliniczną. Wynikiem analizy minimalizacji kosztów jest koszt inkrementalny, wyrażający różnicę w kosztach porównywanych technologii medycznej (zgodnie z §5 ust. 3 *Rozporządzenia o minimalnych wymaganiach* [115] przedstawiono oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem technologii opcjonalnej, zamiast oszacowań o których mowa w ust. 2 pkt 2 i 3).

Tabela 72. Wyniki analizy koszty minimalizacji kosztów – ostra białaczka szpikowa (wariant 2)

Strategia leczenia	Porównanie MA vs DA		Porównanie HAM vs HiDAC	
	Interwencja	Komparator	Interwencja	Komparator
<i>perspektywo NFZ/wspólna</i>				
Koszt leczenia [PLN]	██████	822,85	██████	2 865,52
Koszt inkrementalny [PLN]		██████		██████

Wyniki analizy minimalizacji kosztów dla wskazania ostra białaczka szpikowa, przeprowadzonej z perspektywy płatnika publicznego (budżet NFZ) i z perspektywy wspólnej (NFZ+pacjent) dla porównań MA vs DA oraz HAM vs HiDAC wskazują, że terapia skojarzona z udziałem mitoksantronu jest strategią droższą w porównaniu z komparatorem.

4.6.2. Analiza wrażliwości oraz analiza progowa

W ramach analizy wrażliwości rozważono następujące warianty (szczegółowo opisane w rozdziale 4.4):

- 1) Minimalny koszt jednostkowy cytarabiny,
- 2) Maksymalny koszt jednostkowy cytarabiny,
- 3) Minimalna powierzchnia ciała w oparciu o dane dla kobiet,
- 4) Minimalna powierzchnia ciała w oparciu o dane dla mężczyzn,
- 5) Minimalna liczba cykli/horyzont czasowy = 1cykl (wariant 1),
- 6) Maksymalna liczba cykli/horyzont czasowy = 2 cykle (MA vs DA) (wariant 1),
- 7) Minimalna długość cyklu,
- 8) Maksymalna długość cyklu,
- 9) Uwzględnienie poważnych zdarzeń niepożądanych (infekcje) dla porównania MA vs DA

Wyniki analizy wrażliwości (patrz tabele poniżej) generalnie wykazały stabilność uzyskanych rezultatów w ramach analizy podstawowej.

Wyznaczona progowa cena zbytu netto produkt leczniczego Mitoxantron-Ebewe® jest ceną zbytu netto, dla której łączne koszty stosowania mitoksantronu w chemioterapii skojarzonej równe są łącznym kosztem stosowania technologii opcjonalnej (zgodnie z §5 ust. 4 *Rozporządzenia o minimalnych wymaganiach* [115]).

Dla porównania HAM vs HiDAC wyznaczona progowa cena zbytu netto produkt leczniczego Mitoxantron-Ebewe® jest ceną zbytu netto, dla której współczynnik CUR dla interwencji nie jest wyższy od współczynnika CUR dla komparatora (zgodnie z §5 ust. 6 *Rozporządzenia o minimalnych wymaganiach* [115]).

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Mitoxontron-Ebewe® (mitoksontron)

Tabela 73. Wyniki analizy wrażliwości oraz analizy progowej – MA vs DA

Wariant analizy	Koszt interwencji [PLN]	Koszt komparatora [PLN]	Koszt inkrementalny [PLN]	Progowa CZN* [PLN]
Wariant 1- Perspektywa NFZ/wspólna				
Analiza podstawowa	█	673,15	█	█
Minimalny koszt cytarabiny	█	672,38	█	█
Maksymalny koszt cytarabiny	█	711,84	█	█
Minimalna powierzchnie ciała	█	643,06	█	█
Maksymalna powierzchnie ciała	█	718,28	█	█
Minimalna liczba cykli/horyzont = 1 cykl	█	585,71	█	█
Maksymalna liczba cykli/horyzont = 2 cykle	█	1 171,42	█	█
Minimalna długość cyklu	█	673,15	█	█
Maksymalna długość cyklu	█	673,15	█	█
Poważne AE	█	856,92	█	█
Wariant 2 - Perspektywa NFZ/wspólna				
Analiza podstawowa	█	822,85	█	█
Minimalny koszt cytarabiny	█	822,18	█	█
Maksymalny koszt cytarabiny	█	856,51	█	█
Minimalna powierzchnie ciała	█	786,07	█	█

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Mitoxontron-Ebewe® (mitoksontron)

Wariant analizy	Koszt interwencji [PLN]		Koszt komparatora [PLN]		Koszt inkrementalny [PLN]		Progowa CZN* [PLN]	
	Koszt [PLN]	QALY	Koszt [PLN]	QALY	Koszt [PLN]	QALY	Koszt [PLN]	QALY
Maksymalna powierzchnie ciała	█		878,01		█		█	
Minimalna długość cyklu	█		822,85		█		█	
Maksymalna długość cyklu	█		822,85		█		█	
Poważne AE	█		1 006,62		█		█	

*cena zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica pomiędzy kosztem jej stosowania a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (koszt inkrementalny) jest równa zero

Tabela 74. Wyniki analizy wrażliwości oraz analizy progowej – HAM vs HIDAC

Wariant analizy	Interwencja		Komparator		Koszt inkrementalny [PLN]	Progowa CZN* [PLN]	Progowa CZN – CUR** [PLN]
	Koszt [PLN]	QALY	Koszt [PLN]	QALY			
Wariant 1 - Perspektywa NFZ/wspólna							
Analiza podstawowa	█	0,13	49 990,09	0,13	█	█	█
Minimalny koszt cytarabiny	█	0,13	49 946,89	0,13	█	█	█
Maksymalny koszt cytarabiny	█	0,13	52 153,96	0,13	█	█	█
Minimalna powierzchnie ciała	█	0,13	49 669,92	0,13	█	█	█
Maksymalna powierzchnie ciała	█	0,13	50 470,34	0,13	█	█	█
Minimalna liczba cykli	█	0,04	16 767,36	0,04	█	█	█
Minimalna liczba cykli/horyzont = 1 cykl	█	0,13	49 990,09	0,13	█	█	█
Minimalna długość cyklu	█	0,12	43 894,33	0,12	█	█	█

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Mitoxontron-Ebewe® (mitoksontron)

Wariant analizy	Interwencja		Komparator		Koszt inkrementalny [PLN]	Progowa CZN* [PLN]	Progowa CZN – CUR** [PLN]
	Koszt [PLN]	QALY	Koszt [PLN]	QALY			
Maksymalna długość cyklu	■	0,15	56 085,84	0,15	■	■	■
Wariant 2 - Perspektywa NFZ/wspólna							
Analiza podstawowa	■	0,04	2 865,52	0,04	■	■	■
Minimalny koszt cytarabiny	■	0,04	2 848,25	0,04	■	■	■
Maksymalny koszt cytarabiny	■	0,04	3 731,08	0,04	■	■	■
Minimalna powierzchnie ciała	■	0,04	2 737,46	0,04	■	■	■
Maksymalna powierzchnie ciała	■	0,04	3 057,63	0,04	■	■	■
Minimalna długość cyklu	■	0,04	2 865,52	0,04	■	■	■
Maksymalna długość cyklu	■	0,05	2 865,52	0,05	■	■	■

*cena zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica pomiędzy kosztem jej stosowania a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (koszt inkrementalny) jest równa zero; ** cena zbytu netto przy której CUR dla interwencji = CUR dla komparatora; ^nie istnieje – przyjmuje wartość ujemną

4.7. Ograniczenia analizy

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

- wykorzystanie jedynie danych kosztowych i przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów - powyższe założenie jest uzasadnione w kontekście wyników przeprowadzonej analizy klinicznej, które wskazują na brak różnicy skuteczności pomiędzy porównywanymi schematami,
- oszacowanie kosztów bez uwzględnienia kosztów podania chemioterapii oraz kosztów okresowej oceny skuteczności leczenia – należy zauważyć, iż w kontekście zebranych dowodów (wyniki analizy klinicznej) powyższe koszty można uznać za jednakowe w przypadku stosowania zarówno technologii ocenianej, jak i wybranego komparatora, w związku z czym nie różnicują one wielkości kosztów leczenia z udziałem analizowanych schematów. Jedynie dla porównania HAM vs HiDAC (wariant 1), ze względu na różną liczbę cykli porównywanych schematów uwzględniono koszt podania chemioterapii, koszt okresowej oceny skuteczności leczenia oraz koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Wpływ niepewnych parametrów modelu na wyniki analizy przetestowano w analizie wrażliwości, która wykazała stabilność uzyskanych rezultatów.

4.8. Dyskusja i wnioski

Walidacja oszacowań

W celu oceny stabilności otrzymanych wyników analizy minimalizacji kosztów przeprowadzono analizę wrażliwości, oceniającą niepewność oszacowań parametrów modelu związanych z założeniami oraz ich wpływu na wyniki i wnioski analizy.

W celu ujawnienia ewentualnych błędów związanych z obliczeniami w modelu 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 interwencji w ocenianych populacjach chorych. Wyniki wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 6.1.2. W wyniku przeprowadzonego przeglądu odnaleziono jedną publikację (Redaelli 2004 [112]), jednak nie porównywano w niej schematów rozważanych w niniejszej analizie. Z uwagi na powyższe walidacji konwergencji nie była możliwa do przeprowadzenia.

Walidacja zewnętrzna oszacowań, odnosząca się do zgodności ich wyników z bezpośrednimi dowodami empirycznymi, nie została przeprowadzona, gdyż nie ma zastosowania w przypadku wybranej techniki analitycznej.

Odniesienie do prognozy opłacalności

Ponieważ niniejsza analiza została przeprowadzona techniką minimalizacji kosztów brak jest możliwości odniesienia się do prognozy opłacalności.

Wnioski końcowe

Wariant 1 – dawkowanie zgodne z badaniami klinicznymi [50, 67]

Analiza minimalizacji kosztów dla wskazania ostra białaczka szpikowa wykazała, że:

- koszt leczenia skojarzonego z udziałem mitoksantronu (schemat MA) jest wyższy od kosztu porównywanego schematu - DA [REDAKTED]

- koszt leczenia skojarzonego z udziałem mitoksantronu (schemat HAM) jest mniejszy od kosztu porównywanego schematu - HiDAC [REDACTED]

Wariant 2 – dawkowanie zgodne z aktualną praktyką kliniczną

Analiza minimalizacji kosztów wykazała, że koszt leczenia skojarzonego z udziałem mitoksantronu (schematy MA i HAM) jest wyższy od kosztu porównywanych schematów DA i HiDAC stosowanych w terapii ostrej białaczki szpikowej odpowiednio [REDACTED]

5. MITOKSANTRON W STWARDNIENIU ROZSIANYM – ANALIZA KOSZTY-UŻYTECZNOŚĆ

5.1. Metodyka

5.1.1. Cel analizy

Celem analizy było przeprowadzenie analizy opłacalności terapii produktem Mitoxantron-Ebewe® (mitoksantron) w ramach leczenia szpitalnego u pacjentów z postacią wtórnie postępującą oraz rzutowo-remisyjną stwardnienia rozlanego.

5.1.2. Zdefiniowanie problemu decyzyjnego

Ocenę opłacalności stosowania mitoksantronu (preparat Mitoxantron-Ebewe®) w populacji chorych z rzutowo-remisyjną oraz wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozlanego wykonano w ramach analizy koszty-użyteczność (CUA, ang. cost-utility analysis).

Populacja (P)

Według charakterystyki produktu leczniczego [16], preparat Mitoxantron-Ebewe® (mitoksantron) jest wskazany w leczeniu wtórnie postępujące (SPMS) lub nawracająco-ustępującej (RRMS) postaci stwardnienia rozlanego. Zgodnie z opinią eksperta medycznego populację docelową – u której lek zostanie faktycznie zastosowany – stanowią osoby dorosłe, chore na wtórnie postępującą lub nawracająco-ustępującą postać stwardnienia rozlanego, które nie kwalifikują się do leczenia w ramach istniejących programów lekowych I i II linii oraz pacjenci po niepowodzeniu leczenia I lub II linii RRMS (preparatami interferonu beta 1a i 1b, octanu glatirameru, fingolimodu lub natralizumabu). Na podstawie powyższego w przypadku pacjentów aktualnie leczonych w ramach istniejących programów lekowych oraz pacjentów kwalifikujących się do włączenia do programu (w szczególności pacjentów oczekujących na włączenie do programów) zastosowanie terapii mitoksantronem wydaje się być bezzasadne.

Interwencja (I)

W analizie oceniano opłacalność leczenia rzutowo-remisyjnej oraz wtórnie postępującej postaci stwardnienia rozlanego z zastosowaniem mitoksantronu (preparat Mitoxantron-Ebewe®).

Komparator (C)

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [3] komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być w pierwszej kolejności istniejąca praktyka, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię. Zaleca się przeprowadzenie porównania również z innymi komparatorami, czyli z technologiami:

- najczęściej stosowanymi,
- najskuteczniejszymi,
- najtańszymi,
- zgodnymi ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego.

Wytyczne Polskiego Towarzystwa Neurologicznego (PTN) z 2012 roku [6] wskazują, że mitoksantron stosowany jest u pacjentów z agresywną postacią stwardnienia rozlanego, którzy nie odpowiedzieli na leki pierwszej

(interferon beta-1a, interferon beta-1b i octan glatirameru) lub drugiej linii (natalizumab oraz fingolimod) [61]. Analogiczne opinie wyrażone zostały przez ekspertów AOTMiT [141,139]. Bazując na dostępnej literaturze medycznej mitoksantron stosowany jest u pacjentów w postaci rzutowo-remisyjnej SM, nie odpowiadających na leczenie lekami immunomodulującymi, takimi jak interferon beta 1a i 1b oraz octan glatirameru [107]. Dodatkowo zgodnie z opinią Ministra Zdrowia [99] w leczeniu szybko postępującej choroby (MS) z częstymi rzutami pomimo leczenia immunomodulującego, po dokładnym rozważeniu korzyści i ryzyka dla pacjenta można zastosować leczenie immunosupresyjne (np. mitoksantronem).

Zgodnie ze stanowiskiem Ministra Zdrowia przedstawionym w odpowiedzi na interpelację nr 24464 [98]: *"W odniesieniu do kwestii leczenia innych niż ustępująco-nawracająca postać stwardnienia rozsianego pragnę poinformować, w oparciu o informacje uzyskane od konsultanta krajowego ds. neurologii, iż jedynym produktem leczniczym, który może być stosowany w postaci wtórnie postępującej, jest Mitoxantron."*

████████████████████ w rozważanej populacji docelowej (pacjenci z RRMS oraz SPMS; patrz „Populacja (P)” w rozdziale 5.1.2) aktualnie stosuje się mitoksantron podawany w ramach leczenia szpitalnego (grupa JGP: A36 Choroby demielinizacyjne).

W ramach niniejszej analizy ze względu na brak technologii opcjonalnych dla rozważanego stanu klinicznego [61,62] przeprowadzono analizę koszty-użyteczność (CUA, ang. *cost-utility analysis*) mitoksantronu (MTX) w porównaniu z naturalnym przebiegiem choroby uwzględniającym najlepszą dostępną opcję terapeutyczną (BSC, ang. *best supportive care*) w leczeniu pacjentów z RRMS oraz SPMS.

Naturalny przebieg choroby jest związany z zastosowaniem najlepszych dostępnych opcji terapeutycznych (BSC, ang. *best supportive care*), który obejmuje leczenie zaostrzeń (rzutów) choroby oraz leczenie objawowe:

- W okresie rzutów choroby (zaostrzenia) stosuje się steroidy tj. metyloprednizolon, czy prednizon przez okres od 5 do 7 dni.
- Leczenie objawowe składa się z terapii mającej na celu uniknięcie takich komplikacji jak m.in. spastyczność, zmęczenie, zaburzenia czynności dróg moczowych, ból, depresja oraz zaburzenia poznawcze.

Efekty zdrowotne (O)

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego w ramach analizy efektywności klinicznej ██████████ zidentyfikowano jedno badanie RCT oceniające skuteczność i bezpieczeństwo mitoksantronu oraz placebo (BSC: leczenie objawowe + ewentualne leczenie rzutów choroby) dla rozważanej w niniejszej analizie populacji docelowej.

Ze względu na wyraźny wpływ stopnia sprawności chorych z MS ocenianego w skali EDSS na jakość życia, oszacowano prognozowaną liczbę lat życia skorygowaną o jakość (QALY, ang. *Quality Adjusted Life-Years*), która to liczba stanowi ostateczny wynik w odniesieniu do efektów zdrowotnych. Liczba lat życia skorygowanych o jakość (QALY) jest miarą efektu zdrowotnego zgodną z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie wymagań minimalnych [115] oraz z wytycznymi AOTMiT [3].

Wynik analizy CUA, tj. inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność ICUR (ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*) wyraża koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jego jakość (QALY) w przypadku zastosowania mitoksantronu zamiast komparatora (BSC).

5.1.3. Zdefiniowanie strategii analitycznej

W oparciu o wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych [3] przewiduje się trzy strategie przeprowadzenia analizy ekonomicznej technologii medycznej:

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

Niniejsza analiza ekonomiczna została przeprowadzona na podstawie wcześniej wykonanej analizy efektywności klinicznej, przeprowadzonej metodą przeglądu systematycznego [62].

5.1.4. Perspektywa

Niniejszą analizę 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 (NFZ) i świadczeniobiorcy. Przyjęcie powyższych perspektyw analizy jest zgodne z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 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* [115].

Perspektywa społeczna została rozważona w ramach analizy wrażliwości (patrz rozdział 5.8).

5.1.5. Horyzont czasowy

Ze względu na przewlekły charakter schorzenia, jakim jest stwardnienie rozsiane (konsekwencje zdrowotne objawiają się w trakcie całego dalszego życia chorego), został skonstruowany model dla dożywotniego horyzontu czasowego przy założeniu górnej granicy wieku pacjentów na poziomie 100 lat. W powyższym modelu jako długość cyklu przyjęto 1 rok.

Uznano, iż powyższy horyzont jest wystarczająco długi, by możliwa była ocena ewentualnych różnic między kosztami ocenianej technologii medycznej i komparatorów. Powyższe założenie jest zgodne z wytycznymi AOTMiT [3].

5.1.6. Dyskontowanie

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

- 0% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych;
- 0% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów;
- 5% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów.

Przyjęte roczne stopy dyskontowe są zgodne z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 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* [115] oraz z Wytycznymi AOTMiT [3].

5.1.7. Technika analityczna

W celu oszacowania zużycia zasobów koniecznych dla uzyskania dodatkowego efektu zdrowotnego dla porównania leczenia przy użyciu produktu Mitoxantron-Ebewe® (mitoksantron) w ramach leczenia szpitalnego versus przyjęty komparator (*BSC*; patrz rozdział 5.1.2) w populacji ocenianej przeprowadzono:

- Analizę koszty-konsekwencje, będącą zestawieniem kosztów i wyników zdrowotnych bez końcowej kalkulacji kosztu inkrementalnego,
- Analizę koszty-żyteczność (CUA), wykorzystującą technikę modelowania, której wynikiem jest współczynnik koszty-żyteczność (ICUR) wyrażający koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jego jakość (QALY) w przypadku zastosowania mitoksantronu zamiast komparatora (*BSC*).

5.2. Model decyzyjny

5.2.1. Opis modelu

W celu ekstrapolacji wyników badania Hartung 2002 (MIMS) [30] poza horyzont czasowy w analizie koszty-żyteczność posłużono się modelem decyzyjnym, wykonanym w programie Microsoft Office Excel 2013. Skonstruowany model Markowa uwzględnia najistotniejsze z punktu widzenia klinicznego i ekonomicznego stany, w jakich może znaleźć się pacjent z postacią rzutowo-remisyjną oraz wtórnie postępującą stwardnienia rozsianego. Struktura modelu została opracowana w oparciu o model decyzyjny przedstawiony w analizach ekonomicznych Tappenden 2001 [126] oraz Tappenden 2006 [127] oraz w analizach pozytywnie zweryfikowanych przez agencję AOTMiT [4,5,24].

5.2.2. Główne założenia modelu CUA

Zastosowany w niniejszej analizie model decyzyjny skonstruowano na podstawie odnalezionych modeli ekonomicznych, opisanych w publikacjach Tappenden 2001 [126] oraz Tappenden 2006 [127] oraz pozytywnie zweryfikowanych modelach przedstawionych do oceny agencji AOTMiT [4,5,24]. Stany choroby zostały wyróżnione w oparciu o klasyfikację najczęściej stosowaną w celu kategoryzacji pacjentów ze stwardnieniem rozsianym: Rozszerzoną Skalę Niewydolności Ruchowej Kurtzkego (Kurtzke Expanded Disability Status Scale – EDSS). W celu modelowania progresji choroby, poszczególne poziomy niewydolności ruchowej określone w oparciu o skalę EDSS zostały zgrupowane w dziewiętnastu stanach zdrowotnych z uwzględnieniem postaci choroby (RRMS oraz SPMS) oraz dodatkowym stanem terminalnym *Zgon*.

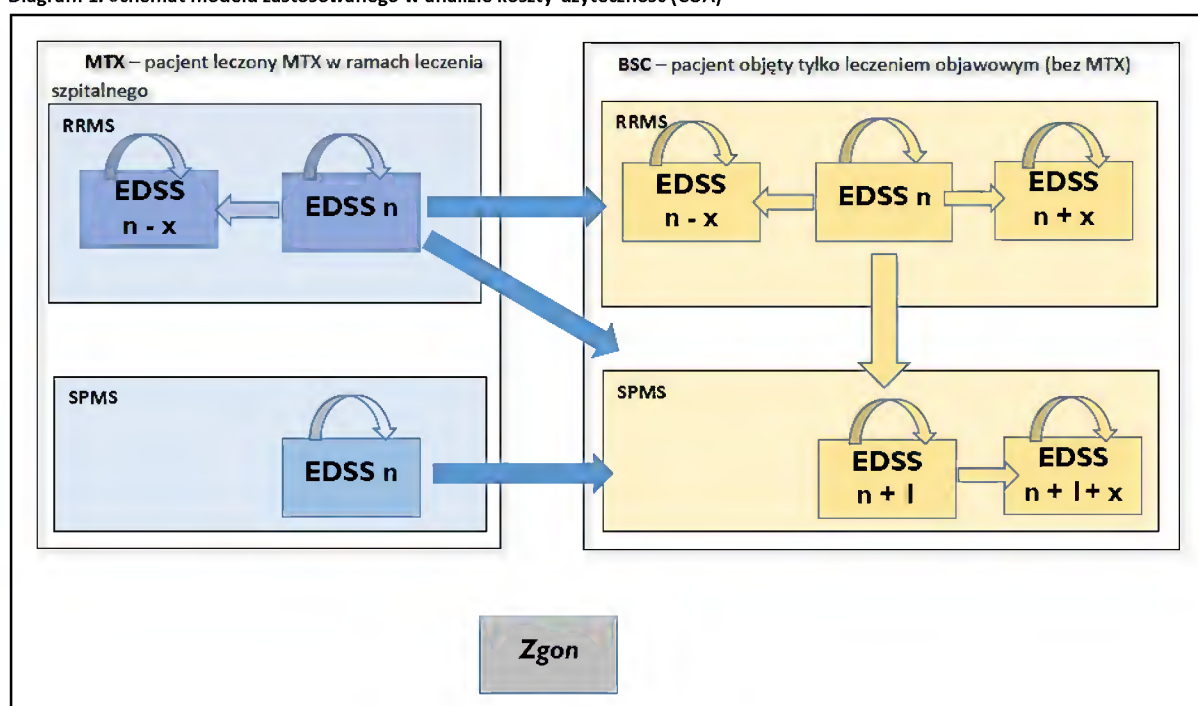
Tabela 75. Stany kliniczne uwzględnione w modelu CUA

Stany EDSS w postaci RRMS choroby	Stany EDSS w postaci SPMS choroby
<i>EDSS 0</i> – stopień 0,0 w skali EDSS;	
<i>EDSS 1</i> – stopień 1,0 w skali EDSS;	<i>EDSS 1</i> – stopień 1,0 w skali EDSS;
<i>EDSS 2</i> – stopień 2,0 lub 1,5 w skali EDSS;	<i>EDSS 2</i> – stopień 2,0 lub 1,5 w skali EDSS;
<i>EDSS 3</i> – stopień 3,0 lub 2,5 w skali EDSS;	<i>EDSS 3</i> – stopień 3,0 lub 2,5 w skali EDSS;
<i>EDSS 4</i> – stopień 4,0 lub 3,5 w skali EDSS;	<i>EDSS 4</i> – stopień 4,0 lub 3,5 w skali EDSS;
<i>EDSS 5</i> – stopień 5,0 lub 4,5 w skali EDSS;	<i>EDSS 5</i> – stopień 5,0 lub 4,5 w skali EDSS;
<i>EDSS 6</i> – stopień 6,0 lub 5,5 w skali EDSS;	<i>EDSS 6</i> – stopień 6,0 lub 5,5 w skali EDSS;
<i>EDSS 7</i> – stopień 7,0 lub 6,5 w skali EDSS;	<i>EDSS 7</i> – stopień 7,0 lub 6,5 w skali EDSS;

Stany EDSS w postaci RRMS choroby	Stany EDSS w postaci SPMS choroby
EDSS 8 – stopień 8,0 lub 7,5 w skali EDSS;	EDSS 8 – stopień 8,0 lub 7,5 w skali EDSS;
EDSS 9 – stopień 8,5 lub 9,0 lub 9,5 w skali EDSS;	EDSS 9 – stopień 8,5 lub 9,0 lub 9,5 w skali EDSS;
Zgon – stan terminalny	

Przyjęto, że we wszystkich stanach w modelu (z wyjątkiem stanu terminalnego **Zgon**) może wystąpić rzut choroby, generujący dodatkowe koszty leczenia. Zgon jest stanem terminalnym. W modelu wprowadzono rozróżnienie stanów EDSS ze względu na postać choroby: stany EDSS w postaci RRMS oraz stany EDSS w postaci SPMS. Na poniższym diagramie zaprezentowano uproszczony schemat modelu Markowa zastosowanego w analizie CUA. Do stanu terminalnego **Zgon** można przejść z każdego z pozostałych stanów EDSS (w celu uproszczenia rysunku nie przedstawiono przejścia do stanu Zgon).

Diagram 1. Schemat modelu zastosowanego w analizie koszty-użyteczność (CUA)



Z uwagi na kryteria kontynuacji leczenia zawarte w aktualnie istniejących programach lekowych [94] oraz zgodnie z ogólnie przyjętym sposobem weryfikacji skuteczności terapii w przypadku wystąpienia progresji w danym roku o co najmniej 1 punkt w skali EDSS pacjent nie może kontynuować terapii mitoksantronem w kolejnym roku. Zgodnie z definicją wtórnie postępującej postaci MS [61] oraz analogicznie, jak w pracy Dworakowska 2014 [24] przyjęto, że u pacjenta przejście z postaci RRMS do postaci SPMS w danym roku związane jest z wystąpieniem progresji o 1 punkt w skali EDSS (np. pacjent z RRMS ze stanu wyjściowego EDSS 3 przechodzi do postaci SPMS w stanie EDSS 4).

W związku z powyższym pacjent z RRMS leczony mitoksantronem w ramach leczenia szpitalnego, u którego w danym roku nastąpiła progresja z postaci RRMS do postaci SPMS zostaje objęty jedynie leczeniem objawowym BSC w kolejnym roku horyzontu czasowego analizy.

W każdym cyklu w modelu u pacjenta z RRMS objętego jedynie leczeniem objawowym (**BSC**) znajdującego się w danym stanie **EDSS n** gdzie $n \in \{0, 1, 2, \dots, 8, 9\}$ może nastąpić:

- progresja do stanu wyższego **EDSS n + x** gdzie $9 \geq n + x > n$
- przejście do stanu niższego **EDSS n - x** gdzie $n > n - x \geq 0$

- przejście z postaci **RRMS** do postaci wtórnie postępującej **SPMS** (z równoczesną progresją do stanu wyższego **EDSS $n + 1$**)
- przejść do stanu terminalnego **Zgon**.

W każdym cyklu w modelu u pacjenta z **RRMS** objętego leczeniem mitoksantronem w ramach leczenia szpitalnego (**MTX**) znajdującego się w danym stanie **EDSS n** gdzie $n \in \{0, 1, 2, \dots, 8, 9\}$ może nastąpić:

- progresja do stanu wyższego **EDSS $n + x$** (gdzie $9 \geq n + x > n$), związane z równoczesnym wykluczeniem z kontynuacji leczenia MTX w ramach leczenia szpitalnego oraz objęcie jedynie leczeniem objawowym **BSC**
- przejście do stanu niższego **EDSS $n - x$** (gdzie $n > n - x \geq 0$) lub pozostanie w danym stanie **EDSS n** – pacjent kontynuuje terapię MTX w ramach leczenia szpitalnego w kolejnym roku
- przejście do stanu niższego **EDSS $n - x$** (gdzie $n > n - x \geq 0$) lub pozostanie w danym stanie **EDSS n** – pacjent zostaje objęty jedynie leczeniem objawowym **BSC** ze względu decyzje pacjenta/lekarza o przerwaniu terapii (np. z powodu wystąpienia działań niepożądanych lub też osiągnięcia maksymalnej skumulowanej dawki mitoksantronu [16])
- przejście z postaci **RRMS** do postaci wtórnie postępującej **SPMS** (z równoczesną progresją do stanu wyższego **EDSS $n + 1$**) oraz objęciem jedynie leczeniem objawowym **BSC** (wykluczenie z kontynuacji leczenia MTX w ramach leczenia szpitalnego ze względu na wystąpienie progresji)
- przejście do stanu terminalnego **Zgon**.

W każdym cyklu w modelu u pacjenta z **SPMS** objętego jedynie leczeniem objawowym (**BSC**) znajdującego się w danym stanie **EDSS $n+1$** gdzie $n \in \{1, 2, \dots, 7, 8\}$ może nastąpić:

- pozostanie w danym stanie **EDSS $n + 1$**
- progresja do stanu wyższego **EDSS $n + 1 + x$** gdzie $9 \geq n + 1 + x > n + 1$
- przejście do stanu terminalnego **Zgon**.

W każdym cyklu w modelu u pacjenta z **SPMS** objętego leczeniem mitoksantronem w ramach leczenia szpitalnego (**MTX**) znajdującego się w danym stanie **EDSS n** gdzie $n \in \{2, \dots, 7, 8, 9\}$ może nastąpić:

- pozostanie w danym stanie **EDSS n** – pacjent kontynuuje terapię MTX w ramach leczenia szpitalnego w kolejnym roku
- pozostanie w danym stanie **EDSS n** – pacjent zostaje objęty jedynie leczeniem objawowym **BSC** ze względu decyzje pacjenta/lekarza o przerwaniu terapii (np. z powodu wystąpienia działań niepożądanych lub też osiągnięcia maksymalnej skumulowanej dawki MTX [13])
- progresja do stanu wyższego **EDSS $n + 1$ lub EDSS $n + 1 + x$** gdzie $9 \geq n + 1 + x > n + 1$ – pacjent zostaje objęty jedynie leczeniem objawowym **BSC** ze względu decyzje pacjenta/lekarza o przerwaniu terapii (np. z powodu wystąpienia działań niepożądanych lub też osiągnięcia maksymalnej skumulowanej dawki MTX [13])
- przejście do stanu terminalnego **Zgon**.

Należy zauważyć, iż u pacjenta z **RRMS** w stanie **EDSS 9** w każdym cyklu modelu może nastąpić: albo pozostanie w danym stanie **EDSS 9** albo przejście do stanu terminalnego **Zgon** (zmiana postaci choroby z **RRMS** na **SPMS** jest równoznaczna z przejściem pacjenta do stanu terminalnego **Zgon** – tzn. progresja o 1 punkt w skali EDSS związana z progresją z **RRMS** do **SPMS** determinuje przejście pacjenta do stanu wyższego w skali EDSS (tj. **EDSS 10**) odpowiadającego śmierci pacjenta.

Analogicznie, jak w analizach Tappenden 2001 [126], Tappenden 2006 [127] oraz analizach ekonomicznych przedłożonych do AOTMiT [4,5,24] długość cyklu modelu wynosi 1 rok (czas ten odpowiada okresowej ocenie skuteczności terapii zgodnie z zapisami aktualnie istniejących pogramów lekowych [16]). Zastosowano korektę połowy cyklu do kosztów oraz efektów. Pacjenci rozpoczynają terapię mitoksantronem (produktem

Mitoxantron-Ebewe®) w stanie EDSS 3 – EDSS 6 (rozkład pacjentów ze względu na poszczególne stany EDSS przedstawiono w rozdziale 5.3.1). W każdym cyklu modelu może wystąpić:

- Kontynuacja bądź rezygnacja z terapii MTX (z powodu wystąpienia działań niepożądanych, odmowy ze strony pacjenta lub braku skuteczności leczenia, która jest oceniana każdego roku, po upływie 12 miesięcy terapii),
- Rzut choroby bądź jego brak
- Progresja choroby (w tym progresja do SPMS) bądź brak pogorszenia stanu pacjenta,
- Zgon pacjenta.

Poniżej przedstawiono podstawowe założenia przyjęte w modelu:

1. Podobnie jak w innych modelach stosowanych w analizach ekonomicznych stwardnienia rozsianego [126, 127,4,5,24], założono, że postęp niepełnosprawności u pacjentów z SPMS jest procesem jednokierunkowym: nie jest możliwa poprawa sprawności, tj. powrót do wcześniejszego (bardziej łagodnego) stanu EDSS.
2. Zgodnie z analizą Tran 2013 [15] oraz analizami ekonomicznymi pozytywnie zweryfikowanymi przez AOTMiT [4,5,24] w modelu zaimplementowano możliwość poprawy (ocenianej w skali EDSS) w zakresie sprawności ruchowej pacjenta z RRMS.
3. We wszystkich stanach modelu może wystąpić zgon pacjenta – prawdopodobieństwo przejścia z danego stanu do stanu „Zgon” określono poprzez zwiększenie ryzyka zgonu względem populacji ogólnej, uzależnionego od stopnia niepełnosprawności w skali EDSS (patrz rozdział 5.3.5.3)
4. Wystąpienie rzutu choroby wiąże się z dodatkowymi kosztami leczenia oraz czasowym spadkiem użyteczności
5. Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Mitoxantron-Ebewe® [16] zalecany czas terapii pacjentów otrzymujących maksymalną dawkę leku (tj. 12 mg/m²) wynosi 24 miesiące. Na podstawie powyższego oraz zgodnie z badaniem klinicznym Hartung 2002 [30] założono, że terapia MTX będzie stosowana maksymalnie przez okres 2 lat (tj. maksymalnie 8 cykli). W ramach analizy wrażliwości rozważono, iż około 19,3% (pacjenci otrzymujący, niższe dawki MTX) osób kontynuuje terapię powyżej 24 miesięcy, natomiast tylko 3,5% powyżej 3 lat (Riviera 2013 [114]).
6. Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Mitoxantron-Ebewe® [16] oraz ogólnie przyjętym schematem rozważanym w analizach ekonomicznych dotyczących MS [4,5,24] w modelu dopuszczono trzy sytuacje, w których możliwe jest przerwanie terapii MTX:
 - a. Trwałe (potwierdzone w okresie 3 miesięcznym) i niezwiązane z rzutami zwiększenie stopnia niesprawności ocenianej w skali EDSS, o co najmniej o 1 punkt w danym roku
 - b. Wystąpienie działań niepożądanych (uwzględniono wyłącznie takie działania niepożądane, które doprowadziły do rezygnacji z leczenia w randomizowanym badaniu Hartung 2002 [30] (patrz rozdział 5.3.5.1)
 - c. Decyzja samego chorego lub lekarza o zaprzestaniu terapii (np. odmowa pacjenta lub też osiągnięcie tzw. „życiowej” skumulowanej dawki 140 mg/m² powierzchni ciała; patrz rozdział 5.3.5.2 oraz podpunkt 5) powyżej)
7. Po zakończeniu lub rezygnacji z leczenia prawdopodobieństwo wystąpienia rzutu oraz progresji choroby wzrasta do poziomu, który występuje w grupie pacjentów niestosujących terapii MTX („naturalny przebieg choroby” z leczeniem objawowym).

8. W modelu założono, że po przerwaniu terapii MTX nie ma możliwości powrotu do leczenia mitoksantronem w ramach leczenia szpitalnego.
9. Dawkowanie mitoksantronu przyjęto zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Mitoxantron-Ebewe® [16]
10. W modelu założono konserwatywnie, że efekt terapeutyczny związany ze stosowaniem MTX nie utrzymuje się po zakończeniu leczenia. W innych analizach ekonomicznych MS: w modelu AOTM przyjęto, iż pacjenci, którzy zaprzestali terapii, dalej odnoszą dodatkowe korzyści kliniczne związane z uprzednim leczeniem bez ponoszenia dodatkowych kosztów [2], natomiast w analizie Bell 2007 [8] tej grupie chorych przyporządkowano prawdopodobieństwa rzutu oraz progresji takie, jak w populacji leczonej wyłącznie objawowo
11. Długość cyklu modelu wynosi 1 rok, podobnie jak w analizach Tappenden 2001 [126], Tappenden 2006 [127] oraz analizach przedłożonych do weryfikacji AOTMiT [4,5,24] (ponadto czas ten odpowiada okresowej ocenie skuteczności terapii zgodnie z zapisami aktualnie istniejących pogramów lekowych [16]).
12. Przyjęto, że średni wiek pacjentów z RRMS/SPMS przy rozpoczęciu terapii MTX wynosi 40 lat (patrz rozdział 5.3.1). Zgodnie z wynikami polskich i zagranicznych badań populacyjnych 30 lat to średni czas, w którym ma miejsce początek choroby (MS) [56,8,59,68], natomiast w okresie kolejnych 5-7 lat choroba przechodzi z postaci RRMS do postaci SPMS [121]. Ponadto zgodnie z danymi NFZ [74] ponad 56% chorych na RRMS leczonych w ramach programu lekowego w 2009 było w wieku 18-35 lat, natomiast około 34% w wieku 36-50 lat (dane odczytane z wykresu obrazującego strukturę wieku pacjentów leczonych w programie terapeutycznym). Przyjęty wiek jest zbliżony z wiekiem z badania Hartung 2002 [30] uwzględnionym w analizie klinicznej [REDACTED]
13. Zgodnie z danymi z badań populacyjnych Kułakowska 2010 [59] oraz Łobińska 2004 [68] około 69% osób z MS stanowiły kobiety. Analogiczne dane przedstawiono w opracowaniu NFZ z 2009: w ramach programu lekowego 69,81% leczonych pacjentów z RRMS stanowią kobiety, zaś 30,19% mężczyźni [74]. Zapisy zawarte w charakterystyce produktu leczniczego Mitoxantron-Ebewe® [16] nie wykluczają możliwości terapii pacjentów, u których dotychczas stosowane leki immunomodulujące (interferony beta-1a lub -1b, octan glatirameru, natalizumab albo fingolimod) w ramach istniejących programów lekowych nie przyniosły pożądanych efektów. W niniejszej analizie przyjęto, że w warunkach polskich 69% pacjentów potencjalnie kwalifikujących się do terapii mitoksantronem w ramach leczenia szpitalnego będą stanowiły kobiety (patrz rozdział 5.3.1).
14. [REDACTED] leczenie mitoksantronem będzie prowadzone w grupie pacjentów z oceną wyjściową w skali EDSS na poziomie 3,0 – 6,0. Wyjściowe odsetki pacjentów przebywających w wyżej wymienionych stanach oszacowano na podstawie badania Kułakowska 2010 [59] (patrz rozdział 5.3.1).
15. W badaniu Hartung 2002 [30] nie zidentyfikowano poważnych działań niepożądanych w trakcie terapii mitoksantronem (tj. wszystkie działania zostały sklasyfikowane, jako łagodne lub umiarkowane), stąd zgodnie z opinią eksperta medycznego nie wymagają one specjalnej interwencji medycznej (z wyjątkiem obserwacji laboratoryjnej wykonywanej w ramach prowadzonego leczenia). Na podstawie powyższego koszty leczenia działań niepożądanych związanych z terapią MTX nie zostały uwzględnione w modelu (koszty monitorowania oraz badań laboratoryjnych rozliczane są w ramach hospitalizacji związanej z prowadzonym leczeniem MTX; patrz rozdział 5.3.4.2)

Do każdego z rozważanych stanów modelu (poza zgonem) doliczone zostały koszty związane z pobytem w danym stanie:

- koszty MTX uwzględnione tylko w ramieniu interwencji („*MTX – pacjent leczony MTX w ramach leczenia szpitalnego*”; patrz Diagram 1) – koszty dotyczą tylko pacjentów z MS leczonych MTX w ramach leczenia szpitalnego: preparatu Mitoxantrone-Ebewe® dla ramienia interwencji,
- Koszty podanie mitoksantron (koszt hospitalizacji związanej z podaniem leku; patrz rozdział 5.3.4.2)
- koszty leczenia objawowego (BSC) uzależnione od stanu chorego ocenianego w skali EDSS,
- koszty diagnostyki i monitorowania leczenia w ramach leczenia szpitalnego zostały uwzględnione w kosztach hospitalizacji związanej z podaniem mitoksantron (patrz rozdział 5.3.4.2; koszty uwzględnione tylko w ramieniu interwencji („*MTX – pacjent leczony MTX w ramach leczenia szpitalnego*”; patrz Diagram 1);
- koszty leczenia rzutów;
- koszty utraconej produktywności w przypadku perspektywy społecznej rozważonej w ramach analizy wrażliwości

Całkowite koszty związane ze stosowaniem danej interwencji wyznaczone zostały jako suma kosztów doliczanych w każdym z cykli modelu. Powyższe wartości uzależnione były z kolei od zdarzeń, które nastąpiły w danym cyklu (zakończenie leczenia immunosupresyjnego, wystąpienie rzutu).

W analizie przyjęto dożywotni horyzont czasowy. Założono przy tym, że maksymalna długość życia chorego wynosi 100 lat. W związku z długoletnim horyzontem czasowym, w analizie uwzględniono dyskontowanie kosztów i efektów, przyjmując roczną stopę dyskontową na poziomie odpowiednio 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zgodnie z wytycznymi ATOMiT [3].

5.2.3. Walidacja modelu

W celu ujawnienia ewentualnych błędów związanych z obliczeniami w modelu 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 interwencji w populacji ocenianej. Wyniki wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 6.1.

W ramach walidacji zewnętrznej modelu, odnosząca się do zgodności wyników modelowania z bezpośrednimi dowodami empirycznymi porównano wyniki modelowania z danymi z badania Hartung 2002 [30]. W tym celu w modelu wprowadzono rozkład pacjentów z RRMS oraz SPMS z powyższego badania na poziomie odpowiednio 47% pacjentów z RRMS oraz 53% pacjentów z SPMS. W modelu dwuletni okres terapii ukończyło 73,81% pacjentów co współgra z danymi z badania Hartung 2002 [30] (około 80% pacjentów ukończyło 2 letni okres terapii). Drobne różnice pomiędzy przeprowadzonym modelowaniem, a badaniem mogą wynikać w głównej mierze z przyjętej w modelu rocznej weryfikacji prowadzonej terapii MTX (w przypadku wyraźnej progresji w skali EDSS pacjent nie kontynuuje terapii w kolejnym roku).

5.3. Parametry modelu

5.3.1. Charakterystyka wyjściowa populacji w modelu

W modelu uwzględniono poniższą charakterystykę pacjentów.

Tabela 76. Charakterystyka pacjentów w modelu

Parametr	Wartość parametru	Komentarz
----------	-------------------	-----------

Parametr	Wartość parametru	Komentarz
Wiek	40 lat	Na podstawie danych epidemiologicznych, danych NFZ, badania klinicznego Hartung 2002 [30] oraz pracy Kułakowska 2010 [59]
Odsetek kobiet w populacji	69%	Na podstawie danych NFZ dotyczących odsetka kobiet wśród osób leczonych w ramach programu dla chorych z RRMS oraz zgodnie z danymi z badań populacyjnych Kułakowska 2010 [59] oraz Łobińska 2004 [68]
Maksymalna długość życia chorego	100 lat	Założenie własne (przyjęto horyzont dożywności z określonym maksymalnym wiekiem chorego)
Rozkład pacjentów ze względu na stopień niepełnosprawności ocenianej w skali EDSS	Patrz Tabela 77	Zgodnie z opinią eksperta medycznego oraz bazując na danych z polskiego badania populacyjnego Kułakowska 2010 [59]
Rozkład pacjentów ze względu na postać MS	42,9% z RRMS oraz 57,1% z SPMS	Zgodnie z opinią eksperta klinicznego przedstawioną na potrzeby analizy wpływu na budżet [64] spośród 350 pacjentów potencjalnie kwalifikujących się do terapii w danym roku około 150 ma postać RRMS natomiast pozostali pacjenci to chorzy z SPMS. Na tej podstawie wyznaczono odpowiednie odsetki: 42,9% = 150/350 oraz 57,1% = 200/350

Wiek początkowy

Zgodnie z wynikami polskich i zagranicznych badań populacyjnych 30 lat to średni czas, w którym ma miejsce początek choroby (MS) [56,8,59,68], natomiast w okresie kolejnych 5-7 lat choroba przechodzi z postaci RRMS do postaci SPMS [121]. Dodatkowo na podstawie publikacji Kułakowska 2010 [59] od wystąpienia pierwszych objawów MS do postawienia prawidłowej diagnozy mija średnio 2,6 lat. Ponadto bazując na przedstawionych opiniach ekspertów medycznych w analizie weryfikacyjnej AOTMiT [140] średnia długość trwania terapii lekami immunomodulującymi I linii była nieznacznie mniejsza, niż 60 miesięcy (tj. maksymalna dozwolona długość trwania terapii zgodnie z wcześniejszymi zapisami w programie lekowym). Analitycy AOTMiT [140] zwrócili jednocześnie uwagę na fakt, iż powyższa opinia ekspertów została sporządzona w sytuacji obowiązywania administracyjnego ograniczenia czasu leczenia lekami I linii (maksymalnie 5 lat), stąd wydaje się wysoce prawdopodobne, iż średni czas terapii chorych z RRMS w ramach I linii leczenia może być znacznie dłuższy. Na podstawie powyższych informacji przy uwzględnieniu 32,6 lat (=30 lat + 2,6 lat), jako średniego wieku postawienia prawidłowej diagnozy RRMS oraz średniego czasu trwania terapii I linii na poziomie ponad 5 lat oraz ewentualnej możliwości skorzystania z terapii II linii średni wiek pacjenta z RRMS po niepowodzeniu terapii I lub II linii wyniesie około 40 lat. Dodatkowo średni wiek pacjentów w przekrojowym polskim badaniu na grupie 3 581 chorych na MS (70,5% stanowili pacjenci z RRMS, natomiast 16,8% stanowili pacjenci z SPMS) wynosił 40,7 lat (ze średnim czasem trwania choroby wynoszącym 10,2 lata) [59]. Zgodnie z danymi NFZ [74] ponad 56% chorych na RRMS leczonych w ramach programu lekowego w 2009 było w wieku 18-35 lat, natomiast około 34% w wieku 36-50 lat (dane odczytane z wykresu obrazującego strukturę wieku pacjentów leczonych w programie terapeutycznym). W badaniu Hartung 2002 [30] (w ramach którego uwzględniono zarówno pacjentów z RRMS, jak i SPMS) średni wiek w grupach placebo, MTX-5mg/m² oraz MTX 12 mg/m² wyniósł odpowiednio 40,02 lata, 39,92 lata oraz 39,94 lata. Analogiczne dane przedstawiono w pracy Riviera 2013 [114] w której to średni wiek pacjentów z RRMS poddanych terapii mitoksantronem wynosił 40 lat. Bazując na powyższych danych w niniejszej analizie CUA przyjęto średni wiek pacjenta z RRMS lub SPMS przy rozpoczęciu terapii mitoksantronem na poziomie 40 lat. W ramach analizy wrażliwości rozważono odpowiednio 47 lat, jako średni wiek pacjenta na podstawie badania Riviera 2013 [114] (grupa pacjentów z SPMS).

Stan neurologiczny pacjentów

W modelu przyjęto zgodnie z opinią eksperta medycznego, że leczenie mitoksantronem mogą rozpocząć wyłącznie chorzy z poziomem niewydolności odpowiadającym stanom EDSS 3,0 – 6,0. Wyjściowe odsetki pacjentów przebywających w wyżej wymienionych stanach oszacowano na podstawie polskiego badania populacyjnego Kułakowska 2010 [59].

Tabela 77. Charakterystyka pacjentów ze względu na stopień niepełnosprawności oceniony w skali EDSS

EDSS	Liczba pacjentów w danym stanie EDSS z badania Kułakowska 2010 [S9]*	Odsetek pacjentów w danym stanie EDSS [%] (Kułakowska 2010 [S9])**	Stany zdrowotne z modelu CUA	Odsetek pacjentów w danym stanie EDSS w modelu CUA [%]
EDSS 2,5	177	11,85%	EDSS 3	32,70%
EDSS 3,0	311	20,85%		
EDSS 3,5	173	11,61%	EDSS 4	28,23%
EDSS 4,0	248	16,62%		
EDSS 4,5	114	7,64%	EDSS 5	17,60%
EDSS 5,0	149	9,96%		
EDSS 5,5	87	5,85%	EDSS 6	21,47%
EDSS 6,0	233	15,62%		

* Liczba pacjentów z badania Kułakowska 2010 [S9] została odczytana z wykresu,

** Odsetek pacjentów w danym stanie EDSS wyznaczono, jako iloraz liczby pacjentów w danym stanie EDSS przez łączną liczbę pacjentów w stanach EDSS 2,5-EDSS 6,0

Zgodnie z opinią eksperta medycznego pacjenci z niewielkimi ograniczeniami ruchowymi (EDSS < 3,0) raczej nie zdecydują się na leczenie mitoksantronem, natomiast u pacjentów z poziomem EDSS > 6,0 ewentualne korzyści nie przeważają nad ponoszonym ryzykiem związanym z terapią.

Płeć pacjentów

Zgodnie z danymi z badań populacyjnych Kułakowska 2010 [59] oraz Łobińska 2004 [68] około 69% osób z MS stanowiły kobiety. Analogiczne dane przedstawiono w opracowaniu NFZ z 2009: w ramach programu lekowego 69,81% leczonych pacjentów z RRMS stanowią kobiety, zaś 30,19% mężczyźni [43]. Na podstawie powyższych danych w niniejszej analizie CUA przyjęto, że w warunkach polskich 69% pacjentów potencjalnie kwalifikujących się do terapii mitoksantronem będą stanowiły kobiety.

Długość leczenia immunosupresyjnego

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Mitoxantron-Ebewe® [16] zalecany czas terapii pacjentów otrzymujących maksymalną dawkę leku (tj. 12 mg/m²) wynosi 24 miesiące. Na podstawie powyższego oraz zgodnie z badaniem klinicznym Hartung 2002 [30] założono, że terapia MTX będzie stosowana maksymalnie przez okres 2 lat (tj. maksymalnie 8 cykli). W ramach analizy wrażliwości rozważono, iż około 18% osób kontynuuje terapię powyżej 24 miesięcy, natomiast tylko 2% powyżej 3 lat (pacjenci otrzymujący, niższe dawki MTX) [114].

5.3.2. Naturalny przebieg choroby

5.3.2.1. Progresja choroby oceniana w skali EDSS

Autorzy analiz Tappenden 2001 [126], Tappenden 2006 [127] oraz Tran 2013 [15], jak również autorzy analiz ekonomicznych [4,5,24] pozytywnie zweryfikowanych przez AOTMiT [142,139,138] w celu oszacowania prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stopniami zaawansowania choroby w skali EDSS oparli się na danych z rejestru London Ontario. W ramach analizy ekonomicznej dla natalizumabu [5] rozważono dwie subpopulację pacjentów z RRMS istotne z punktu widzenia niniejszej analizy CUA:

- Populacja pacjentów nie odpowiadająca na dotychczasowe leczenie modyfikujące przebieg choroby (SOT; ang. suboptimal therapy group)
- Szybko postępująca postać stwardnienia rozsianego (RES; ang. rapidly evolving multiple sclerosis).

W tabelach poniżej (Tabela 78 – Tabela 81) przedstawiono wyznaczone na podstawie wspomnianych opracowań macierze przejścia dla pacjentów z RRMS oraz SPMS (pacjenci z tzw. naturalnym przebiegiem choroby, BSC).

Tabela 78. Naturalny przebieg choroby (BSC) – prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stopniami zaawansowania w skali EDSS wśród pacjentów z SOT (subpopulacja RRMS) – na podstawie macierzy przejścia przedstawionych w analizach weryfikacyjnych AOTMIT [138,142]

Roczne prawdopodobieństwa two przejścia	Docelowy EDSS											Wartość kontrolna*
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9		
Początkowy EDSS	0	0,268	0,257	0,358	0,085	0,028	0,004	0,001	0,000	0,000	0,000	1,001
	1	0,139	0,198	0,452	0,139	0,058	0,010	0,004	0,000	0,000	0,000	1,000
	2	0,055	0,129	0,487	0,193	0,104	0,022	0,009	0,001	0,000	0,000	1,000
	3	0,023	0,071	0,348	0,240	0,214	0,061	0,035	0,006	0,001	0,000	0,999
	4	0,008	0,031	0,191	0,219	0,313	0,121	0,098	0,020	0,000	0,000	1,001
	5	0,003	0,012	0,090	0,141	0,272	0,174	0,240	0,060	0,007	0,000	0,999
	6	0,001	0,003	0,030	0,065	0,177	0,192	0,403	0,118	0,011	0,000	1,000
	7	0,000	0,001	0,014	0,037	0,118	0,161	0,392	0,131	0,125	0,021	1,000
	8	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	1,000	0,000	1,000
	9	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	1,000	1,000

* Wartość kontrolna, jest to suma prawdopodobieństw w danym wierszu i powinna wynosić dokładnie 1,000 (tzn. prawdopodobieństwa roczne przejścia z danego stanu EDSS do pozostałych stanów EDSS oraz roczne prawdopodobieństwo pozostania w danym stanie EDSS w sumie powinny dać wartość równą „1”),

Tabela 79. Naturalny przebieg choroby (BSC) – prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stopniami zaawansowania w skali EDSS wśród pacjentów z RES (subpopulacja RRMS) – na podstawie macierzy przejścia przedstawionej w analizie weryfikacyjnej AOTMIT [142]

Roczne prawdopodobieństwa two przejścia	Docelowy EDSS											Wartość kontrolna*
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9		
Początkowy EDSS	0	0,2300	0,1670	0,4250	0,1040	0,0600	0,0120	0,0020	0,0000	0,0000	0,0000	1,000
	1	0,0690	0,1100	0,5110	0,1560	0,1190	0,0280	0,0070	0,0000	0,0000	0,0000	1,000
	2	0,0300	0,0860	0,5020	0,1720	0,1560	0,0410	0,0110	0,0020	0,0000	0,0000	1,000
	3	0,0160	0,0590	0,3870	0,1750	0,2370	0,0810	0,0310	0,0140	0,0010	0,0000	1,001
	4	0,0070	0,0310	0,2420	0,1640	0,3190	0,1310	0,0650	0,0400	0,0000	0,0000	0,999
	5	0,0030	0,0180	0,1560	0,1350	0,3160	0,1600	0,1240	0,0810	0,0070	0,0000	1,000
	6	0,0000	0,0010	0,0100	0,0120	0,0380	0,0300	0,0430	0,8550	0,0110	0,0000	1,000
	7	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,8540	0,1250	0,0210	1,000
	8	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	1,0000	0,0000	1,000
	9	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	1,0000	1,000

* Wartość kontrolna, jest to suma prawdopodobieństw w danym wierszu i powinna wynosić dokładnie 1,000 (tzn. prawdopodobieństwa roczne przejścia z danego stanu EDSS do pozostałych stanów EDSS oraz roczne prawdopodobieństwo pozostania w danym stanie EDSS w sumie powinny dać wartość równą „1”)

Tabela 80. Naturalny przebieg choroby (BSC) – prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stopniami zaawansowania w skali EDSS wśród pacjentów z populacją RRMS (populacja ogólna RRMS) – na podstawie macierzy przejścia przedstawionych w pracy Dworakowska 2014 [24]

Roczne prawdopodobieństwa two przejścia	Docelowy EDSS											Wartość kontrolna*
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9		
Początkowy EDSS	0	0,311	0,289	0,312	0,070	0,016	0,001	0,000	0,000	0,000	0,000	0,999
	1	0,178	0,231	0,419	0,127	0,039	0,004	0,001	0,000	0,000	0,000	0,999
	2	0,060	0,130	0,493	0,215	0,088	0,011	0,002	0,000	0,000	0,000	0,999
	3	0,019	0,055	0,299	0,322	0,241	0,044	0,013	0,003	0,004	0,000	1,000

Roczne prawdopodobieństwa	Docelowy EDSS											Wartość kontrolna*
	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	
4	0,005	0,017	0,127	0,251	0,411	0,121	0,048	0,014	0,007	0,000	0,000	1,001
5	0,001	0,004	0,033	0,096	0,252	0,295	0,211	0,085	0,023	0,000	0,000	1,000
6	0,000	0,001	0,009	0,034	0,123	0,257	0,329	0,190	0,056	0,001	0,000	1,000
7	0,000	0,000	0,003	0,013	0,057	0,169	0,309	0,257	0,189	0,004	0,000	1,001
8	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,995	0,005	0,000	1,000
9	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	1,000	0,000	1,000

* Wartość kontrolna, jest to suma prawdopodobieństw w danym wierszu i powinna wynosić dokładnie 1,000 (tzn. prawdopodobieństwa roczne przejścia z danego stanu EDSS do pozostałych stanów EDSS oraz roczne prawdopodobieństwo pozostania w danym stanie EDSS w sumie powinny dać wartość równą „1”)

Tabela 81. Naturalny przebieg choroby (BSC) – prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stopniami zaawansowania w skali EDSS wśród pacjentów z SPMS – na podstawie macierzy przejścia przedstawionej w analizach weryfikacyjnych AOTMIT [138,142]

Roczne prawdopodobieństwa o przejścia	Docelowy EDSS									Wartość kontrolna*
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	
1	0,636	0,271	0,062	0,023	0,008	0,000	0,000	0,000	0,000	1,000
2		0,629	0,253	0,077	0,033	0,003	0,005	0,000	0,000	1,000
3			0,485	0,350	0,139	0,007	0,018	0,000	0,000	0,999
4				0,633	0,317	0,022	0,026	0,002	0,000	1,000
5					0,763	0,190	0,045	0,002	0,000	1,000
6						0,802	0,188	0,006	0,004	1,000
7							0,905	0,072	0,023	1,000
8								0,890	0,110	1,000
9									1,000	1,000

* Wartość kontrolna, jest to suma prawdopodobieństw w danym wierszu i powinna wynosić dokładnie 1,000 (tzn. prawdopodobieństwa roczne przejścia z danego stanu EDSS do pozostałych stanów EDSS oraz roczne prawdopodobieństwo pozostania w danym stanie EDSS w sumie powinny dać wartość równą „1”)

Zgodnie z aktualnym obwieszczeniem MZ [94] natalizumab (produkt Tysabri) jest refundowany w ramach programu lekowego dla chorych z RRMS, u których stwierdza się brak skuteczności terapii interferonem beta lub octanem glatirameru po minimum 12-tu miesiącach terapii (subpopulacja SOT) oraz w grupie pacjentów z szybko rozijającą się, ciężką postacią RRMS (subpopulacja RES). Zgodnie z opinią eksperta medycznego do leczenia produktem Mitoxantron-Ebewe® (mitoksantron) kwalifikują się pacjenci z RRMS:

- nie spełniający kryteriów kontynuacji terapii I lub II linii (tj. pacjenci po niepowodzeniu lekami I lub II linii: interferonem beta -1a lub -1b, octanem glatirameru, natalizumabem lub fingolimodem)
- nie spełniający kryteriów włączenia do terapii I lub II linii (tj. pacjenci, u których nie można zastosować leczenia I lub II linii leczenia: interferonem beta -1a lub -1b, octanem glatirameru, natalizumabem lub fingolimodem).

W związku z powyższym populację chorych na MS kwalifikującą się do leczenia produktem Mitoxantron-Ebewe® (mitoksantron) w ramach rozważanego leczenia szpitalnego stanowią:

- Pacjenci nie odpowiadający na terapię I linii interferonem beta lub octanem glatirameru (subpopulacja SOT), u których nie można zastosować leczenia II linii natalizumabem lub fingolimodem spełniający kryteria kwalifikacji do leczenia MTX zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego [16];
- Pacjenci nie odpowiadający na terapię I oraz II linii (tj. chorzy z subpopulacji SOT po niepowodzeniu II linii leczenia), u których po dokładnym rozważeniu korzyści i ryzyka można zastosować MTX;
- Pacjenci z szybko postępującą postacią stwardnienia rozsianego (subpopulacja RES), u których leczenie natalizumabem okazało się nieskuteczne spełniający kryteria kwalifikacji do leczenia MTX [16];
- Pacjenci z RRMS, u których nie można zastosować leczenia I lub II linii, u których możliwe jest zastosowanie mitoksantronu [16];

e. Pacjenci z SPSM spełniający kryteria kwalifikacji do leczenia MTX [16].

Na podstawie powyższych informacji w niniejszej analizie CUA populację chorych na MS kwalifikującą się do leczenia produktem Mitoxantron-Ebewe® (mitoksantron) w ramach leczenia szpitalnego można podzielić na następujące subpopulacje:

1. **SOT** – pacjenci z RRMS nie odpowiadający na terapię I linii interferonem beta lub octanem glatirameru, u których nie można zastosować leczenia II linii natalizumabem lub fingolimodem oraz pacjenci nie odpowiadający na terapię I oraz II linii (tj. chorzy po niepowodzeniu II linii leczenia) spełniający kryteria kwalifikacji do leczenia MTX [16];
2. **RES** – pacjenci z szybko postępującą postacią RRMS, u których leczenie natalizumabem okazało się nieskuteczne spełniający kryteria kwalifikacji do do leczenia MTX [16];
3. **RRMS other** – pacjenci z RRMS, u których nie można zastosować leczenia I lub II linii, a spełniający kryteria kwalifikacji do leczenia MTX [16];
4. **SPMS** – pacjenci z SPSM spełniający kryteria kwalifikacji do leczenia MTX [16].

W tabelach poniżej (Tabela 82 – Tabela 85) przedstawiono wyznaczone na podstawie analiz ekonomicznych [4,5,24] (patrz Tabela 78 – Tabela 81) pozytywnie zweryfikowanych przez AOTMiT [138,142,139] macierze przejścia pomiędzy stopniami EDSS dla rozważanych subpopulacji: **SOT**, **RES**, **RRMS other** oraz **SPMS**. Zgodnie z pierwotnie podanym dla subpopulacji **SOT** oraz **RES** prawdopodobieństwem przejścia ze stanu EDSS 8 do pozostałych stanów EDSS (patrz Tabela 78 oraz Tabela 79), u pacjenta z EDSS 8 nie mogła nastąpić progresja do stanu wyższego (tj. EDSS 9), co nie znajduje odzwierciedlenia w rzeczywistej sytuacji pacjentów z RRMS, stąd roczne prawdopodobieństwo przejścia ze stanu EDSS 8 do pozostałych stanów EDSS wyznaczono w oparciu o pracę Dworakowska 2014 [24]. Dodatkowo w poniższych macierzach w przypadku gdy tzw. wartość kontrolna (patrz Tabela 78 – Tabela 81) nie sumowała się do 1,000 przeskalowano proporcjonalnie prawdopodobieństwa w danym wierszu, tak aby wartość kontrolna wynosiła dokładnie 1,000. Szczegółowe obliczenia przedstawiono w kalkulatorze AE_Mitoxantron-Ebewe.xlsx dołączonym do niniejszej analizy.

Tabela 82. Naturalny przebieg choroby (BSC) – prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stopniami zaawansowania w skali EDSS wśród pacjentów z RRMS – subpopulacja SOT – na podstawie macierzy przejścia przedstawionych w analizach weryfikacyjnych AOTMiT [138,142]

Roczne prawdopodobieństwo przejścia		Docelowy EDSS									
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Początkowy EDSS	0	0,268	0,257	0,358	0,085	0,028	0,004	0,001	0,000	0,000	0,000
	1	0,139	0,198	0,452	0,139	0,058	0,010	0,004	0,000	0,000	0,000
	2	0,055	0,129	0,487	0,193	0,104	0,022	0,009	0,001	0,000	0,000
	3	0,023	0,071	0,348	0,240	0,214	0,061	0,035	0,006	0,001	0,000
	4	0,008	0,031	0,191	0,219	0,313	0,121	0,098	0,020	0,000	0,000
	5	0,003	0,012	0,090	0,141	0,272	0,174	0,240	0,060	0,007	0,000
	6	0,001	0,003	0,030	0,065	0,177	0,192	0,403	0,118	0,011	0,000
	7	0,000	0,001	0,014	0,037	0,118	0,161	0,392	0,131	0,125	0,021
	8	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,995	0,005
	9	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	1,000

Tabela 83. Naturalny przebieg choroby (BSC) – prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stopniami zaawansowania w skali EDSS wśród pacjentów z RRMS – subpopulacja RES – na podstawie macierzy przejścia przedstawionej w analizie weryfikacyjnej AOTMiT [142]

Roczne prawdopodobieństwo przejścia		Docelowy EDSS									
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Początkowy EDSS	0	0,230	0,167	0,425	0,104	0,060	0,012	0,002	0,000	0,000	0,000
	1	0,069	0,110	0,511	0,156	0,119	0,028	0,007	0,000	0,000	0,000

Roczne prawdopodobieństwo	Docelowy ED55										
	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
2	0,030	0,086	0,502	0,172	0,156	0,041	0,011	0,002	0,000	0,000	0,000
3	0,016	0,059	0,387	0,175	0,237	0,081	0,031	0,014	0,001	0,000	0,000
4	0,007	0,031	0,242	0,164	0,319	0,131	0,065	0,040	0,000	0,000	0,000
5	0,003	0,018	0,156	0,135	0,316	0,160	0,124	0,081	0,007	0,000	0,000
6	0,000	0,001	0,010	0,012	0,038	0,030	0,043	0,855	0,011	0,000	0,000
7	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,854	0,125	0,021	0,000
8	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,995	0,005	0,000
9	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	1,000

Tabela 84. Naturalny przebieg choroby (BSC) – prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stopniami zaawansowania w skali ED55 wśród pacjentów z RRMS – subpopulacja RRMS other – na podstawie macierzy przejścia przedstawionych w pracy Dworakowska 2014 [24]

Roczne prawdopodobieństwo przejścia	Docelowy ED55										
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	
0	0,311	0,289	0,312	0,070	0,016	0,001	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
1	0,178	0,231	0,419	0,127	0,039	0,004	0,001	0,000	0,000	0,000	0,000
2	0,060	0,130	0,493	0,215	0,088	0,011	0,002	0,000	0,000	0,000	0,000
3	0,019	0,055	0,299	0,322	0,241	0,044	0,013	0,003	0,004	0,000	0,000
4	0,005	0,017	0,127	0,251	0,411	0,121	0,048	0,014	0,007	0,000	0,000
5	0,001	0,004	0,033	0,096	0,252	0,295	0,211	0,085	0,023	0,000	0,000
6	0,000	0,001	0,009	0,034	0,123	0,257	0,329	0,190	0,056	0,001	0,000
7	0,000	0,000	0,003	0,013	0,057	0,169	0,309	0,257	0,189	0,004	0,000
8	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,995	0,005	0,000
9	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	1,000

Tabela 85. Naturalny przebieg choroby (BSC) – prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stopniami zaawansowania w skali ED55 – subpopulacja SPMS – na podstawie macierzy przejścia przedstawionej w analizach weryfikacyjnych AOTMiT [138,142]

Roczne prawdopodobieństwo przejścia	Docelowy ED55									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	
1	0,636	0,271	0,062	0,023	0,008	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
2	0,000	0,629	0,253	0,077	0,033	0,003	0,005	0,000	0,000	0,000
3	0,000	0,000	0,485	0,350	0,139	0,007	0,018	0,000	0,000	0,000
4	0,000	0,000	0,000	0,633	0,317	0,022	0,026	0,002	0,000	0,000
5	0,000	0,000	0,000	0,000	0,763	0,190	0,045	0,002	0,000	0,000
6	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,802	0,188	0,006	0,004	0,000
7	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,905	0,072	0,023	0,000
8	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,890	0,110	0,000
9	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	1,000

Zgodnie z pracą Riviera 2013 [114] wśród chorych na RRMS poddanych terapii MTX, mniej niż 3,8% pacjentów nie otrzymało żadnej terapii przed rozpoczęciem leczenia mitoksantronem. Dodatkowo [redacted] większość chorych potencjalnie kwalifikujących się do terapii mitoksantronem to pacjenci po wcześniejszej terapii I lub II linii, stąd liczebność subpopulacji **RRMS other** dotyczy bardzo wąskiej grupy chorych na MS. Dodatkowo ze względu na względnie niewielką liczbę pacjentów (659 osób) [130] leczonych w roku 2014 natalizumabem lub fingolimodem w ramach programu lekowego, względem 7 858 chorych z RRMS poddanych terapii I linii (interferonem beta lub octanem glatirameru) [130] wydaje się wysoce

prawdopodobne, iż większość pacjentów z RRMS kwalifikujący się do terapii MTX to pacjenci z subpopulacji **SOT**.

Na podstawie powyższych informacji oraz [REDAKTOWANE] po niepowodzeniu terapii II linii kwalifikujących się do leczenia MTX w ramach analizy podstawowej uwzględniono dla pacjentów z RRMS potencjalnie kwalifikujących się do terapii MTX macierz przejścia dla subpopulacji **SOT** (patrz Tabela 82). W modelu zaimplementowano możliwość wyboru przedstawienia wyników w zależności od wybranej subpopulacji wyjściowej (tj. wyniki tylko dla subpopulacji **SOT, RES, RRMS other** oraz dla subpopulacji **SPMS**). [REDAKTOWANE] w modelu uwzględniono, że 42,9% pacjentów rozpoczynających terapię MTX to chorzy z RRMS (macierz przejścia jak dla subpopulacji **SOT**) natomiast pozostali pacjenci (57,1%) to chorzy z SPMS (macierz przejścia jak dla pacjentów z subpopulacji **SPMS**).

5.3.2.2. Średnioroczny wskaźnik rzutów (ARR)

Ze względu na uwzględnienie macierzy przejścia pomiędzy stanami EDSS w populacji RRMS w oparciu o macierz dla subpopulacji **SOT** (patrz rozdział 5.3.2.1) w niniejszej analizie średnioroczny wskaźnik rzutów (ARR, ang. annualized relapse rates) w populacji pacjentów z RRMS wyznaczono w oparciu o dane przedstawione w analizach weryfikacyjnych agencji AOTMiT [142,138] dla subpopulacji **SOT** (patrz Tabela 86). W ramach analizy wrażliwości rozważono uwzględnienie ARR odpowiednio dla subpopulacji **RES** oraz **RRMS other** (odpowiednio trzecia oraz czwarta kolumna w Tabeli 86).

Tabela 86. Średnioroczny wskaźnik rzutów wśród pacjentów z RRMS w zależności od stopnia niepełnosprawności ocenianego w skali EDSS – ramię BSC w modelu CUA

EDSS	ARR dla supopulacji SOT [142,138]	ARR dla supopulacji RES [142]	ARR dla populacji pacjentów z RRMS (populacja ogólna) [139]	ARR dla pacjentów z RRMS uwzględniony w modelu CUA – ramię BSC
EDSS 0	0,709	1,407	1,260	0,709
EDSS 1	0,729	1,448	1,320	0,729
EDSS 2	0,676	1,343	1,320	0,676
EDSS 3	0,720	1,430	1,350	0,720
EDSS 4	0,705	1,400	1,360	0,705
EDSS 5	0,591	1,173	1,430	0,591
EDSS 6	0,490	0,972	1,180	0,490
EDSS 7	0,508	1,009	1,230	0,508
EDSS 8	0,508	1,009	1,230	0,508
EDSS 9	0,508	1,009	1,230	0,508

W ramach analiz ekonomicznych [4,5,24] pozytywnie zweryfikowanych przez AOTMiT [142,139,138] przedstawiono średnioroczny wskaźnik rzutów w grupie pacjentów z SPMS (patrz Tabela 87). Należy zauważyć, iż współczynnik ARR dla supopulacji **SOT** po progresji do postaci SPMS jest identyczny, jak w populacji pacjentów z RRMS (populacja ogólna) po progresji do postaci SPMS, stąd w ramach analizy podstawowej uwzględniono wspomniane wartości ARR dla pacjentów z SPMS. W modelu zaimplementowano możliwość wyboru przedstawienia wyników w zależności od wybranej subpopulacji wyjściowej (tj. **SOT, RES, RRMS other** oraz dla subpopulacji **SPMS**).

Tabela 87. Średnioroczny wskaźnik rzutów wśród pacjentów z SPMS w zależności od stopnia niepełnosprawności ocenianego w skali EDSS – ramię BSC w modelu CUA

EDSS	ARR dla supopulacji SOT po progresji do postaci SPMS [142,138]	ARR dla supopulacji RES po progresji do postaci SPMS [142]	ARR dla populacji pacjentów z RRMS (populacja ogólna) po progresji do postaci SPMS [139]	ARR dla pacjentów z SPMS uwzględniony w modelu CUA – ramię BSC
------	---	---	--	--

EDSS	ARR dla supopulacji <i>SOT</i> po progresji do postaci SPMS [142,138]	ARR dla supopulacji <i>RES</i> po progresji do postaci SPMS [142]	ARR dla populacji pacjentów z RRMS (populacja ogólna) po progresji do postaci SPMS [139]	ARR dla pacjentów z SPMS uwzględniony w modelu CUA – ramię BSC
EDSS 1	0,000	0,000	0,000	0,000
EDSS 2	0,465	0,923	0,465	0,465
EDSS 3	0,875	1,738	0,875	0,875
EDSS 4	0,545	1,083	0,545	0,545
EDSS 5	0,524	1,041	0,524	0,524
EDSS 6	0,453	0,900	0,453	0,453
EDSS 7	0,340	0,676	0,340	0,340
EDSS 8	0,340	0,676	0,340	0,340
EDSS 9	0,340	0,676	0,340	0,340

5.3.3. Dane dotyczące skuteczności klinicznej

W procesie systematycznego wyszukiwania przeprowadzonego przez autorów analizy [redacted] odnaleziono jedno randomizowane badanie kliniczne Hartung 2002 [30] z grupami równoległymi (podtyp II A), w których porównano efektywność kliniczną mitoksantronu (MTX) z placebo w grupie pacjentów z RRMS oraz SPMS.

5.3.3.1. Czas do wystąpienia progresji niepełnosprawności

Autorzy badania Hartung 2002 [30] uwzględnionego w ramach analizy klinicznej [redacted] zaprezentowali liczby i odsetki pacjentów, u których odnotowano potwierdzoną po 3 miesiącach od stwierdzenia progresję niepełnosprawności. Szczegółowe dane wraz z obliczonym ilorazem szans wystąpienia potwierdzonej progresji niepełnosprawności przedstawiono w tabeli poniżej (na podstawie wyników analizy klinicznej [62]).

Tabela 88. Liczby, odsetki oraz ryzyko względne wystąpienia potwierdzonej progresji niepełnosprawności; MTX vs PL (MIMS 2002)

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	RR (95% CI)	NNT (95% CI)	GRADE
Potwierdzona progresja niepełnosprawności							
<i>MIMS 2002</i> (II A)	MTX	60	5 (8)	0,32 (0,11; 0,97)	0,38 (0,15; 0,99)	8 (4; 82)	Średnia#
	Placebo	64	14 (22)				

#Nie zachowana analiza ITT

Ryzyko względne wystąpienia potwierdzonej po 3 miesiącach progresji niepełnosprawności wynosi **0,38** (95% CI: 0,15; 0,99) i jest znamienne statystycznie na korzyść MTX w porównaniu do Placebo [62]. A więc ryzyko wystąpienia tego punktu w grupie MTX stanowi 38% ryzyka w grupie Placebo [62]. Dodatkowo u 20% pacjentów z MTX oraz u 11% w grupie placebo wystąpiła poprawa w zakresie EDSS o co najmniej 1 punkt ($p=0,161$) [35].

Powyższe ryzyko względne utrwalonej progresji choroby (tj. potwierdzonej po 3 miesiącach) w porównaniu z placebo wykorzystano w modelu CUA do wyznaczenia prawdopodobieństw przejść pomiędzy stanami EDSS wśród pacjentów poddanych terapii mitoksantronem:

Postęp niepełnosprawności u pacjentów z SPMS jest procesem jednokierunkowym (tzn. nie jest możliwa poprawa sprawności, tj. powrotu do wcześniejszego, bardziej łagodnego stanu EDSS), stąd w przypadku macierzy przejścia dla populacji pacjentów z SPMS:

- a) prawdopodobieństwo progresji z danego stanu *EDSS n* do stanu wyższego *EDSS n + x* wśród pacjentów z SPMS poddanych terapii **MTX** zostało oszacowane, jako iloczyn przyjętego współczynnika **RR** (patrz

Tabela 88) oraz prawdopodobieństwa progresji z danego stanu **EDSS n** do stanu wyższego **EDSS n + x** wśród pacjentów leczonych jedynie objawowo (**BSC**) tj. z naturalnym przebiegiem choroby (patrz rozdział 5.3.2.1; Tabela 85)

- b) z uwagi na zmniejszenie prawdopodobieństw przejść z danego stanu **EDSS n** do stanów wyższych **EDSS n + x** (patrz podpunkt a) powyżej) zwiększono prawdopodobieństwo pozostania w danym stanie **EDSS n** tak, aby suma prawdopodobieństw przejść z danego stanu **EDSS n** do stanów wyższych **EDSS n + x** oraz prawdopodobieństwa pozostania w danym stanie **EDSS n** wynosiła dokładnie 1 (w danym wierszu „wartość kontrolna” powinna wynosić 1,000).

Z uwagi na istotny wpływ zastosowania leczenia mitoksantronem na zmniejszenie ryzyka progresji wśród pacjentów z RRMS (patrz Tabela 88) oraz brak istotnego wpływu na zwiększenie odsetka chorych z poprawą w zakresie EDSS w przypadku macierzy przejścia dla populacji pacjentów z RRMS (subpopulacja **SOT, RES** oraz subpopulacja **RRMS other**):

- a) prawdopodobieństwo progresji z danego stanu **EDSS n** do stanu wyższego **EDSS n + x** wśród pacjentów z RRMS poddanych terapii **MTX** zostało oszacowane, jako iloczyn przyjętego współczynnika **RR** (patrz Tabela 88) oraz prawdopodobieństwa progresji z danego stanu **EDSS n** do stanu wyższego **EDSS n + x** wśród pacjentów leczonych jedynie objawowo (**BSC**) tj. z naturalnym przebiegiem choroby (patrz rozdział 5.3.2.1; Tabela 82 – Tabela 84)
- b) prawdopodobieństwo poprawy tj. przejścia z danego stanu **EDSS n** do stanu niższego **EDSS n - x** pozostaje niezmienione w stosunku do prawdopodobieństw poprawy wśród pacjentów leczonych jedynie objawowo **BSC** (patrz rozdział 5.3.2.1; Tabela 82 – Tabela 84)
- c) z uwagi na zmniejszenie prawdopodobieństw przejść z danego stanu **EDSS n** do stanów wyższych **EDSS n + x** (patrz podpunkt a) powyżej) zwiększono prawdopodobieństwo pozostania w danym stanie **EDSS n** tak, aby suma prawdopodobieństw przejść z danego stanu **EDSS n** do stanów wyższych (**EDSS n + x**) oraz do stanów niższych (**EDSS n - x**) oraz prawdopodobieństwa pozostania w danym stanie **EDSS n** wynosiła dokładnie 1 (w danym wierszu „wartość kontrolna” powinna wynosić 1,000).

W tabelach poniżej (Tabela 89-Tabela 92) przedstawiono otrzymane macierze przejścia pomiędzy stanami EDSS obrazujące przebieg choroby wśród pacjentów z RRMS oraz SPMS poddanych terapii mitoksantronem. Szczegółowe obliczenia przedstawiono w kalkulatorze AE_Mitoxantron-Ebewe.xlsx dołączonym do niniejszej analizy.

Tabela 89. Przebieg choroby wśród pacjentów poddanych terapii MTX – prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stopniami zaawansowania w skali EDSS wśród pacjentów z RRMS – subpopulacja **SOT**

	Roczne prawdopodobieństwo przejścia	Docelowy EDSS									
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Początkowy EDSS	0	0,722	0,098	0,136	0,032	0,011	0,002	0,000	0,000	0,000	0,000
	1	0,139	0,609	0,172	0,053	0,022	0,004	0,002	0,000	0,000	0,000
	2	0,055	0,129	0,691	0,073	0,040	0,008	0,003	0,000	0,000	0,000
	3	0,023	0,071	0,348	0,437	0,081	0,023	0,013	0,002	0,000	0,000
	4	0,008	0,031	0,191	0,219	0,461	0,046	0,037	0,008	0,000	0,000
	5	0,003	0,012	0,090	0,141	0,272	0,365	0,091	0,023	0,003	0,000
	6	0,001	0,003	0,030	0,065	0,177	0,192	0,483	0,045	0,004	0,000
	7	0,000	0,001	0,014	0,037	0,118	0,161	0,392	0,222	0,048	0,008
	8	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,998	0,002
	9	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	1,000

Tabela 90. Przebieg choroby wśród pacjentów poddanych terapii MTX – prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stopniami zaawansowania w skali EDSS wśród pacjentów z RRMS – subpopulacja **RES**

Roczne	Docelowy EDSS
--------	---------------

prawdopodobieństwo przejścia		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Początkowy EDSS	0	0,707	0,063	0,162	0,040	0,023	0,005	0,001	0,000	0,000	0,000
	1	0,069	0,619	0,194	0,059	0,045	0,011	0,003	0,000	0,000	0,000
	2	0,030	0,086	0,739	0,065	0,059	0,016	0,004	0,001	0,000	0,000
	3	0,016	0,059	0,387	0,400	0,090	0,031	0,012	0,005	0,000	0,000
	4	0,007	0,031	0,242	0,164	0,466	0,050	0,025	0,015	0,000	0,000
	5	0,003	0,018	0,156	0,135	0,316	0,291	0,047	0,031	0,003	0,000
	6	0,000	0,001	0,010	0,012	0,038	0,030	0,580	0,325	0,004	0,000
	7	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,945	0,048	0,008
	8	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,998	0,002
	9	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	1,000

Tabela 91. Przebieg choroby wśród pacjentów poddanych terapii MTX – prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stopniami zaawansowania w skali EDSS wśród pacjentów z RRMS – subpopulacja RRMS other

Roczne prawdopodobieństwo przejścia		Docelowy EDSS									
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Początkowy EDSS	0	0,738	0,110	0,119	0,027	0,006	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
	1	0,178	0,597	0,159	0,048	0,015	0,002	0,000	0,000	0,000	0,000
	2	0,060	0,130	0,690	0,082	0,033	0,004	0,001	0,000	0,000	0,000
	3	0,019	0,055	0,299	0,511	0,092	0,017	0,005	0,001	0,002	0,000
	4	0,005	0,017	0,127	0,251	0,528	0,046	0,018	0,005	0,003	0,000
	5	0,001	0,004	0,033	0,096	0,252	0,493	0,080	0,032	0,009	0,000
	6	0,000	0,001	0,009	0,034	0,123	0,257	0,482	0,072	0,021	0,000
	7	0,000	0,000	0,003	0,013	0,057	0,169	0,309	0,376	0,072	0,002
	8	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,998	0,002
	9	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	1,000

Tabela 92. Przebieg choroby wśród pacjentów poddanych terapii MTX – prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stopniami zaawansowania w skali EDSS wśród pacjentów z SPMS – subpopulacja SPMS

Roczne prawdopodobieństwo przejścia		Docelowy EDSS								
		1	2	3	4	5	6	7	8	9
Początkowy EDSS	1	0,862	0,103	0,024	0,009	0,003	0,000	0,000	0,000	0,000
	2	0,000	0,859	0,096	0,029	0,013	0,001	0,002	0,000	0,000
	3	0,000	0,000	0,804	0,133	0,053	0,003	0,007	0,000	0,000
	4	0,000	0,000	0,000	0,861	0,120	0,008	0,010	0,001	0,000
	5	0,000	0,000	0,000	0,000	0,910	0,072	0,017	0,001	0,000
	6	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,925	0,071	0,002	0,002
	7	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,964	0,027	0,009
	8	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,958	0,042
	9	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	1,000

5.3.3.2. Średnioroczny wskaźnik rzutów (ARR) – grupa leczonych MTX

Zgodnie z wynikami analizy klinicznej ██████████ zastosowanie leczenia mitoksantronem w sposób istotny wpływa na zmniejszenie średniego rocznego wskaźnika rzutów. Na podstawie badania Hartung 2002 [30] oraz zgodnie z opracowaniem Immunex [35] w okresie dwóch lat zastosowanie mitoksantron związane było z 66%

obniżeniem ARR, stąd w niniejszej analizie przyjęto współczynnik **RR** na poziomie 0,34 (analogicznie, jak autorzy analizy ekonomicznej Touchette 2003 [129]). W tabeli poniżej przedstawiono przyjęte w analizie podstawowej roczne wskaźniki rzutów w grupie pacjentów leczonych mitoksantronem.

Tabela 93. Średnioroczny wskaźnik rzutów wśród pacjentów z MS w zależności od stopnia niepełnosprawności ocenianego w skali EDSS – ramię MTX w modelu CUA

EDSS	ARR dla pacjentów z RRMS – ramię BSC w modelu CUA	ARR dla pacjentów z RRMS leczonych MTX*	ARR dla pacjentów z SPMS – ramię BSC w modelu CUA	ARR dla pacjentów z SPMS leczonych MTX*
EDSS 0	0,709	0,241	–	–
EDSS 1	0,729	0,248	0,000	0,000
EDSS 2	0,676	0,230	0,465	0,158
EDSS 3	0,720	0,245	0,875	0,298
EDSS 4	0,705	0,240	0,545	0,185
EDSS 5	0,591	0,201	0,524	0,178
EDSS 6	0,490	0,167	0,453	0,154
EDSS 7	0,508	0,173	0,340	0,116
EDSS 8	0,508	0,173	0,340	0,116
EDSS 9	0,508	0,173	0,340	0,116

* ARR dla chorych leczonych MTX obliczono, jako iloczyn przyjętego **RR** (=0,34) oraz współczynnika **ARR** dla danego stanu pacjenta z RRMS lub SPMS z grupy chorych poddanych jedynie leczeniu objawowemu (BSC) – np. dla pacjenta z RRMS z EDSS 2 roczny wskaźnik rzutów w grupie BSC wynosi 0,676, stąd ARR w grupie leczonych MTX wynosi 0,230 (= 0,676 x 0,34)

Bazując na danych z badania Hartung 2002 [30] oraz dodatkowych informacjach zamieszczonych w analizie Immunex [35] w programie WinBugs wyznaczono zakres zmienności (95% CI) dla współczynnika **RR**: 0,24 – 0,48. W ramach analizy wrażliwości wykorzystano odpowiednio **RR** na poziomie 0,24 oraz 0,48.

Tabela 94. Średnioroczny wskaźnik rzutów wśród pacjentów z MS leczonych MTX w zależności od stopnia niepełnosprawności ocenianego w skali EDSS – analiza wrażliwości

EDSS	ARR dla pacjentów z RRMS leczonych MTX – min RR	ARR dla pacjentów z RRMS leczonych MTX – max RR	ARR dla pacjentów z SPMS leczonych MTX – min RR	ARR dla pacjentów z SPMS leczonych MTX – max RR
EDSS 0	0,170	0,340	–	–
EDSS 1	0,175	0,350	0,000	0,000
EDSS 2	0,162	0,324	0,112	0,223
EDSS 3	0,173	0,346	0,210	0,420
EDSS 4	0,169	0,338	0,131	0,262
EDSS 5	0,142	0,284	0,126	0,252
EDSS 6	0,118	0,235	0,109	0,217
EDSS 7	0,122	0,244	0,082	0,163
EDSS 8	0,122	0,244	0,082	0,163
EDSS 9	0,122	0,244	0,082	0,163

5.3.4. Dane dotyczące kosztów

W modelu uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednie:

- koszt mitoksantronu (produktu Mitoxantron-Ebewe®)
- koszt leczenia objawowego uzależnione od stanu pacjenta ocenianego w skali EDSS;
- koszt hospitalizacji związanej z podaniem mitoksantron oraz wykonaniem niezbędnych badań diagnostycznych (monitorowanie terapii MTX)
- koszty leczenie rzutów choroby.

W badaniu Hartung 2002 [30] nie zidentyfikowano poważnych działań niepożądanych w trakcie terapii mitoksantronem (tj. wszystkie działania zostały sklasyfikowane, jako łagodne lub umiarkowane), [REDACTED] nie wymagają one specjalnej interwencji medycznej (z wyjątkiem obserwacji laboratoryjnej wykonywanej w ramach prowadzonego leczenia). Na podstawie powyższego koszty leczenia działań niepożądanych związanych z terapią MTX nie zostały uwzględnione w modelu (koszty monitorowania oraz badań laboratoryjnych rozliczane są w ramach hospitalizacji związanej z prowadzonym leczeniem MTX; patrz rozdział 5.3.4.2)

W poniższych podrozdziałach przedstawiono oszacowania kosztów przyjęte w modelu.

5.3.4.1. Koszt produktu leczniczego Mitoxantron-Ebewe® (wnioskowana technologia medyczna)

Zgodnie z informacją uzyskaną od producenta leku proponowana cena zbytu netto produktu Mitoxantron-Ebewe® wynosi [REDACTED] (szczegółowe oszacowania ceny hurtowej brutto przedstawiono w rozdziale 1.3.2.1). Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Mitoxantron-Ebewe® [16] oraz dawkowaniem uwzględnionym w badaniach włączonych do analizy klinicznej [REDACTED] wyznaczono średni koszt stosowania produktu Mitoxantron-Ebewe® w MS. Analogicznie, jak autorzy analizy BIA [64] średnią powierzchnię ciała pacjenta z MS przyjęto na poziomie 1,7 m² [13].

Tabela 95. Kalkulacja kosztów stosowania produktu Mitoxantron-Ebewe® (mitoksantron) u pacjentów z MS w ramach leczenia szpitalnego w przeliczeniu na 1 rok terapii

Parametr	Dane / Obliczenia
Koszt produktu Mitoxantron-Ebewe® [PLN / 1 fiołka 20mg/10ml]	[REDACTED]
Stwardnienie rozsiane (RRMS oraz SPMS)	
Zalecane dawkowanie	12 mg / m ²
Średnia powierzchnia ciała pacjenta	1,70 m ²
Długość cyklu	3 miesiące
Liczba podań / cykl	1
Zużycie leku / cykl [mg]	20,40 mg
Liczba cykli / pełny rok stosowania	4
Zużycie leku / rok [mg] (liczba fiołek/rok)	81,60 mg (4,08 fiołki/rok)
Koszt leku / rok stosowania [PLN]*	2 313,36 PLN

* Uwzględniono pełne stosowanie się pacjenta do zaleceń lekarskich (100% compliance)

5.3.4.2. Koszty hospitalizacji związanej z podaniem mitoksantronu

[REDACTED] w analizie założono, że hospitalizacja związana z podaniem mitoksantronu oraz monitorowaniem i diagnostyką w trakcie trwania terapii odbywać się będzie w ramach hospitalizacji. Koszt podania oraz monitorowania terapii zostanie rozliczony w systemie Jednorodnych Grup Pacjentów grupą **A36. Choroby demielinizacyjne**. Na podstawie Zarządzenia Nr 81/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne [149]. Średnią cenę punktu rozliczeniowego przyjęto zgodnie z Informatorem o umowach NFZ [44] na poziomie 52,00 PLN.

Tabela 96. Koszt jednostkowy świadczeń szpitalnych związanych z podaniem mitoksantron oraz prowadzonym monitorowaniem leczenia

Kod grupy JGP	Nazwa grupy JGP	Rozpoznanie główne	Wartość punktowa	Średnia wartość punktu [PLN]	Koszt świadczenia z perspektywy NFZ* [PLN]
A36	Choroby demielinizacyjne	G35 Stwardnienie rozsiane	70	52,00	3 640,00

* Pacjent nie ponosi kosztów związanych z hospitalizacją

5.3.4.3. Koszty leczenia rzutów choroby

W analizie założono, że hospitalizacja związana z leczeniem rzutu choroby będzie rozliczona w systemie Jednorodnych Grup Pacjentów grupą A36. Koszty świadczeń szpitalnych wyceniono na podstawie Zarządzenia Nr 81/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne [149]. Średnią cenę punktu rozliczeniowego przyjęto zgodnie z Informatorem o umowach NFZ [44] na poziomie 52,00 PLN.

Tabela

97.

Koszt jednostkowy świadczeń szpitalnych związanych z leczeniem rzutu

Kod grupy JGP	Nazwa grupy JGP	Rozpoznanie główne	Wartość punktowa	Średnia wartość punktu [PLN]	Koszt świadczenia z perspektywy NFZ* [PLN]
A36	Choroby demielinizacyjne	G35 Stwardnienie rozsiane	70	52,00	3 640,00

* Pacjent nie ponosi kosztów związanych z hospitalizacją

5.3.4.4. Koszty leczenia objawowego (BSC)

W ramach przeprowadzonego dodatkowego wyszukiwania analiz HTA (raport Oceny Technologii Medycznych; ang. *Health Technology Assessment*) w zasobach Biuletynu Informacji Publicznej AOTMiT [10] (patrz rozdział 5.3.7) dotyczących stwardnienia rozsianego zidentyfikowano analizę ekonomiczną dla leku Avonex [4] w której to przedstawiono koszty leczenia objawowego związane ze stanem sprawności chorego ocenianym skalą EDSS. Analogiczne dane do przedstawionych w opracowaniu dla Avonexu [4] przedstawiono w pracy Szmurło 2014 [125]. W tabeli poniżej przedstawiono oszacowane na podstawie powyższych opracowań koszty leczenia objawowego u pacjentów z MS (większość badanych stanowili pacjenci z RRMS oraz SPMS).

Tabela 98. Koszty leczenia objawowego (BSC) opracowane na podstawie CUA_Avonex [4] oraz publikacji Szmurło 2014 [125]

Perspektywa	Stopień niepełnosprawności oceniany w skali EDSS									
	EDSS 0	EDSS 1	EDSS 2	EDSS 3	EDSS 4	EDSS 5	EDSS 6	EDSS 7	EDSS 8	EDSS 9
Perspektywa płatnika publicznego (NFZ) [PLN]	1 968	2 399	2 691	3 201	4 231	3 400	6 191	17 033	24 045	31 794
Perspektywa wspólna (pacjent + NFZ) [PLN]	1 968	9 642	10 669	11 914	13 679	13 582	17 108	28 685	36 432	44 916
Perspektywa społeczna [PLN]	6 175	9 855	17 002	32 370	43 277	46 685	52 953	76 775	88 316	109 845
Perspektywa pacjenta [PLN]	0	7 243	7 978	8 713	9 448	10 182	10 917	11 652	12 387	13 122

W raporcie AOTM [2] dotyczącym postaci rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozsianego w celu oszacowania kosztów leczenia objawowego powoływano się na pracę Orlewska 2005 [102]. Jednakże z uwagi na brak podania rozkładu pacjentów ze względu na poszczególne stany EDSS (prawdopodobne niedoszacowanie kosztów

dla stanów EDSS > 6,5), stosunkowo niewielki udział pacjentów z SPMS oraz oszacowania oparte na danych z roku 2002 wykorzystanie kosztów uwzględnionych w pracy Orlewska 2005 [102] wydaje się nieuzasadnione.

W celu sprawdzenia wpływu zmiany kosztów leczenia objawowego na wyniki CUA w ramach analizy wrażliwości rozważono odpowiednio wzrost (o 30% w stosunku do stanu początkowego; patrz Tabela 98 oraz Tabela 99) oraz spadek (o 30% w stosunku do stanu początkowego; patrz Tabela 98 oraz Tabela 99) kosztów leczenia objawowego dla poszczególnych stanów EDSS.

Tabela 99. Koszty leczenia objawowego (BSC) – analiza wrażliwości

Perspektywa	Stopień niepełnosprawności oceniany w skali EDSS									
	EDSS 0	EDSS 1	EDSS 2	EDSS 3	EDSS 4	EDSS 5	EDSS 6	EDSS 7	EDSS 8	EDSS 9
Koszt leczenia objawowego z uwzględnieniem stanu chorego w skali EDSS – spadek o 30%										
Perspektywa płatnika publicznego (NFZ) [PLN]	1 378	1 679	1 884	2 241	2 962	2 380	4 334	11 923	16 832	22 256
Perspektywa wspólna (pacjent + NFZ) [PLN]	1 378	6 749	7 468	8 340	9 575	9 507	11 976	20 080	25 502	31 441
Perspektywa społeczna [PLN]	4 323	6 899	11 901	22 659	30 294	32 680	37 067	53 743	61 821	76 892
Koszt leczenia objawowego z uwzględnieniem stanu chorego w skali EDSS – wzrost o 30%										
Perspektywa płatnika publicznego (NFZ) [PLN]	2 558	3 119	3 498	4 161	5 500	4 420	8 048	22 143	31 259	41 332
Perspektywa wspólna (pacjent + NFZ) [PLN]	2 558	12 535	13 870	15 488	17 783	17 657	22 240	37 291	47 362	58 391
Perspektywa społeczna [PLN]	8 028	12 812	22 103	42 081	56 260	60 691	68 839	99 808	114 811	142 799

5.3.5. Prawdopodobieństwa zdarzeń

5.3.5.1. Rezygnacja z terapii mitoksantronem z powodu wystąpienia działań niepożądanych

Na podstawie badania Hartung 2002 [30] włączonych do analizy klinicznej [redacted] stwierdzono, że w okresie 2 lat odpowiednio 8,33% (= 5 / 60 pacjentów) chorych poddanych terapii mitoksantronem (12mg/m²) zrezygnowało z leczenia na skutek wystąpienia działań niepożądanych.

Korzystając ze standardowej formuły: $p_t = 1 - (1 - p_T)^{(t/T)}$, (gdzie t – oznacza okres czasu dla którego chcemy wyznaczyć prawdopodobieństwo p_t wystąpienia danego zdarzenia w czasie t , natomiast T – oznacza okres czasu z badania dla którego znane jest prawdopodobieństwo p_T wystąpienia danego zdarzenia), wyznaczono roczne prawdopodobieństwo rezygnacji z terapii mitoksantronem z powodu działań niepożądanych na poziomie:

$$p_t = 4,26\% (= 1 - (1 - 5/60)^{(1/2)}).$$

5.3.5.2. Rezygnacja z terapii mitoksantronem z powodu braku współpracy/odmowy kontynuacji leczenia ze strony pacjenta

Analogicznie, jak w rozdziale 5.3.5.1, bazując na pracy Hartung 2002 [30] – w której to w okresie 2 lat dwóch pacjentów spośród 60 poddanych leczeniu mitoksantronem zrezygnowało z terapii z powodu braku współpracy oraz wyraźnej odmowy leczenia – obliczono standardową formułą (patrz rozdział 5.3.5.1) roczne prawdopodobieństwo rezygnacji z leczenia z powodu wyraźnego braku współpracy bądź odmowy ze strony pacjenta: $p_t = 1,68\% (= 1 - (1 - 2/60)^{(1/2)}).$

5.3.5.3. Prawdopodobieństwo zgonu

Ryzyko zgonu z przyczyn naturalnych (niezwiązanych z postępowaniem choroby) oszacowano na podstawie danych Głównego Urzędu Statystycznego na temat śmiertelności w populacji ogólnej przedstawionych w Tablicach Trwania Życia w 2013 roku [7]. Tablice zawierają prawdopodobieństwa zgonu w ciągu roku (niezależnie od przyczyny) w określonym wieku (od 0 do 100 lat), z uwzględnieniem płci. W analizie wykorzystano wartości przeskalowane odsetkiem kobiet i mężczyzn w populacji docelowej (patrz rozdział 5.3.1): 69% kobiet oraz 31% mężczyzn. Dodatkowo analogicznie, jak autorzy analiz ekonomicznych dotyczących RRMS [138,139] w celu uwzględnienia wpływu stwardnienia rozsianego na śmiertelność wykorzystano standaryzowane współczynniki śmiertelności (SMR) dla chorych z MS w zależności od stopnia niepełnosprawności zaczerpnięte z pracy Pokorski 1997 [110]:

- dla pacjentów z MS z łagodnym stopniem niepełnosprawności (EDSS 0 – 3) przyjęto SMR na poziomie 1,60 [110,138,139];
- dla pacjentów z MS z umiarkowanym stopniem niepełnosprawności (EDSS 4 – 6) przyjęto SMR na poziomie 1,84 [110,138,139];
- dla pacjentów z MS z ciężkim upośledzeniem ruchowym (EDSS ≥ 7) przyjęto SMR na poziomie 4,44 [110,138,139].

W tabeli poniżej przedstawiono oszacowane prawdopodobieństwo zgonu w zależności od wieku pacjenta z MS oraz jego stanu sprawności ocenianego w skali EDSS (wiek początkowy przyjęto zgodnie z charakterystyką pacjentów na poziomie 40 lat; patrz rozdział 5.3.1).

Tabela 100. Prawdopodobieństwo zgonu u pacjentów z MS w zależności od wieku chorego oraz stopnia sprawności ocenianego w skali EDSS

Wiek pacjenta	Roczne prawdopodobieństwo zgonu					
	Mężczyźni (populacja ogólna) [7]	Kobiety (populacja ogólna) [7]	Średnia ważona odsetkiem kobiet w populacji docelowej wartość*	Pacjenci z SPMS w stanie EDSS ≤ 3,0**	Pacjenci z SPMS w stanie EDSS 4 – 6**	Pacjenci z SPMS w stanie EDSS ≥ 7,0**
40	0,00272	0,00086	0,00144	0,00230	0,00264	0,00638
41	0,00299	0,00097	0,00160	0,00255	0,00294	0,00709
42	0,00329	0,00109	0,00177	0,00284	0,00326	0,00787
43	0,00362	0,00122	0,00196	0,00314	0,00361	0,00872
44	0,00399	0,00138	0,00219	0,00350	0,00403	0,00972
45	0,00440	0,00155	0,00243	0,00389	0,00448	0,01080
46	0,00486	0,00174	0,00271	0,00433	0,00498	0,01202
47	0,00537	0,00195	0,00301	0,00482	0,00554	0,01337
48	0,00595	0,00219	0,00336	0,00537	0,00617	0,01490
49	0,00659	0,00244	0,00373	0,00596	0,00686	0,01655
50	0,00729	0,00273	0,00414	0,00663	0,00762	0,01840
51	0,00805	0,00304	0,00459	0,00735	0,00845	0,02039
52	0,00887	0,00337	0,00508	0,00812	0,00934	0,02253
53	0,00976	0,00374	0,00561	0,00897	0,01032	0,02489
54	0,01070	0,00415	0,00618	0,00989	0,01137	0,02744
55	0,01170	0,00458	0,00679	0,01086	0,01249	0,03014
56	0,01277	0,00505	0,00744	0,01191	0,01370	0,03305
57	0,01390	0,00556	0,00815	0,01303	0,01499	0,03617
58	0,01509	0,00610	0,00889	0,01422	0,01635	0,03946
59	0,01635	0,00668	0,00968	0,01548	0,01781	0,04297
60	0,01768	0,00729	0,01051	0,01682	0,01934	0,04667
61	0,01906	0,00794	0,01139	0,01822	0,02095	0,05056
62	0,02050	0,00863	0,01231	0,01970	0,02265	0,05466
63	0,02200	0,00935	0,01327	0,02123	0,02442	0,05893
64	0,02355	0,01011	0,01428	0,02284	0,02627	0,06339
65	0,02517	0,01091	0,01533	0,02453	0,02821	0,06807

Wiek pacjenta	Roczne prawdopodobieństwo zgonu					
	Mężczyźni (populacja ogólna) [7]	Kobiety (populacja ogólna) [7]	Średnia ważona odsetkiem kobiet w populacji docelowej wartość*	Pacjenci z SPMS w stanie ED55 ≤ 3,0**	Pacjenci z SPMS w stanie ED55 4 – 6**	Pacjenci z SPMS w stanie ED55 ≥ 7,0**
66	0,02686	0,01176	0,01644	0,02631	0,03025	0,07300
67	0,02865	0,01267	0,01762	0,02820	0,03243	0,07825
68	0,03056	0,01365	0,01889	0,03023	0,03476	0,08388
69	0,03262	0,01473	0,02028	0,03244	0,03731	0,09002
70	0,03489	0,01595	0,02182	0,03491	0,04015	0,09689
71	0,03741	0,01735	0,02357	0,03771	0,04337	0,10464
72	0,04022	0,01899	0,02557	0,04091	0,04705	0,11354
73	0,04337	0,02094	0,02789	0,04463	0,05132	0,12385
74	0,04689	0,02327	0,03059	0,04895	0,05629	0,13583
75	0,05084	0,02604	0,03373	0,05396	0,06206	0,14975
76	0,05523	0,02933	0,03736	0,05977	0,06874	0,16587
77	0,06008	0,03317	0,04151	0,06642	0,07638	0,18431
78	0,06542	0,03760	0,04622	0,07396	0,08505	0,20524
79	0,07124	0,04266	0,05152	0,08243	0,09480	0,22875
80	0,07755	0,04833	0,05739	0,09182	0,10559	0,25480
81	0,08436	0,05462	0,06384	0,10214	0,11746	0,28345
82	0,09166	0,06154	0,07088	0,11340	0,13041	0,31469
83	0,09949	0,06908	0,07851	0,12561	0,14445	0,34857
84	0,10785	0,07725	0,08674	0,13878	0,15959	0,38511
85	0,11678	0,08607	0,09559	0,15294	0,17589	0,42442
86	0,12633	0,09560	0,10513	0,16820	0,19343	0,46676
87	0,13650	0,10585	0,11535	0,18456	0,21225	0,51216
88	0,14737	0,11690	0,12635	0,20215	0,23248	0,56097
89	0,15899	0,12883	0,13818	0,22109	0,25425	0,61352
90	0,17131	0,14157	0,15079	0,24126	0,27745	0,66950
91	0,18456	0,15545	0,16447	0,26316	0,30263	0,73027
92	0,19857	0,17024	0,17902	0,28644	0,32940	0,79486
93	0,21336	0,18597	0,19446	0,31114	0,35781	0,86341
94	0,22890	0,20262	0,21077	0,33723	0,38781	0,93580
95	0,24522	0,22019	0,22795	0,36472	0,41943	1,01209
96	0,26228	0,23868	0,24600	0,39359	0,45263	1,09222
97	0,28008	0,25805	0,26488	0,42381	0,48738	1,17606
98	0,29860	0,27829	0,28459	0,45534	0,52364	1,26356
99	0,31781	0,29936	0,30508	0,48813	0,56135	1,35455
100	0,33768	0,32120	0,32631	0,52209	0,60041	1,44881

* Obliczono, jako suma iloczynów: (roczne prawdopodobieństwa zgonu u mężczyzn x odsetek mężczyzn w populacji docelowej) + (roczne prawdopodobieństwa zgonu u kobiet x odsetek kobiet w populacji docelowej)

** Przeskalowane odpowiednim współczynnikiem dla danej grupy pacjentów (odpowiednio 1,60 dla ED55 0-3; 1,84 dla ED55 4-6 oraz 4,44 dla ED55 ≥ 7)

5.3.6. Compliance

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Mitoxantron-Ebewe® [16] może być podawany wyłącznie przez wykwalifikowany personel medyczny, pod nadzorem lekarza z doświadczeniem w stosowaniu leków przeciwnowotworowych. Dodatkowo [redacted] mitoksantron należy podawać w warunkach szpitalnych (w ramach hospitalizacji), stąd z uwagi na nadzów lekarski nad pacjentem oraz sposób podania leku w niniejszej analizie przyjęto pełne stosowanie zalecanej przez lekarza dawki MTX (*compliance* na poziomie 100%).

5.3.7. Użyteczności

Jednostką wyniku analizy CUA jest użyteczność (ang. *utility*), rozumiana jako zdolność danego dobra do zaspokojenia określonych potrzeb ludzkich. Miarą użyteczności we wspomnianej analizie są uzyskane lata życia skorygowane o jakość (ang. *quality adjusted life years* - QALY) [3]. Założono, że użyteczność może przyjmować wartości w zakresie od 0 do 1, gdzie 1 oznacza „najlepszy możliwy stan zdrowia”, zaś 0-zgon.

W celu identyfikacji opublikowanych analiz dotyczących użyteczności poszczególnych stanów, w jakich może znaleźć się pacjent z MS przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie w bazie informacji medycznej: *Medline* (przez *Pubmed*) oraz CRD. Do przeglądu nie włączono publikacji przedstawiających jedynie dane dotyczące jakości życia niewyrażone jako użyteczności (przyjęto, że wartości użyteczności zawierają się w przedziale od wartości minimalnej 0 oznaczającej zgon, do wartości maksymalnej 1 oznaczającej najlepszy możliwy stan zdrowia; uwzględniono również skale użyteczności, w których jako wartości minimalne ujęto wartości ujemne, określające stany „gorsze niż zgon”). Szczegóły kwerend oraz opis selekcji badań przedstawiono w rozdziale 6.2. Charakterystyka publikacji dotyczących użyteczności włączonych do przeglądu znajduje się w rozdziale 1.1.1

Spośród włączonych do przeglądu 15 publikacji bezpośrednio dotyczących MS nie zidentyfikowano pracy, w której zamieszczonoby odpowiednie wartości użyteczności dla rozważanych w modelu CUA stanów zdrowia, stąd przeprowadzono dodatkowe wyszukiwanie zasobów Biuletynu Informacji Publicznej AOTMiT [10] w celu wyszukania analiz HTA dotyczących stwardnienia rozsianego. W ramach wyszukiwania zidentyfikowano (jedną z najbardziej aktualnych) analizę ekonomiczną Dworakowska 2014 [24], w której to przedstawiono dane z badań fumarynu dimetylu obejmujące łącznie 10 240 obserwacji oraz dane z badania Orme 2007 [103] dla pacjentów z SPMS (autorzy pracy Dworakowska 2014 [24] uzyskali dostęp do danych pierwotnych z badania Orme 2007 [103]).

Tabela 101. Wartości użyteczności dla poszczególnych stanów na podstawie pracy Dworakowska 2014 [15]

Populacja	Stopień niepełnosprawności oceniany w skali EDSS									
	EDSS 0	EDSS 1	EDSS 2	EDSS 3	EDSS 4	EDSS 5	EDSS 6	EDSS 7	EDSS 8	EDSS 9
RRMS (bez rzutów)	0,8752	0,8342	0,7802	0,6946	0,6253	0,5442	0,4555	0,3437	0,0023	-0,1701
SPMS (bez rzutów)	0,8315	0,7905	0,7365	0,6509	0,5816	0,5005	0,4118	0,3000	-0,0413	-0,2138

Podobnie, jak w pracy Dworakowska 2014 [24] spadek użyteczności związany z pojedynczym rzutem choroby przyjęto na poziomie 0,009 [24]. W tabeli poniżej przedstawiono przyjęte w ramach niniejszej analizy wartości użyteczności dla poszczególnych stanów EDSS. W celu oszacowania wartości użyteczności u pacjentów leczonych mitoksantronem oraz pacjentów w grupie jedynie leczenia objawowego (BSC) wykorzystano średnioroczny wskaźnik rzutów w danej grupie pacjentów (patrz rozdział 5.3.2.2 oraz 5.3.3.2). Przykładowo w grupie pacjentów z RRMS w stanie EDSS 4 poddanych terapii MTX roczny wskaźnik rzutów wynosi 0,240 (patrz Tabela 93), stąd średnia wartość użyteczności dla pacjentów poddanych terapii MTX wynosi: $0,6231 = 0,6253 - 0,240 \times 0,009$. Analogicznie, w grupie pacjentów z EDSS 4 poddanych jedynie leczeniu objawowemu (BSC) średnioroczny wskaźnik rzutów wynosi 0,705, stąd średnia wartość użyteczności dla pacjentów leczonych objawowo (BSC) wynosi: $0,6190 = 0,6253 - 0,705 \times 0,009$.

Tabela 102. Wartości użyteczności przyjęte w modelu CUA

Populacja	Stopień niepełnosprawności oceniany w skali EDSS									
	EDSS 0	EDSS 1	EDSS 2	EDSS 3	EDSS 4	EDSS 5	EDSS 6	EDSS 7	EDSS 8	EDSS 9
RRMS – BSC	0,8688	0,8276	0,7741	0,6881	0,6190	0,5389	0,4511	0,3391	-0,0023	-0,1747

Populacja	Stopień niepełnosprawności oceniany w skali EDSS									
	EDSS 0	EDSS 1	EDSS 2	EDSS 3	EDSS 4	EDSS 5	EDSS 6	EDSS 7	EDSS 8	EDSS 9
RRMS – MTX	0,8730	0,8320	0,7781	0,6924	0,6231	0,5424	0,4540	0,3421	0,0007	-0,1717
SPMS – BSC	–	0,7905	0,7351	0,6482	0,5799	0,4989	0,4104	0,2990	-0,0423	-0,2148
SPMS – MTX	–	0,7905	0,7323	0,6430	0,5767	0,4958	0,4077	0,2969	-0,0444	-0,2169

Zgodnie z przyjętymi założeniami, w modelu po zakończeniu lub rezygnacji z leczenia mitoksantronem prawdopodobieństwo wystąpienia rzutu oraz progresji choroby wzrasta do poziomu, który występuje w grupie pacjentów niestosujących terapii MTX („naturalny przebieg choroby” z leczeniem objawowym), stąd u pacjenta kończącego terapię MTX z uwagi na objęcie jedynie leczeniem objawowym (BSC) wartość użyteczności jest identyczna, jak w grupie BSC. Przykładowo pacjent z RRMS w stanie EDSS 4 rozpoczyna terapię MTX, lecz ze względu na progresję choroby do poziomu EDSS 5 leczenie nie zostaje przedłużone o kolejny rok, wartość użyteczności u tego pacjenta jest tożsama z wartością dla pacjenta leczonego tylko objawowo w stanie EDSS 5 (RRMS – BSC; Tabela 102).

W ramach analizy wrażliwości rozważono brak wpływu wystąpienia rzutu na spadek wartości użyteczności (0,000). Wartość użyteczności u danego pacjenta w stanie EDSS leczonego mitoksantronem jest identyczna, jak u pacjenta leczonego jedynie objawowo (BSC)

5.4. Ustawowa wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość

Próg opłacalności jest maksymalnym akceptowanym kosztem uzyskania jednostki wyniku zdrowotnego.

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 [131] 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 terminie do dnia 31 października drugiego roku po roku kończącym okres ostatnich trzech lat. W załączniku nr 1. do Obwieszczenia Prezesa GUS z dnia 31 października 2014 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2010–2012 [95] ogłoszono szacunek wartości PKB na jednego mieszkańca na poziomie całego kraju w wysokości 39 859 PLN. Wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi zatem na dzień dzisiejszy $3 \times 39\,859$ PLN, tj. 119 577 PLN/QALY.

5.5. Zestawienie parametrów wejściowych modelu

Tabela 103. Zestawienie parametrów wejściowych do modelu

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej NFZ / wspólna [PLN]	Wartość w analizie wrażliwości NFZ / wspólna [PLN]	Komentarz / uzasadnienie zakresu zmienności w analizie wrażliwości
<i>Parametry kosztowe</i>			
Koszt produktu Mitoxantron-Ebewe® / opakowanie (1 fiołka 20 mg / 10 ml)	█	Nie dotyczy (wartość ustalona zgodnie z informacją od producenta)	Nie dotyczy (patrz rozdział 5.3.4.1)
Koszt hospitalizacji związanej z podaniem mitoksantronu (w ramach hospitalizacji odbywa się również monitorowanie i diagnostyka prowadzonego leczenia)	3 640,00 / 3 640,00	Nie dotyczy (wartość ustalona urzędowo)	Nie dotyczy. Koszt wyznaczono w oparciu o obowiązujące zarządzenie prezesa NFZ oraz █
Koszt leczenia rzutów choroby	3 640,00 / 3 640,00	Nie dotyczy (wartość ustalona urzędowo)	Nie dotyczy. Koszt wyznaczono w oparciu o obowiązujące zarządzenie prezesa NFZ (patrz rozdział 5.3.4.3)
Koszt leczenia objawowego (BSC) w zależności od stanu chorego ocenianego w skali EDSS	Patrz Tabela 98	Wzrost/spadek poszczególnych wartości o odpowiednio ± 30% (patrz Tabela 99)	Koszt leczenia objawowego w zależności od stanu EDSS chorego został oszacowany na podstawie najbardziej aktualnych danych kosztowych [125.4]. Arbitralnie przyjęto szeroki zakres zmienności w celu oceny wpływu parametru na wyniki modelowania.
<i>Parametry dotyczące skuteczności</i>			
Progresa choroby wśród chorych poddanych terapii BSC	Patrz Tabela 82 oraz Tabela 85	Nie dotyczy	Macierz przejścia dla naturalnego przebiegu choroby wyznaczona na podstawie danych zamieszczonych w analizach weryfikacyjnych AOTMIT
Progresa choroby wśród chorych poddanych terapii MTX	Patrz Tabela 89 oraz Tabela 92	Patrz rozdział 5.3.3.1	Nowe macierze przejścia wyznaczono bazując na skrajnych wartościach RR obliczonych w ramach analizy klinicznej █ (patrz rozdział 5.3.3.1)
Średnioroczny wskaźnik rzutów w grupie leczonych BSC	Patrz Tabela 86 oraz Tabela 87	Nie dotyczy	Średnioroczny wskaźnik rzutów (ARR) w populacji pacjentów z RRMS oraz SPMS wyznaczono w oparciu o dane przedstawione w analizach weryfikacyjnych agencji AOTMIT [142,139,138]
Średnioroczny wskaźnik rzutów w grupie leczonych MTX	Patrz Tabela 93	Patrz Tabela 94	Zmianę w zakresie średniej liczby rzutów wyznaczono w oparciu o randomizowane badanie uwzględnione w ramach analizy klinicznej █ – przyjęto odpowiednio minimalną oraz maksymalną wartość współczynnika RR
<i>Użyteczności stanów zdrowia</i>			

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Mitoxantron-Ebewe® (mitoksantron)

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej NFZ / wspólna [PLN]	Wartość w analizie wrażliwości NFZ / wspólna [PLN]	Komentarz / uzasadnienie zakresu zmienności w analizie wrażliwości
Wartość użyteczności w zależności od stanu chorego ocenianego w skali ED55	Patrz Tabela 102	Patrz rozdział 5.3.7 (wartości użyteczności identyczne: w grupie osób poddanych terapii MTX, jak i jakości życia pacjentów, stąd uwzględnione wartości użyteczności w modelu dla ramienia BSC oraz MTX są tożsame (patrz rozdział 5.3.7) objawowemu BSC)	
<i>Pozostałe parametry</i>			
Wiek początkowy chorego włączonego do programu lekowego	40 lat	47 lat	W ramach analizy wrażliwości rozważono odpowiednio 47 lat, jako średni wiek pacjenta na podstawie badania Riviera 2013 [114].
Odsetek kobiet w populacji pacjentów z SPMS	69%	Nie dotyczy	Na podstawie danych NFZ dotyczących odsetka kobiet wśród osób leczonych w ramach programu dla chorych z RRM5 oraz zgodnie z danymi z badań populacyjnych Kufakowska 2010 [59] oraz Łobińska 2004 [68]
Stan neurologiczny pacjentów	Patrz Tabela 77	Nie dotyczy	Wyjściowe odsetki pacjentów przebywających w wyżej wymienionych stanach oszacowano na podstawie polskiego badania populacyjnego Kufakowska 2010 [59]
Prawdopodobieństwo rezygnacji z terapii MTX z powodu zdarzeń niepożądanych	4,26%	0%	Arbitralne uwzględnienie braku rezygnacji z terapii MTX z powodu działań niepożądanych bądź też z powodu rezygnacji pacjenta z kontynuacji terapii
Prawdopodobieństwo rezygnacji z terapii MTX z powodu braku współpracy/odmowy kontynuacji leczenia ze strony pacjenta	1,68%	0%	
Prawdopodobieństwo kontynuacji terapii MTX powyżej 2 lat	0%	19,3%	Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Mitoxantron-Ebewe® [16] zalecany czas terapii pacjentów otrzymujących maksymalną dawkę leku (tj. 12 mg/m ²) wynosi 24 miesiące. Na podstawie powyższego oraz zgodnie z badaniami klinicznym Hartung 2002 [30] założono, że terapia MTX będzie stosowana maksymalnie przez okres 2 lat (tj. maksymalnie 8 cykli). W ramach analizy wrażliwości rozważono, iż około 19,3% (pacjenci otrzymujący, niższe dawki MTX) osób kontynuuje terapię powyżej 24 miesięcy, natomiast tylko 3,5% powyżej 3 lat (Riviera 2013 [114]).
Prawdopodobieństwo kontynuacji terapii MTX powyżej 3 lat	0%	3,5%	
Prawdopodobieństwo zgonu	Patrz Tabela 100	Nie dotyczy	Prawdopodobieństwo zgonu wyznaczono w oparciu o dane GU5 dotyczące śmiertelności w populacji ogólnej skorygowane współczynnikiem SMR dla chorych z M5 (patrz rozdział 5.3.5.3)

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Mitoxantron-Ebewe® (mitoksantron)

Parametr modelu	Wartość w analizie NFZ / wspólna [PLN]	Wartość w analizie podstawowej NFZ / wspólna [PLN]	Wrażliwość	Komentarz / uzasadnienie zakresu zmienności w analizie wrażliwości
Współczynnik compliance	100%	Nie dotyczy		Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Mitoxantron-Ebewe® [16] może być podawany wyłącznie przez wykwalifikowany personel medyczny, pod nadzorem lekarza z doświadczeniem w stosowaniu leków przeciwnowotworowych. Dodatkowo [redacted] mitoksantron należy podawać w warunkach szpitalnych (w ramach hospitalizacji), stąd z uwagi na nadzór lekarski nad pacjentem oraz sposób podania leku w niniejszej analizie przyjęto pełne stosowanie zalecanej przez lekarza dawki MTX (compliance na poziomie 100%).
Stopa dyskontowa	Koszty 5%, efekty 3,5%	Koszty 5%, efekty 5%	Koszty 0%, efekty 0%	Na podstawie Wytycznych [3] i Rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych [115] / Na podstawie Wytycznych [3]
Horyzont czasowy analizy	Dożywnotni	10 lat		Arbitralne uwzględnienie krótszego horyzontu czasowego analizy
Próg opłacalności	119 577 PLN/QALY	Nie dotyczy		Na podstawie zapisów Ustawy o refundacji [131] /Wartość ustalona urzędowo

5.6. Zestawienie kosztów i konsekwencji

W poniższej tabeli zestawiono efekty zdrowotne oraz elementy kosztów stosowania porównywanych technologii zdrowotnych bez podania ich końcowej kalkulacji w postaci kosztu inkrementalnego oraz współczynnika ICUR. Konsekwencje zdrowotne dla porównania MTX vs BSC przedstawiono w przeliczeniu na jednego pacjenta dla dożywotniego horyzontu czasowego. Dane są rezultatem obliczeń przeprowadzonych w modelu.

Tabela 104. Zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych dla porównania MTX vs BSC

Parametr	Interwencja	Komparator	Różnica	Udział w koszcie całkowitym interwencji	Udział w koszcie całkowitym komparatora
<i>Kategoria kosztu – perspektywa NFZ</i>					
Koszty całkowite [PLN]		221 914,79			100,0%
Koszt produktu Mitoxantron-Ebewe® [PLN]		0,00			0,0%
Koszt hospitalizacji związanej z podaniem MTX [PLN]	4 498,13	0,00	4 498,13		0,0%
Koszt leczenia rzutów [PLN]	22 542,52	23 637,62	-1 095,10		10,7%
Koszt leczenia objawowego [PLN]	187 269,70	198 277,18	-11 007,48		89,3%
<i>Kategoria kosztu – perspektywa NFZ + pacjent</i>					
Koszty całkowite [PLN]		380 844,06			100,0%
Koszt produktu Mitoxantron-Ebewe® [PLN]		0,00			0,0%
Koszt hospitalizacji związanej z podaniem MTX [PLN]	4 498,13	0,00	4 498,13		0,0%
Koszt leczenia rzutów [PLN]	22 542,52	23 637,62	-1 095,10		6,2%
Koszt leczenia objawowego [PLN]	344 863,02	357 206,44	-12 343,42		93,8%
<i>Kategoria wyniku zdrowotnego</i>					
Liczba lat życia skorygowana o jakość [QALY]	5,115	4,693	0,422	–	–

5.7. Wyniki analizy koszty-użyteczność

5.7.1. Analiza podstawowa

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki analizy koszty-użyteczność, gdzie jednostką efektywności były uzyskane lata życia skorygowane o jakość (QALY). Różnice w kosztach, różnice w efektach oraz wartości współczynnika ICUR dla przyjętego dożywotniego horyzontu czasowego obliczono w porównaniu do komparatora.

Inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność ICUR obliczono wg następującej formuły:

$$ICUR = \frac{\text{koszt}_{\text{Intervencja}} - \text{koszt}_{\text{Komparator}}}{\text{efekt}_{\text{Intervencja}} - \text{efekt}_{\text{Komparator}}}$$

Tabela 105. Wyniki analizy koszty-użyteczność dla dożywnotnego horyzontu czasowego dla MTX vs BSC

Strategia leczenia	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna (NFZ + pacjent)	
	Intervencja	Komparator	Intervencja	Komparator
Koszt leczenia [PLN]	██████████	221 914,79	██████████	380 844,06
Koszt inkrementalny [PLN]	██████████		██████████	
Efekt [QALY]	5,115	4,693	5,115	4,693
Efekt inkrementalny [QALY]	0,422		0,422	
Inkrementalny współczynnik koszty/użyteczność ICUR [PLN/QALY]	Terapii mitoksantronem jest strategią dominującą		Terapii mitoksantronem jest strategią dominującą	
	██████████		██████████	

Wyniki analizy użyteczności kosztów przeprowadzonej z perspektywy płatnika publicznego (budżet NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) dla porównania MTX vs BSC wskazują, że umożliwienie terapii mitoksantronem jest strategią dominującą (tzn. jest opcją tańszą oraz bardziej efektywną w porównaniu z komparatorem). Uwzględnienie perspektywy wspólnej przynosi wyraźny wzrost oszczędności w przypadku zastosowania terapii mitoksantronem.

5.8. Analiza wrażliwości oraz analiza progowa

Tabela poniżej przedstawia wyniki analizy wrażliwości oraz analizy progowej. W ramach analizy wrażliwości rozpatrzono następujące warianty (szczegółowo opisane w rozdziale 5.5):

- 1) Koszt leczenia objawowego - EDSS - spadek o 30%
- 2) Koszt leczenia objawowego - EDSS - wzrost o 30%
- 3) Progresa choroby wśród chorych poddanych terapii MTX - minimalny RR
- 4) Progresa choroby wśród chorych poddanych terapii MTX - maksymalny RR
- 5) Średnioroczny wskaźnik rzutów wśród chorych leczonych MTX - minimalny RR
- 6) Średnioroczny wskaźnik rzutów wśród chorych leczonych MTX - maksymalny RR
- 7) Średni wiek pacjenta rozpoczynającego terapię MTX - 47 lat
- 8) Brak rezygnacji z terapii MTX z powodu AEs lub decyzji pacjenta (0%)
- 9) Prawdopodobieństwo kontynuacji terapii MTX powyżej 2 oraz 3 lat na poziomie - odpowiednio 19,3% oraz 3,5%
- 10) Brak wpływu wystąpienia rzutu u pacjenta na zmianę w zakresie wartości użyteczności
- 11) Stopy dyskontowe: koszty 5%, efekty 5%
- 12) Stopy dyskontowe: koszty 5%, efekty 0%
- 13) Stopy dyskontowe: koszty 0%, efekty 0%
- 14) Horyzont czasowy – 10 lat

15) Rozważenie perspektywy społecznej – wariant dodatkowy analizy wrażliwości (wyniki przedstawione w oddzielnym wierszu; patrz Tabela 106. Wyniki analizy wrażliwości oraz analizy progowej – MTX vs BSC

Wariant analizy	Perspektywa NFZ						Perspektywa NFZ + pacjent					
	Interwencja		Komparator		ICUR [PLN/QALY]	Progowa CZN [PLN]	Interwencja		Komparator		ICUR [PLN/QALY]	Progowa CZN [PLN]
	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]			Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]		
Analiza podstawowa	█	5,115	221 914,79	4,693	█	█	█	5,115	380 844,06	4,693	█	█
1)	█	5,115	162 431,64	4,693	█	█	█	5,115	273 682,12	4,693	█	█
2)	█	5,115	281 397,95	4,693	█	█	█	5,115	488 005,99	4,693	█	█
3)	█	5,291	221 914,79	4,693	█	█	█	5,291	380 844,06	4,693	█	█
4)	█	4,703	221 914,79	4,693	█	█	█	4,703	380 844,06	4,693	█	█
5)	█	5,116	221 914,79	4,693	█	█	█	5,116	380 844,06	4,693	█	█
6)	█	5,114	221 914,79	4,693	█	█	█	5,114	380 844,06	4,693	█	█
7)	█	5,022	181 489,28	4,632	█	█	█	5,022	320 209,78	4,632	█	█
8)	█	5,127	221 914,79	4,693	█	█	█	5,127	380 844,06	4,693	█	█
9)	█	5,144	221 914,79	4,693	█	█	█	5,144	380 844,06	4,693	█	█
10)	█	5,180	221 914,79	4,760	█	█	█	5,180	380 844,06	4,760	█	█
11)	█	4,716	221 914,79	4,346	█	█	█	4,716	380 844,06	4,346	█	█
12)	█	6,303	221 914,79	5,693	█	█	█	6,303	380 844,06	5,693	█	█
13)	█	6,303	480 586,92	5,693	█	█	█	6,303	779 821,25	5,693	█	█
14)	█	4,156	91 968,31	3,895	█	█	█	4,156	180 599,59	3,895	█	█
Poniżej przedstawiono wyniki wariantu 9) analizy wrażliwości: 9) Rozwożenie perspektywy społecznej												
15)	█	4,156	481 118,43	3,895	█	█	-	-	-	-	-	-

* W przypadku ustawienia ceny zbytu netto na poziomie 0,00 PLN wartość współczynnika ICUR jest nadal powyżej progę

Wyniki analizy wrażliwości (patrz tabela poniżej) wykazały stabilność uzyskanych rezultatów w ramach analizy podstawowej (leczenie produktem Mitoxantrone-Ebewe® pozostaje nadal strategią dominującą, tj. opcją tańszą oraz bardziej efektywną). Jedynie w przypadku uwzględnienia maksymalnej wartości RR dla progresji choroby (podpunkt 4 analizy wrażliwości) współczynnik ICUR wyniósł ponad █. Przy założeniu RR na poziomie 0,99 leczenie mitoksantronem praktycznie nie wpływa na przebieg choroby, stąd dodatkowe koszty związane

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Mitoxantron-Ebewe® (mitoksantron)

z prowadzoną terapią MTX nie są rekompensowane przez ewentualne spowolnienie procesów chorobowych (tj. ograniczenie progresji w skali EDSS).

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Mitoxontron-Ebewe® (mitoksontron)

Tabela 106. Wyniki analizy wrażliwości oraz analizy progowej – MTX vs BSC

Wariant analizy	Perspektywa NFZ										Perspektywa NFZ + pacjent					
	Interwencja		Komparator		ICUR [QALY]	[PLN]/ Progowa CZN [PLN]	Interwencja		Komparator		ICUR [PLN]/ QALY]	Progowa CZN [PLN]				
	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]			Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]						
Analiza podstawowa	█	5,115	221 914,79	4,693	█	█	█	5,115	380 844,06	4,693	█	█				
1)	█	5,115	162 431,64	4,693	█	█	█	5,115	273 682,12	4,693	█	█				
2)	█	5,115	281 397,95	4,693	█	█	█	5,115	488 005,99	4,693	█	█				
3)	█	5,291	221 914,79	4,693	█	█	█	5,291	380 844,06	4,693	█	█				
4)	█	4,703	221 914,79	4,693	█	█	█	4,703	380 844,06	4,693	█	█				
5)	█	5,116	221 914,79	4,693	█	█	█	5,116	380 844,06	4,693	█	█				
6)	█	5,114	221 914,79	4,693	█	█	█	5,114	380 844,06	4,693	█	█				
7)	█	5,022	181 489,28	4,632	█	█	█	5,022	320 209,78	4,632	█	█				
8)	█	5,127	221 914,79	4,693	█	█	█	5,127	380 844,06	4,693	█	█				
9)	█	5,144	221 914,79	4,693	█	█	█	5,144	380 844,06	4,693	█	█				
10)	█	5,180	221 914,79	4,760	█	█	█	5,180	380 844,06	4,760	█	█				
11)	█	4,716	221 914,79	4,346	█	█	█	4,716	380 844,06	4,346	█	█				
12)	█	6,303	221 914,79	5,693	█	█	█	6,303	380 844,06	5,693	█	█				
13)	█	6,303	480 586,92	5,693	█	█	█	6,303	779 821,25	5,693	█	█				

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Mitoxontron-Ebewe® (mitoksontron)

Wariant analizy	Perspektywa NFZ						Perspektywa NFZ + pacjent					
	Interwencja		Komparator		ICUR [PLN]/ QALY	Progowa CZN [PLN]	Interwencja		Komparator		ICUR [PLN]/ QALY	Progowa CZN [PLN]
	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]			Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]		
14)	█	4,156	91 968,31	3,895	█	█	█	4,156	180 599,59	3,895	█	█
Poniżej przedstawiono wyniki wariantu 9) analizy wrażliwości: 9) Rozważenie perspektywy społecznej												
15)	█	4,156	481 118,43	3,895	█	█	-	-	-	-	-	-

* W przypadku ustawienia ceny zbytu netto na poziomie 0,00 PLN wartość współczynnika ICUR jest nadal powyżej progu

5.9. Oszacowania o których mowa w §5 ust. 6 Rozporządzenia o minimalnych wymaganiach [115]

██████████ że w rozważanej populacji docelowej (pacjenci z RRMS oraz SPMS spełniający kryteria kwalifikacji do leczenia mitoksantronem) – aktualnie stosuje się mitoksantron (koszt leku ponosi świadczeniodawca, lek podawany jest w ramach hospitalizacji). Aktualnie brak jest refundowanych leków w przedmiotowym wskazaniu (wtórnie postępująca postać stwardnienia rozsianego oraz RRMS po niepowodzeniu I lub II linii), które mogłyby stanowić adekwatny komparator dla mitoksantron.

W procesie systematycznego wyszukiwania przeprowadzonego przez autorów analizy klinicznej ██████████ odnaleziono badania RCT (m.in. Hartung 2002 [30]) w których porównano efektywność kliniczną mitoksantronu z placebo (BSC). W populacji docelowej (pacjenci z RRMS oraz SPMS) względne ryzyko wystąpienia progresji niepełnosprawności wykazuje znamienność statystyczną na korzyść ocenianej interwencji (MTX) [62].

Zgodnie z definicją technologii medycznej w rozumieniu ustawy o świadczeniach [132] oraz na podstawie powyższych informacji nie zachodzą okoliczności o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego [131].

5.10. Przegląd analiz ekonomicznych

W celu dokonania walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania mitoksantronu w populacji pacjentów z RRMS oraz z SPMS.

W procesie konstruowania strategii wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających efektywność kosztową mitoksantronu, 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. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

Przeszukano następujące bazy medyczne:

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

oraz medyczne serwisy internetowe:

- CRD (Centre for Reviews and Dissemination).

Wyszukiwanie zakończono dnia 30.04.2015 r.

Odnalezione w wyniku wyszukiwania pozycje 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, obecność oceny kosztów i efektów zdrowotnych stosowania wnioskowanej technologii.

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

Zastosowane w strategii wyszukiwania terminy *MeSH* wraz z odnalezionymi synonimami dotyczącymi ocenianej interwencji zastosowane w bazach zamieszczono w załączniku (Rozdział 6.1). Opis procesu selekcji badań oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów w postaci diagramu przedstawiono w rozdziale 6.1.1. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania włączono do przeglądu 9 prac, spośród których tylko 3 prace dotyczyły bezpośrednio MS (szczegółową charakterystykę przedstawiono w rozdziale 6.1.2)

5.11. Ograniczenia analizy

Analiza ekonomiczna została przeprowadzona z wykorzystaniem modelu Markowa bazującego na wynikach badania randomizowanego oceniającego wpływ mitoksantronu na progresję choroby i częstość rzutów wśród pacjentów z RRMS oraz z SPMS. Model stanowi pewne uproszczenie rzeczywistości i w sposób przybliżony prognozuje rozwój stopnia niepełnosprawności ocenianego w skali EDSS. Niniejsza analiza posiada pewne ograniczenia, z których należy zdawać sobie sprawę podczas interpretacji wyników.

Podstawowym założeniem przyjętym w modelu jest niezmienność skuteczności leku w czasie (tzn. przyjęto, że skuteczność mitoksantronu jest stała w czasie). Bazując na danych z badań włączonych do analizy klinicznej [REDACTED] można wywnioskować, iż w zakresie ograniczenia progresji ocenianej w skali EDSS efekt terapeutyczny utrzymuje się w dłuższym horyzoncie czasowym.

Założono, że odsetek pacjentów przerywających terapię z powodu działań niepożądanych lub odmowy kontynuacji terapii nie zależy od stanu zdrowia pacjenta.

W celu oszacowania kosztów leczenia objawowego w zależności od stanu sprawności pacjenta ocenianej w skali EDSS posłużono się najbardziej aktualnymi analizami kosztów leczenia MS w Polsce [125,4]. Koszty zostały oszacowane na podstawie grupy czeskich pacjentów z MS, jednakże można przypuszczać, iż różnice w zakresie organizacji systemów opieki zdrowotnej w Polsce oraz Czechach nie wpływają w sposób wyraźny na dokładność oszacowań. Wydaje się wręcz wysoce prawdopodobne, iż ze względu na znacznie większy wskaźnik hospitalizacji i wizyt lekarskich w Polsce w porównaniu z Czechami oszacowane koszty na podstawie danych czeskich mogą w sposób zauważalny zaniżyć rzeczywiste koszty w leczenia MS w Polsce (w ramach analizy wrażliwości rozważono wariant zakładający ponad 30% wzrost w zakresie kosztów leczenia objawowego; patrz 5.8).

Analogicznie, jak autorzy analiz Tappenden 2001 [126], Tappenden 2006 [127] oraz Tran 2013 [15] oraz autorzy analiz ekonomicznych [4,5,24] pozytywnie zweryfikowanych przez AOTMiT [142,139,138] w celu oszacowania prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stopniami zaawansowania choroby w skali EDSS oparto się na danych z rejestru London Ontario (bazując na macierzach zaprezentowanych w analizach weryfikacyjnych AOTMiT [142,139,138] oraz analizach ekonomicznych [4,5,24]). Pomimo braku adekwatnych danych dla populacji polskich pacjentów z RRMS oraz z SPMS oparcie się na wspomnianych powyżej analizach stanowi główny atut rozważanego modelu (dane z bazy London Ontario są bardzo często wykorzystywane w analizach CUA dotyczących stwardnienia rozsianego).

Koszt leczenia rzutu oparto o wycenę grupy JGP A36 „Choroby demielinizacyjne”. Nie uwzględniono potencjalnie wyższych kosztów związanych z dłuższą trwającą hospitalizacją.

5.12. Dyskusja i wnioski

Walidacja oszacowań

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

Ponadto, w ramach walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania mitoksantronu w populacji pacjentów z RRMS/SPMS. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 publikacje bezpośrednio dotyczące rozpatrywanego problemu zdrowotnego. W pracy Tappenden 2010 [128] porównano terapię mitoksantronem vs terapia mitoksantronem wraz z HSCT (autologicznym przeszczepem szpiku kostnego) u pacjentów z SPMS. W badaniu Touchette 2003 [129] z perspektywy społecznej stosowanie mitoksantronu u chorych z SPMS jest terapią dominującą względem BSC. W pracy Bourgault 2002 [13] przedstawiono natomiast prostą analizę kosztów leczenia mitoksantronem pacjentów z RRMS/SPMS.

Odniesienie do progu 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 [131] 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 terminie do dnia 31 października drugiego roku po roku kończącym okres ostatnich trzech lat. W załączniku nr 1. do Obwieszczenia Prezesa GUS z dnia 31 października 2014 r. w sprawie

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Mitoxantron-Ebewe® (mitoksantron)

szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2010–2012 [95] ogłoszono szacunek wartości PKB na jednego mieszkańca na poziomie całego kraju w wysokości 39 859 PLN. Wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi zatem na dzień dzisiejszy $3 \times 39\,859$ PLN, tj. 119 577 PLN/QALY.

Uzyskane wyniki analizy CUA zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i perspektywy wspólnej wskazują na zdecydowaną dominację terapii mitoksantronem nad leczeniem objawowym (BSC) – wnioskowana technologia lekowa jest opcją tańszą oraz bardziej efektywną względem BSC.

Wnioski końcowe

Wyniki analizy użyteczności kosztów przeprowadzonej z perspektywy płatnika publicznego (budżet NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) dla porównania MTX vs BSC wskazują, że umożliwienie terapii mitoksantronem jest opcją dominującą (strategia tańsza oraz bardziej efektywna w porównaniu z komparatorem).

Produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe® (mitoksantron) daje nadzieję na poprawę w zakresie sprawności chorego oraz ograniczenia rzutów choroby w grupie właściwie wyselekcjonowanych chorych z RRMS oraz SPMS kwalifikujących się do terapii MTX. Wnioskowane leczenie będzie stosowane w wąskiej grupie pacjentów, u których z powodu opóźnienia progresji choroby koszty ponoszone na leczenie objawowe mogą zostać wyraźnie ograniczone.

6. ZAŁĄCZNIKI

6.1.Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych

W poniższych tabelach przedstawiono strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania mitoksantronu w rozpatrywanych w niniejszej analizie wskazaniach.

Tabela 107. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Medline przez PubMed (wyszukiwanie zakończone 30.04.2015 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#1	economic OR economics OR economic OR cost OR costs OR costing OR cost OR cost-effectiveness OR cost-utility OR pharmaco-economic OR pharmaco-economic*	921 222
#2	Mitoxantrone OR mitoxanthrone OR mitoxantrona OR mitrozantrone OR dhaq OR dhad OR mitroxone OR mitozantrone OR pralifan OR onkotrone OR domitrone OR elsep OR formyxan OR misostol OR mitoxgen OR neotalem OR norexan OR novanthron OR novantron OR novantrone OR ralenova OR oncotron OR quinizarin OR "nsc-279836" OR "nsc 279836" OR "nsc279836" OR "nsc-287836" OR "nsc 287836" OR "nsc287836" OR "nsc-299195" OR "nsc 299195" OR "nsc299195" OR "nsc-301739" OR "nsc 301739" OR "nsc301739" OR "nsc-301739d" OR "nsc 301739d" OR "nsc301739d" OR "cl-232325" OR "cl 232325" OR "cl232325" OR "cl 232315" OR "cl232315" OR "now 8534" OR "now8534" OR "now 85 34" OR "mitoxantrone acetate" OR "mitoxantrone hydrochloride" OR "mitoxantrone diacetate" OR "1, 4 dihydroxy 5, 8 bis (2 ((2 hydroxyethyl) amino) ethylamino) 9, 10 anthracenedione" OR "1, 4 dihydroxy 5, 8 bis (2 ((2 hydroxyethyl) amino) ethylamino) anthraquinone" OR "1, 4 dihydroxy 5, 8 bis ((2 ((2 hydroxyethyl) amino) ethyl) amino) 9, 10 anthracenedione" OR "5, 8 bis (2 ((2 hydroxyethyl) amino) ethylamino) quinizarin" OR "quinizarin, 5, 8 bis (2 ((2 hydroxyethyl) amino) ethylamino)"	5 927
#3	"Mitoxantrone"[Mesh]	3 827
#4	((Mitoxantrone) OR (DHAQ) OR (Mitozantrone) OR (NSC-279836) OR (NSC 279836) OR (NSC279836) OR (NSC-287836) OR (NSC 287836) OR (NSC287836) OR (NSC-299195) OR (NSC 299195) OR (NSC299195) OR (NSC-301739) OR (NSC 301739) OR (NSC301739) OR (NSC-301739D) OR (NSC 301739D) OR (NSC301739D) OR (Mitroxone) OR (Columbia Brand of Mitoxantrone Hydrochloride) OR (Pralifan) OR (Inibsa Brand of Mitoxantrone Hydrochloride) OR (CL-232325) OR (CL 232325) OR (CL232325) OR (Mitoxantrone Acetate) OR (Acetate, Mitoxantrone) OR (Mitoxantrone Hydrochloride) OR (Hydrochloride, Mitoxantrone) OR (Novantrone) OR (Amgen Brand of Mitoxantrone Hydrochloride) OR (Wyeth Brand of Mitoxantrone Hydrochloride) OR (Novantron) OR (Ralenova) OR (AHP Brand of Mitoxantrone Hydrochloride) OR (Lederle Brand of Mitoxantrone Hydrochloride) OR (Onkotrone) OR (Baxter Oncology Brand of Mitoxantrone Hydrochloride) OR (ASTA Medica Brand of Mitoxantrone Hydrochloride))	5 523
#5	(Mitoxantron Ebewe OR Mitoxantron-Ebewe)	0
#6	#5 OR #4 OR #3 OR #2	5 927
#7	#6 AND #1	123

Tabela 108. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane (wyszukiwanie zakończone 30.04.2015 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#1	Mitoxantrone or mitoxanthrone or mitoxantrona or mitrozantrone or dhaq or dhad or mitroxone or mitozantrone or pralifan or onkotrone or domitrone or elsep or formyxan or misostol or mitoxgen or neotalem or norexan or novanthron or novantron or novantrone or ralenova or oncotron or quinizarin or "nsc-279836" or "nsc 279836" or "nsc279836" or "nsc-287836" or "nsc 287836" or "nsc287836" or "nsc-299195" or "nsc 299195" or "nsc299195" or "nsc-301739" or "nsc 301739" or "nsc301739" or "nsc-301739d" or "nsc 301739d" or	1 040

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Mitoxantron-Ebewe® (mitoksantron)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
	"nsc301739d" or "cl-232325" or "cl 232325" or cl232325 or "cl 232315" or cl232315 or "now 8S34" or now8S34 or "now 8S 34" or (mitoxantrone acetate) or (mitoxantrone hydrochloride) or (mitoxantrone diacetate) or "1, 4 dihydroxy 5, 8 bis (2 ((2 hydroxyethyl) amino) ethylamino) 9, 10 anthracenedione" or "1, 4 dihydroxy 5, 8 bis (2 ((2 hydroxyethyl) amino) ethylamino) anthraquinone" or "1, 4 dihydroxy 5, 8 bis ((2 ((2 hydroxyethyl) amino) ethyl) amino) 9, 10 anthracenedione" or "5, 8 bis (2 ((2 hydroxyethyl) amino) ethylamino) quinizarin" or "quinizarin, 5, 8 bis (2 ((2 hydroxyethyl) amino) ethylamino)" ti,ab,kw	
#2	MeSH descriptor: [Mitoxantrone] explode all trees	375
#3	(Mitoxantrone) or (DHAQ) or (Mitoxantrone) or (NSC-279836) or (NSC 279836) or (NSC279836) or (NSC-287836) or (NSC 287836) or (NSC287836) or (NSC-299195) or (NSC 299195) or (NSC299195) or (NSC-301739) or (NSC 301739) or (NSC301739) or (NSC-301739D) or (NSC 301739D) or (NSC301739D) or (Mitroxone) or (Columbia Brand of Mitoxantrone Hydrochloride) or (Pralifan) or (Inibsa Brand of Mitoxantrone Hydrochloride) or (CL-232325) or (CL 232325) or (CL232325) or (Mitoxantrone Acetate) or (Acetate, Mitoxantrone) or (Mitoxantrone Hydrochloride) or (Hydrochloride, Mitoxantrone) or (Novantrone) or (Amgen Brand of Mitoxantrone Hydrochloride) or (Wyeth Brand of Mitoxantrone Hydrochloride) or (Novantron) or (Ralenova) or (AHP Brand of Mitoxantrone Hydrochloride) or (Lederle Brand of Mitoxantrone Hydrochloride) or (Onkotrone) or (Baxter Oncology Brand of Mitoxantrone Hydrochloride) or (ASTA Medica Brand of Mitoxantrone Hydrochloride)	1 033
#4	(Mitoxantron Ebewe or Mitoxantron-Ebewe)	0
#5	(economic or economics or economic or cost or costs or costing or cost or cost-effectiveness or cost-utility or pharmaco-economic or pharmaco-economic*)	64 203
#6	#1 or #2 or #3 or #4	1040
#7	#6 and #5	77
	w tym "economic evaluations"	11
	w tym "technology assessments"	4

Tabela 109. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie CRD (wyszukiwanie zakończone 30.04.2015 r.)

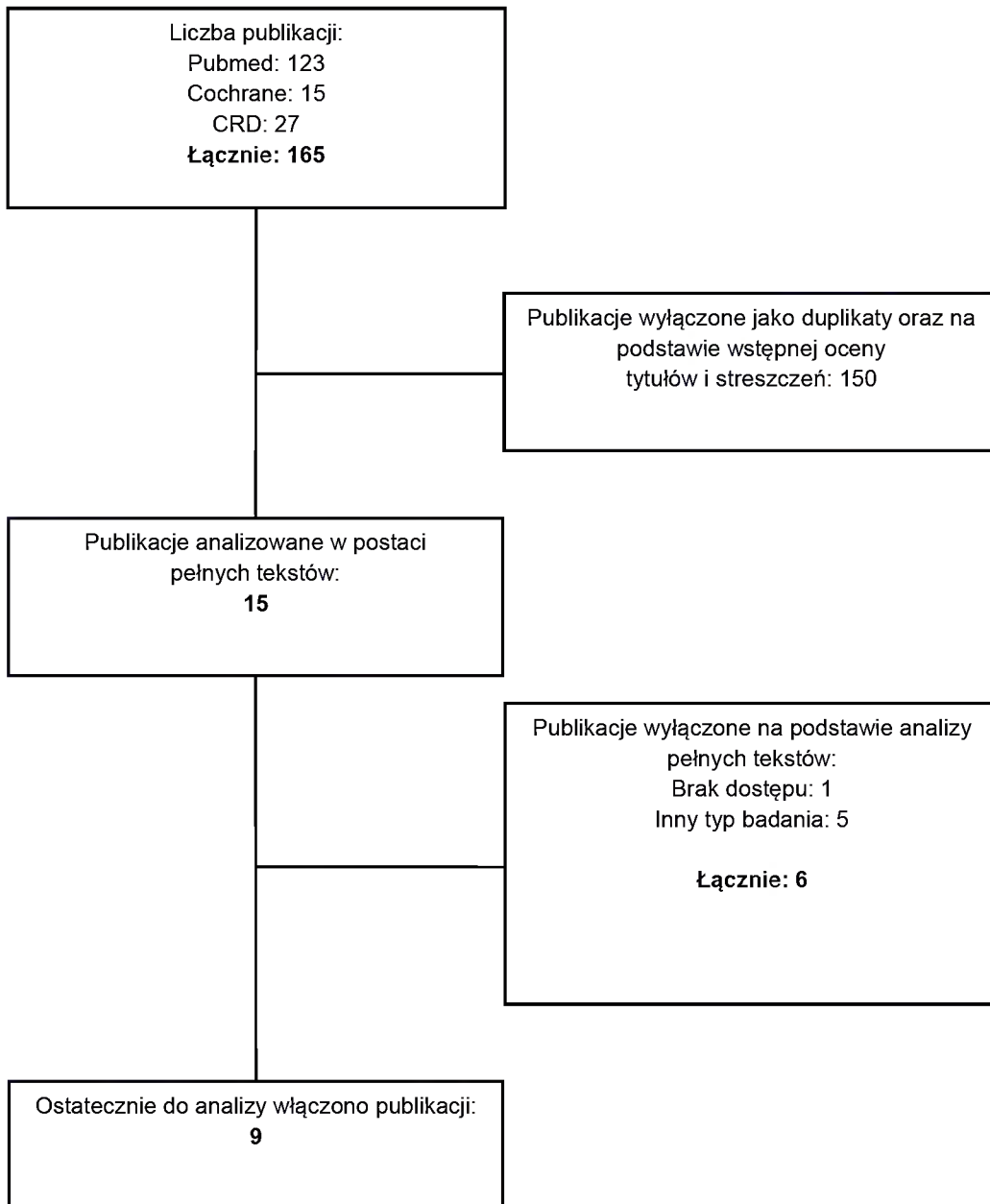
Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#1	(economic OR economics OR economic OR cost OR costs OR costing OR cost OR cost-effectiveness OR cost-utility OR pharmaco-economic OR pharmaco-economic*)	25 456
#2	MeSH DESCRIPTOR Mitoxantrone EXPLODE ALL TREES	19
#3	(Mitoxantrone OR mitoxanthrone OR mitoxantrona OR mitroxantrone OR dhaq OR dhad OR mitroxone OR mitoxantrone OR pralifan OR onkotrone OR domitron OR elsep OR formyxan OR misostol OR mitoxgen OR neotalem OR norexan OR novantron OR novantrone OR ralenova OR oncotron OR quinizarin)	50
#4	(nsc-279836 OR nsc 279836 OR nsc279836 OR nsc-287836 OR nsc 287836 OR nsc287836 OR nsc-299195 OR nsc 299195 OR nsc299195 OR nsc-301739 OR nsc 301739 OR nsc301739 OR nsc-301739d OR nsc 301739d OR nsc301739d OR cl-232325 OR cl 232325 OR cl232325 OR cl 232315 OR cl232315 OR now 8S34 OR now8S34 OR now 8S 34)	0
#5	(mitoxantrone acetate OR mitoxantrone hydrochloride OR mitoxantrone diacetate)	1
#6	(Mitoxantrone) OR (DHAQ) OR (Mitoxantrone) OR (NSC-279836) OR (NSC 279836) OR (NSC279836) OR (NSC-287836) OR (NSC 287836) OR (NSC287836) OR (NSC-299195) OR (NSC 299195) OR (NSC299195) OR (NSC-301739) OR (NSC 301739) OR (NSC301739) OR (NSC-301739D) OR (NSC 301739D) OR (NSC301739D) OR (Mitroxone) OR (Columbia Brand of Mitoxantrone Hydrochloride) OR (Pralifan) OR (Inibsa Brand of Mitoxantrone Hydrochloride) OR (CL-232325) OR (CL 232325) OR (CL232325) OR (Mitoxantrone Acetate) OR (Acetate, Mitoxantrone) OR (Mitoxantrone Hydrochloride) OR (Hydrochloride, Mitoxantrone) OR (Novantrone) OR (Amgen Brand of Mitoxantrone Hydrochloride) OR (Wyeth Brand of Mitoxantrone Hydrochloride) OR	49

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
	(Novantron) OR (Ralenova) OR (AHP Brand of Mitoxantrone Hydrochloride) OR (Lederle Brand of Mitoxantrone Hydrochloride) OR (Onkotrone) OR (Baxter Oncology Brand of Mitoxantrone Hydrochloride) OR (ASTA Medica Brand of Mitoxantrone Hydrochloride)	
#7	(Mitoxantron Ebewe OR Mitoxantron-Ebewe)	0
#8	#2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	50
#9	#1 AND #8	27

6.1.1. Diagram wyszukiwania analiz ekonomicznych

Poniżej przedstawiono diagram opisujący wyniki wyszukiwania analiz ekonomicznych

Diagram 2. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – analizy ekonomiczne



6.1.2. Charakterystyka analiz ekonomicznych włączonych do przeglądu

W poniższej tabeli przedstawiono opis włączonych do przeglądu analiz ekonomicznych.

Tabela 110. Analizy ekonomiczne włączone do przeglądu.

Publikacja	Interwencja	Populacja	Technika analityczna	Kraj/ waluta/ perspektywa	Składowe kosztów	Horyzont czasowy/ cykl modelu	Wyniki
Touchette 2003 [129]	- intravenous mitoxantrone, - subcutaneous interferon beta-1b -placebo	hipotetyczna populacja pacjentów z SPMS lub PMS	CUA	USA/ US dollars/spolecz na i ubezpieczyciela	koszty terapii, leków pomocniczych, utraconej produktywności, hospitalizacji, wizyt lekarskich, testów laboratoryjnych, MRI, psychoterapii, fizjoterapii	10 lat/ 3 miesiące	ICUR (US dollars): tylko koszty bezpośrednie: -interferon beta-1b vs placebo: 338 738 wszystkie koszty: -interferon beta-1b vs placebo : 245 700 tylko koszty bezpośrednie: -interferon beta-1b vs mitoxantron: 741 331 wszystkie koszty: -interferon beta-1b vs mitoxantron : 658 402
Boland 2009 [11]	-Rituximab vs. brak leczenia - chemioterapia z lub bez rituximabu (R-CHOP vs. CHOP)	relapsed or refractory stage III or IV follicular NHL	CEA	UK/ pound/ społeczna i ubezpieczyciela	Koszty ambulatoryjne , koszty administracyjne chemioterapii , koszty leczenia alternatywnego	30 lat/ monthly cycle	ICER (Pounds): - Rituximab vs. observation 7721 - R-CHOP vs. CHOP 16749
Bourgault 2002 [13]	- dożylnie Mitoxantrone - placebo - Mitoxantrone I methylprednisolone - methylprednisolone	- RRMS - SPMS	CEA	Canada/ CAD dollars/ społeczna i ubezpieczyciela	Koszty diagnozy pacjentów przed leczeniem, koszty leczenia i monitorowania, bezpośrednie koszty hospitalizacji koszty leczenia nawrotów		ICER Tylko koszty bezpośrednie: 5135 (MUHC)/5869 (Quebec) Retardation in rate of progression of disability is too small to measure in terms of average EDSS score. Accordingly no attempt will be made to estimate the cost-effectiveness of this intervention. The extent of the benefit achieved in terms of average improvement of function is too small to be objectively measured
Lewis 2002 [66]	-Docetaxel, -Vinorelbine, -Paclitaxel	Pacjenci z ABC których choroba uległa progresji po	CUA	UK/Pound/ społeczna i ubezpieczyciela (NHS)	Koszty nabycia i podania leków, opieka paliatywna,	3 lata/3 tygodnie	ICUR tylko koszty bezpośrednie: - docetaxel vs. vinorelbine £14,500 - docetaxel vs. paclitaxel £1990 (mniej kosztowo-efektywny w porównaniu do vinorelbinu)

Publikacja	Interwencja	Populacja	Technika analityczna	Kraj/ waluta/ perspektywa	Składowe koszty	Horyzont czasowy/ cykl modelu	Wyniki
		pierwszej "linechemotherapy"			leczenie działań niepożądanych, koszty wizyt lekarza i pielęgniarek, badania laboratoryjne, hospitalizacja, opieka domowa		
					Łączne koszty		
					Leczenie drugiego rzutu, monitoring, leczenie działań niepożądanych wraz z przerezutami, leczenie paliatywne		-FF250,400 with docetaxel; FF257,200 with vinorelbine and FF251,100 with paclitaxel -0.473 years or 173 days with docetaxel, 0.398 years or 145 days with paclitaxel and 0.271 years or 99 days with vinorelbine. After quality adjustment, the results were 125 days with docetaxel, 103 days with paclitaxel and 68 days with vinorelbine -Vinorelbine i paclitaxel były zdominowanymi strategiami przy mniejszej efektywności (mierzonej jako (skorygowane o QoL lub nie) dni wolne od progresji) i wyższych kosztach niż docetaxel
Launois et al., 1996	-Docetaxel, -Vinorelbine, -Paclitaxel	Pacjenci z MBC lečení lekami drugiej linii	CEA and CUA	France/FF/ spoleczna i ubezpieczyciela oraz pacjenta		Brak danych	
Leung et al 1999	-Docetaxel, -Vinorelbine, -Paclitaxel -monotherapy	Participants with MBC (anthracycliner sistant) Who received treatment with either docetaxel, vinorelbine or paclitaxel	CUA	Canada/CAD \$/spoleczna, ubezpieczyciela	Koszty nabycie leków, przygotowania i podania leku, koszty premedykacji, badania laboratoryjne, hospitalizacji, wizyty w przychodni, koszty leczenia działań niepożądanych i powikłań, wynagrodzenie lekarza	Brak danych	ICUR: -Paclitaxel Can\$9,096 -docetaxel Can\$110,072 -vinorelbine Can\$31,220
Silberman et al., 1999	- Vinorelbine, -5-fluorouracil, -capecitabine -gemcitabine	A hypothetical cohort of patients with anthracycline- and paclitaxel-resistant MBC	CUA	USA/US \$/ perspektywa nieokreślona	Koszty personelu (profesjonalistów), opłaty placówek, średnia cena hurtowa leku	Brak danych	Capecitabine was the most cost-effective therapy with a CER of \$1436 and a marginal CER of \$687 per QALM with 5-fluorouracil as the reference therapy

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Mitoxantron-Ebewe® (mitoksontron)

Publikacja	Interwencja	Populacja	Technika analityczna	Kraj/ waluta/ perspektywa	Składowe kosztów	Horyzont czasowy/ cykl modelu	Wyniki
		receiving capecitabine, continuous infusion S flourouracil, gemcitabine or vinorelbine					
Marino 2005 [69]	-flourouracil, epirubicin, cyclophosphamide - (flourouracil, epirubicin, cyclophosphamide)+(cyclophosphamide, mitoxantrone, Alkeran)	Rak piersi bez przerzutów	CEA	France/EUR/per spektywa szpitala	Koszty hospitalizacji, leków, chemioterapii, transfuzji, laboratorium i testów diagnostycznych, operacje, badań lekarских	5 lat/6 miesiący	(ICER)tylko bezpośrednie koszty medyczne: - DFS – disease free survival 13 074 - OS – Overall Survival – 58 831
Ray et al	R-CVP vs CVP R-CHOP vs CHOP R-MCP vs MCP R-CHVPi vs CHVPi	adults with symptomatic stage III–IV FL who had not received any previous treatment.	CEA	UK/ Pound/spoleczn a l ubezpieczyciela	Koszty leków leczenie pierwszego rzutu, koszty administracyjne, koszty zarządzania i monitorowania leczenia – na podstawie przebiegu artykułu	5 years/10 years/1 month	R-CVP vs CVP: £8613 R-CHOP vs CHOP: £10,676 R-MCP vs MCP: £7455 CHVPi vs CHVPi: £8498
Papaioa nnou 2012 [105]		adults with symptomatic stage III–IV FL who had not received any previous treatment.	CEA	UK/ Pound/spoleczn a l ubezpieczyciela	Koszt wizyt onkologicznych, koszty leków (z literatury),koszty monitorowania	10 i 25 lat	R-CVP vs CVP: £8290 (MS:25 years)
Hornberger et al.	R-CVP vs CVP	adults with symptomatic stage III–IV FL who had not received any previous treatment.	CEA	USA/ US Dollars/spolecz na l ubezpieczyciela	Koszty leków, koszty administracyjne, koszty godzin infuzji	30 lat	R-CVP vs CVP: US\$28,565

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Mitoxantron-Ebewe® (mitoksontron)

Publikacja	Interwencja	Populacja	Technika analityczna	Kraj/ waluta/ perspektywa	Składowe kosztów	Horyzont czasowy/ cykl modelu	Wyniki
Ray 2010 [111]	- rituximab alone or with chemotherapy: - MCP- mitoxantrone, chlorambucil, and prednisolone - CVP - cyclophosphamide, vincristine, and prednisolone -CHOP - cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone -CHVP + IFNa - cyclophosphamide, etoposide, doxorubicin, prednisolone, and interferon alpha	advanced follicular lymphoma	CEA	UK/Pound/ społeczna i ubezpieczyciela (NHS)	Koszty leków leczenie pierwszego rzutu, koszty administracyjne, koszty zarządzania i monitorowania leczenia	5 years/10 years/1 month	R-MCP vs. MCP 7,455 R-CVP vs. CVP 8613 R-CHOP vs. CHOP 10676 R-CHVP vs. CHVP 8498
Dufoir et al	Allogeneic BMT, chemotherapy	Ostra białaczka limfoblastyczna	CEA	France/FF/ perspektywa publiczna	Koszty monitorowania, personel medyczny, hospitalizacja, koszty leków, koszty krwi i laboratorium/koszt y diagnostyki radiologicznej	Brak danych	ICER: FF122,421
Redaelli 2004 [112]	Allogeneic BMT, chemotherapy	Ostra białaczka limfoblastyczna	CEA	USA/\$/perspekt ywa publiczna	Koszty monitorowania, personel medyczny, hospitalizacja, koszty leków, koszty laboratorium/koszt y diagnostyki radiologicznej	Brak danych	ICER: \$59,300 (100,417)
Barr et al.	Allogeneic BMT, chemotherapy	Ostra białaczka limfoblastyczna	CEA	Canada/Can \$/ perspektywa publiczna	Koszty monitorowania, personel medyczny, hospitalizacja, koszty leków, koszty laboratorium/koszt y diagnostyki radiologicznej	Brak danych	ICER: CAN\$48,800
Tappenden 2010 [128]	(HSCT) haematopoietic stem cell transplantation versus current standard therapy (mitoxantrone)	secondary progressive multiple sclerosis (SPMS)	CEA	UK/Pound/ubez pieczyciela (NHS)	Koszty diagnostyki medycznej, leczenia działań niepożądanych, koszty przeszczepu	1 year	ICER: -Scenario 1 (HSCT vs. mitoxantrone) – optimistic – dominated - Scenario 2 (HSCT vs. mitoxantrone) – pessimistic - 74210 - Scenario 3 (HSCT vs. mitoxantrone) –middle ground -2783

Publikacja	Interwencja	Populacja	Technika analityczna	Kraj/ waluta/ perspektywa	Składowe koszty	Horyzont czasowy/ cykl modelu	Wyniki
					koszty hospitalizacji, koszty postępowania z pacjentem po przeszczepie		

6.2.Strategie wyszukiwania użyteczności

W poniższych tabelach przedstawiono strategie wyszukiwania użyteczności stanów zdrowia wraz z datami zakończenia wyszukiwania w poszczególnych bazach.

Tabela 111. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie Medline przez PubMed (wyszukiwanie zakończone 04.05.2015 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#1	("EQ 5D" OR EuroQol OR Euro-Qol OR "short form 36" OR SF36 OR "SF 36" OR HUI OR "health utility index" OR "standard gamble" OR SG OR "time trade off" OR TTO) AND (QoL OR "Quality of Life" OR QALY OR "Quality Adjusted Life Years" OR HRQOL OR "health related quality of life" OR Utility OR utilities OR Utilit* OR disutility OR disutilities OR "cost utility")	18 377
#2	Metastases, Neoplasm OR Neoplasm Metastases OR Metastasis OR Metastases OR Metastasis, Neoplasm	330 098
#3	Breast Neoplasms OR Breast Neoplasm OR Neoplasm, Breast OR Neoplasms, Breast OR Tumors, Breast OR Breast Tumors OR Breast Tumor OR Tumor, Breast OR Mammary Neoplasms, Human OR Human Mammary Neoplasm OR Human Mammary Neoplasms OR Neoplasm, Human Mammary OR Neoplasms, Human Mammary OR Mammary Neoplasm, Human OR Mammary Carcinoma, Human OR Carcinoma, Human Mammary OR Carcinomas, Human Mammary OR Human Mammary Carcinomas OR Mammary Carcinomas, Human OR Human Mammary Carcinoma OR Breast Cancer OR Cancer, Breast OR Cancer of Breast OR Mammary Cancer OR Malignant Neoplasm of Breast OR Malignant Tumor of Breast OR Breast Carcinoma OR Cancer of the Breast	315 247
#4	#2 AND #3	55 525
#5	(Lymphoma, Non-Hodgkin) OR (Lymphoma, Non Hodgkin) OR (Lymphoma, Atypical Diffuse Small Lymphoid) OR (Lymphoma, Non-Hodgkin's) OR (Lymphoma, Non Hodgkin's) OR (Lymphoma, Non-Hodgkin, Familial) OR (Lymphoma, Non-Hodgkins) OR (Lymphoma, Non Hodgkins) OR (Non-Hodgkins Lymphoma) OR (Small Cleaved-Cell Lymphoma, Diffuse) OR (Small Cleaved Cell Lymphoma, Diffuse) OR (Lymphoma, Nonhodgkins) OR (Nonhodgkins Lymphoma) OR (Lymphoma, Small Cleaved Cell, Diffuse) OR (Lymphoma, Small Cleaved-Cell, Diffuse) OR (Non-Hodgkin Lymphoma) OR (Non Hodgkin Lymphoma) OR (Non-Hodgkin's Lymphoma) OR (Non Hodgkin's Lymphoma) OR (Diffuse Small Cleaved-Cell Lymphoma) OR (Diffuse Small Cleaved Cell Lymphoma) OR (Lymphoma, Nonhodgkin's) OR (Lymphoma, Nonhodgkin) OR (Nonhodgkin's Lymphoma) OR (Lymphoma, High-Grade) OR (High-Grade Lymphoma) OR (High-Grade Lymphomas) OR (Lymphoma, High Grade) OR (Lymphomas, High-Grade) OR (Lymphoma, Intermediate-Grade) OR (Intermediate-Grade Lymphoma) OR (Intermediate-Grade Lymphomas) OR (Lymphoma, Intermediate Grade) OR (Lymphomas, Intermediate-Grade) OR (Reticulum-Cell Sarcoma) OR (Reticulum-Cell Sarcomas) OR (Sarcomas, Reticulum-Cell) OR (Reticulum Cell Sarcoma) OR (Reticulosarcoma) OR (Reticulosarcomas) OR (Sarcoma, Reticulum-Cell) OR (Sarcoma, Reticulum Cell) OR (Lymphoma, Mixed-Cell) OR (Lymphoma, Mixed Cell) OR (Lymphoma, Mixed Lymphocytic-Histiocytic) OR (Lymphocytic-Histiocytic Lymphoma, Mixed) OR (Lymphocytic-Histiocytic Lymphomas, Mixed) OR (Lymphoma, Mixed Lymphocytic Histiocytic) OR (Lymphomas, Mixed Lymphocytic-Histiocytic) OR (Mixed Lymphocytic-Histiocytic Lymphoma) OR (Mixed Lymphocytic-Histiocytic Lymphomas) OR (Mixed-Cell Lymphoma) OR (Lymphomas, Mixed-Cell) OR (Mixed Cell Lymphoma) OR (Mixed-Cell Lymphomas) OR (Lymphoma, Mixed) OR (Lymphomas, Mixed) OR (Mixed Lymphoma) OR (Mixed Lymphomas) OR (Lymphoma, Mixed-Cell, Diffuse) OR (Diffuse Mixed-Cell Lymphoma) OR (Diffuse Mixed Cell Lymphoma) OR (Diffuse Mixed-Cell Lymphomas) OR (Lymphoma, Diffuse Mixed-Cell) OR (Lymphomas, Diffuse Mixed-Cell) OR (Mixed-Cell Lymphomas, Diffuse) OR (Lymphoma, Diffuse, Mixed Lymphocytic-Histiocytic) OR (Mixed-Cell Lymphoma, Diffuse) OR (Mixed Cell Lymphoma, Diffuse) OR (Lymphoma, Mixed Small and Large Cell, Diffuse) OR (Lymphoma, Small and Large Cleaved-Cell, Diffuse) OR (Mixed Small and Large Cell Lymphoma, Diffuse)	108 958

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
	OR (Diffuse Mixed Small and Large Cell Lymphoma) OR (Lymphoma, Mixed Cell, Diffuse) OR (Lymphoma, Small Noncleaved-Cell) OR (Lymphoma, Small Noncleaved Cell) OR (Small Non-Cleaved-Cell Lymphoma) OR (Small Non Cleaved Cell Lymphoma) OR (Lymphoma, Small Non-Cleaved-Cell) OR (Lymphoma, Small Non Cleaved Cell) OR (Lymphomas, Small Non-Cleaved-Cell) OR (Non-Cleaved-Cell Lymphoma, Small) OR (Non-Cleaved-Cell Lymphomas, Small) OR (Small Non-Cleaved-Cell Lymphomas) OR (Diffuse Undifferentiated Lymphoma) OR (Diffuse Undifferentiated Lymphomas) OR (Lymphoma, Diffuse Undifferentiated) OR (Lymphomas, Diffuse Undifferentiated) OR (Undifferentiated Lymphoma, Diffuse) OR (Undifferentiated Lymphomas, Diffuse) OR (Lymphoma, Undifferentiated, Diffuse) OR (Small Noncleaved-Cell Lymphoma) OR (Lymphomas, Small Noncleaved-Cell) OR (Noncleaved-Cell Lymphoma, Small) OR (Noncleaved-Cell Lymphomas, Small) OR (Small Noncleaved Cell Lymphoma) OR (Small Noncleaved-Cell Lymphomas) OR (Lymphoma, Undifferentiated) OR (Undifferentiated Lymphoma) OR (Lymphomas, Undifferentiated) OR (Undifferentiated Lymphomas) OR (Lymphoma, Pleomorphic) OR (Lymphomas, Pleomorphic) OR (Pleomorphic Lymphoma) OR (Pleomorphic Lymphomas) OR (Lymphoma, Diffuse) OR (Diffuse Lymphoma) OR (Diffuse Lymphomas) OR (Lymphomas, Diffuse) OR (Lymphosarcoma) OR (Lymphosarcomas) OR (Sarcoma, Lymphatic) OR (Lymphatic Sarcoma) OR (Lymphatic Sarcomas) OR (Sarcomas, Lymphatic) OR (Lymphoma, Low-Grade) OR (Low-Grade Lymphoma) OR (Low-Grade Lymphomas) OR (Lymphoma, Low Grade) OR (Lymphomas, Low-Grade)	
#6	(Acute Myeloid Leukemia) OR (Acute Myeloid Leukemias) OR (Leukemias, Acute Myeloid) OR (Myeloid Leukemias, Acute) OR (ANLL) OR (Leukemia, Acute Myelogenous) OR (Leukemia, Acute Myeloid) OR (Leukemia, Myeloblastic, Acute) OR (Leukemia, Myelocytic, Acute) OR (Leukemia, Myelogenous, Acute) OR (Leukemia, Nonlymphoblastic, Acute) OR (Leukemia, Nonlymphocytic, Acute) OR (Myeloblastic Leukemia, Acute) OR (Acute Myeloblastic Leukemia) OR (Acute Myeloblastic Leukemias) OR (Leukemia, Acute Myeloblastic) OR (Leukemias, Acute Myeloblastic) OR (Myeloblastic Leukemias, Acute) OR (Myelocytic Leukemia, Acute) OR (Acute Myelocytic Leukemia) OR (Acute Myelocytic Leukemias) OR (Leukemia, Acute Myelocytic) OR (Leukemias, Acute Myelocytic) OR (Myelocytic Leukemias, Acute) OR (Myelogenous Leukemia, Acute) OR (Myeloid Leukemia, Acute) OR (Nonlymphoblastic Leukemia, Acute) OR (Acute Nonlymphoblastic Leukemia) OR (Acute Nonlymphoblastic Leukemias) OR (Leukemia, Acute Nonlymphoblastic) OR (Leukemias, Acute Nonlymphoblastic) OR (Nonlymphoblastic Leukemias, Acute) OR (Nonlymphocytic Leukemia, Acute) OR (Acute Nonlymphocytic Leukemia) OR (Acute Nonlymphocytic Leukemias) OR (Leukemia, Acute Nonlymphocytic) OR (Leukemias, Acute Nonlymphocytic) OR (Nonlymphocytic Leukemias, Acute) OR (Acute Myelogenous Leukemia) OR (Acute Myelogenous Leukemias) OR (Leukemias, Acute Myelogenous) OR (Myelogenous Leukemias, Acute) OR (Myeloid Leukemia, Acute, M1) OR (Leukemia, Myeloid, Acute, M1) OR (Acute Myeloid Leukemia without Maturation) OR (Leukemia, Myeloid, Acute, M2) OR (Myeloid Leukemia, Acute, M2) OR (Acute Myeloid Leukemia with Maturation)	66 866
#7	"Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting"[Mesh] OR "Multiple Sclerosis, Chronic Progressive"[Mesh] OR RRMS OR SPMS OR (Multiple Sclerosis, Relapsing Remitting) OR (Multiple Sclerosis, Acute Relapsing) OR (Chronic Progressive Multiple Sclerosis) OR (Multiple Sclerosis, Progressive Relapsing) OR (Multiple Sclerosis, Remittent Progressive) OR (Progressive Relapsing Multiple Sclerosis) OR (Multiple Sclerosis, Secondary Progressive)	10 209
#8	#4 OR #5 OR #6 OR #7	237 364
#9	#8 AND #1	120

Tabela 112. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie CRD (wyszukiwanie zakończone 04.05.2015 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#1	((("EQ 5D" or EuroQol or Euro-Qol or "short form 36" or SF36 or "SF 36" or HUI or "health utility index" or "standard gamble" or SG or "time trade off" or TTO) and	1 587

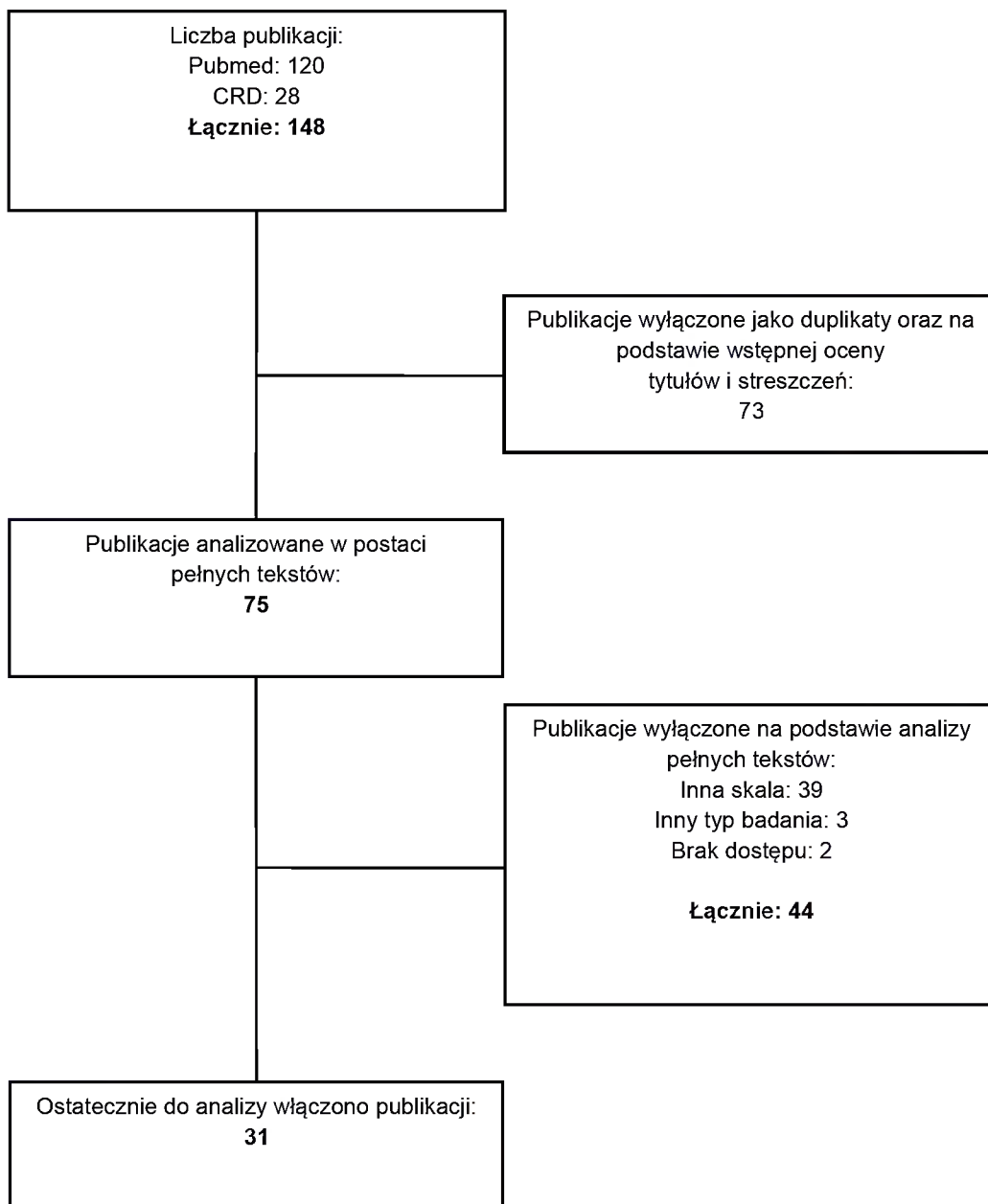
Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
	(QoL or "Quality of Life" or QALY or "Quality Adjusted Life Years" or HRQOL or "health related quality of life" or Utility or utilities or Utilit* or disutility or disutilities or "cost utility"))	
#2	(Metastases, Neoplasm or Neoplasm Metastases or Metastasis or Metastases or Metastasis, Neoplasm)	1 323
#3	(Breast Neoplasms or Breast Neoplasm or Neoplasm, Breast or Neoplasms, Breast or Tumors, Breast or Breast Tumors or Breast Tumor or Tumor, Breast or Mammary Neoplasms, Human or Human Mammary Neoplasm or Human Mammary Neoplasms or Neoplasm, Human Mammary or Neoplasms, Human Mammary or Mammary Neoplasm, Human or Mammary Carcinoma, Human or Carcinoma, Human Mammary or Carcinomas, Human Mammary or Human Mammary Carcinomas or Mammary Carcinomas, Human or Human Mammary Carcinoma or Breast Cancer or Cancer, Breast or Cancer of Breast or Mammary Cancer or Malignant Neoplasm of Breast or Malignant Tumor of Breast or Breast Carcinoma or Cancer of the Breast)	2 258
#4	#2 and #3	296
#5	((Lymphoma, Non-Hodgkin) or (Lymphoma, Non Hodgkin) or (Lymphoma, Atypical Diffuse Small Lymphoid) or (Lymphoma, Non-Hodgkin's) or (Lymphoma, Non Hodgkin's) or (Lymphoma, Non-Hodgkin, Familial) or (Lymphoma, Non-Hodgkins) or (Lymphoma, Non Hodgkins) or (Non-Hodgkins Lymphoma) or (Small Cleaved-Cell Lymphoma, Diffuse) or (Small Cleaved Cell Lymphoma, Diffuse) or (Lymphoma, Nonhodgkins) or (Nonhodgkins Lymphoma) or (Lymphoma, Small Cleaved Cell, Diffuse) or (Lymphoma, Small Cleaved-Cell, Diffuse) or (Non-Hodgkin Lymphoma) or (Non Hodgkin Lymphoma) or (Non-Hodgkin's Lymphoma) or (Non Hodgkin's Lymphoma) or (Diffuse Small Cleaved-Cell Lymphoma) or (Diffuse Small Cleaved Cell Lymphoma) or (Lymphoma, Nonhodgkin's) or (Lymphoma, Nonhodgkin) or (Nonhodgkin's Lymphoma) or (Lymphoma, High-Grade) or (High-Grade Lymphoma) or (High-Grade Lymphomas) or (Lymphoma, High Grade) or (Lymphomas, High-Grade) or (Lymphoma, Intermediate-Grade) or (Intermediate-Grade Lymphoma) or (Intermediate-Grade Lymphomas) or (Lymphoma, Intermediate Grade) or (Lymphomas, Intermediate-Grade) or (Reticulum-Cell Sarcoma) or (Reticulum-Cell Sarcomas) or (Sarcomas, Reticulum-Cell) or (Reticulum Cell Sarcoma) or (Reticulosarcoma) or (Reticulosarcomas) or (Sarcoma, Reticulum-Cell) or (Sarcoma, Reticulum Cell) or (Lymphoma, Mixed-Cell) or (Lymphoma, Mixed Cell) or (Lymphoma, Mixed Lymphocytic-Histiocytic) or (Lymphocytic-Histiocytic Lymphoma, Mixed) or (Lymphocytic-Histiocytic Lymphomas, Mixed) or (Lymphoma, Mixed Lymphocytic Histiocytic) or (Lymphomas, Mixed Lymphocytic-Histiocytic) or (Mixed Lymphocytic-Histiocytic Lymphoma) or (Mixed Lymphocytic-Histiocytic Lymphomas) or (Mixed-Cell Lymphoma) or (Lymphomas, Mixed-Cell) or (Mixed Cell Lymphoma) or (Mixed-Cell Lymphomas) or (Lymphoma, Mixed) or (Lymphomas, Mixed) or (Mixed Lymphoma) or (Mixed Lymphomas) or (Lymphoma, Mixed-Cell, Diffuse) or (Diffuse Mixed-Cell Lymphoma) or (Diffuse Mixed Cell Lymphoma) or (Diffuse Mixed-Cell Lymphomas) or (Lymphoma, Diffuse Mixed-Cell) or (Lymphomas, Diffuse Mixed-Cell) or (Mixed-Cell Lymphomas, Diffuse) or (Lymphoma, Diffuse, Mixed Lymphocytic-Histiocytic) or (Mixed-Cell Lymphoma, Diffuse) or (Mixed Cell Lymphoma, Diffuse) or (Lymphoma, Mixed Small and Large Cell, Diffuse) or (Lymphoma, Small and Large Cleaved-Cell, Diffuse) or (Mixed Small and Large Cell Lymphoma, Diffuse) or (Diffuse Mixed Small and Large Cell Lymphoma) or (Lymphoma, Mixed Cell, Diffuse) or (Lymphoma, Small Noncleaved-Cell) or (Lymphoma, Small Noncleaved Cell) or (Small Non-Cleaved-Cell Lymphoma) or (Small Non Cleaved Cell Lymphoma) or (Lymphoma, Small Non-Cleaved-Cell) or (Lymphoma, Small Non Cleaved Cell) or (Lymphomas, Small Non-Cleaved-Cell) or (Non-Cleaved-Cell Lymphoma, Small) or (Non-Cleaved-Cell Lymphomas, Small) or (Small Non-Cleaved-Cell Lymphomas) or (Diffuse Undifferentiated Lymphoma) or (Diffuse Undifferentiated Lymphomas) or (Lymphoma, Diffuse Undifferentiated) or (Lymphomas, Diffuse Undifferentiated) or (Undifferentiated Lymphoma, Diffuse) or (Undifferentiated Lymphomas, Diffuse) or (Lymphoma, Undifferentiated, Diffuse) or (Small Noncleaved-Cell Lymphoma) or	64

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
	(Lymphomas, Small Noncleaved-Cell) or (Noncleaved-Cell Lymphoma, Small) or (Noncleaved-Cell Lymphomas, Small) or (Small Noncleaved Cell Lymphoma) or (Small Noncleaved-Cell Lymphomas) or (Lymphoma, Undifferentiated) or (Undifferentiated Lymphoma) or (Lymphomas, Undifferentiated) or (Undifferentiated Lymphomas) or (Lymphoma, Pleomorphic) or (Lymphomas, Pleomorphic) or (Pleomorphic Lymphoma) or (Pleomorphic Lymphomas) or (Lymphoma, Diffuse) or (Diffuse Lymphoma) or (Diffuse Lymphomas) or (Lymphomas, Diffuse) or (Lymphosarcoma) or (Lymphosarcomas) or (Sarcoma, Lymphatic) or (Lymphatic Sarcoma) or (Lymphatic Sarcomas) or (Sarcomas, Lymphatic) or (Lymphoma, Low-Grade) or (Low-Grade Lymphoma) or (Low-Grade Lymphomas) or (Lymphoma, Low Grade) or (Lymphomas, Low-Grade))	
#6	{{Acute Myeloid Leukemia} or {Acute Myeloid Leukemias} or {Leukemias, Acute Myeloid} or {Myeloid Leukemias, Acute} or {ANLL} or {Leukemia, Acute Myelogenous} or {Leukemia, Acute Myeloid} or {Leukemia, Myeloblastic, Acute} or {Leukemia, Myelocytic, Acute} or {Leukemia, Myelogenous, Acute} or {Leukemia, Nonlymphoblastic, Acute} or {Leukemia, Nonlymphocytic, Acute} or {Myeloblastic Leukemia, Acute} or {Acute Myeloblastic Leukemia} or {Acute Myeloblastic Leukemias} or {Leukemia, Acute Myeloblastic} or {Leukemias, Acute Myeloblastic} or {Myeloblastic Leukemias, Acute} or {Myelocytic Leukemia, Acute} or {Acute Myelocytic Leukemia} or {Acute Myelocytic Leukemias} or {Leukemia, Acute Myelocytic} or {Leukemias, Acute Myelocytic} or {Myelocytic Leukemias, Acute} or {Myelogenous Leukemia, Acute} or {Myeloid Leukemia, Acute} or {Nonlymphoblastic Leukemia, Acute} or {Acute Nonlymphoblastic Leukemia} or {Acute Nonlymphoblastic Leukemias} or {Leukemia, Acute Nonlymphoblastic} or {Leukemias, Acute Nonlymphoblastic} or {Nonlymphoblastic Leukemias, Acute} or {Nonlymphocytic Leukemia, Acute} or {Acute Nonlymphocytic Leukemia} or {Acute Nonlymphocytic Leukemias} or {Leukemia, Acute Nonlymphocytic} or {Leukemias, Acute Nonlymphocytic} or {Nonlymphocytic Leukemias, Acute} or {Acute Myelogenous Leukemia} or {Acute Myelogenous Leukemias} or {Leukemias, Acute Myelogenous} or {Myelogenous Leukemias, Acute} or {Myeloid Leukemia, Acute, M1} or {Leukemia, Myeloid, Acute, M1} or {Acute Myeloid Leukemia without Maturation} or {Leukemia, Myeloid, Acute, M2} or {Myeloid Leukemia, Acute, M2} or {Acute Myeloid Leukemia with Maturation})	48
#7	(RRMS OR SPMS OR (Multiple Sclerosis, Relapsing Remitting) OR (Multiple Sclerosis, Acute Relapsing) OR (Chronic Progressive Multiple Sclerosis) OR (Multiple Sclerosis, Progressive Relapsing) OR (Multiple Sclerosis, Remittent Progressive) OR (Progressive Relapsing Multiple Sclerosis) OR (Multiple Sclerosis, Secondary Progressive))	33
#8	MeSH DESCRIPTOR Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting EXPLODE ALL TREES	66
#9	MeSH DESCRIPTOR Multiple Sclerosis, Chronic Progressive EXPLODE ALL TREES	13
#10	#4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9	509
#11	#10 and #1	28

6.2.1. Diagram wyszukiwania użyteczności

Poniżej przedstawiono diagram opisujący wyniki wyszukiwania użyteczności.

Diagram 3. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – użyteczności



6.2.2. Charakterystyka publikacji dotyczących użyteczności włączonych do przeglądu

Tabela 113. Publikacje dotyczące użyteczności włączone do przeglądu, skala ED55

Publikacja	Populacja	Skala	Punktacja w skali ED55																		
			0	1	1,5	2	2,5	3	3,5	4	4,5	5	5,5	6	6,5	7	7,5	8	8,5	9	9,5
Chilcott 2003 [17]	RRMS i SPMS	EQ-5D*	u					70% x u									49% x u				<0
Jones 2013 [46]	SPMS	EQ-5D								0,466 (SD: 0,189)†											
Kobelt 2009 [58]					0,686 (SD: 0,217)		-	-	0,520 (SD: 0,238)		-	-		0,333 (SD: 0,283)							
Bose 2001 [12]	RRMS	EQ-5D	1	0,85	-	0,76	-	0,71	-	0,66	-	0,52	-	0,49	-	0,35					
	EQSD									0,72 (SD = 0,25)											
	EQSD VAS									69,9 (SD = 19,6)											
	RRMS – terapia fumaranem	SF-36 (PCS)								42,9 (SD = 10,02)											
	di metylu dwa razy dziennie	SF-36 (MCS)								45,3 (SD = 10,93)											
	Global well-being VAS									65,1 (SD=21,41)											
	EQSD									0,71 (SD=0,24)											
Kappos 2014 [48]	RRMS – terapia fumaranem	EQSD VAS								69,6 (SD=20,73)											
											43,7 (SD=10,80)										
	di metylu trzy razy dziennie	SF-36 (MCS)								45,1 (SD=10,68)											
	Global well-being VAS									65,3 (SD=23,48)											
	RRMS - placebo	EQSD								0,71 (SD=0,2S)											
	EQSD VAS									70,8 (SD=19,26)											

Publikacja	Populacja	Skala	0	1	1,5	2	2,5	3	3,5	4	4,5	5	5,5	6	6,5	7	7,5	8	8,5	9	9,5
Punktacja w skali EDSS																					
		SF-36 (PCS)	43,3 (SD=10,20)																		
		SF-36 (MCS)	45,7 (SD=11,15)																		
		Global well-being VAS	64,3 (SD=22,75)																		
	Łagodny przebieg		0,7 (mean EQ-5D Index score);																		
Hemmett 2004 [32]	RRMS w remisji	EQ5D	0,5 (mean EQ-5D Index score)																		
	RRMS w nawrocie		0,4 (mean EQ-5D Index score)																		
	PPMS		0,3 (mean EQ-5D Index score)																		
	PPMS		0,496 (mean health index); SD=0,183																		
	RRMS		0,595 (mean health index); SD=0,209																		
	SPMS	EQ5D	0,466 (mean health index); SD=0,189																		
Jones 2013 [46]	DKMS		0,577 (mean health index); SD=198																		
	PPMS		54,84; SD=22,2																		
	RRMS	VAS	62,02; SD=22,9																		
	SPMS		51,10; SD=22,1																		
	DKMS		59,89; SD=89																		
Karabudak 2015 [49]	MS	EQ5D	0,742																		
		EQ-5D	0,227																		
	RRMS		0,71 (SD = 0,22)																		
Kita 2014 [55]	RRMS	EQ-5D VAS	67,99 (SD = 19,1)																		

Publikacja	Populacja	Skala	0	1	1,5	2	2,5	3	3,5	4	4,5	5	5,5	6	6,5	7	7,5	8	8,5	9	9,5	
		Global well-being VAS	Punktacja w skali EDSS																			
			63.1(SD = 22.12)																			
		SF-36 (PCS)	42.94 (SD = 9.9)																			
		SF-36 (MCS)	44.76 (SD = 10.73)																			
Kobelt 2008 [57]	RRMS SPMS	EQ-5D	0.825	-	0.696	-	0.646	-	0.61	-	0.583	-	0.572	0.462	0.373	-	-	-	0.047			
Mitosek-Szewczyk 2014 [71]	RRMS (74.2%) SPMS (17.2%) PPMS (8.6%) „Benign MS” (2.5%)	EQ-5D (0.80 SD: 0.27) EQ.VAS (65.6 SD:21.5)	3.35 SD:2.20 20.3% mobilityrestriction (EDSS≥6)																			
Oleen-Burkey 2012 [100]	RRMS	EQ-5D	4.1 SD:1.7 (4.3 SD: 1.7patients with 1<relapses in last 12 months; 3.7 SD:1.8 patients clinically stable)																			
Versteegh et al. 2012 [134]	RRSM (81%) SPMS (19%)	EQ-5D & MSIS-29	(0.58 SD:0.29 UK sample/ 0.63 SD: 0.62 Dutch sample) & (Physical scale 47.1 SD: 25.7; Psychological scale 45.4 SD: 25.6)																			

Publikacja	Populacja	Skala	Punkcja w skali EDSS																		
			0	1	1,5	2	2,5	3	3,5	4	4,5	5	5,5	6	6,5	7	7,5	8	8,5	9	9,5
			(MM:0.742 SD:0.21/ NHL: 0.735 SD:0.26)																		
			&																		
			Multiple myeloma NHL																		
			(Physical functioning	64 (SD: 24.6)	57.3 (SD: 26.8)																
			Role functioning	59.5 (SD: 28.9)	57.4 (SD: 31.5)																
			Emotional functioning	82.8 (SD: 18.9)	81.3 (SD: 20.6)																
			Cognitive functioning	82 (SD: 20.8)	81.9 (SD: 23.7)																
			Social functioning	76.2 (SD: 25.8)	75.7 (SD: 28.6)																
			Global health	68.7 (SD: 18.0)	62 (SD: 21.7)																
			Fatigue	35.7 (SD: 25.0)	44.7 (SD: 29.4)																
			Nausea/vomiting	6.1 (SD: 14.3)	8 (SD: 16.9)																
			Pain	25.2 (SD: 24.7)	18.7 (SD: 26.2)																
			Dyspnea	16.1 (SD: 24.9)	24.8 (SD: 28.9)																
			Sleep	21.1 (SD: 27.3)	28.7 (SD: 31.8)																
			Appetite	16 (SD: 27.2)	21.9 (SD: 32.6)																
			Constipation	4 (SD: 15.4)	11.8 (SD: 22.8)																
			Diarrhea	8.3 (SD: 18.7)	7 (SD: 18.5)																
			Financial difficulties	12.5 (SD: 23.0)	6.3 (SD: 16.9))																
Poder. et al 2009 [109]	RRSM (70%) SPSM (23%) PPSM (7%)	EDSS HUI (Mark III version)	Mean											Mean							
			3.2 (SD: 2.2)											3.2 (SD: 2.2)							
			0.57 (SD: 0.32)											0.57 (SD: 0.32)							
Parkin et al. 1998 [106]	Benign, or stable MS RRMS RPMS Chronic progressive MS	MSQOL-S4 EQS-D	Mean											Mean							
			79.3 (SD: 85.1)											49.9 (SD: 22.9)							

* w pracy Chlicott 2003 założono (na podstawie estymacji użyteczności przy użyciu regresji liniowej), że przejście od stanu 0 EDSS do stanu 3 EDSS odpowiada utracie 30% pierwotnej jakości życia (u – pierwotna jakość życia). Podobna redukcja jakości życia następuje po przejściu ze stanu 3 EDSS do stanu 7 EDSS (tak więc użyteczność dla stanu 7 EDSS wynosi 70% x u - 30% x 70% u = 49% u). Przyjęto, że stanom 9 EDSS i 9,5 EDSS odpowiada ujemna użyteczność.

† w pracy podano również medianę, błąd średniej, odstęp międzykwartylowy oraz zakres.

‡ w pracy przedstawiono użyteczności również w skali VAS (Visual Analog Scale), HUI3 (HealthUtility Index 3) oraz wartości oparte na przeglądzie literatury.

Hemmet – przedstawiono również wyniki badania ankietowego dotyczącego częstości występowania określonych symptomów MS oraz użyteczności dla każdego ze wskaźników w skali SF-36.

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Mitoxantron-Ebewe® (mitoksontron)

Jones 2013 [3] - w pracy przedstawiono użyteczności również w skali VAS (Visual Analog Scale), Karabudak 2015 [18] - pracy przedstawiono użyteczności również w skali VAS (Visual Analog Scale)

Tabela 114. Publikacje dotyczące użyteczności włączone do przeglądu, skala postal ambulation scale

Publikacja	Populacja	Skala	Postalambulationscale score					
			1 (unrestricted)	2 (up to 500m unaided)	3 (up to 250 m with aid)	4 (walk indoors with assistance)	5 (wheelchair dependent)	6 (restricted to bed)
Forbes 1999 [28]	SPMS	EQ-SD	1	0,620	0,643	0,389	0,015	-0,260

Tabela 115. Publikacje dotyczące użyteczności włączone do przeglądu

Publikacja	Populacja	Stan zdrowia	Wartość użyteczności
Crott_R_2013 [18]	Rak piersi, Chłoniak nieziarniczy (NHL)	Rak piersi Chłoniak nieziarniczy (NHL)	Rak Piersi - Mean 0,76 (SD 0,25) NHL - Mean 0,68 (SD 0,31)
Deconinck_E_2010 [20]	Follicular Lymphoma (FL)	Brak progresji choroby (PFS) Progresja choroby (PD) Śmierć (D)	(PFS) 0,805 (PD) 0,618 (D) 0
Doorduijn 2005 [22]	Agresywna postać chłoniaka nieziarniczego (NHL)	Według skali International Prognostic Index (IPI): IPI 0-1 IPI 2-3	EuroQol index: IPI 0-1: 0,74 (0,8) IPI 2-3: 0,44 (0,49)
Dranitsaris_G_2009 [23]	Rak piersi z przerzutami	Leczenie: -nabpazitaxel -docetaxel -paclitaxel	Nabpazitaxel – 0,51 -docetaxel- 0,44 -paclitaxel – 0,36
Hall 2012 [29]	Rak piersi	1 rok z chemioterapią 1 rok bez chemioterapii Kolejne lata Wznowa lokalna Wznowa odległa Zastoinowa niewydolność serca	0,62 0,74 0,78 0,78 0,69 0,528
Hutton 1996 [34]	Rak piersi z przerzutami	Częściowa odpowiedź na leczenie	0,84
		Częściowa odpowiedź na leczenie i ciężkie obrzęki obwodowe	0,78

Publikacja	Populacja	Stan zdrowia	Wartość użyteczności
		Stan stabilny	
		Stan przed rozpoczęciem leczenia drugiej linii	0,62
		Częściowa odpowiedź na leczenie i ciężkie objawowe neuropatie	0,56
		Postępująca choroba	0,62
		Sepsa	0,33
		Stan terminalny	0,16
			0,13
Hilderbrandt 2014 [33]	Rak piersi	Zdrowy Choroba Rak piersi (ogółem) Rak piersi (choroba podstawowa) Rak piersi z przerzutami Nawrót choroby	min. 0,262; max. 1,00; mediana 0,095 (EQ5D) min. 0,063; max. 1,00; mediana 0,887 (EQ5D) min. 0,063; max. 1,00; mediana 0,887 (EQ5D) min. 0,262; max. 1,00; mediana 0,887 (EQ5D) min. 0,063; max. 1,00; mediana 0,887 (EQ5D) min. 0,175; max. 1,00; mediana 0,887 (EQ5D)
Karnon 2008 [51]	Pacjenci z wczesnym inwazyjnym rakiem piersi	Brak objawów choroby Guz w drugiej piersi (1 rok) Guz w drugiej piersi (lat 2+) Nawrót miejscowy nowotworu (1 rok) Nawrót miejscowy nowotworu (lat 2+) Przerzuty	0,989 0,911 0,989 0,911

Publikacja	Populacja	Stan zdrowia	Wartość użyteczności
		Bez progresji	0,989
		Progresja	0,796
Kasteng 2008 [52]	Chłoniak nieziarniczy	Stan zdrowia przed zdiagnozowaniem raka piersi	0,805 (EQSD) 0,618 (EQSD) 0,96 (EQSD)
Kim 2012 [54]	Rak piersi z przerzutami	Rak piersi z przerzutami	0,82 (EQSD)
		Przed leczeniem	0,86 (SG, standard gamble)
		Działania niepożądane niecieężkie	0,76 (SG)
		Gorączka neutropeniczna nie wymagająca hospitalizacji	0,66 (SG)
		Gorączka neutropenicznawymagająca hospitalizacji	0,47 (SG)
Launois 1997 [63]	Pacjenci z przerzutowym rakiem sutka otrzymujący leczenie II rzutu	Odpowiedź na leczenie Choroba stabilna Progresja choroby Stan terminalny	0,81 (SG) 0,75 (SG) 0,65 (SG) 0,25 (SG)
		MDS przed leczeniem	0,67 (SD = 0,22)(EQ-5D)
		MDS w trakcie i po leczeniu azacytydyną/bestsupportivecare (dni 50, 206, 182)	Podano w pracy (EORTC QLQ-C 30 mapped to EQ-5D)
Levy 2014 [65]	MDS AML z 20-30% blastów	MDS w trakcie i po niskodawkowej/standardowej chemioterapii (dni 0, 14, 42, 70, 98, 182, 365) AML z > 30% blastów	Podano w pracy (Short Form 12mapped to SF-6D)
McLachlan 1999 [70]	Pacjenci z przerzutowym rakiem sutka otrzymujący leczenie III rzutu	Przerzutowy rak sutka, przed leczeniem III rzutu	0,67(SD = 0,22) (EQ-5D) 0,92 (interquartilerange, 0,79–1,0) (TTO)
Pickard A.5 2007 [108] (systematic review)	Conner- Spadyet al. 2005	BRE-baseline: pre-tx BRE: 1st day of 3rd FAC (fluorouracil, doxorubicin, cyclophosphamide) cycle BRE: 3wk post-HDC (high-dose chemotherapy)	EQ-5D mean 0,78 (SD: 0,18) 0,75 (SD: 0,18)

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Mitoxontron-Ebewe® (mitoksontron)

Publikacja	Populacja	Stan zdrowia	Wartość użyteczności
	BRE: 6 month post-HDC BRE: 12 month post-HDC BRE: 18 month post-HDC BRE: 24 month post-HDC		0.61 (SD: 0.29) 0.79 (SD: 0.19) 0.84 (SD: 0.19) 0.84 (SD: 0.13) 0.89 (SD: 0.13)
Jansen et al. 2004	BRE: chemo + choice in tx BRE: no chemo + choice in tx BRE: chemo + no choice in tx BRE: no chemo + no choice in tx		EQ-5D mean VAS 0.84 77 0.74 69 0.82 75 0.83 77
Polisky et al. 2002	BRE: choice in tx BRE: no choice in tx		VASmean 79 (SD: 16) 75 (SD: 17)
Verkooyen et al. 2002	BRE: before needle biopsy BRE: after needle biopsy BRE: before open-breast biopsy BRE: after open-breast biopsy		EQ-5D mean VAS 0.73 80 0.71 80 0.69 80 0.61 76
Doorduyn et al. 2005	NHL: baseline, aaPI 0-1 NHL: baseline, aaPI 2-3 NHL: post-6th CHOP cycle, aaPI 0-1 NHL: post-6th CHOP cycle, aaPI 2-3		EQ-5D mean 0.74 0.44 0.69 0.53
van Agthoven et al. 2001	NHL, HOD: PBSCT, day before transplantation NHL, HOD: ABMT, day transplantation NHL, HOD: PBSCT, 14 post-transplantation NHL, HOD: ABMT, 14 post-transplantation		EQ-5D mean VAS 0.75 68 0.78 66 0.53 55 0.42 50
Slovaek et al. 2005	HOD, NHL, MTMY, LEU: no associated diseases HOD, NHL, MTMY LEU: one associated disease HOD, NHL, MTMY LEU: two associated diseases		EQ-5D mean VAS 0.84 (SD: 0.16) 76 (SD: 12) 0.75 (SD: 0.19) 72 (SD: 18) 0.71 (SD: 0.15) 66 (SD: 13)
Sherrill B et al. 2008 [122]	BRC: Advanced or metastatic HER2+	ITT Population TOX: GRADE 3/4	EQ-5D Lapatinib + capecitabine/ Capecitabine 0.60 0.59

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Mitoxantron-Ebewe® (mitoksontron)

Publikacja	Populacja	Stan zdrowia	Wartość użyteczności
		TWIST	0.66
		Relapse	0.41
			0.66
			0.44

Hilderbrandt 2014 [15] – przedstawiono również wyniki również w skali VAS (Visual Analog Scale) ; w pracy przedstawiono również wartości użyteczności dla nowotworów ginekologicznych (jajnika, endometrium i szyjki macicy) oraz wartości użyteczności przy terapii stosowanej w momencie badania.

Hutton 1996 [16] – wartości użyteczności określono na podstawie metody SG oraz VAS. Wartości zostały określone przy udziale 30 pielęgniarek onkologicznych („proxy patients”)

Karnon 2008 [19] – użyteczności określone na podstawie metody SG, określone dla grupy 26 kobiet (mieszkanek UK) po menopauzie ze stwierdzonym wczesnym inwazyjnym rakiem piersi poddanym leczeniu adjuwantowemu.

6.3.Ceny uwzględnionych w analizie dla wskazan: rak piersi z przerzutami

Tabela 116. Refundowane preparaty zawierające dokсорubicynę, cyklofosfamid oraz fluorouracyl (na podstawie [94])

Substancja	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]
Cyclophosphamidum	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 200 mg	1 fiol.s.subs.	5909990240913	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	15,31	Bezpłatne	0,00	0,0766
	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.s.subs.	5909990241019	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	57,71	Bezpłatne	0,00	0,0577
Doxorubicinum	Adriblastina PF5, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990471010	1014.1, Doxorubicinum	8,16	Bezpłatne	0,00	0,8160
	Adriblastina PF5, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 25 ml	5909990471027	1014.1, Doxorubicinum	38,56	Bezpłatne	0,00	0,7712
	Adriblastina R.D., proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol.liof. (+ rozp. 5 ml)	5909990235612	1014.1, Doxorubicinum	8,16	Bezpłatne	0,00	0,8160
	Adriblastina R.D., proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 50 mg	1 fiol.liof.	5909990235711	1014.1, Doxorubicinum	38,56	Bezpłatne	0,00	0,7712
Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol.a 5 ml	5909990429011	1014.1, Doxorubicinum	8,16	Bezpłatne	0,00	0,8160
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.a 25 ml	5909990429028	1014.1, Doxorubicinum	40,82	Bezpłatne	0,00	0,8164

Analiza ekanamiczna dla produktu leczniczego Mitaxantran-Ebewe® (mitaksantran)

Substancja	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]
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.a 50 ml	5909990614837	1014.1, Doxorubicinum	81,64	Bezpłatne	0,00	0,8164
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.a 100 ml	5909990614844	1014.1, Doxorubicinum	163,28	Bezpłatne	0,00	0,8164
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990859405	1014.1, Doxorubicinum	8,16	Bezpłatne	0,00	0,8160
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	5909990859443	1014.1, Doxorubicinum	16,33	Bezpłatne	0,00	0,8165
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 25 ml	5909990859474	1014.1, Doxorubicinum	40,82	Bezpłatne	0,00	0,8164
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 75 ml	5909990859481	1014.1, Doxorubicinum	108,86	Bezpłatne	0,00	0,7257
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	5909990859535	1014.1, Doxorubicinum	145,15	Bezpłatne	0,00	0,7258
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990851386	1014.1, Doxorubicinum	7,71	Bezpłatne	0,00	0,7710
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	5909990851393	1014.1, Doxorubicinum	34,02	Bezpłatne	0,00	0,6804
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	5909990851409	1014.1, Doxorubicinum	141,75	Bezpłatne	0,00	0,7088
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	5909991030599	1014.1, Doxorubicinum	16,33	Bezpłatne	0,00	0,8165

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Mitoxantron-Ebewe® (mitoksantron)

Substancja	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]
	5 Fluorouracil - Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 50 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	5909990336258	1018.0, Fluorouracilum	75,98	Bezpłatne	0,00	0,0152
	5 Fluorouracil - Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 1000 mg	1 fiol.a 20 ml	5909990450633	1018.0, Fluorouracilum	15,30	Bezpłatne	0,00	0,0153
	5 Fluorouracil - Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 250 mg	5 amp.a 5 ml	5909990450657	1018.0, Fluorouracilum	19,12	Bezpłatne	0,00	0,0153
	Fluorouracil 1000 medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.a 20 ml	5909990477913	1018.0, Fluorouracilum	15,30	Bezpłatne	0,00	0,0153
	Fluorouracil 500 medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	5909990477814	1018.0, Fluorouracilum	7,94	Bezpłatne	0,00	0,0159
	Fluorouracil 5000 medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	5909990478019	1018.0, Fluorouracilum	76,49	Bezpłatne	0,00	0,0153
	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990774777	1018.0, Fluorouracilum	3,63	Bezpłatne	0,00	0,0145
	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990774784	1018.0, Fluorouracilum	7,26	Bezpłatne	0,00	0,0145
	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 20 ml	5909990774791	1018.0, Fluorouracilum	14,51	Bezpłatne	0,00	0,0145
	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	5909990774807	1018.0, Fluorouracilum	72,58	Bezpłatne	0,00	0,0145
	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	5909990900961	1018.0, Fluorouracilum	36,29	Bezpłatne	0,00	0,0145

Fluorouracilum

6.4. Ceny leków uwzględnionych w analizie minimalizacji kosztów we wskazaniu ostra białaczka szpikowa

Tabela 117. Refundowane preparaty zawierające cytarabinę (na podstawie [94])

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]
Cytarabina	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 500 mg	1 fiola 10 ml	5909990181216		44,23	Bezpłatne	0,00	0,0885
	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 1000 mg	1 fiola 20 ml	5909990181223		88,45	Bezpłatne	0,00	0,0885
	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 0,05 g/ml	1 fiola 40 ml	5909990624935		176,90	Bezpłatne	0,00	0,0885
	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/5ml	1 fiola 5 ml	5909990640188		8,84	Bezpłatne	0,00	0,0884
	Cytarabine Kabi, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml	1 fiola 1 ml	5909991028084		8,84	Bezpłatne	0,00	0,0884
	Cytarabine Kabi, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml	1 fiola 5 ml	5909991028091	1011.1, Cytarabinum	44,23	Bezpłatne	0,00	0,0885
	Cytarabine Kabi, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml	1 fiola 10 ml	5909991028107		88,45	Bezpłatne	0,00	0,0885
	Cytarabine Kabi, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml	1 fiola 20 ml	5909991028138		176,90	Bezpłatne	0,00	0,0885
	Cytosar, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 100 mg	1 amp. (+1 rozp.)	5909990154715		11,58	Bezpłatne	0,00	0,1158
	Cytosar, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 mg	1 fiol.s.subs. (+ rozp.)	5909990314515		44,23	Bezpłatne	0,00	0,0885

Analiza ekanamiczna dla produktu leczniczego Mitaxantran-Ebewe® (mitaksantran)

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]
	Cytosar, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.s.subs.	5909990314614		88,45	Bezpłatne	0,00	0,0885

7. PIŚMIENNICTWO

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych, Wydział Oceny Technologii Medycznych, Herceptin® (trastuzumab) w leczeniu raka żołądka raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej; raport Nr: AOTM-OT-431-1; Warszawa, listopad 2011
2. Agencja Oceny Technologii Medycznych we współpracy z School of Health and Related Research – SCHARR (Uniwersytet w Sheffield), Analiza kosztów-użyteczności terapii immunomodulujących w stwardnieniu rozsianym w Polsce, Raport Oceny Technologii Medycznej na zlecenie Ministra Zdrowia, Wersja 1.01, Warszawa, marzec 2007
3. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r.
4. Analiza ekonomiczna Interferon beta-1a i.m. (Avonex®) w terapii rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego; Wersja 1.0; Kraków 27.01.2014 / 07.04.2014; HTA Consulting; http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/045/AW/45_AW_OT_4351_4_AVONEX_SM_powyzej_60_mies_CUA_2014.04.24.pdf (ostatni dostęp 30.03.2015)
5. Analiza ekonomiczna Natalizumab (Tysabri®) w terapii rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego; wersja 1.0 Kraków; grudzień 2012; HTA Consulting spoika z ograniczon^ odpowiedzialnosci^ spoika komandytowa; Projekt zakończono 26 lipca 2012 roku
6. Bartosik-Psujek H. Algorytmy diagnostyczne I kryteria kwalifikacji do leczenia immunomodulacyjnego w stwardnieniu rozsianym. Polski Przegląd Neurologiczny 2012; 8 (2): 76-83.
7. Baza Demografia; <http://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/>
8. Bell C, Graham J, Earnshaw S, Oleen-Burkey M, Castelli-Haley J, Johnson K, J Manag Cost-effectiveness of four immunomodulatory therapies for relapsing-remitting multiple sclerosis: a Markov model based on long-term clinical data, Care Pharm 2007, 13(3):245-61.
9. Bennett JM, A randomized multicenter trial comparing mitoxantrone, cyclophosphamide, and fluorouracil with doxorubicin, cyclophosphamide, and fluorouracil in the therapy of metastatic breast carcinoma. J Clin Oncol. 1988 Oct;6(10):1611-20.
10. Biuletyn Informacji Publicznej; Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji; aotm.gov.pl/bip/
11. Boland A., Bagust A., Hockenull J., Davis H., Chu P., Dickson R.; ' Rituximab for the treatment of relapsed or refractory stage III or IV follicular non-Hodgkin's lymphoma; , Health Technol.Assess.; 13 Suppl 2; 41-48; 2009
12. Bose U., Ladkani D., Burrell A., Sharief M.; ; Cost-effectiveness analysis of glatiramer acetate in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis; ; Journal of Drug Assessment; 5; 67-79; 2002;
13. Bourgault C., McGregor M. et al., SHOULD THE MUHC USE MITOXANTRONE IN THE TREATMENT OF MULTIPLE SCLEROSIS?; The Technology Assessment Unit (TAU) of the McGill University Health Centre (MUHC); Dec 2, 2002.
14. British Committee for Standards in Haematology, Milligan DW, Grimwade D et al. Guidelines on the management of acute myeloid leukaemia in adults. Br J Haematol. 2006;135(4):450-74.
15. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. CADTH therapeutic review. Comparative clinical and cost-effectiveness of drug therapies for relapsing-remitting multiple sclerosis [Internet]. Ottawa: The Agency; 2013 Oct. (CADTH Therapeutic Review vol.1, no. 2b). Available from,(23.03.2015); http://www.cadth.ca/media/pdf/TR0004_RRMS_ScienceReport_e.pdf
16. Charakterystyka Produktu leczniczego Mitoxantron-Ebewe® udostępiona przez producenta leku
17. Chilcott J., McCabe C., Tappenden P., O'Hagan A., Cooper N.J., Abrams K., Claxton K., Miller D.H.; Modelling the cost effectiveness of interferon beta and glatiramer acetate in the management of multiple sclerosis. Commentary: evaluating disease modifying treatments in multiple sclerosis; BMJ; 326; 7388; 522; 3-8-2003;
18. Crott R., Versteegh M., Uyl-de-Groot C.; ; An assessment of the external validity of mapping QLQ-C30 to EQ-5D

- preferences; ; Qual.Life Res.; 22; 5; 1045-1054; 2013;
19. Czajka P. Chemioterapia. Poradnik dla pacjentów. Wielkopolskie Centrum Onkologii. <http://www.wco.pl/media/files/file/5/6/1245668423chemioterapia.pdf>, dostęp: 21.05.2015
 20. Deconinck E., Miadi-Fargier H., Pen C.L., Brice P.; ; Cost effectiveness of rituximab maintenance therapy in follicular lymphoma: long-term economic evaluation; ; Pharmacoeconomics.; 28; 1; 35-46; 2010;
 21. Döhner H, Estey EH, Amadori S et al. European LeukemiaNet. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood*. 2010;115(3):453-74. <http://www.bloodjournal.org/content/bloodjournal/115/3/453.full.pdf> (ostatni dostęp 26.05.2015)
 22. Doorduyn J., Buijt I., Holt B., Steijaert M., Uyl-de G.C., Sonneveld P.; ; Self-reported quality of life in elderly patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma treated with CHOP chemotherapy; ; Eur.J.Haematol.; 75; 2; 116-123; 2005;
 23. Dranitsaris G., Cottrell W., Spirovski B., Hopkins S.; ; Economic analysis of albumin-bound paclitaxel for the treatment of metastatic breast cancer; ; J.Oncol.Pharm.Pract.; 15; 2; 67-78; 2009;
 24. Dworakowska I., Golicki D., Niewada M., Fumaran dimetylu (Tecfidera®) w leczeniu postaci rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozsianego Analiza ekonomiczna; HealthQuest Sp. z o.o. sp.k.; Warszawa 2014; http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/228/AW/228_AW_OT_4351_30_Tecfidera_AE_2014.pdf (ostatni dostęp 11.05.2015)
 25. Evoltra (klofarabina) we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa (ICD-10: C.92.0) Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej; Raport Nr: AOTM-OT-431-30/2014; Warszawa sierpień 2014
 26. Federico M, Luminari S, Dondi A, Tucci A, Vitolo U, Rigacci L, Di Raimondo F, Carella AM, Pulsoni A, Merli F, Arcaini L, Angrilli F, Stelitano C, Gaidano G, Dell'olio M, Marcheselli L, Franco V, Galimberti S, Sacchi S, Brugiattelli M. R-CVP versus R-CHOP versus R-FM for the initial treatment of patients with advanced-stage follicular lymphoma: results of the FOLL05 trial conducted by the Fondazione Italiana Linfomi. *J Clin Oncol*. 2013;31(12):1506-13.
 27. Fey M, Dreyling M. ESMO Guidelines Working Group. Acute myeloblastic leukemia in adult patients: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2009;20 Suppl 4:100-1.
 28. Forbes R.B., Lees A., Waugh N., Swingler R.J.; Population based cost utility study of interferon beta-1b in secondary progressive multiple sclerosis; *BMJ*; 319; 1529-1533; 1999;
 29. Hall P.S., McCabe C., Stein R.C., Cameron D.; ; Economic evaluation of genomic test-directed chemotherapy for early-stage lymph node-positive breast cancer; ; *Journal of the National Cancer Institute*; 104(1); 56-66; 2012;
 30. Hartung HP, Gonsette R, Konig N, Kwiecinski H, Guseo A, Morrissey SP et al.: Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomized, multicentre trial. *Lancet* 2002, 360: 2018-2025
 31. Heidemann E. Prognostic Subgroups: The Key Factor for Treatment Outcome in Metastatic Breast Cancer. Results of a Three-Arm Randomized Multicenter Trial Comparing Doxorubicin, Epirubicin and Mitoxantrone Each in Combination with Cyclophosphamide. *Onkologie* 1993;16:344-353.
 32. Hemmett L., Holmes J., Barnes M., Russell N.; ; What drives quality of life in multiple sclerosis?; ; *QJM*.; 97; 10; 671-676; 2004;
 33. Hildebrandt T., Thiel F.C., Fasching P.A., Graf C., Bani M.R., Loehberg C.R., Schrauder M.G., Jud S.M., Hack C.C., Beckmann M.W., Lux M.P.; ; Health utilities in gynecological oncology and mastology in Germany; ; *Anticancer Res*.; 34; 2; 829-835; 2014;
 34. Hutton J., Brown R., Borowitz M., Abrams K., Rothman M., Shakespeare A.; ; A new decision model for cost-utility comparisons of chemotherapy in recurrent metastatic breast cancer; ; *Pharmacoeconomics*.; 9 Suppl 2; 8-22; 1996;
 35. Immunex Corporation Novantrone® (Mitoxantrone HCL) P&CNS Advisory Committee Briefing Document; <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/00/backgrd/3582b1k.pdf> (ostatni dostęp 22.05.2015)

36. Informacje o wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za styczeń 2014 r. <http://nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=6092>; data dostępu 19.01.2015.
37. Informacje o wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych narastająco od początku roku do lutego 2014 r. <http://nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=6146>; data dostępu 19.01.2015.
38. Informacje o wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych narastająco od początku roku do marca 2014 r. <http://nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=6198>; data dostępu 19.01.2015.
39. Informacje o wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za styczeń 2014 r. <http://nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=6092>; data dostępu 19.01.2015.
40. Informacje o wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych narastająco od początku roku do lutego 2014 r. <http://nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=6146>; data dostępu 19.01.2015.
41. Informacje o wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych narastająco od początku roku do marca 2014 r. <http://nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=6198>; data dostępu 19.01.2015.
42. Informacje o wielkości kwoty refundacji i liczby zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych narastająco od początku roku do kwietnia 2014 r. <http://nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=6238>; data dostępu 19.01.2015.
43. Informacje o wielkości kwoty refundacji i liczby zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych narastająco od początku roku do kwietnia 2014 r. <http://nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=6238>; data dostępu 19.01.2015.
44. Informator o umowach NFZ, <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=19&artnr=1483>
45. Informator o umowach NFZ, <https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/> (ostatni dostęp 28.04.2015)
46. Jones K.H., Ford D.V., Jones P.A., John A., Middleton R.M., Lockhart-Jones H., Peng J., Osborne L.A., Noble J.G.; How people with multiple sclerosis rate their quality of life: an EQ-5D survey via the UK MS register; *PLoS.One.*; 8; 6; e65640; 2013;
47. Jones K.H., Ford D.V., Jones P.A., John A., Middleton R.M., Lockhart-Jones H., Peng J., Osborne L.A., Noble J.G.; How people with multiple sclerosis rate their quality of life: an EQ-5D survey via the UK MS register; *PLoS.One.*; 8; 6; e65640; 2013;
48. Kappos L., Gold R., Arnold D.L., Bar-Or A., Giovannoni G., Selmaj K., Sarda S.P., Agarwal S., Zhang A., Sheikh S.I., Seidman E., Dawson K.T.; ; Quality of life outcomes with BG-12 (dimethyl fumarate) in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: the DEFINE study; ; *Mult.Scler.*; 20; 2; 243-252; 2014;
49. Karabudak R., Karampampa K., Caliskan Z.; ; Treatment experience, burden and unmet needs (TRIBUNE) in MS study: results from Turkey; ; *J.Med.Econ.*; 18; 1; 69-75; 2015;
50. Karanes C, Kopecky KJ, Head DR, Grever MR, Hynes HE, Kraut EH, Vial RH, Lichtin A, Nand S, Samlowski WE, Appelbaum FR. A phase III comparison of high dose ARA-C (HIDAC) versus HIDAC plus mitoxantrone in the treatment of first relapsed or refractory acute myeloid leukemia Southwest Oncology Group Study. *Leuk Res.* 1999 Sep;23(9):787-94.

51. Karnon J., Delea T., Barghout V.; ; Cost utility analysis of early adjuvant letrozole or anastrozole versus tamoxifen in postmenopausal women with early invasive breast cancer: the UK perspective; ; European Journal of Health Economics; 9; 171-183; 2008;
52. Kasteng F., Erlanson M., Hagberg H., Kimby E., Relander T., Lundkvist J.; ; Cost-effectiveness of maintenance rituximab treatment after second line therapy in patients with follicular lymphoma in Sweden; ; ActaOncologica; 47(6); 1029-1036; 2008;
53. Kata D, Kyrzcz-Krzemień S. Ostra białaczka szpikowa – współczesne poglądy na patogenezę, postępowanie diagnostyczne, klasyfikację, stratyfikację prognostyczną i leczenie. Postępy Nauk Medycznych 2011;7:601-609.
54. Kim E.J., Ko S.K., Kang H.Y.; ; Mapping the cancer-specific EORTC QLQ-C30 and EORTC QLQ-BR23 to the generic EQ-5D in metastatic breast cancer patients; ; Qual.Life Res.; 21 ; 7; 1193-1203; 2012;
55. Kita M., Fox R.J., Phillips J.T., Hutchinson M., Havrdova E., Sarda S.P., Agarwal S., Kong J., Zhang A. , Viglietta V., Sheikh S.I., Seidman E., Dawson K.T.; ; Effects of BG-12 (dimethyl fumarate) on health-related quality of life in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: findings from the CONFIRM study; ; Mult.Scler.; 20; 2; 253-257; 2014;
56. Kobelt G., Berg J., Atherly D., Hadjimichael O.; Costs and quality of life in multiple sclerosis: a cross-sectional study in the United States; Neurology; 66; 11; 1696-1702; 6-13-2006;
57. Kobelt G., Berg J., Lindgren P., Jonsson B., Stawiarz L., Hillert J.; ; Modeling the cost-effectiveness of a new treatment for MS (natalizumab) compared with current standard practice in Sweden; ; Multiple Sclerosis; 14(5); 679-690; 2008;
58. Kobelt G., Texier R.B., Lindgren P.; The long-term cost of multiple sclerosis in France and potential changes with disease-modifying interventions (Structured abstract); Multiple.sclerosis.; 15; 741-751; 2009;
59. Kułakowska A, Bartosik-Psujek H, Hożejowski R. i wsp. Selected aspects of the epidemiology of multiple sclerosis in Poland – a multicentre pilot study, Neurologia i Neurochirurgia Polska 2010; 44, 5: 443–452.
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
63. Launois R.J., Reboul-Marty J.M., Bonnetterre J.; ; [A medico-economic evaluation of second line chemotherapy in metastatic breast cancer: comparison between docetaxel, paclitaxel, and vinorelbine]; ; Bull.Cancer; 84; 7; 709-721; 1997;
- [REDACTED]
- [REDACTED]
65. Levy A.R., Zou D., Risebrough N., Buckstein R., Kim T., Brereton N. Cost-effectiveness in Canada of azacitidine for the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes; Curr.Oncol.; 21; 1; e29-e40; 2014.
66. Lewis R., Bagnall A.M., King S., Woolacott N., Forbes C., Shirran L., Duffy S., Kleijnen J., ter R.G., Riemsma R.; ' The clinical effectiveness and cost-effectiveness of vinorelbine for breast cancer: a systematic review and economic evaluation; , Health Technology Assessment; 6(14); 1-269; 2002
67. Löwenberg B, Suciú S, Archimbaud E, Haak H, Stryckmans P, de Cataldo R, Dekker AW, Berneman ZN, Thyss A, van der Lelie J, Sonneveld P, Visani G, Fillet G, Hayat M, Hagemeyer A, Solbu G, Zittoun R. Mitoxantrone versus daunorubicin in induction-consolidation chemotherapy--the value of low-dose cytarabine for maintenance of remission, and an assessment of prognostic factors in acute myeloid leukemia in the elderly: final report. European Organization for the Research and Treatment of Cancer and the Dutch-Belgian Hemato-Oncology Cooperative Hovon Group. J Clin Oncol. 1998 Mar;16(3):872-81.

68. Łoibińska A, Stelmasiak Z, Wybrane epidemiologiczne aspekty stwardnienia rozsianego w populacji miasta Lublina, *Neurologia i Neurochirurgia Polska* 2004; 38, 5: 361–366.
69. Marino P., Siani C., Roche H., Moatti J.P.; ' Impact of uncertainty on cost-effectiveness analysis of medical strategies: the case of high-dose chemotherapy for breast cancer patients; , *Int.J.Technol.Assess.Health Care*; 21; 3; 342-350; 2005
70. McLachlan S.A., Pintilie M., Tannock I.F.; ; Third line chemotherapy in patients with metastatic breast cancer: an evaluation of quality of life and cost; ; *Breast Cancer Res.Treat.*; 54; 3; 213-223; 1999;
71. Mitosek-Szewczyk K., Kulakowska A., Bartosik-Psujek H., Hozejowski R., Drozdowski W., Stelmasiak Z.; ; Quality of life in Polish patients with multiple sclerosis; ; *Adv.Med.Sci.*; 59; 1; 34-38; 2014;
72. Mitoxantrone, IARC Monographs vol. 76, [<http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol76/>], dostęp 14.05.2015r.
73. Nachtnebel A., Mathis-Edenhofer S., Czeczot J., Horizon Scanning in Oncology; Eribulin (Halaven®) as third- or late- line mono-therapy for advanced/metastatic breast cancer; DSD: Horizon Scanning in Oncology Nr. 018 ISSN online 2076-5940; http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/publikacje-prezentacje/2011/DSD_HSO_Nr.18.pdf (ostatni dostęp 12.05.2015)
74. Narodowy Fundusz Zdrowia, Wydatki Narodowego Funduszu Zdrowia z tytułu finansowania programów terapeutycznych w roku 2009, Departament Gospodarki Lekami Centrali NFZ
75. Narodowy Fundusz Zdrowia. Informacje o wielkości kwoty refundacji i liczby zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych narastająco od początku roku do maja 2014 r. <http://nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=6272>; data dostępu 19.01.2015.
76. Narodowy Fundusz Zdrowia. Informacje o wielkości kwoty refundacji i liczby zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych narastająco od początku roku do czerwca 2014 r. <http://nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=6307>; data dostępu 19.01.2015.
77. Narodowy Fundusz Zdrowia. Informacje o wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych narastająco od początku roku do lipca 2014 r. <http://nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=6350>; data dostępu 19.01.2015.
78. Narodowy Fundusz Zdrowia. Informacje o wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych narastająco od początku roku do sierpnia 2014 r. <http://nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=6405>; data dostępu 19.01.2015.
79. Narodowy Fundusz Zdrowia. Informacje o wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych narastająco od początku roku do września 2014 r. <http://nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=6444>; data dostępu 19.01.2015.
80. Narodowy Fundusz Zdrowia. Informacje o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi za styczeń 2015 r. <http://nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6665.html>; data dostępu 04.05.2015 r.
81. Narodowy Fundusz Zdrowia. Informacje o wielkości kwoty refundacji i liczby zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych narastająco od początku roku do maja 2014 r. <http://nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=6272>; data dostępu 19.01.2015.
82. Narodowy Fundusz Zdrowia. Informacje o wielkości kwoty refundacji i liczby zrefundowanych opakowań

- jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych narastająco od początku roku do czerwca 2014 r. <http://nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=6307>; data dostępu 19.01.2015.
83. Narodowy Fundusz Zdrowia. Informacje o wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych narastająco od początku roku do lipca 2014 r. <http://nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=6350>; data dostępu 19.01.2015.
84. Narodowy Fundusz Zdrowia. Informacje o wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych narastająco od początku roku do sierpnia 2014 r. <http://nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=6405>; data dostępu 19.01.2015.
85. Narodowy Fundusz Zdrowia. Informacje o wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych narastająco od początku roku do września 2014 r. <http://nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=6444>; data dostępu 19.01.2015.
86. Narodowy Fundusz Zdrowia. Informacje o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi za styczeń 2015 r. <http://nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6665.html>; data dostępu 04.05.2015 r.
87. Narodowy Fundusz Zdrowia. Komunikat DGL. Informacje o wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych narastająco od początku roku do października 2014 r. <http://nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=6505>; data dostępu 24.03.2015.
88. Narodowy Fundusz Zdrowia. Komunikat DGL. Informacje o wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych narastająco od początku roku do listopada 2014 r. <http://nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=6533>; data dostępu 24.03.2015.
89. Narodowy Fundusz Zdrowia. Komunikat DGL. Informacje o wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych narastająco od początku roku do grudnia 2014 r. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=6580>; data dostępu 26.03.2015.
90. Narodowy Fundusz Zdrowia. Komunikat DGL. Informacje o wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych narastająco od początku roku do października 2014 r. <http://nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=6505>; data dostępu 24.03.2015.
91. Narodowy Fundusz Zdrowia. Komunikat DGL. Informacje o wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych narastająco od początku roku do listopada 2014 r. <http://nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=6533>; data dostępu 24.03.2015.
92. Narodowy Fundusz Zdrowia. Komunikat DGL. Informacje o wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych narastająco od początku roku do grudnia 2014 r. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=6580>; data dostępu 26.03.2015.
93. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Acute Myeloid Leukemia. Version 1.2015 http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/aml.pdf (dostęp 27.03.2015).
94. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2015.23)

95. Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2014 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2010–2012. <http://www.monitorpolski.gov.pl/mp/2014/1043/M2014000104301.pdf> , (ostatni dostęp 30.03.2015)
96. Odpowiedź podsekretarza stanu w Ministerstwie Zdrowia - z upoważnienia ministra - na interpelację nr 26439 w sprawie zamiaru wycofania dofinansowania leku Glivec dla chorych na przewlekłą białaczkę szpikową
97. Odpowiedź podsekretarza stanu w Ministerstwie Zdrowia - z upoważnienia ministra - na interpelację nr 26189 w sprawie rezygnacji z refundowania leczenia farmaceutykiem Glivec osób dorosłych chorych na przewlekłą białaczkę szpikową
98. Odpowiedź podsekretarza stanu w Ministerstwie Zdrowia - z upoważnienia ministra - na interpelację nr 24464 w sprawie leczenia i rehabilitacji chorych na stwardnienie rozsiane oraz zabezpieczenia kontynuacji leczenia pacjentów w ramach programu "Leczenie stwardnienia rozsianego"
99. Odpowiedź podsekretarza stanu w Ministerstwie Zdrowia - z upoważnienia ministra - na zapytanie nr 5655 w sprawie leków i programów lekowych dostępnych dla osób chorych na stwardnienie rozsiane
100. Oleen-Burkey M., Castelli-Haley J., Lage M.J., Johnson K.P.; ; Burden of a multiple sclerosis relapse: the patient's perspective; ; Patient.; 5; 1; 57-69; 2012;
101. Opinia Rady Przejrzystości nr 126/2014 z dnia 12 maja 2014 r. w sprawie skuteczności i bezpieczeństwa leków generycznych zawierających substancję czynną imatynib stosowanych we wskazaniu: przewlekła białaczka szpikowa z udokumentowaną obecnością genu BCR-ABL lub chromosomu Filadelfia (Ph+) u dorosłych pacjentów
102. Orlewska E., Mierzejewski P., Zaborski J. et al., A prospective study of the financial costs of multiple sclerosis at different stages of the disease; European Journal of Neurology 2005, 12: 31–39
103. Orme M, Kerrigan J, Tyas D, et al., The Effect of Disease, Functional Status, and Relapses on the Utility of People with Multiple Sclerosis in the UK. Value in Health. 2007; 10(1):54–60.
104. Oświadczenie złożone przez senatora Stanisława Gogacza na 34. posiedzeniu Senatu w dniu 28 maja 2009 r. wraz z uzyskaną odpowiedzią Ministra Zdrowia <http://ww2.senat.pl/k7/dok/sten/odp3334.pdf> (ostatni dostęp 23.04.2015)
105. Papaioannou D., Rafia R., Rathbone J., Stevenson M., Buckley W.H., Stevens J.; ' Rituximab for the first-line treatment of stage III-IV follicular lymphoma (review of Technology Appraisal No. 110): a systematic review and economic evaluation; , Health Technol.Assess.; 16; 37; 1-iv; 2012
106. Parkin D., Miller P., McNamee P., Thomas S., Jacoby A., Bates D.; ; A cost-utility analysis of interferon beta for multiple sclerosis; ; Health Technology Assessment; 2(4); 1-55; 1998;
107. Pastuszak Ż., Ocena Skuteczności i Bezpieczeństwa Leczenia Mitoksantronem Chorych Na Stwardnienie Rozsiane; Streszczenie rozprawy doktorskiej; http://www.wim.mil.pl/images/Nauka/Przewody/ZPastuszak/Streszczenieanna_Pastuszak.pdf (ostatni dostęp 21.04.2015)
108. Pickard A.S., Wilke C.T., Lin H.W., Lloyd A.; ; Health utilities using the EQ-5D in studies of cancer; ; Pharmacoeconomics.; 25; 5; 365-384; 2007;
109. Poder K., Ghatavi K., Fisk J.D., Campbell T.L., Kisely S., Sarty I., Stadnyk K., Bhan V.; ; Social anxiety in a multiple sclerosis clinic population; ; Mult.Scler.; 15; 3; 393-398; 2009;
110. Pokorski R.J., Long-Term Survival Experience Of Patients With Multiple Sclerosis; Journal of Insurance Medicine 1997;29(2):101-6.
111. Ray J.A., Carr E., Lewis G., Marcus R.; ' An evaluation of the cost-effectiveness of rituximab in combination with chemotherapy for the first-line treatment of follicular non-Hodgkin's lymphoma in the UK; , Value.Health; 13; 4; 346-357; 2010
112. Redaelli A., Botteman M.F., Stephens J.M., Brandt S., Pashos C.L.; ' Economic burden of acute myeloid leukemia: a literature review; , Cancer Treat.Rev.; 30; 3; 237-247; 2004.

113. Rekomendacja nr 126/2014 z dnia 19 maja 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Meaxin (imatinibum) we wskazaniu: ICD-10 C91 w zakresie wskazań zarejestrowanych
114. Rivera VM., Jeffery DR., Weinstock-Guttman B., Bock D., Dangond F., Results from the 5-year, phase IV RENEW (Registry to Evaluate Novantrone Effects in Worsening Multiple Sclerosis) study; BMC Neurology 2013, 13:80; <http://www.biomedcentral.com/1471-2377/13/80>
115. 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.
116. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 21 marca 2012 r. w sprawie sprowadzania z zagranicy produktów leczniczych niezbędnych dla ratowania życia lub zdrowia pacjenta dopuszczonych do obrotu bez konieczności uzyskania pozwolenia; Dz.U.12.349 z dnia 29 marca 2012 r.
117. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 22 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego (Dz.U. poz. 1520 wraz z późniejszymi zmianami)
118. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2009 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego (Dz.U.09.140.1143; Dz. U. Nr 140, poz. 1143, z późn. zm)
119. Rozporządzenie MZ z dnia 6 grudnia 2013 r. w sprawie wykazu wyrobów medycznych wydawanych na zlecenie. Wyroby medyczne wykonywane seryjnie; <http://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20130001565>
120. Sacco JJ. The Average Body Surface Area of Adult Cancer Patients in the UK: A Multicentre Retrospective Study. PLoS One. 2010 Jan 28;5(1):e8933.
121. Selmaj K., Stwardnienie rozsiane – kryteria diagnostyczne i naturalny przebieg choroby, Polski Przegląd Neurologiczny, 2005, tom 1, nr 3, s.99-105
122. Sherrill B., Amonkar M.M., Stein S., Walker M., Geyer C., Cameron D.; ; Q-TWiST analysis of lapatinib combined with capecitabine for the treatment of metastatic breast cancer; ; Br.J.Cancer; 99; 5; 711-715; 9-2-2008;
123. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 143/2014 z dnia 19 maja 2014 r. w sprawie oceny leku Meaxin (imatinibum)
124. Szczeklik A (red.). Interna Szczeklika-podręcznik chorób wewnętrznych. Medycyna Praktyczna, Kraków 2013.
125. Szmurto D., Fundament T., Ziobro M. et al., Costs of multiple sclerosis – extrapolation of Czech data to Polish patients; Expert Rev. Pharmacoecon. Outcomes Res. 14(3), 451–458 (2014)
126. Tappenden P., Chilcott J. O'Hagan T. et al., Cost effectiveness of beta interferons and glatiramer acetate in the management of multiple sclerosis; Report to the National Institute for Clinical Excellence. 2001. School of Health and Related Research (SchARR); Centre for Bayesian Statistics in Health Economics; <http://www.nice.org.uk/guidance/ta32/documents/assessment-report-on-the-use-of-beta-interferon-and-glatiramer-acetate-for-multiple-sclerosis-scharr-report2>
127. Tappenden P., McCabe C., Simpson E. et al., The clinical effectiveness and cost-effectiveness of interferon-beta and glatiramer acetate in the management of relapsing/remitting and secondary-progressive multiple sclerosis; The School of Health and Related Research, The University of Sheffield, England; 23rd October 2006; Agency for Healthcare Research and Quality 540 Gaither Road Rockville, Maryland 20850; http://www.cms.gov/Medicare/Demonstration-Projects/DemoProjectsEvalRpts/downloads/MMA641_Multiple_Sclerosis.pdf
128. Tappenden P., Saccardi R., Confavreux C., Sharrack B., Muraro P.A., Mancardi G.L., Kozak T., Farge-Bancel D., Madan J., Rafia R., Akehurst R., Snowden J.; ' Autologous haematopoietic stem cell transplantation for secondary progressive multiple sclerosis: an exploratory cost-effectiveness analysis; , Bone Marrow Transplant.; 45; 6; 1014-1021; 2010
129. Touchette D.R., Durgin T.L., Wanke L.A., Goodkin D.E.; A cost-utility analysis of mitoxantrone hydrochloride and interferon beta-1b in the treatment of patients with secondary progressive or progressive relapsing multiple sclerosis; Clinical.Therapeutics; 25; 611-634; 2003;

130. Uchwała Nr 4/2015/II Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 17 marca 2015 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2014 r.
131. 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 z późn. zm.).
132. Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2004 Nr 210 poz. 2135)
133. Ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2008 r. Nr 45, poz. 271, z późn. zm.)
134. Versteegh M.M., Leunis A., Luime J.J., Boggild M., Uyl-de Groot C.A., Stolk E.A.; ; Mapping QLQ-C30, HAQ, and MSIS-29 on EQ-5D; ; Med.Decis.Making; 32; 4; 554-568; 2012;
135. Wierzbowska A. Ostra białaczka szpikowa W: Krzakowski M (red), Warzocha K (red). Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok. http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_2013_tom2_ksiazka_ostra_bial_szpikowa.pdf (dostęp 24.03.2015).
136. Wierzbowska A., Wrzesień-Kuś A, Robak T., i in. Porównanie wyników leczenia ostrej białaczki szpikowej (OBS) mitoxantronem, etopozydem i małymi dawkami cytarabiny ze standardową chemioterapią daunorubicyną z cytozarem (3+7) u chorych powyżej 60 r.ż. Randomizowane badanie kliniczne II fazy Polskiej Grupy Badawczej ds. Białaczek (PALG). Acta Haematologica Polonica, 2003, 34, 1. Str. 73-84.
137. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku MabThera (rytuksymab) w podaniu podskórnym w ramach programu lekowego: „RYTUKSYMAB w leczeniu chorych na chłoniaki nieziarnicze (ICD 10: C82, C83)” – Analiza weryfikacyjna; Nr: AOTM-OT-4351-25/2014; 23.10.2014
138. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Avonex (interferon beta-a), we wskazaniu: leczenie stwardnienia rozsianego ze zmianą w zakresie usunięcia ograniczenia czasu leczenia do 60 miesięcy; Analiza weryfikacyjna Nr: AOTM-OT-4351-4/2014; http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/045/AWA/45_AWA_OT_4351_4_AVONEX_SM_powyzej_60_mies_%202014.04.24.pdf (ostatni dostęp 23.03.2015)
139. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Tecfidera (fumaran dimetylu), we wskazaniu: leczenie stwardnienia rozsianego u dorosłych pacjentów w ramach programu lekowego; Analiza weryfikacyjna Nr: AOTM-OT-4351-30/2014 [http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/228/AWA/228_AWA_OT_4351_30_Tecfidera_\[fumaran_dimetylu\]_2014.11.20.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/228/AWA/228_AWA_OT_4351_30_Tecfidera_[fumaran_dimetylu]_2014.11.20.pdf) (ostatni dostęp 23.03.2015)
140. Wniosek o objęcie refundacją leku Aubagio (teryflunomid) w ramach programu lekowego: „Leczenie stwardnienia rozsianego teryflunomidem (ICD-10: G35)” Analiza weryfikacyjna Nr: AOTMiT-OT-4351-6/2015; 03 kwietnia 2015r.
141. Wniosek o objęcie refundacją leku Rebif (interferon beta-1a) w ramach programu lekowego: „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)” Analiza weryfikacyjna Nr: AOTM-OT-4351-17/2014
142. Wniosek o objęcie refundacją leku TYSABRI (natalizumab) 300 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiole. 15 ml (20 mg/ml) EAN: 5909990084333 w ramach programu lekowego „Leczenie natalizumabem chorych ze stwardnieniem rozsianym (ICD-10 G35.0)”. Analiza weryfikacyjna Nr: AOTM-OT-4351-24/2012; Data ukończenia: grudzień 2012
143. Zarządzenie Nr 40/2009/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 11 września 2009 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii
144. Zarządzenie Nr 13/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 7 marca 2012 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii
145. Zarządzenie Nr 19/2015/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 24 kwietnia 2015 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii

146. Zarządzenie Nr 19/2015/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 24 kwietnia 2015 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapie
147. Zarządzenie Nr 43/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 13 lipca 2012 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapie
148. Zarządzenie Nr 80/2014/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapie
149. Zarządzenie Nr 81/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne

8. SPIS TABEL

Tabela 1. Wskazania refundacyjne dla substancji czynnej mitoksantron na podstawie Wykazu substancji czynnych zawartych w lekach sprowadzanych z zagranicy [117]	12
Tabela 2. Dawkowanie produktu mitoksantron uwzględnione w poszczególnych wskazaniach	17
Tabela 3. Charakterystyka pacjentów	17
Tabela 4. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu Mitoxantron-Ebewe®	18
Tabela 5. Kalkulacja kosztów stosowania produktu Mitoxantron-Ebewe® (mitoksantron) w ramach chemioterapii w przeliczeniu na 1 cykl leczenia	18
Tabela 6. Kalkulacja kosztów stosowania produktu substancji mitoksantron w ramach chemioterapii w przeliczeniu na 1 cykl leczenia	19
Tabela 7. Wyniki analizy minimalizacji kosztów – perspektywa budżetu NFZ / perspektywa wspólna	20
Tabela 8. Podsumowanie wyboru komparatorów dla analizowanych interwencji	23
Tabela 9. Analiza odpowiedzi na leczenie (Bennett 1988 [9])	27
Tabela 10. Przeżycie całkowite (Bennett 1988 [9])	27
Tabela 11. Czas do wystąpienia zdarzenia (Bennett 1988 [9])	27
Tabela 12. Analiza odpowiedzi na leczenie (Heidemann 1993 [31])	28
Tabela 13. Analiza przeżycia (Heidemann 1993 [31])	28
Tabela 14. Czas do wystąpienia zdarzenia (Heidemann 1993 [31])	28
Tabela 15. Zużycie leków (schematy NC, AC, CNF, CAF) – rak piersi z przerzutami	28
Tabela 16. Kalkulacja długości leczenia – rak piersi z przerzutami	29
Tabela 17. Poważne zdarzenia niepożądane - leczenie raka piersi z przerzutami	29
Tabela 18. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu Mitoxantron-Ebewe®	30
Tabela 19. Koszt jednostkowy - mitoksantron	30
Tabela 20. Kalkulacja kosztów jednostkowych cyklofosfamidu, doksorubicyny i fluorouracylu	31
Tabela 21. Kalkulacja kosztów leków stosowanych w schematach NC, CNF, AC, CAF w ramach chemioterapii raka piersi z przerzutami	31
Tabela 22. Finansowanie peruki	32
Tabela 23. Zestawienie parametrów wejściowych do modelu	33
Tabela 24. Zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych – rak piersi z przerzutami	35
Tabela 25. Wyniki analizy minimalizacji kosztów – rak piersi z przerzutami	36
Tabela 26. Wyniki analizy wrażliwości oraz analizy progowej	37
Tabela 27. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia poważnych działań niepożądanych; CNOP vs CHOP – na podstawie analizy klinicznej [REDACTED]	44
Tabela 28. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu Mitoxantron-Ebewe®	45
Tabela 29. Koszt jednostkowy - mitoksantron	45
Tabela 30. Kalkulacja kosztów leków stosowanych w schematach R-CNOP oraz R-CHOP (odpowiednio mitoksantronu oraz doksorubicyny) w ramach chemioterapii chłoniaka niezłazniczego	46

Tabela 31. Koszty leczenia neutropenii oraz leukopenii w stopniach 3 lub 4 wg. WHO – na podstawie analizy weryfikacyjnej AOTMiT [1]	46
Tabela 32. Oszacowanie średniego kosztu terapii leukopenii oraz neutropenii u pacjentów poddanych terapii schematami R-CNOP oraz R-CHOP	46
Tabela 33. Zestawienie parametrów wejściowych do modelu CMA – chłoniak nieziarniczny	48
Tabela 34. Zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych – chłoniak nieziarniczny	49
Tabela 35. Wyniki analizy minimalizacji kosztów – chłoniak nieziarniczny	49
Tabela 36. Wyniki analizy wrażliwości oraz analizy progowej – chłoniak nieziarniczny	50
Tabela 37. Podsumowanie wyboru komparatorów dla analizowanych interwencji.....	54
Tabela 38. Przeżycie całkowite; HAM vs HiDAC (Karanes 1999 [50])	58
Tabela 39. Przeżycie wolne od choroby; HAM vs HiDAC (Karanes 1999 [50])	58
Tabela 40. Utrata z leczenia/badania z powodu toksyczności; HAM vs HiDAC (Karanes 1999 [50])	58
Tabela 41. Zgony; HAM vs HiDAC (Karanes 1999 [50])	58
Tabela 42. Całkowita odpowiedź na leczenie; MA vs DA (Löwenberg 1998 [67]).....	58
Tabela 43. Częściowa odpowiedź na leczenie; MA vs DA (Löwenberg 1998 [67])	58
Tabela 44. Przeżycie całkowite; MA vs DA (Löwenberg 1998 [67])	59
Tabela 45. Przeżycie wolne of choroby; MA vs DA (Löwenberg 1998 [67])	59
Tabela 46. Oporność na leczenie; MA vs DA (Löwenberg 1998 [67])	59
Tabela 47. Zgony ogółem, wczesne zgony podczas chemioterapii oraz zgony po leczeniu indukującym; MA vs DA (Löwenberg 1998 [67])	59
Tabela 48. Poważne infekcje; MA vs DA (Löwenberg 1998 [67])	59
Tabela 49. Mediana czasu trwania gorączki; MA vs DA (Löwenberg 1998 [67]).....	60
Tabela 50. Mediana czasu pobytu w szpitalu; MA vs DA (Löwenberg 1998 [67]).....	60
Tabela 51. Zużycie leków (schematy MA, DA, HAM, HiDAC) – Wariant 1 (zgodnie z badaniami klinicznymi)	60
Tabela 52. Zużycie leków (schematy MA, DA, HAM, HiDAC) – Wariant 2	61
Tabela 53. Liczba cykli chemioterapii indukującej oraz konsolidującej	61
Tabela 54. Zdarzenia niepożądane – ostra białaczka szpikowa; HAM vs HiDAC (analiza podstawowa)	62
Tabela 55. Zdarzenia niepożądane – ostra białaczka szpikowa; MA vs DA (analiza wrażliwości)	62
Tabela 56. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu Mitoxantron-Ebewe®	63
Tabela 57. Koszt jednostkowy - mitoksantron	63
Tabela 58. Kalkulacja kosztów jednostkowych cytarabiny	64
Tabela 59. Kalkulacja kosztów stosowania produktu substancji daunorubicyna w ramach chemioterapii w przeliczeniu na 1 mg leku	64
Tabela 60. Kalkulacja kosztów leków stosowanych w schematach MA, DA, HAM, HiDAC (wariant 1)	64
Tabela 61. Kalkulacja kosztów leków stosowanych w schematach MA, DA, HAM, HiDAC (wariant 2)	65
Tabela 62. Koszt leczenia toksyczności	65
Tabela 63. Średni koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	66
Tabela 64 Koszt jednostkowy hospitalizacji związanej z wykonaniem chemioterapii	66

Tabela 65 Koszty hospitalizacji w trakcie cyklu chemioterapii - zestawienie	66
Tabela 66. Roczny koszt oceny skuteczności chemioterapii	67
Tabela 67. Średni koszt okresowej oceny skuteczności chemioterapii dla poszczególnych schematów chemioterapii HAM vs HiDAC (wariant 1)	67
Tabela 68. Użyteczności ostra białaczka szpikowa	68
Tabela 69. Zestawienie parametrów wejściowych do modelu	70
Tabela 70. Zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych – ostra białaczka nieлимfocytowa	74
Tabela 71. Wyniki analizy minimalizacji kosztów – ostra białaczka szpikowa (wariant 1)	75
Tabela 72. Wyniki analizy koszty minimalizacji kosztów – ostra białaczka szpikowa (wariant 2)	76
Tabela 73. Wyniki analizy wrażliwości oraz analizy progowej – MA vs DA	78
Tabela 74. Wyniki analizy wrażliwości oraz analizy progowej – HAM vs HiDAC	79
Tabela 75. Stany kliniczne uwzględnione w modelu CUA	86
Tabela 76. Charakterystyka pacjentów w modelu	91
Tabela 77. Charakterystyka pacjentów ze względu na stopień niepełnosprawności oceniony w skali EDSS	93
Tabela 78. Naturalny przebieg choroby (BSC) – prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stopniami zaawansowania w skali EDSS wśród pacjentów z SOT (subpopulacja RRMS) – na podstawie macierzy przejścia przedstawionych w analizach weryfikacyjnych AOTMiT [138,142]	94
Tabela 79. Naturalny przebieg choroby (BSC) – prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stopniami zaawansowania w skali EDSS wśród pacjentów z RES (subpopulacja RRMS) – na podstawie macierzy przejścia przedstawionej w analizie weryfikacyjnej AOTMiT [142]	94
Tabela 80. Naturalny przebieg choroby (BSC) – prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stopniami zaawansowania w skali EDSS wśród pacjentów z populacji RRMS (populacja ogólna RRMS) – na podstawie macierzy przejścia przedstawionych w pracy Dworakowska 2014 [24]	94
Tabela 81. Naturalny przebieg choroby (BSC) – prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stopniami zaawansowania w skali EDSS wśród pacjentów z SPMS – na podstawie macierzy przejścia przedstawionej w analizach weryfikacyjnych AOTMiT [138,142]	95
Tabela 82. Naturalny przebieg choroby (BSC) – prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stopniami zaawansowania w skali EDSS wśród pacjentów z RRMS – subpopulacja SOT – na podstawie macierzy przejścia przedstawionych w analizach weryfikacyjnych AOTMiT [138,142]	96
Tabela 83. Naturalny przebieg choroby (BSC) – prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stopniami zaawansowania w skali EDSS wśród pacjentów z RRMS – subpopulacja RES – na podstawie macierzy przejścia przedstawionej w analizie weryfikacyjnej AOTMiT [142]	96
Tabela 84. Naturalny przebieg choroby (BSC) – prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stopniami zaawansowania w skali EDSS wśród pacjentów z RRMS – subpopulacja RRMS other – na podstawie macierzy przejścia przedstawionych w pracy Dworakowska 2014 [24]	97
Tabela 85. Naturalny przebieg choroby (BSC) – prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stopniami zaawansowania w skali EDSS – subpopulacja SPMS – na podstawie macierzy przejścia przedstawionej w analizach weryfikacyjnych AOTMiT [138,142]	97
Tabela 86. Średnioroczny wskaźnik rzutów wśród pacjentów z RRMS w zależności od stopnia niepełnosprawności ocenianego w skali EDSS – ramię BSC w modelu CUA	98
Tabela 87. Średnioroczny wskaźnik rzutów wśród pacjentów z SPMS w zależności od stopnia niepełnosprawności ocenianego w skali EDSS – ramię BSC w modelu CUA	98

Tabela 88. Liczby, odsetki oraz ryzyko względne wystąpienia potwierdzonej progresji niepełnosprawności; MTX vs PL (MIMS 2002)	99
Tabela 89. Przebieg choroby wśród pacjentów poddanych terapii MTX – prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stopniami zaawansowania w skali ED55 wśród pacjentów z RRM5 – subpopulacja SOT	100
Tabela 90. Przebieg choroby wśród pacjentów poddanych terapii MTX – prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stopniami zaawansowania w skali ED55 wśród pacjentów z RRM5 – subpopulacja RES	100
Tabela 91. Przebieg choroby wśród pacjentów poddanych terapii MTX – prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stopniami zaawansowania w skali ED55 wśród pacjentów z RRM5 – subpopulacja RRMS other	101
Tabela 92. Przebieg choroby wśród pacjentów poddanych terapii MTX – prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stopniami zaawansowania w skali ED55 wśród pacjentów z SPM5 – subpopulacja SPM5	101
Tabela 93. Średnioroczny wskaźnik rzutów wśród pacjentów z M5 w zależności od stopnia niepełnosprawności ocenianego w skali ED55 – ramię MTX w modelu CUA	102
Tabela 94. Średnioroczny wskaźnik rzutów wśród pacjentów z M5 leczonych MTX w zależności od stopnia niepełnosprawności ocenianego w skali ED55 – analiza wrażliwości	102
Tabela 95. Kalkulacja kosztów stosowania produktu Mitoxantron-Ebewe® (mitoksantron) u pacjentów z M5 w ramach leczenia szpitalnego w przeliczeniu na 1 rok terapii	103
Tabela 96. Koszt jednostkowy świadczeń szpitalnych związanych z podaniem mitoksantron oraz prowadzonym monitorowaniem leczenia	104
Tabela 97. Koszt jednostkowy świadczeń szpitalnych związanych z leczeniem rzutu	104
Tabela 98. Koszty leczenia objawowego (B5C) opracowane na podstawie CUA_Avonex [4] oraz publikacji Szmurło 2014 [125]	104
Tabela 99. Koszty leczenia objawowego (B5C) – analiza wrażliwości	105
Tabela 100. Prawdopodobieństwo zgonu u pacjentów z M5 w zależności od wieku chorego oraz stopnia sprawności ocenianego w skali ED55	106
Tabela 101. Wartości użyteczności dla poszczególnych stanów na podstawie pracy Dworakowska 2014 [15]	108
Tabela 102. Wartości użyteczności przyjęte w modelu CUA	108
Tabela 103. Zestawienie parametrów wejściowych do modelu	110
Tabela 104. Zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych dla porównania MTX vs B5C	113
Tabela 105. Wyniki analizy koszty-użyteczność dla dożywotniego horyzontu czasowego dla MTX vs B5C	114
Tabela 106. Wyniki analizy wrażliwości oraz analizy progowej – MTX vs B5C	117
Tabela 107. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Medline przez PubMed (wyszukiwanie zakończone 30.04.2015 r.)	123
Tabela 108. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane (wyszukiwanie zakończone 30.04.2015 r.)	123
Tabela 109. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie CRD (wyszukiwanie zakończone 30.04.2015 r.)	124
Tabela 110. Analizy ekonomiczne włączone do przeglądu	127
Tabela 111. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie Medline przez PubMed (wyszukiwanie zakończone 04.05.2015 r.)	132
Tabela 112. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie CRD (wyszukiwanie zakończone 04.05.2015 r.)	133
Tabela 113. Publikacje dotyczące użyteczności włączone do przeglądu, skala ED55	137
Tabela 114. Publikacje dotyczące użyteczności włączone do przeglądu, skala postal ambulation scale	141

Tabela 115. Publikacje dotyczące użyteczności włączone do przeglądu.....	141
Tabela 116. Refundowane preparaty zawierające doksorubicynę, cyklofosfamid oraz fluorouracyl (na podstawie [94])	146
Tabela 117. Refundowane preparaty zawierające cytarabinę (na podstawie [94]).....	149

9. SPIS WYKRESÓW I DIAGRAMÓW

Diagram 1. Schemat modelu zastosowanego w analizie koszty-użyteczność (CUA).....	87
Diagram 2. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – analizy ekonomiczne	126
Diagram 3. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – użyteczności	136