

Analiza ekonomiczna  
dla produktu leczniczego  
Erwinase®  
(kryzantaspaza, *Erwinia* L-  
asparaginaza)  
w leczeniu ostrej białaczki  
limfoblastycznej

Instytut Arcana

Ul. Płk. S. Dąbka 8

30-732 Kraków

Tel/Fax. +48 12 26 36 038

[www.inar.pl](http://www.inar.pl)

Kraków, wrzesień 2015



## SPIS TREŚCI

<b>Spis Treści .....</b>	<b>2</b>
<b>Lista osób zaangażowanych w opracowanie analizy.....</b>	<b>5</b>
<b>Indeks skrótów.....</b>	<b>6</b>
<b>Streszczenie .....</b>	<b>8</b>
<b>1. Analiza ekonomiczna .....</b>	<b>11</b>
1.1. Metodyka .....	11
1.1.1. Cel analizy.....	11
1.1.2. Zdefiniowanie problemu decyzyjnego .....	11
1.1.2.1. Populacja .....	12
1.1.2.2. Interwencja.....	12
1.1.2.3. Interwencja – wariant dodatkowy.....	13
1.1.2.4. Komparator .....	14
1.1.2.5. Komparator – wariant dodatkowy .....	14
1.1.2.6. Wyniki zdrowotne .....	15
1.1.3. Zdefiniowanie strategii analitycznej .....	15
1.1.4. Perspektywa .....	15
1.1.5. Horyzont czasowy .....	16
1.1.6. Dyskantowanie .....	16
1.1.7. Technika analityczna .....	16
1.1.7.1. Wybór techniki analitycznej .....	16
1.1.7.2. Analiza wrażliwości.....	17
1.1.7.3. Walidacja wewnętrzna modelu .....	18
1.1.7.4. Walidacja konwergencji.....	18
1.1.7.5. Walidacja zewnętrzna .....	18
1.2. Model decyzyjny.....	18
1.2.1. Opis modelu .....	18
1.2.2. Założenia modelu związane z przebiegiem leczenia ALL .....	24
1.2.2.1. Ścieżka terapeutyczna a skuteczność leczenia ALL.....	26
1.2.2.2. Wybór badań klinicznych porównujących grupy pacjentów leczonych prawidłowo oraz z obniżoną skutecznością leczenia (brak asparaginazy, wystąpienie cichej inaktywacji).....	26
1.3. Parametry modelu.....	28
1.3.1. Charakterystyka wyjściowa populacji w modelu .....	28
1.3.2. Powierzchnia ciała pacjentów .....	28
1.3.3. Ryzyka zdarzeń .....	29
1.3.3.1. Prawdopodobieństwo rozpoczęcia terapii poszczególnymi rodzajami asparaginazy.....	29
1.3.3.2. Prawdopodobieństwo wystąpienia cichej inaktywacji .....	30
1.3.3.3. Prawdopodobieństwo progresji lub zgonu w stanie EFS .....	31
1.3.3.4. Prawdopodobieństwo zgonu w stanie EFS.....	33
1.3.3.5. Prawdopodobieństwo progresji oraz zgonu w stanie Wznowa choroby.....	34
1.3.3.6. Prawdopodobieństwo zgonu w stanie Wznowa_2.....	35
1.3.4. Koszty jednostkowe .....	36

1.3.4.1.	Koszt produktu Erwinase® (wnioskowana technologia medyczna).....	36
1.3.4.2.	Koszty innych produktów leczniczych zawierających asparaginazę (asparaginasum, pegasparagasum).....	37
1.3.4.3.	Koszty pozostałych chemioterapeutyków stosowanych w protokołach leczenia ALL.....	38
1.3.4.4.	Koszty hospitalizacji i wizyt ambulatoryjnych.....	40
1.3.4.5.	Koszty związane z przeszczepieniem komórek krwiotwórczych.....	41
1.3.5.	<b>Zużycie zasobów</b> .....	42
1.3.5.1.	Rozkład kosztów chemioterapii w czasie.....	42
1.3.5.2.	Leczenie asparaginazą w protokole ALL IC BFM 2009.....	43
1.3.5.3.	Leczenie asparaginazą w protokole IntReALL 2010.....	46
1.3.5.4.	Leczenie pozostałymi substancjami stosowanymi w protokole ALL IC BFM 2009.....	49
1.3.5.5.	Leczenie pozostałymi substancjami stosowanymi w protokole IntReALL 2009.....	52
1.3.5.6.	Hospitalizacje w grupie leczonej protokołem ALL IC BFM 2009.....	55
1.3.5.7.	Hospitalizacje w grupie leczonej protokołem IntReALL 2010.....	58
1.3.5.8.	Porady ambulatoryjne.....	60
1.3.5.9.	Koszty całkowite hospitalizacji i porad ambulatoryjnych: podsumowanie.....	60
1.3.5.10.	Koszty leczenia po drugiej progresji choroby.....	61
1.3.6.	<b>Użyteczności</b> .....	62
1.4.	Zestawienie parametrów wejściowych modelu.....	63
1.5.	Zestawienie parametrów modelu testowanych w ramach analizy wrażliwości.....	64
1.6.	Metodyka przeprowadzenia analizy progowej.....	66
1.7.	Zestawienie kosztów i konsekwencji.....	68
1.8.	<b>Wyniki analizy ekonomicznej</b> .....	75
1.8.1.	<b>Porównanie: produkt Erwinase® refundowany w leczeniu ALL vs brak leczenia produktem Erwinase®</b> .....	75
1.8.1.1.	Analiza podstawowa.....	75
1.8.1.2.	Jednokierunkowa analiza wrażliwości.....	76
1.8.1.3.	Wielokierunkowa analiza wrażliwości.....	80
1.8.2.	<b>Porównanie: produkt Erwinase® refundowany w leczeniu ALL + standardowe wykonywanie badania w celu wykrycia cichej inaktywacji vs brak leczenia produktem Erwinase®</b> .....	83
1.8.2.1.	Analiza podstawowa.....	83
1.8.2.2.	Jednokierunkowa analiza wrażliwości.....	83
1.8.2.3.	Wielokierunkowa analiza wrażliwości.....	88
1.8.3.	<b>Porównanie: produkt Erwinase® refundowany w leczeniu ALL vs produkt Erwinase® refundowany w leczeniu ALL w ramach importu docelowego</b> .....	92
1.8.3.1.	Analiza podstawowa.....	92
1.8.3.2.	Jednokierunkowa analiza wrażliwości.....	92
1.8.3.3.	Wielokierunkowa analiza wrażliwości.....	96
1.8.4.	<b>Porównanie: produkt Erwinase® refundowany w leczeniu ALL + standardowe wykonywanie badania w celu wykrycia cichej inaktywacji vs produkt Erwinase® refundowany w leczeniu ALL w ramach importu docelowego</b> .....	100
1.8.4.1.	Analiza podstawowa.....	100
1.8.4.2.	Jednokierunkowa analiza wrażliwości.....	101
1.8.4.3.	Wielokierunkowa analiza wrażliwości.....	105
1.9.	Przegląd analiz ekonomicznych.....	109
1.10.	Ograniczenia analizy.....	109
1.11.	Dyskusja i wnioski.....	111
2.	<b>Załączniki</b> .....	115
2.1.	<b>Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych</b> .....	115
2.1.1.	<i>Diagram wyszukiwania analiz ekonomicznych</i> .....	117
2.1.2.	<i>Charakterystyka analiz ekonomicznych włączonych do przeglądu</i> .....	118
2.2.	<b>Strategie wyszukiwania użyteczności</b> .....	118

2.2.1.	<i>Diagram wyszukiwania użyteczności</i> .....	121
2.2.2.	<i>Charakterystyka publikacji dotyczących użyteczności włączonych do przeglądu</i> .....	123
2.3.	<i>Śmiertelność w populacji ogólnej</i> .....	125
2.4.	<i>Wariant analizy ekonomicznej dla populacji dorosłych chorych na ALL pacjentów</i> .....	127
2.4.1.	<i>Założenia modelu ekonomicznego</i> .....	127
2.4.2.	<i>Koszty i zużycie zasobów</i> .....	128
2.4.3.	<i>Wyniki analizy ekonomicznej – wariant dodatkowy</i> .....	132
2.4.4.	<i>Ograniczenia analizy</i> .....	134
<b>3.</b>	<b>Piśmiennictwo</b> .....	<b>135</b>
<b>4.</b>	<b>Spis tabel</b> .....	<b>139</b>
<b>5.</b>	<b>Spis Wykresów i diagramów</b> .....	<b>142</b>

## LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY

### Autorzy – Instytut Arcana

Imię i nazwisko	Funkcja	Udział
[REDAKTOWANE]	Analityk	Analiza ekonomiczna
[REDAKTOWANE]	Analityk	Przegląd systematyczny, wyszukiwanie publikacji, analiza kosztów
[REDAKTOWANE]	Konsultant	Współtworzenie koncepcji merytorycznej
[REDAKTOWANE]	Ekspert	Współtworzenie koncepcji merytorycznej

### Eksperti kliniczni

Imię i nazwisko	Miejsce pracy/Stnowisko
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

Data zakończenia analizy: wrzesień 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: EUSA Pharma.

## INDEKS SKRÓTÓW

ALL	Ostra białaczka limfoblastyczna (ang. <i>acute lymphoblastic leukemia</i> )
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ASP	Asparaginaza
AWMSG	Wales Medicines Strategy Group
BFM	Berlin-Frankfurt-Münster
BSA	Powierzchnia ciała (ang. <i>body surface area</i> )
CCR	Współczynnik (nieprzerwanie trwającej) całkowitej remisji (ang. <i>continuous complete remission rates</i> )
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CI	Przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i> )
CUR	Współczynnik Koszty-Użyteczność (ang. <i>cost-utility ratio</i> )
DFCI	Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium
DFS	Przeżycie wolne od choroby (ang. <i>disease free survival</i> )
E.coli	Escherichia coli
EFS	Przeżycie wolne od (niekorzystnych) zdarzeń (ang. <i>event free survival</i> )
Fiol.	fiolka
FLAM	Fludarabina/arabinozyd/cytarabina/mitoksantron
Grupa HR	Grupa wysokiego ryzyka (ang. <i>high risk</i> )
Grupa IR	Grupa pośredniego ryzyka (ang. <i>intermediate risk</i> )
Grupa SR	Grupa standardowego ryzyka (ang. <i>standard risk</i> )
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HLA	Ludzkie antygeny leukocytarne (ang. <i>human leukocyte antigens</i> )
HR	Hazard względny (ang. <i>hazard ratio</i> )
HRQOL	Jakość życia uwarunkowana stanem zdrowia (ang. <i>health-related quality of life</i> )
HSCT	Przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. <i>hematopoietic stem cell transplantation</i> )
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i> )
HUI	Kwestionariusz służący do oceny ogólnej jakości życia, indeks użyteczności zdrowia (ang. <i>health utility index</i> )
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> )
ICER	Inkrementalny Współczynnik Koszty-Efektywność (ang. <i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i> )
ICUR	Inkrementalny Współczynnik Koszty-Użyteczność (ang. <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i> )
j.m.	Jednostka międzynarodowa (ang. <i>international unit, IU</i> )
JGP	Jednorodne grupy pacjentów
L-ASP	L-asparaginaza
LYG	Zyskane Lata Życia (ang. <i>Life Years Gained</i> )
m <sup>2</sup>	Metr kwadratowy (jednostka powierzchni)
mg	Miligram
ml	Mililitr
MZ	Minister Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
Op.	Opakowanie
OS	Przeżycie całkowite (ang. <i>Overall Survival</i> )
PEG-asparaginaza	Asparaginaza poddana procesowi pegylacji
Ph(+)	Chromosom Philadelphia

pkt	Punkt
PLN	Polski Nowy Złoty (jednostka monetarna)
QALY	Zyskane lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>Quality Adjusted Life Years</i> )
r.ż.	Rok życia
RFS	Przeżycie wolne od nawrotu choroby (ang. <i>Relapse Free Survival</i> )
RP	Rzeczpospolita Polska
Ust.	Ustęp (jednostka redakcyjna aktów prawnych)

## STRESZCZENIE

### Cel analizy

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w celu oceny opłacalności ekonomicznej wprowadzenia refundacji produktu Erwinase® (kryzantaspaza, L-asparaginaza Erwinia) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL, ang. Acute Lymphoblastic Leukemia), u pacjentów, u których występuje reakcja nadwrażliwości na PEG-asparaginazę produkowaną przez *Escherichia coli*.

Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy EUSA Pharma.

### Metodyka i założenia

Populację docelową analizy stanowią pacjenci z ostrą białaczką limfoblastyczną (ICD-10 C91.0), u których wystąpiła reakcja nadwrażliwości na PEG-asparaginazę (definiowaną jako alergię kliniczną lub „cicha inaktywacja”) produkowaną przez *E. coli*. Wybrana populacja zawiera się w populacji określonej we wskazaniu rejestracyjnym do stosowania leku Erwinase® [12].

W celu oceny opłacalności leczenia ALL kryzantaspazą skonstruowano model decyzyjny z wykorzystaniem programu *MS Excel 2007*, w którym uwzględniono najistotniejsze, z punktu widzenia klinicznego i ekonomicznego, stany zdrowotne, w których mogą znaleźć się pacjenci. Modelowanie przeprowadzono dla populacji pediatrycznej. Dodatkowo wykonano wariant analizy, w którym oszacowano koszty i efekty zdrowotne interwencji i komparatora dla populacji dorosłych. Ograniczenie populacji analizowanej w modelu do pacjentów, którzy nie ukończyli 18 roku życia spowodowane zostało niewielką liczbą doniesień naukowych prezentujących wyniki leczenia asparaginazą w populacji dorosłych pacjentów z ALL, a także niewielką liczbą pacjentów powyżej 18 roku życia leczonych kryzantaspazą w Polsce (zgodnie z wynikami Analizy wpływu na budżet [60] rocznie produktem Erwinase® leczonych jest 41-47 dzieci oraz jedynie 10-13 dorosłych).

W strukturze modelu można wyróżnić:

- 1) drzewo decyzyjne, w oparciu o które szacowane są prawdopodobieństwa wystąpienia nadwrażliwości (klinicznej oraz cichej inaktywacji) na poszczególne rodzaje asparaginazy, na podstawie których zostaje wyznaczone ryzyko znalezienia się pacjenta w każdej z możliwych dla danego ramienia modelu ścieżek terapeutycznych w pierwszej linii leczenia ALL,
- 2) model Markowa, w którym dokonywana jest kalkulacja całkowitych kosztów i efektów zdrowotnych dla każdej z rozpatrywanych ścieżek terapeutycznych w horyzoncie czasowym analizy (przyjęto horyzont do ukończenia 18 roku życia).

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono następujące porównania:

- 1) Produkt Erwinase® refundowany vs brak dostępnego produktu Erwinase®,
- 2) Produkt Erwinase® refundowany + standardowo wykonywane badanie aktywności asparaginazy vs brak dostępnego produktu Erwinase®,
- 3) Produkt Erwinase® refundowany vs produkt Erwinase® refundowany w ramach *Katalogu świadczeń dodatkowych - leczenie szpitalne – chemioterapia*,
- 4) Produkt Erwinase® refundowany + standardowo wykonywane badanie aktywności asparaginazy vs produkt Erwinase® refundowany w ramach *Katalogu świadczeń dodatkowych - leczenie szpitalne – chemioterapia*.

W porównaniach numer 1, 2 oraz 4 skuteczność terapii kryzantaspazą oceniono w ramach analizy koszty-użyteczność, dla porównania numer 3 przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów. Porównanie numer 1 jest podstawowym wariantem analizy. W porównaniu numer 2 przyjęto, że w warunkach polskich standardowo wykonywany jest test w celu stwierdzenia czy u pacjenta nie wystąpiła cicha inaktywacja (obecnie w Polsce w populacji dzieci monitoring aktywności asparaginazy jest wykonywany tylko w dwóch ośrodkach, w ramach programów pilotażowych badań). W dodatkowych porównaniach 3 oraz 4 zestawiono warianty zakładające finansowanie produktu Erwinase® w ramach Katalogu leków refundowanych w chemioterapii (interwencja w porównaniu numer 3 odpowiada interwencji ze scenariusza 1, a numer 4 ze scenariusza 2) ze scenariuszem, w którym przyjęto stan obecny finansowania przez płatnika publicznego kryzantaspazy w Polsce (w ramach importu docelowego).



Podstawowe założenia modelu oparto na wynikach odnalezionych badań klinicznych oceniających skuteczność leczenia ALL:

- brak różnic w przeżyciu wolnym od (niekorzystnych) zdarzeń klinicznych (EFS) pomiędzy grupą pacjentów, u których nie wystąpiła alergia na asparaginazę, a grupą z alergią na tę substancję kontynuującą leczenie kolejnym rodzajem asparaginazy,
- przeżycie wolne od (niekorzystnych) zdarzeń klinicznych (EFS) w grupie pacjentów, u których wystąpiła cicha inaktywacja jest gorsze niż w grupach bez cichej inaktywacji oraz ze zdiagnozowaną cichą inaktywacją i zmianą leczenia (kontynuacja) na inny rodzaj asparaginazy,
- przeżycie wolne od (niekorzystnych) zdarzeń klinicznych (EFS) w grupie pacjentów, bez leczenia asparaginazą jest gorsze niż w grupie leczonej asparaginazą.

Porównanie skuteczności terapii w grupie leczonej produktem Erwinase® z grupą bez dostępności kryzantaspazy, a także w grupie leczonej asparaginazą, w której nie wystąpiła cicha inaktywacja, z grupą, w której takie zdarzenie miało miejsce przeprowadzono w oparciu o dane pochodzące z publikacji Silverman 2001 [57].

W modelu uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednie:

- koszty produktów zawierających asparaginazę (Asparaginase Medac, Oncaspar, Erwinase®) stosowanych w leczeniu ALL,
- koszty pozostałych chemioterapeutyków stosowanych w protokołach leczenia ALL,
- koszty hospitalizacji,
- koszty wizyt ambulatoryjnych związanych z leczeniem lub monitorowaniem chemioterapii,
- koszty hospitalizacji związanej z przeszczepieniem komórek krwiotwórczych,
- pozostałe koszty związane z przeszczepieniem komórek krwiotwórczych do 100 dni od wykonania przeszczepienia.

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia). W analizie przyjęto, że produkt Erwinase® zostanie wpisany do Katalogu leków refundowanych stosowanych w chemioterapii część A [39].

W celu oceny stabilności otrzymanych wyników analizy ekonomicznej przeprowadzono analizę wrażliwości (jednokierunkową i wielokierunkową), oceniającą niepewność oszacowań parametrów modelu związanych z kosztami, metodyką i założeniami oraz ich wpływ na wyniki i wnioski analizy.

## Wyniki analizy

### Produkt Erwinase® refundowany vs brak dostępnego produktu Erwinase®

W horyzoncie czasowym analizy w przeliczeniu na jednego pacjenta z ALL w przypadku scenariusza zakładającego dostępność leczenia produktem Erwinase® oraz scenariusza bez leczenia kryzantaspazą uzyskuje się efekt zdrowotny odpowiednio w wysokości 8,80 i 8,70 zyskanych lata życia skorygowanych o jakość (różnica pomiędzy ramionami modelu wynosi 0,11 QALY).

Wyniki analizy koszty-użyteczność, przeprowadzonej dla populacji pacjentów z ALL pokazują, że scenariusz zakładający dostępność leczenia produktem Erwinase® jest strategią droższą, jednakże bardziej efektywną w porównaniu z wariantem bez leczenia kryzantaspazą. Z przeprowadzonej analizy wynika, że koszt zyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przy wprowadzeniu do chemioterapii możliwości stosowania Erwinia L-asparaginazy wynosi **100 917,47 PLN** z perspektywy płatnika publicznego.

### Produkt Erwinase® refundowany + standardowo wykonywane badanie aktywności asparaginazy vs brak dostępnego produktu Erwinase®

W horyzoncie czasowym analizy w przeliczeniu na jednego pacjenta z ALL w przypadku scenariusza zakładającego dostępność leczenia produktem Erwinase® wraz z rutynowo wykonywanym badaniem w celu wykrycia cichej inaktywacji oraz scenariusza bez leczenia kryzantaspazą uzyskuje się efekt zdrowotny odpowiednio w wysokości 8,93 i 8,70 zyskanych lata życia skorygowanych o jakość (różnica pomiędzy ramionami modelu wynosi 0,24 QALY).

### *Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Erwinase® (kryzantaspaza, Erwinia L-asparaginaza) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej*

Wyniki analizy koszty-użyteczność, przeprowadzonej dla populacji pacjentów z ALL pokazują, że scenariusz zakładający dostępność leczenia produktem Erwinase® wraz z rutynowo wykonywanym badaniem w celu wykrycia cichej inaktywacji jest strategią droższą, jednakże bardziej efektywną w porównaniu z wariantem bez leczenia kryzantaspazą. Z przeprowadzonej analizy wynika, że koszt zyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przy wprowadzeniu do chemioterapii możliwości stosowania Erwinia L-asparaginazy wynosi **31 592,68 PLN** z perspektywy płatnika publicznego.

#### **Produkt Erwinase® refundowany vs produkt Erwinase® refundowany w ramach Katalogu świadczeń dodatkowych - leczenie szpitalne – chemioterapia (stan obecny)**

Różnica w kosztach całkowitych przypadających na jednego pacjenta pomiędzy scenariuszami zakładającymi różne formy refundacji produktu Erwinase® wynosi - 355,58 PLN. Zmiana sposobu refundacji, która nie wpłynie na zmianę skuteczności leczenia (brak różnic w efektach zdrowotnych) wiąże się z oszczędnościami w leczeniu ALL dla płatnika publicznego.

#### **Produkt Erwinase® refundowany + standardowo wykonywane badanie aktywności asparaginazy vs produkt Erwinase® refundowany w ramach Katalogu świadczeń dodatkowych - leczenie szpitalne – chemioterapia (stan obecny)**

Wyniki analizy koszty-użyteczność, przeprowadzonej dla populacji pacjentów z ALL pokazują, że scenariusz zakładający dostępność leczenia produktem Erwinase® wraz ze standardowym wykonywaniem badania w celu wykrycia cichej inaktywacji jest strategią tańszą oraz jednocześnie bardziej efektywną w porównaniu z wariantem z refundacją kryzantaspazy w ramach importu docelowego (pierwsza strategia jest terapią dominującą z perspektywy płatnika publicznego).

#### **Wyniki wariantu dodatkowego dla populacji dorosłych pacjentów**

W horyzoncie czasowym analizy w przeliczeniu na jednego pacjenta z ALL w przypadku scenariusza zakładającego dostępność leczenia produktem Erwinase® oraz scenariusza bez leczenia kryzantaspazą uzyskuje się efekt zdrowotny odpowiednio w wysokości 8,21 i 6,06 zyskanych lata życia skorygowanych o jakość (różnica pomiędzy ramionami modelu wynosi 2,15 QALY).

Wyniki analizy koszty-użyteczność, przeprowadzonej dla populacji pacjentów z ALL pokazują, że scenariusz zakładający dostępność leczenia produktem Erwinase® jest strategią droższą, jednakże bardziej efektywną w porównaniu z wariantem bez leczenia kryzantaspazą. Z przeprowadzonej analizy wynika, że koszt zyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przy wprowadzeniu do chemioterapii możliwości stosowania Erwinia L-asparaginazy wynosi **56 094,82 PLN** z perspektywy płatnika publicznego.

Przeprowadzono również analizę minimalizacji kosztów, w której różnicę kosztów obliczono porównując skalkulowane koszty całkowite dla przyjętego horyzontu czasowego w scenariuszach zakładających finansowanie produktu Erwinase® w ramach Katalogu leków refundowanych w chemioterapii (interwencja oceniana) oraz finansowanie produktu Erwinase® w ramach importu docelowego. Wyniki analizy minimalizacji kosztów wskazują, że różnica w kosztach całkowitych przypadających na jednego pacjenta pomiędzy scenariuszami zakładającymi różne formy refundacji produktu Erwinase® wynosi -4 522,43 PLN. Zmiana sposobu refundacji, która nie wpłynie na zmianę skuteczności leczenia (brak różnic w efektach zdrowotnych) co wiąże się z oszczędnościami w leczeniu ALL dla płatnika publicznego.

#### **Wnioski końcowe**

Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że:

- Scenariusz zakładający dostępność leczenia produktem Erwinase® jest terapią kosztowo-efektywną w warunkach polskich w porównaniu ze scenariuszem bez leczenia kryzantaspazą.
- Scenariusz zakładający dostępność leczenia produktem Erwinase® wraz z rutynowo wykonywanym badaniem w celu wykrycia cichej inaktywacji jest terapią wysoce kosztowo-efektywną w warunkach polskich w porównaniu ze scenariuszem bez leczenia kryzantaspazą.

Pacjenci z ostrą białaczką limfoblastyczną, z nadwrażliwością na PEG-asparaginazę (definiowaną jako alergią kliniczną lub „cicha inaktywacja”) produkowaną przez *E. coli* nie mają obecnie dostępu do innej skutecznej terapii pozwalającej na uzyskanie całkowitej remisji poza kryzantaspazą. W związku z powyższym, metoda leczenia dająca szansę na lepszą przyszłość pacjentów z ALL z nadwrażliwością na PEG-asparaginazę tj. leczenie produktem Erwinase®, powinna stanowić standardową terapię refundowaną z budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia.

## 1. ANALIZA EKONOMICZNA

### 1.1. Metodyka

#### 1.1.1. Cel analizy

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w celu oceny opłacalności ekonomicznej wprowadzenia refundacji produktu Erwinase® (kryzantaspaza, L-asparaginaza Erwinia) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL, ang. Acute Lymphoblastic Leukemia), u pacjentów, u których występuje reakcja nadwrażliwości na PEG-asparaginazę (definiowaną jako alergię kliniczną lub „cicha inaktywacja”) produkowaną przez *Escherichia coli*.

Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy EUSA Pharma.

#### 1.1.2. Zdefiniowanie problemu decyzyjnego

Asparaginaza jest jednym z kluczowych leków stosowanych w leczeniu ALL, zwłaszcza w populacji pediatrycznej [50, 55, 54].

Obecnie w Polsce stosuje się trzy preparaty L-asparaginazy pochodzące z dwóch źródeł bakteryjnych: *Escherichia coli* i *Erwinia chrysantemii*. *E.coli*-asparaginaza występuje w dwóch postaciach: natywnej (preparat Asparaginase Medac) i związanej z glikolem polietylenowym (PEG-asparaginaza, preparat Oncaspar). Wszystkie preparaty są finansowane w Polsce ze środków publicznych:

- asparaginazy z *E.coli* (produkty Asparaginase Medac i Oncaspar znajdują się w Katalogu leków refundowanych stosowanych w chemioterapii część A [39],
- asparaginaza z *Erwinia chrysantemii* (kryzantaspaza, produkt Erwinase®) znajduje się w Katalogu świadczeń dodatkowych - leczenie szpitalne – chemioterapia. Część A: substancje czynne wchodzące w skład leków niedopuszczonych do obrotu na terytorium RP [28] (finansowanie w ramach importu docelowego jako lek ratujący życie, zgodnie z art. 39 ustawy o świadczeniach) [67].

Obecnie w Polsce u dzieci powyżej 1 roku życia, w ramach Polskiej Grupy Pediatrycznej ds. Leczenia Białaczek i Chłoniaków, stosuje się program leczenia ALL IC BFM 2009 (oparty na strategii grupy BFM). Takie samo leczenie stosowane jest w większości państw europejskich, a także w Ameryce Południowej i Australii. Pozwala ono na uzyskanie najlepszych jak dotąd rezultatów leczenia białaczki limfoblastycznej u dzieci. Rezultaty uzyskane w Polsce są nieco lepsze od średniej światowej i nie odbiegają od efektów terapii uzyskanych w najlepszych ośrodkach europejskich (██████████).

Pozostałe programy leczenia stosowane u pacjentów pediatrycznych wymienione przez ekspertów klinicznych (██████████) to:

- Interfant'06 (leczenie niemowląt),
- EsPhALL (protokół stosowany w niektórych ośrodkach w grupie pacjentów z obecnością chromosomu Philadelphia [Ph+]),
- IntReALL 2010 (protokół stosowany po wznowie choroby).

W populacji dorosłych pacjentów z ALL standardem leczenia jest protokół PALG ALL6, w ramach którego wyróżniono cztery schematy terapii, w zależności od wieku pacjenta (powyżej lub poniżej 55 roku życia) oraz od obecności chromosomu Philadelphia [15].

*Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Erwinase® (kryzantaspaza, Erwinia L-asparaginaza) w leczeniu astrej białaczkowej limfoblastycznej*

W Polsce w protokołach ALL IC BFM 2009, EsPhALL oraz PALG ALL6 dla grupy Ph(+) powyżej 55 roku życia asparaginazą pierwszego wyboru jest natywna *E.coli* asparaginaza (preparat Asparaginase Medac). Następnie, po wystąpieniu reakcji nadwrażliwości stosuje się PEG - asparaginazę (preparat Oncaspar). (na przykład według protokołu ALL IC BFM 2009, w fazie indukcji i reindukcji jedna dawka PEG-asparaginazy zastępuje 4 dawki natywnej *E.coli* asparaginazy) [31, 15, opinia ekspertów klinicznych].

W protokole Interfant-06 w fazie indukcji ma miejsce leczenie natywną *E.coli* asparaginazą, natomiast w kolejnych fazach (MARMA i OCTADAD) pacjenci otrzymują PEG - asparaginazę. ([20], opinia ekspertów klinicznych).

W protokołach IntReALL 2010 oraz PALG ALL6 dla grup Ph(-) PEG-asparaginazę stosuje się jako lek pierwszego rzutu [23,15, opinia ekspertów klinicznych].

Dopiero w momencie wystąpienia nadwrażliwości na PEG-asparaginazę stosowana jest w Polsce kryzantaspaza (produkt Erwinase®) – ostatnia szansa dla pacjentów z ALL na kontynuowanie leczenia asparaginazą stanowiącą kluczowy element terapii ALL. *Erwinia* L-asparaginaza jest jedyną dostępną opcją leczenia dla pacjentów, u których wystąpiła reakcja nadwrażliwości na asparaginazy z *E.coli*.

Podsumowując, w zależności od wystąpienia bądź braku reakcji nadwrażliwości na poszczególne rodzaje asparaginazy obecnie w warunkach polskich istnieje możliwość zastosowania następujących ścieżek leczenia (przykład dla protokołu ALL IC BFM 2009):

- 1) natywna *E.coli* asparaginaza (brak reakcji nadwrażliwości),
- 2) natywna *E.coli* asparaginaza -> PEG – asparaginaza (reakcja nadwrażliwości na produkt Asparaginase Medac),
- 3) natywna *E.coli* asparaginaza -> PEG-asparaginaza -> kryzantaspaza (reakcja nadwrażliwości na produkty Asparaginase Medac oraz Oncaspar),
- 4) natywna *E.coli* asparaginaza -> PEG-asparaginaza -> kryzantaspaza -> brak leczenia (reakcja nadwrażliwości na produkty Asparaginase Medac, Oncaspar oraz Erwinase®).

#### 1.1.2.1. Populacja

Populację docelową stanowią pacjenci z ostrą białaczką limfoblastyczną (ICD-10 C91.0), u których wystąpiła reakcja nadwrażliwości na PEG-asparaginazę (definiowaną jako alergię kliniczną lub „cicha inaktywacja”) produkowaną przez *E. coli*.

Wybrana populacja zawiera się w populacji określonej we wskazaniu rejestracyjnym do stosowania leku Erwinase® [12].

W modelu ekonomicznym uwzględniono leczenie najczęściej stosowanym w warunkach polskich protokołem ALL IC BFM 2009 podawanym dzieciom powyżej 1 roku życia. Ograniczenie populacji analizowanej w modelu do pacjentów pediatrycznych spowodowane zostało relatywnie niewielką liczbą doniesień naukowych prezentujących wyniki leczenia w populacji dorosłych pacjentów z ALL, a także niewielką liczbą pacjentów powyżej 18 roku życia leczonych kryzantaspazą w Polsce (zgodnie z wynikami Analizy wpływu na budżet [60], w zależności od wariantu analizy rocznie produktem Erwinase® leczonych jest 41-47 dzieci oraz jedynie 10-13 dorosłych). Wyniki dodatkowego modelu oceniającego koszty i efekty leczenia dla populacji dorosłych pacjentów zostały przedstawione w Załączniku 2.4

#### 1.1.2.2. Interwencja

Produkt leczniczy Erwinase®, zawierający substancję czynną kryzantaspazę (asparaginazę pochodzącą z *Erwinia chrysanthemi*, *Erwinia* L-asparaginazę), podawany domięśniowo lub dożylnie, stosowany w połączeniu z innymi

chemioterapeutykami w leczeniu ALL, którego dawkowanie może zostać dopasowane do stosowanego w protokołach lokalnych [12].

W analizie przyjęto, że produkt Erwinase® zostanie wpisany do Katalogu leków refundowanych stosowanych w chemioterapii część A [39].

Ponieważ stosowanie kryzantaspazy jest uwarunkowane przez wystąpienie reakcji nadwrażliwości na PEG-asparaginazę (definiowaną jako alergię kliniczną lub „cicha inaktywacja”) produkowaną przez *E. coli*, zatem interwencja w analizie ekonomicznej zostaje określona przez następujące ścieżki leczenia:

- natywna *E.coli* asparaginaza -> PEG asparaginaza -> kryzantaspaza (dostępna w ramach *Katalogu leków refundowanych stosowanych w chemioterapii część A*),
- natywna *E.coli* asparaginaza -> PEG asparaginaza -> kryzantaspaza (dostępna w ramach *Katalogu leków refundowanych stosowanych w chemioterapii część A*) -> brak leczenia.

Tak zdefiniowana Interwencja jest zgodna z protokołami leczenia ALL stosowanymi w Polsce (oraz z Charakterystyką produktu leczniczego Erwinase [12]).

### 1.1.2.3. Interwencja – wariant dodatkowy

Aktywność L-asparaginazy może obniżyć się na drodze zależnej od przeciwciał niezależnie od wystąpienia objawów klinicznych nadwrażliwości. Ma wówczas miejsce cicha inaktywacja (ang. *silent inactivation*) enzymu. Może ona dotyczyć nawet ponad 30% pacjentów [46, 65, 55]. Zjawisko to prawdopodobnie jest odpowiedzialne za występujące u niektórych pacjentów gwałtowne obniżenie aktywności preparatu w trakcie leczenia. Ponieważ pomiar poziomu aktywności L-asparaginazy w Polsce nie należy do standardowej praktyki klinicznej ze względu na brak finansowania ze środków publicznych (badanie takie wykonywane jest wyłącznie w dwóch ośrodkach [Łódź oraz Gdańsk] w ramach programów pilotażowych badań), brak objawów nadwrażliwości związanych z powstaniem przeciwciał nie implikuje zmiany preparatu, a tym samym aktywność enzymu w surowicy pacjenta nie osiąga wartości skutecznych terapeutycznie, co może wpłynąć negatywnie na wyniki leczenia. Cicha inaktywacja jest więc zjawiskiem bardziej niebezpiecznym niż wystąpienie nadwrażliwości z objawami klinicznymi – nie pozawala ona bowiem w żaden sposób ostrzec lekarzy o obniżeniu aktywności L-asparaginazy w trakcie leczenia [50].

Dlatego też obecnie kluczową kwestią w programach leczenia ALL z użyciem asparaginazy staje się monitoring aktywności enzymu, rekomendowany do powszechnego stosowania [50].

Obecnie w Polsce w populacji dzieci monitoring aktywności asparaginazy nie jest standardowo wykonywany (z wyjątkiem dwóch wymienionych powyżej ośrodków),

W wariantcie dodatkowym analizy przyjęto, że w warunkach polskich standardowo wykonywany jest test w celu stwierdzenia czy u pacjenta nie wystąpiła cicha inaktywacja. Założono (zgodnie z obecną praktyką), że koszt wykonania badania diagnostycznego nie jest refundowany przez Narodowy Fundusz Zdrowia, (koszty ponosi szpital), a zatem przeprowadzenie testu nie wpływa na zwiększenie wydatków płatnika publicznego oraz pacjenta.

Rutynowe wykonywanie testów w celu zdiagnozowania cichej inaktywacji wpłynie na wyniki leczenia nie tylko w ścieżkach terapeutycznych z obecnością kryzantaspazy, lecz także w pozostałych przypadkach (dla ścieżek, w których stosowano natywną *E.coli* asparaginazę bądź natywną *E.coli* asparaginazę oraz PEG asparaginazę). W wariantcie dodatkowym interwencję należy zdefiniować jako: wszystkie ścieżki terapeutyczne z obecnością produktu Erwinase® lub w których wykonywane jest badanie w celu wykrycia cichej inaktywacji.

#### 1.1.2.4. Komparator

Wyboru komparatora dokonano w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków [52] oraz ustalone przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (dawniej Agencję Oceny Technologii Medycznych) wytyczne HTA [1].

Zgodnie z Wytycznymi HTA [1] komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania, który w rzeczywistej praktyce medycznej może zostać zastąpiony przez badaną technologię medyczną. Podejmując decyzję o wyborze komparatora należy rozpatrzyć kwestie takie jak: częstość stosowania leku, jego koszt, skuteczność oraz zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego. Ponadto obowiązujące regulacje prawne (Rozporządzenie w sprawie wymagań minimalnych [52]) wskazują na priorytet porównania wnioskowanej technologii medycznej z procedurami medycznymi finansowanymi ze środków publicznych – wymagane jest wykonanie porównania, z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną.

Zgodnie z rekomendacją Prezesa AOTM nr 194/2014 z dnia 4 sierpnia 2014 r. „nie istnieją technologie lekowe, które mogłyby być uznane za technologie alternatywne względem stosowania Erwinia L---asparaginazy” [3]. Eksperti kliniczni potwierdzają, że obecnie w warunkach polskich Erwinia asparaginaza (preparat Erwinase®) jest jedyną dostępną opcją leczenia dla pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną, u których wystąpiła reakcja nadwrażliwości na PEG-asparaginazę produkowaną przez *E. coli*. Również Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej, prof. J. Kowalczyk, potwierdził, że nie istnieje obecnie żadna alternatywa terapeutyczna dla dzieci z nadwrażliwością na *E.coli* asparaginazę (natywną i pegylowaną). Zgodnie z jego opinią „Brak dostępności Erwinia asparaginazy spowoduje wykluczenie jednego z najważniejszych leków pozwalających na wyleczenie ponad 80% dzieci z ostrej białaczki limfoblastycznej” [2]. Pozbawienie chorych dostępu do produktu Erwinase® uniemożliwi kontynuowanie terapii L-asparaginazą, co wyklucza ze schematów leczenia jeden z podstawowych składników terapii i naraża pacjentów na gorsze wyniki terapeutyczne.

Komparatorem w analizie ekonomicznej jest zatem ścieżka terapeutyczna, w której pacjenci po wystąpieniu nadwrażliwości na PEG-asparaginazę produkowaną przez *E. coli* nie mają dostępu do leczenia kryzantaspazą:

- natywna *E.coli* asparaginaza -> PEG asparaginaza -> brak leczenia.

#### 1.1.2.5. Komparator – wariant dodatkowy

Dodatkowo w analizie rozpatrywano wariant, którego celem było porównanie kosztów i wyników zdrowotnych wynikających ze zmiany sposobu finansowania terapii produktem Erwinase® ze środków płatnika publicznego:

- obecnie *Erwinia L---asparaginaza* znajduje się w Katalogu świadczeń dodatkowych - leczenie szpitalne – chemioterapia. Część A: substancje czynne wchodzące w skład leków niedopuszczonych do obrotu na terytorium RP [28],
- po zmianie statusu refundacyjnego *Erwinia L---asparaginaza* zostanie wpisana do Katalogu leków refundowanych stosowanych w chemioterapii część A [39].

Zatem w wariantcie dodatkowym komparatorem będzie „istniejąca praktyka”, która może zostać opisana w następujący sposób (ścieżki leczenia):

- natywna *E.coli* asparaginaza -> PEG asparaginaza -> kryzantaspaza dostępna w ramach *Katalogu świadczeń dodatkowych - leczenie szpitalne – chemioterapia*,
- natywna *E.coli* asparaginaza -> PEG asparaginaza -> kryzantaspaza dostępna w ramach *Katalogu świadczeń dodatkowych - leczenie szpitalne – chemioterapia* -> brak leczenia.

#### 1.1.2.6. Wyniki zdrowotne

Miarę efektów zdrowotnych w analizie koszty-użyteczność stanowią lata życia skorygowane o jakość (ang. *Quality Adjusted Life Year*, QALY), obliczone w oparciu o prawdopodobieństwo wystąpienia (niekorzystnych) zdarzeń klinicznych, prawdopodobieństwo wystąpienia zgonu oraz o miarę użyteczności poszczególnych stanów zdrowotnych.

Wynikiem analizy jest inkrementalny współczynnik koszty - użyteczność (ICUR, ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*) wyrażający koszt zyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jego jakość (QALY) przy zastosowaniu interwencji w porównaniu z komparatorem w horyzoncie analizy, w przeliczeniu na jednego pacjenta.

Dodatkowo dla wariantu porównującego ścieżki terapeutyczne z kryzantaspazą dostępną w ramach Katalogu leków refundowanych stosowanych w chemioterapii ze ścieżkami terapeutycznymi z kryzantaspazą dostępną w ramach Katalogu świadczeń dodatkowych - leczenie szpitalne – chemioterapia jako wynik analizy przedstawiono wyłącznie różnicę pomiędzy kosztami obu technologii (brak wpływu zmiany sposobu finansowania produktu Erwinase® na efekty zdrowotne).

#### 1.1.3. Zdefiniowanie strategii analitycznej

W oparciu o wytyczne HTA [1] 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 [17].

Analizę ekonomiczną przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych [1]. Jako próg opłacalności zgodnie z art.12 pkt 13 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych przyjęto wartość 125 955 PLN/QALY [66].

#### 1.1.4. Perspektywa

Zgodnie z Rozporządzeniem w sprawie wymagań minimalnych [52] analizę ekonomiczną należy przeprowadzić w dwóch wariantach:

- z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ),
- z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.

Biorąc pod uwagę charakterystykę leczenia ALL (pacjenci przebywają w szpitalu przez większość dni, a niekiedy przez cały okres poszczególnych etapów leczenia i otrzymują leki stosowane w ramach chemioterapii wydawane bezpłatnie; jedynymi substancjami, dla których występuje odpłatność świadczeniobiorcy są deksametazon i prednizon, jednakże ich koszt z perspektywy pacjenta jest niewielki w porównaniu do kosztu całkowitego chemioterapii, zatem zasadne jest stwierdzenie, że koszty z perspektywy płatnika publicznego są tożsame z kosztami z perspektywy wspólnej płatników (NFZ + pacjent)). Zgodnie z powyższym przeprowadzenie

analizy wyłącznie z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia) należy uznać za wystarczające.

### 1.1.5. Horyzont czasowy

W niniejszej analizie przyjęto horyzont czasowy do ukończenia 18 roku życia. Przyjmuje się, że horyzont czasowy powinien obejmować całość potencjalnych kosztów i wyników zdrowotnych związanych ze stosowaniem interwencji i komparatora. Terapia z udziałem L-asparaginazy ma miejsce w pierwszym roku od rozpoczęcia leczenia, również podobna sytuacja występuje w przypadku wznowy choroby (po zdiagnozowaniu progresji rozpoczyna się intensywne leczenie). Całość chemioterapii (łącznie z leczeniem podtrzymującym) trwa do 2 lat (dla schematu ALL IC-BFM 2009) bądź do 2,5 lat (dla schematu IntReALL). Po uzyskaniu remisji pacjenci są wyłącznie monitorowani w ramach wizyt kontrolnych (których częstotliwość maleje wraz z upływem czasu od zakończenia chemioterapii), aż do ukończenia 18 roku życia.

Biorąc pod uwagę przytoczone powyżej argumenty, uznano, iż powyższy horyzont jest wystarczająco długi, by możliwa była wiarygodna ocena różnic między kosztami i efektami zdrowotnymi dla ramion interwencji i komparatora.

### 1.1.6. Dyskontowanie

W analizie podstawowej przeprowadzono dyskontowanie na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych [1, 52]. W ramach analizy wrażliwości rozważono dyskontowanie na poziomie [1]:

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

### 1.1.7. Technika analityczna

#### 1.1.7.1. Wybór techniki analitycznej

Zdefiniowanie wariantów dodatkowych dla interwencji i komparatora stwarza możliwość przeprowadzenia czterech porównań w ramach analizy ekonomicznej:

- 1) Produkt Erwinase® refundowany vs brak dostępnego produktu Erwinase®,
- 2) Produkt Erwinase® refundowany + standardowo wykonywane badanie aktywności asparaginazy vs brak dostępnego produktu Erwinase®,
- 3) Produkt Erwinase® refundowany vs produkt Erwinase® refundowany w ramach *Katalogu świadczeń dodatkowych - leczenie szpitalne – chemioterapia*,
- 4) Produkt Erwinase® refundowany + standardowo wykonywane badanie aktywności asparaginazy vs produkt Erwinase® refundowany w ramach *Katalogu świadczeń dodatkowych - leczenie szpitalne – chemioterapia*.

Porównanie numer 1 jest podstawowym wariantem analizy.

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono:

- analizę koszty - konsekwencje (dla porównań nr 1, 2 i 4), będącą zestawieniem kosztów i wyników zdrowotnych bez końcowej kalkulacji kosztu inkrementalnego,



- analizę koszty - użyteczność (CUA, ang. *Cost-Utility Analysis*, dla porównań nr 1, 2 i 4), wykorzystującą technikę modelowania, której wynikiem jest inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność ICUR, który obliczono wg następującej formuły:

$$ICUR = \frac{\text{koszt INTERWENCJA} - \text{koszt KOMPARATOR}}{\text{efekt INTERWENCJA} - \text{efekt KOMPARATOR}}$$

- analizę minimalizacji kosztów (CMA, ang. *Cost-Minimization Analysis*, dla porównania nr 3), wykorzystującą technikę modelowania, której wynikiem jest koszt inkrementalny, wyrażający różnicę w kosztach porównywanych metod terapii, oszacowanej według poniższej formuły:

$$\text{Koszt inkrementalny} = \text{koszt interwencja} - \text{koszt komparator.}$$

Zgodnie z wynikami analizy efektywności klinicznej [17] zidentyfikowano randomizowane badania kliniczne oraz badania retrospektywne, na podstawie których można przyjąć występowanie istotnych różnic w skuteczności poszczególnych ścieżek terapeutycznych, (wyrażonych w postaci odsetka pacjentów, u których nie wystąpiły niekorzystne zdarzenia kliniczne (EFS, ang. *Event Free Survival*), w zależności od dostępności lub braku dostępności kryzantaspazy oraz wystąpienia lub nie wystąpienia cichej inaktywacji, dlatego, zgodnie z Rozporządzeniem w sprawie wymagań minimalnych [52], właściwe było wykonanie analizy typu koszty-użyteczność (CUA).

W porównaniu numer 3 jedyną różnicę pomiędzy interwencją, a komparatorem stanowi koszt produktu Erwinase® (w zależności od sposobu refundacji kryzantaspazy), bez wpływu na skuteczność kliniczną, dlatego zgodnie z Rozporządzeniem w sprawie wymagań minimalnych [52], jako wynik analizy przedstawiono różnicę pomiędzy kosztami obu interwencji, tj. przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów. Jest to najodpowiedniejszy typ analizy ekonomicznej w sytuacji, kiedy nie obserwuje się znamienych różnic dotyczących efektów porównywanych interwencji.

Podsumowanie przeprowadzonych porównań wraz z zastosowanymi technikami analitycznymi znajduje się w tabeli poniżej.

Tabela 1. Zestawienie porównań przeprowadzonych w analizie ekonomicznej

		Interwencja: wykonywanie badania w celu wykrycia cichej inaktywacji	
		NIE	TAK
Komparator	Brak dostępności produktu Erwinase®	Porównanie 1 Analiza koszty-użyteczność	Porównanie 2 Analiza koszty-użyteczność
	Produkt Erwinase® refundowany w ramach Katalogu świadczeń dodatkowych - leczenie szpitalne – chemioterapia	Porównanie 3 Analiza minimalizacji kosztów	Porównanie 4 Analiza koszty-użyteczność

### 1.1.7.2. Analiza wrażliwości

W celu oceny stabilności otrzymanych wyników analizy ekonomicznej przeprowadzono analizę wrażliwości (jednokierunkową i wielokierunkową), oceniającą niepewność oszacowań parametrów modelu związanych z kosztami, efektami zdrowotnymi, użytecznościami oraz metodyką i założeniami oraz ich wpływ na wyniki i wnioski analizy.

### 1.1.7.3. Walidacja wewnętrzna modelu

Przeprowadzenie walidacji wewnętrznej modelu służy uniknięciu błędów w strukturze modelu oraz błędów w obliczeniach przeprowadzanych przez model.

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

### 1.1.7.4. Walidacja konwergencji

Przeprowadzenie walidacji konwergencji ma na celu zestawienie wyników modelowania z wynikami innych analiz ekonomicznych oraz dyskusję ewentualnych podobieństw lub różnic w metodykach modelowania.

W ramach walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność leczenia z zastosowaniem kryzantaspazy w analizowanym wskazaniu (szczegóły patrz rozdział Przegląd analiz ekonomicznych). W wyniku wyszukiwania odnaleziono dwie analizy ekonomiczne spełniające powyższe kryterium, porównanie ich wyników z rezultatami uzyskanymi w bieżącej analizie znajduje się w rozdziale Dyskusja i wnioski.

### 1.1.7.5. Walidacja zewnętrzna

Walidacja zewnętrzna modelu odnosi się do zgodności wyników modelowania z bezpośrednimi dowodami empirycznymi. W rozdziale Dyskusja i wnioski omówiono długookresowe rezultaty leczenia ALL zaprezentowane w licznych publikacjach polskich i zagranicznych [19, 25, 36, 58, 59, 62], w porównaniu do wyników modelu wykorzystanego w analizie ekonomicznej.

## 1.2. Model decyzyjny

### 1.2.1. Opis modelu

W celu oceny opłacalności leczenia ALL kryzantaspazą skonstruowano model decyzyjny z wykorzystaniem programu *MS Excel 2007*, w którym uwzględniono najistotniejsze, z punktu widzenia klinicznego i ekonomicznego, stany zdrowotne, w których mogą znaleźć się pacjenci.

Technika modelowania została wykorzystana w celu zintegrowania danych pochodzących z różnych źródeł, co pozwoliło na uzyskanie wyników w postaci kosztu zyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jego jakość dla interwencji i komparatora. W modelu zastosowanym w analizie wykorzystane zostały wyniki międzynarodowych badań klinicznych oraz dane o zużytych zasobach i kosztach jednostkowych odpowiadających praktyce klinicznej w Polsce i polskim warunkom ekonomicznym. Wykorzystanie międzynarodowych danych klinicznych było możliwe, ponieważ w przeciwieństwie do danych ekonomicznych, wyniki badań klinicznych w przypadku większości chorób nie są uważane za specyficzne dla danego kraju.

W strukturze modelu można wyróżnić dwie części:

- 1) drzewo decyzyjne, w oparciu o które szacowane są prawdopodobieństwa wystąpienia nadwrażliwości (klinicznej /jawnej/ oraz cichej inaktywacji) na poszczególne rodzaje asparaginazy, na podstawie których zostaje wyznaczone ryzyko znalezienia się pacjenta w każdej z możliwych dla danego ramienia modelu ścieżek terapeutycznych w pierwszej linii leczenia ALL,
- 2) model Markowa, w którym dokonywana jest kalkulacja całkowitych kosztów i efektów zdrowotnych dla każdej z rozpatrywanych ścieżek terapeutycznych.

Kalkulacja całkowitych kosztów i efektów zdrowotnych dla danego ramienia modelu polega na oszacowaniu sumy iloczynów prawdopodobieństw znalezienia się pacjenta na danej ścieżce terapeutycznej i kosztu lub efektu zdrowotnego oszacowanego dla każdej ze ścieżek, zgodnie z formułą:

$$\text{Koszt całkowity/efekt zdrowotny całkowity} = p_1 * c/e_1 + p_2 * c/e_2 + p_3 * c/e_3 + \dots + p_n * c/e_n,$$

gdzie:

$p_1$  – ryzyko znalezienia się na ścieżce terapeutycznej nr 1

$c/e_1$  całkowity koszt lub całkowity efekt zdrowotny dla ścieżki terapeutycznej nr 1

Suma prawdopodobieństw dla wszystkich (n) ścieżek terapeutycznych dla jednego ramienia modelu zawsze wynosi 1.

W tabeli poniżej przedstawiono wszystkie możliwe ścieżki terapeutyczne w pierwszej linii leczenia ALL dla rozpatrywanych w analizie ramion modelu.

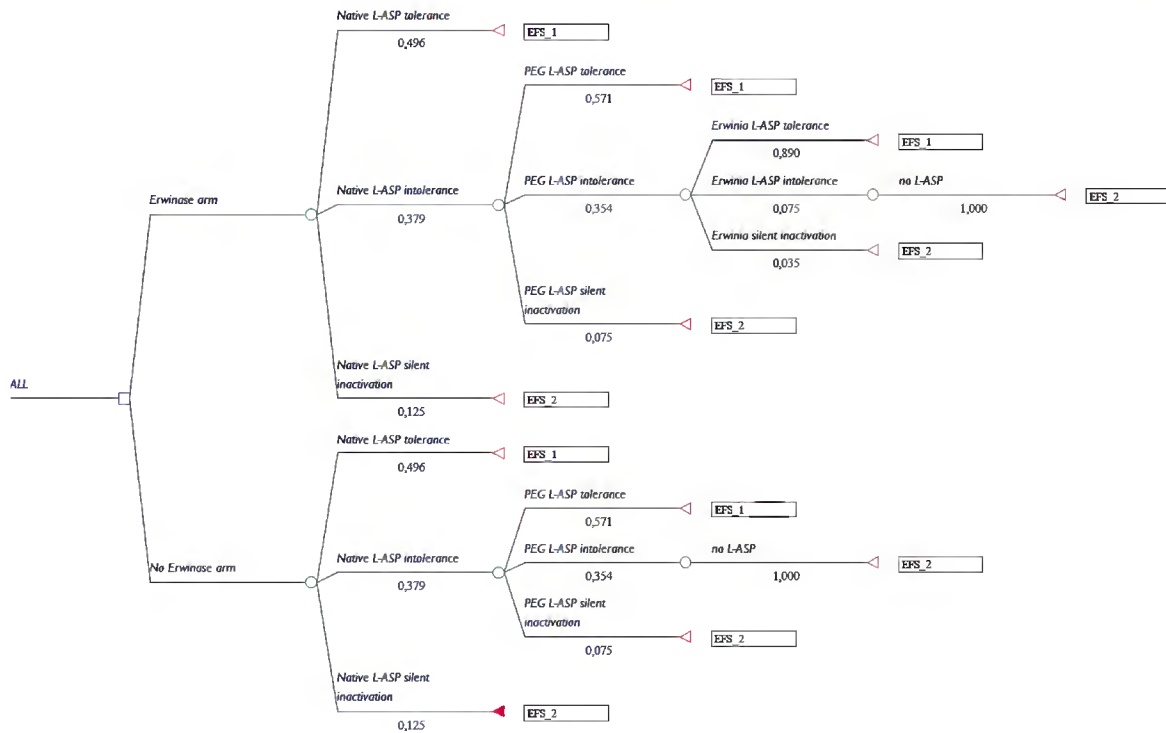
Tabela 2. Ścieżki terapeutyczne w pierwszej linii leczenia ALL

Ścieżka terapeutyczna w I linii leczenia ALL	Ramię modelu		
	Produkt Erwinase® refundowany	Produkt Erwinase® refundowany + standardowo wykonywane badanie aktywności asparaginazy	Brak dostępnego produktu Erwinase®
Asparaginase medac	TAK	TAK	TAK
Asparaginase medac + cicha inaktywacja	TAK	NIE	TAK
Asparaginase medac -> Oncaspar	TAK	TAK	TAK
Asparaginase medac -> Oncaspar + cicha inaktywacja	TAK	NIE	TAK
Asparaginase medac -> Oncaspar -> Erwinase	TAK	TAK	NIE
Asparaginase medac -> Oncaspar -> Erwinase + cicha inaktywacja	TAK	NIE	NIE
Asparaginase medac -> Oncaspar -> Erwinase -> brak leczenia L-ASP	TAK	TAK	NIE
Asparaginase medac -> Oncaspar -> brak leczenia L-ASP	NIE	NIE	TAK

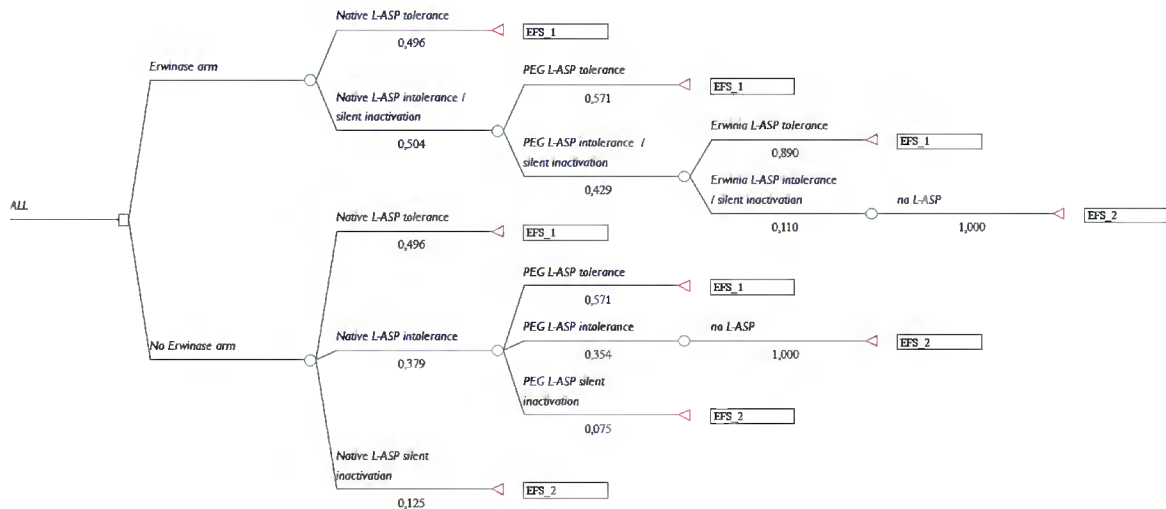
Struktura drzewa decyzyjnego różni się dla każdego z porównań przeprowadzonych w modelu:

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Erwinase® (kryzantaspaza, Erwinia L-asparaginaza) w leczeniu astrej białaczkowej limfoblastycznej

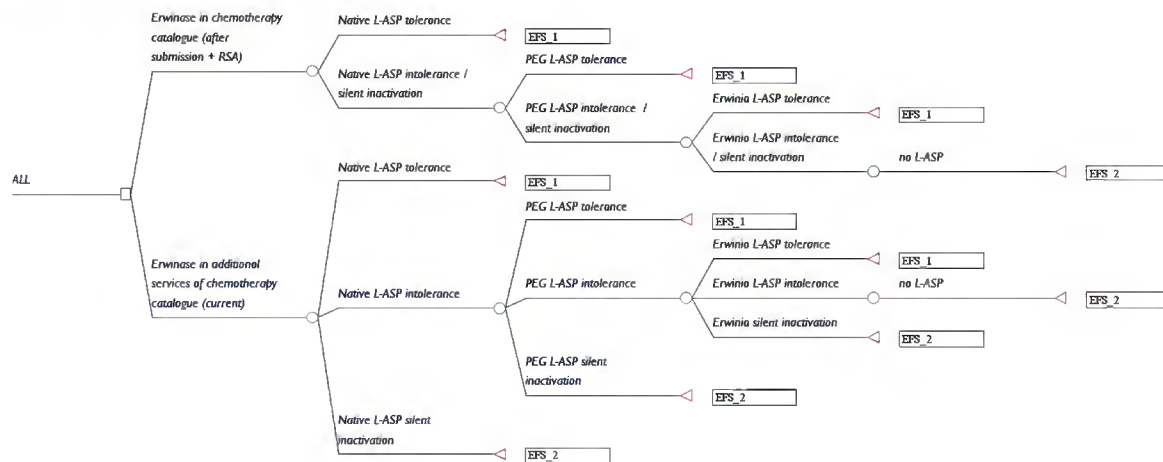
Rysunek 1. Struktura drzewa decyzyjnego dla porównania 1. (produkt Erwinase® refundowany vs brak dostępnego produktu Erwinase®)



Rysunek 2. Struktura drzewa decyzyjnego dla porównania 2. (produkt Erwinase® refundowany + standardowo wykonywane badanie aktywności asparaginazy vs brak dostępnego produktu Erwinase®)



Rysunek 3. Struktura drzewa decyzyjnego dla porównania 4. (produkt Erwinase® refundowany + standardowo wykonywane badanie aktywności asparaginazy vs produkt Erwinase® refundowany w ramach Katalogu świadczeń dodatkowych - leczenie szpitalne – chemioterapia)



Dla porównania numer 3 (produkt Erwinase® refundowany vs produkt Erwinase® refundowany w ramach Katalogu świadczeń dodatkowych - leczenie szpitalne – chemioterapia), w którym przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów, struktura drzewa decyzyjnego jest jednakowa dla obu ramion modelu (odpowiada ramieniu dla terapii produktem Erwinase® w porównaniu numer 1).

Dla porównań numer 1 i 3 nie zachodzi potrzeba wykorzystania rozbudowanej struktury modelu przedstawionej na powyższych rysunkach (dla porównania 1. w celu oszacowania różnic w kosztach i efektach zdrowotnych między interwencją, a komparatorem wystarczające jest uwzględnienie ścieżek *Asparaginase medac* -> *Oncaspar* -> *Erwinase®*, *Asparaginase medac* -> *Oncaspar* -> *Erwinase®* + cicha inaktywacja i *Asparaginase medac* -> *Oncaspar* -> *Erwinase®* -> brak leczenia L-ASP dla interwencji oraz *Asparaginase medac* -> *Oncaspar* -> brak leczenia L-ASP dla komparatora; dla porównania 3. w celu oszacowania różnic w kosztach wystarczy ograniczyć się do oszacowania całkowitych kosztów leczenia produktem Erwinase® refundowanym w ramach listy leków refundowanych oraz importu docelowego) jednakże w analizie kalkulacji dla wszystkich wariantów przeprowadzono korzystając z podstawowej (rozbudowanej) wersji modelu, dostosowanej do oszacowania kosztów i efektów dla porównań, w których rozpatrywano standardowe wykonywanie badania aktywności asparaginazy. Postępowanie takie nie ma oczywiście wpływu na podstawowe wyniki analiz dla porównań nr 1 i 3, tj. wartości współczynnika ICUR oraz kosztu inkrementalnego.

Model Markowa uwzględnia stany zdrowia związane z modelowanym przebiegiem życia, określając rozkład pacjentów pomiędzy poszczególnymi stanami, w kolejnych wyodrębnionych przedziałach czasowych (zdefiniowanych długością cyklu modelu) i przyporządkowuje im koszty oraz efekty zdrowotne. W kolejnych cyklach pacjenci mogą pozostać w obecnym lub przejść do innych stanów zdrowia.

W modelu zostały wyróżnione następujące stany zdrowotne:

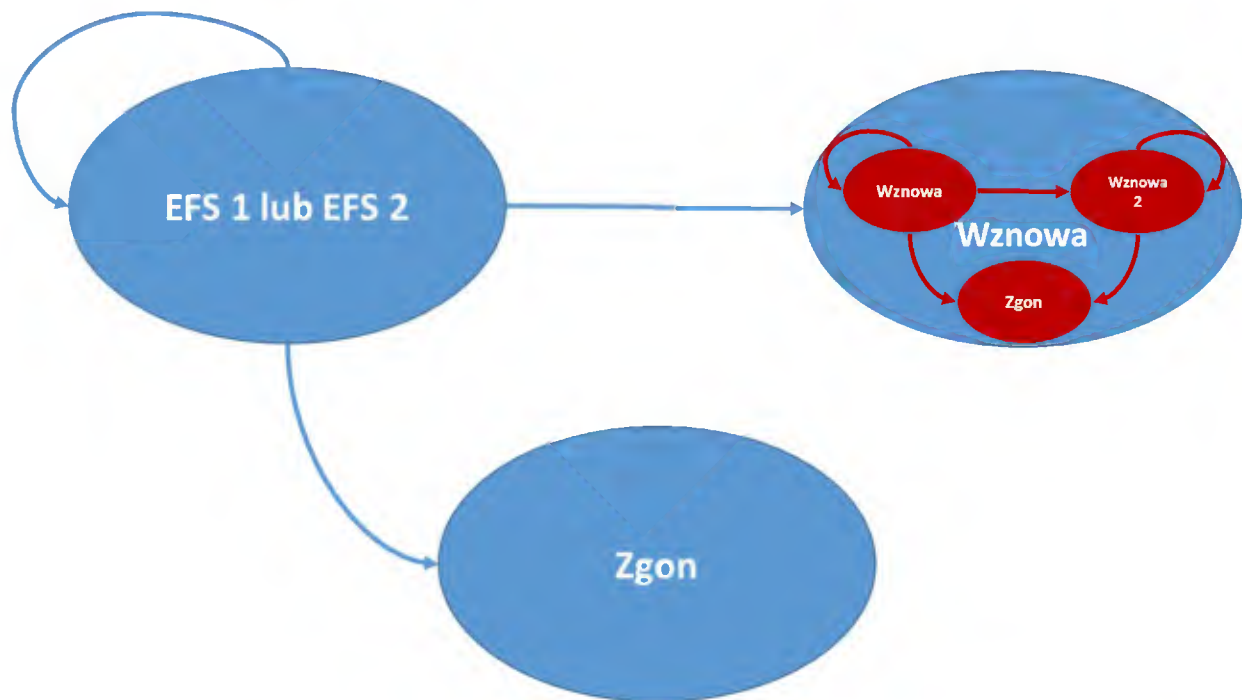
- EFS (*Event Free Survival*, przeżycie wolne od niekorzystnych zdarzeń klinicznych),
- wznowa choroby,
- zgon.

W stanie wznowa choroby został zagnieżdżony submodel szacujący koszty i efekty zdrowotne po wznowie choroby z następującymi stanami zdrowotnymi:

- wznowa choroby,
- wznowa 2. choroby,
- zgon.

Struktura modelu Markowa wykorzystanego w analizie ekonomicznej została zaprezentowana poniżej. Kolorem niebieskim zaznaczono stany i przejścia pomiędzy stanami w modelu podstawowym, natomiast kolorem czerwonym w submodelu szacującym koszty i efekty zdrowotne po wznowie choroby.

Rysunek 4. Struktura modelu Markowa



W tabeli poniżej zestawiono możliwe przejścia pomiędzy stanami modelu.

Tabela 3. Zestawienie przejść pomiędzy stanami modelu

Stan wejściowy	Stan wyjściowy	Komentarz
EFS	EFS	Leczenie pacjenta (chemioterapia przez pierwsze 2 lata) i remisja choroby
	Wznowa choroby	Wystąpienie progresji ALL
	Zgon	Śmierć pacjenta przed wystąpieniem progresji ALL
Wznowa choroby	Wznowa choroby	Leczenie pacjenta (chemioterapia przez pierwsze 2,5 roku od wznowy) i remisja choroby
	Wznowa 2. choroby	Wystąpienie drugiej progresji ALL
	Zgon	Śmierć pacjenta po wystąpieniu progresji ALL
Wznowa 2. choroby	Wznowa 2. choroby	Leczenie pacjenta po drugiej progresji ALL
	Zgon	Śmierć pacjenta po wystąpieniu drugiej progresji ALL
Zgon	-	Stan terminalny (absorbujący)

Czas rozpoczęcia leczenia w analizie podstawowej (czwarty rok życia) przyjęto zgodnie z wynikami badania Silverman 2001 [57], w którym mediana wieku w momencie diagnozy choroby wyniosła 4,4 lat.

W stanie EFS pacjenci rozpoczynają terapię I linii ALL programem leczenia ALL IC BFM 2009 (opartym na strategii grupy BFM), stosowanym w Polsce u dzieci powyżej 1. roku życia. Zgodnie z protokołem tego schematu chemioterapii leczenie, łącznie z fazą podtrzymującą, trwa 104 tygodnie [31]. Po zakończeniu terapii pacjenci są monitorowani w ramach wizyt kontrolnych. W przypadku wystąpienia wznowy choroby rozpoczyna się terapia II linii stosowanym w Polsce schematem IntReALL, której długość wynosi (łącznie z fazą podtrzymującą) 131-134 tygodnie [22]. W przypadku wystąpienia drugiej wznowy choroby w modelu założono, że koszty kolejnej chemioterapii będą równe kosztom leczenia w schemacie IntReALL.

Wybór ścieżki terapeutycznej w I linii leczenia ma wpływ na rodzaj asparaginazy stosowany w chemioterapii po wznowie choroby. W tabeli poniżej zestawiono możliwe ścieżki terapeutyczne w II linii leczenia, w zależności od przebiegu terapii w I linii leczenia.

Tabela 4. Ścieżki terapeutyczne w II linii leczenia

Ścieżka terapeutyczna w I linii leczenia	Ścieżki terapeutyczne w II linii leczenia	
	Ramię z dostępnością kryzantaspazy	Ramię z brakiem dostępności kryzantaspazy
Asparaginase medac		
Asparaginase medac + cicha inaktywacja	Oncaspar Oncaspar -> Erwinase	Oncaspar
Asparaginase medac -> Oncaspar	Oncaspar -> Erwinase -> brak leczenia L-ASP	Oncaspar -> brak leczenia L-ASP
Asparaginase medac -> Oncaspar + cicha inaktywacja		
Asparaginase medac -> Oncaspar -> Erwinase	Erwinase	Nie dotyczy
Asparaginase medac -> Oncaspar -> Erwinase + cicha inaktywacja	Erwinase -> brak leczenia L-ASP	Nie dotyczy
Asparaginase medac -> Oncaspar -> Erwinase -> brak leczenia L-ASP	Brak leczenia asparaginazą	Nie dotyczy
Asparaginase medac -> Oncaspar -> brak leczenia L-ASP	Nie dotyczy	Brak leczenia asparaginazą

W modelu podstawowym przyjęto zróżnicowaną długość cykli. Czas trwania pierwszych czterech cykli odpowiada długości indukcji, konsolidacji oraz reindukcji w schemacie ALL IC BFM 2009 dla grup standardowego (SR) oraz pośredniego (IR) ryzyka, natomiast dla kolejnych cykli wynosi 1 miesiąc. W submodelu kalkulującym koszty i efekty zdrowotne po wznowie choroby dla wszystkich cykli przyjęto czas trwania równy jednemu miesiącowi. W tabeli poniżej zaprezentowano długość cykli w modelu podstawowym.

Tabela 5. Długość cykli w modelu

Cykl	Długość cyklu	Etap leczenia w schemacie ALL IC BFM 2009
1	5 tygodni	Indukcja (Protokół 1A)
2	6 tygodni	Indukcja (Protokół 1B)
3	10 tygodni	Konsolidacja
4	9 tygodni	Reindukcja
5 i kolejne	1 miesiąc	Leczenie podtrzymujące / remisja choroby

W modelu uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- koszty substancji podawanych w ramach schematów chemioterapii, w tym koszty asparaginaz,
- koszty hospitalizacji,
- koszty wizyt ambulatoryjnych i monitorowania terapii,

- koszty transplantacji komórek krwiotwórczych oraz kosztów dodatkowych (innych niż hospitalizacja wykonywana w celu transplantacji).

W modelu koszty i efekty zdrowotne szacowano w horyzoncie czasowym do ukończenia 18 roku życia przez pacjenta (uzasadnienie dla przyjętej długości horyzontu zostało zamieszczone w rozdziale 1.1.5). Dla każdej ze ścieżek terapeutycznych w modelu Markowa obliczono całkowite koszty oraz całkowite efekty zdrowotne.

W oparciu o wielkość kosztów całkowitych oraz całkowitych efektów zdrowotnych, wyrażonych w QALY (ang. *Quality Adjusted Life Years*, zyskane lata życia skorygowane o jakość), dla porównywanych interwencji, model szacuje wartość inkrementalnego współczynnika koszty-użyteczność (ICUR, ang. *cost-utility ratio*) wyrażającego koszt zyskania jednego QALY przy zastąpieniu komparatora ocenianą interwencją.

### 1.2.2. Założenia modelu związane z przebiegiem leczenia ALL

1. **Brak różnic w przeżyciu wolnym od (niekorzystnych) zdarzeń klinicznych (EFS) pomiędzy grupą pacjentów, u których nie wystąpiła alergia na asparaginazę, a grupą z alergią na substancję kontynuującą leczenie kolejnym rodzajem asparaginazy.**

W badaniu Vrooman 2010 [70] porównano 5,4 letni EFS w grupie leczonej E.coli asparaginazą oraz w grupie leczonej E.coli asparaginazą, w której doszło do zmiany leczenia na kryzantaspazę z powodu wystąpienia alergii na E.coli L-ASP (protokół DFCl 00-01). Nie odnotowano statystycznie istotnych, w przeżyciu wolnym od (niekorzystnych) zdarzeń klinicznych, różnic pomiędzy obiema grupami.

W posterze konferencyjnym Dhall 2009 [11] porównano EFS w kohorcie pacjentów leczonych PEG-asparaginazą, bez wystąpienia reakcji alergicznej oraz w kohorcie z odnotowaną reakcją alergiczną w fazie konsolidacji na PEG asparaginazę, kontynuującą następnie leczenie kryzantaspazą (bez wystąpienia kolejnej reakcji nadwrażliwości). Nie odnotowano statystycznie istotnych, w przeżyciu wolnym od (niekorzystnych) zdarzeń klinicznych, różnic pomiędzy obiema grupami.

Rezultaty badania Woo 2000 [74] potwierdzają wnioski z powyżej cytowanych publikacji (4-letni EFS pomiędzy grupą bez reakcji alergicznych oraz populacją z odnotowanymi reakcjami, w której dokonano zmiany leczenia z natywnej formy E.coli na kryzantaspazę nie posiadał istotnych różnic).

Również w polskiej publikacji Czogała 2014 [8] zaobserwowano, że wystąpienie reakcji nadwrażliwości na asparaginazę nie wiązało się z istotnym pogorszeniem wyników leczenia u obserwowanych pacjentów (w przypadku alergii pacjenci zmieniali natywną E.coli asparaginazę na PEG asparaginazę, a jeśli nadwrażliwość została stwierdzona ponownie, następowała kolejna zmiana terapii na kryzantaspazę).

Istnieją także doniesienia naukowe prezentujące podobne wyniki dla populacji dorosłych (publikacja Larson 1998 [33], punkt końcowy *leukemia-free survival*, grupa leczona natywną E.coli ASP vs grupa leczona natywną E.coli ASP ze zmianą leczenia na kryzantaspazę).

Zgodnie z analizą powyższych dowodów naukowych, EFS u pacjentów, u których wystąpiła alergia na asparaginazę, ale kontynuują leczenie innym jej rodzajem może zostać oszacowane na podstawie EFS z grupy pacjentów bez wystąpienia nadwrażliwości na asparaginazę (bez zmiany otrzymywanej ASP).

Przyjęcie powyższego założenia oznacza, że efekty zdrowotne dla następujących ścieżek leczenia (w I linii terapii ALL) będą równe:

- Asparaginase medac,
- Asparaginase medac -> Oncaspar,
- Asparaginase medac -> Oncaspar -> Erwinase.



**2. Przeżycie wolne od (niekorzystnych) zdarzeń klinicznych (EFS) w grupie pacjentów, u których wystąpiła cicha inaktywacja jest gorsze niż w grupach bez cichej inaktywacji oraz ze zdiagnozowaną cichą inaktywacją i zmianą leczenia (kontynuacja) na inny rodzaj asparaginazy.**

Wyniki badania Panosyan 2004 [42] wskazują na statystycznie istotnie wyższe ryzyko (niekorzystnych) zdarzeń klinicznych w grupie pacjentów bez objawów alergii klinicznej, lecz z podwyższonym poziomem przeciwciał anty-asparaginazy, tj. w populacji, u której stwierdzono cichą inaktywację, w porównaniu do grup:

- bez alergii klinicznej i bez podwyższonego poziomu przeciwciał anty-asparaginazy,
- z łagodną alergią kliniczną i bez podwyższonego poziomu przeciwciał anty-asparaginazy,
- z alergią kliniczną i z podwyższonym poziomem przeciwciał anty-asparaginazy (pacjenci leczeni natywną E.coli asparaginazą lub sekwencją natywną E.coli asparaginaza -> PEG asparaginaza, którzy w przypadku wystąpienia nadwrażliwości klinicznej zmienili otrzymywaną ASP na kryzantaspazę).

W badaniu Vrooman 2013 [69] 5-letni EFS w grupie pacjentów ze stale utrzymującym się niskim poziomem aktywności E.coli asparaginazy, którzy nie zmienili otrzymywanego rodzaju asparaginazy wyniósł 76%-78%, podczas gdy w grupie, która zmieniła stosowane leczenie z powodu wykrytej cichej inaktywacji wartość EFS w analizowanym okresie osiągnęła 95% (natywna E.coli asparaginaza -> kryzantaspaza lub PEG - asparaginaza).

Na podstawie wyników zaprezentowanych w powyższych badaniach klinicznych należy przyjąć, że efekty zdrowotne dla następujących ścieżek leczenia (w I linii terapii ALL) będą gorsze od efektów dla ścieżek, w których cicha inaktywacja nie wystąpiła:

- Asparaginase medac+ cicha inaktywacja,
- Asparaginase medac -> Oncaspar + cicha inaktywacja,
- Asparaginase medac -> Oncaspar -> Erwinase + cicha inaktywacja.

**3. Przeżycie wolne od (niekorzystnych) zdarzeń klinicznych (EFS) w grupie pacjentów, bez leczenia asparaginazą jest gorsze niż w grupie leczzonej asparaginazą**

W randomizowanym badaniu klinicznym Pession 2005 [44] szacowano skuteczność kliniczną długotrwałego stosowania asparaginazy w wysokich dawkach w fazie kontynuacji terapii (stosowano zmodyfikowany schemat BFM) w porównaniu do grupy nie otrzymującej takiego leczenia. Po zakończeniu 10-letniego okresu obserwacji prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od choroby (DFS, ang. *disease free survival*) wyniosło 87,5% w ramieniu stosującym asparaginazę oraz 78,7% w ramieniu bez leczenia L-ASP. Wartość współczynnika HR (hazard ratio) obliczonego dla porównania dwóch ramion wyniosła 0,60 (90% CI: 0,38 – 0,93), wskazując na 40% redukcję ryzyka niepowodzenia terapii w grupie stosującej asparaginazę w stosunku do grupy bez terapii L-ASP.

Rezultaty próby klinicznej Amylon 1999 [7] (część pacjentów włączonych do badania miało rozpoznanie chłoniaka limfoblastycznego; protokół leczenia POG) wskazują na istotne polepszenie EFS w grupie pacjentów otrzymujących wysokie dawki asparaginazy w konsolidacji, w porównaniu z grupą z brakiem takiego leczenia (5-letni EFS wynosi 67,7% vs 52,5%, zaś 8-letni 58,1% vs 30,3%).

Zarówno w badaniu Pession 2005 [44] jak i Amylon 1999 [7] w grupie bez leczenia asparaginazą pacjenci otrzymywali tę substancję w początkowych fazach terapii (odpowiednio w indukcji, a także, w publikacji Pession 2005 [44], w reindukcji), co w pewnym stopniu odpowiada hipotetycznej sytuacji, w której produkt Erwinase® nie jest dostępny na rynku polskim: chorzy rozpoczynają leczenie natywną formą E.coli L-ASP, następnie w przypadku wystąpienia nadwrażliwości kontynuują terapię PEG asparaginazą, aby potem, w razie ponownego wystąpienia reakcji alergicznej przerwać leczenie. Analogiczna sytuacja występuje w przypadku niewielkiej grupy pacjentów, u których stwierdzona zostaje alergia na wszystkie preparaty zawierające asparaginazę (Asparaginase Medac, Oncaspar oraz Erwinase®): po wyczerpaniu wszystkich możliwości leczenia terapia zostaje zakończona.

Na podstawie wyników prób klinicznych Pession 2005 [44] i Amylon 1999 [7] w modelu przyjęto, że efekty zdrowotne dla następujących ścieżek leczenia (w I linii terapii ALL), w których występuje brak możliwości stosowania produktu Erwinase® będą gorsze od efektów dla ścieżek, w których kryzantaspaza jest podawana pacjentom:

- Asparaginase medac -> Oncaspar -> brak leczenia,
- Asparaginase medac -> Oncaspar -> Erwinase -> brak leczenia.

#### 1.2.2.1. Ścieżka terapeutyczna a skuteczność leczenia ALL

Zgodnie z przedstawionymi powyżej założeniami analizy dotyczącymi przebiegu leczenia ALL, w modelu wyróżniono dwie grupy ścieżek terapeutycznych w I linii leczenia, różniących się skutecznością leczenia:

- Prawidłowy przebieg leczenia (EFS\_1),
- Obniżona skuteczność leczenia (EFS\_2).

W tabeli poniżej podsumowano podział ścieżek terapeutycznych ze względu na osiąganą skuteczność leczenia ALL.

Tabela 6. Skuteczność leczenia w poszczególnych ścieżkach terapeutycznych

Skuteczność leczenia ALL	Ścieżka terapeutyczna w I linii leczenia ALL
Prawidłowy przebieg leczenia (EFS_1)	Asparaginase medac
	Asparaginase medac -> Oncaspar
	Asparaginase medac -> Oncaspar -> Erwinase
Obniżona skuteczność leczenia (EFS_2)	Asparaginase medac+ cicha inaktywacja
	Asparaginase medac -> Oncaspar + cicha inaktywacja
	Asparaginase medac -> Oncaspar -> Erwinase + cicha inaktywacja
	Asparaginase medac -> Oncaspar -> Erwinase -> brak leczenia
	Asparaginase medac -> Oncaspar -> brak leczenia

Ponieważ nie odnaleziono badań klinicznych porównujących wyniki leczenia w grupie pacjentów ze wznową choroby leczonych zgodnie z protokołem oraz w grupie, która przerwała leczenie asparaginazą lub w której wystąpiła cicha inaktywacja, w modelu przyjęto, że wyniki zdrowotne w II linii leczenia są takie same dla wszystkich ścieżek terapeutycznych. Jest to założenie konserwatywne, na korzyść komparatora (na ramieniu interwencji w przypadku wystąpienia nadwrażliwości na PEG asparaginazę w trakcie leczenia schematem IntReALL 2010 możliwa jest kontynuacja terapii asparaginazą z udziałem produktu Erwinase®, co nie powoduje obniżenia uzyskanego efektu zdrowotnego, jak to ma miejsce na ramieniu komparatora).

#### 1.2.2.2. Wybór badań klinicznych porównujących grupy pacjentów leczonych prawidłowo oraz z obniżoną skutecznością leczenia (brak asparaginazy, wystąpienie cichej inaktywacji)

W wyniku przeglądu systematycznego badań klinicznych przeprowadzonego w ramach analizy efektywności klinicznej [17], a także dodatkowego, niesystematycznego wyszukiwania publikacji opisujących przebieg leczenia ALL zidentyfikowano cztery badania kliniczne, na podstawie których wstępnie stwierdzono możliwość porównania skuteczności terapii w grupie leczonej produktem Erwinase® z grupą bez dostępności kryzantaspazy, a także w grupie leczonej asparaginazą, w której nie wystąpiła cicha inaktywacja, z grupą, w której takie zdarzenie miało miejsce. Publikacje te prezentują dane dotyczące wpływu zmniejszonej, w stosunku do zaplanowanej protokołem leczenia, liczby dawek asparaginazy na uzyskane efekty

terapeutyczne u chorych z ostrą białaczką limfoblastyczną (kryzantaspaza stosowana jest w warunkach polskich dopiero w momencie wystąpienia nadwrażliwości na PEG-asparaginazę, która w protokole ALL IC BFM 2009 poprzedzona jest wcześniejszym wystąpieniem nadwrażliwości na natywną E.coli asparaginazę, co oznacza że w tym schemacie w przypadku braku dostępności produktu Erwinase® (ramię komparatora) występuje sytuacja przerwania terapii asparaginazą, a więc pacjent otrzymuje mniejszą liczbę dawek L-ASP). Krótka charakterystyka wybranych badań została zaprezentowana w poniższej tabeli.

Tabela 7. Zestawienie badań klinicznych porównujących efekty zdrowotne pacjentów leczonych prawidłowo oraz z obniżoną skutecznością leczenia

Próba kliniczna	Stosowany protokół leczenia [lata]	Miara efektu zdrowotnego	Porównywane grupy	Charakterystyka leczenia asparaginazą
Ogawa 2005 [41]	TCCSG (L99-15) [1999-2003]	EFS (event-free survival)	1) Pacjenci którzy otrzymali $\geq 50\%$ zaplanowanych dawek L-ASP 2) Pacjenci którzy otrzymali $< 50\%$ zaplanowanych dawek L-ASP	L-ASP w indukcji oraz w fazie określonej jako „in treatment”, brak danych o stosowanym rodzaju L-ASP
Silverman 2001 [57]	DFCI 91-01 [1991-1995]	EFS (event-free survival)	1) Pacjenci leczeni L-ASP $< 25$ tygodni 2) Pacjenci leczeni L-ASP $\geq 26$ tygodni	L-ASP w intensyfikacji (natywna lub pegylowana E.coli asparaginaza). W przypadku alergii zmiana natywna E.coli ASP->PEG lub PEG ->natywna E.coli ASP. Ponowne wystąpienie alergii: kryzantaspaza w dawce 25 000 j.m./m <sup>2</sup> dwa razy w tygodniu
Storring 2009 [61]	DFCI 91-01 (zmodyfikowany dla dorosłych pacjentów) [2000-2006]	RFS (relapse free survival)	1) Pacjenci którzy otrzymali $\geq 80\%$ wartości skumulowanej planowanej dawki L-ASP 2) Pacjenci którzy otrzymali $< 80\%$ wartości skumulowanej planowanej dawki L-ASP	L-ASP (E.coli) w indukcji i intensyfikacji, brak informacji o zmianach produktu przy wystąpieniu alergii
Vrooman 2013 [69]	DFCI 00-01 [2000-2004]	EFS (event-free survival)	1) Stała dawka L-ASP 2) Dawka L-ASP dostosowywana indywidualnie do pacjentów Dodatkowo przeprowadzono analizę w subpopulacjach (mn. dla grupy z cichą inaktywacją)	L-ASP (E.coli) w intensyfikacji, w przypadku wystąpienia alergii lub zdiagnozowania cichej inaktywacji zmiana leczenia na kryzantaspazę w dawce 25 000 j.m./m <sup>2</sup> dwa razy w tygodniu. PEG L-ASP w III linii.

Przeprowadzono analizę odnalezionych publikacji ze względu na jakość raportowanych danych, możliwość ich dopasowania do ścieżek terapeutycznych uwzględnionych w analizie oraz zgodność z obecnie stosowanymi w Polsce schematami leczenia. Zidentyfikowano następujące ograniczenia w poszczególnych badaniach:

- Ogawa 2005 [41]: brak danych o stosowanym rodzaju asparaginazy i możliwych zmianach leczenia, brak krzywych przeżycia (raportowano wartości EFS dla okresu 5 lat), niestosowany w Polsce protokół leczenia,
- Silverman 2001 [57]: niestosowany w Polsce protokół leczenia,
- Storring 2009 [61]: brak informacji czy stosowano zmianę leczenia asparaginazą w przypadku wystąpienia alergii, populacja pacjentów powyżej 18 roku życia (dane kliniczne z tej publikacji zostały wykorzystane w analizie dodatkowej dla populacji dorosłych pacjentów), niestosowany w Polsce protokół leczenia,
- Vrooman 2013 [69]: podstawowe porównanie dotyczyło grupy otrzymującej stałą dawkę asparaginazy oraz grupy z dawką dostosowywaną indywidualnie, dlatego krzywe przeżycia obrazujące EFS w obu grupach nie mogły zostać wykorzystane (dla grup pacjentów z cichą inaktywacją oraz z niskim

poziomem przeciwciał asparaginazy, którzy nie zmienili leczenia raportowano wyłącznie wartości EFS dla okresu 5 lat), niestosowany w Polsce protokół leczenia.

W analizie wykorzystano dane pochodzące z publikacji Silverman 2001 [57] posiadającej najmniej ograniczeń w porównaniu z pozostałymi pracami. Badanie Silverman 2001 [57] było jedynym, w którym kryzantaspaza stosowana jest w III linii leczenia (po wyczerpaniu możliwości kontynuacji terapii asparaginazami pochodzącymi z E.coli), podobnie jak ma to miejsce obecnie w Polsce.

Przeprowadzono również analizę dodatkową dla populacji dorosłych pacjentów, w której oparto się na badaniu Storing 2009 [61], jednakże wariant ten posiada ograniczenia związane z uzyskanymi w publikacji efektami zdrowotnymi, które zostały opisane w rozdziale [2.4].

### 1.3. Parametry modelu

#### 1.3.1. Charakterystyka wyjściowa populacji w modelu

Wiek pacjentów w momencie rozpoczęcia leczenia wynosi 4 lata i został oszacowany na podstawie charakterystyki populacji włączonej do badania Silverman 2001 [57], w którym mediana wieku początkowego wyniosła 4,4 lat.

Zgodnie z danymi z publikacji Silverman 2001 [57] w grupie leczonej było 47,2% kobiet i 52,8% mężczyzn.

#### 1.3.2. Powierzchnia ciała pacjentów

W protokołach ALL IC BFM 2009 oraz IntReALL 2010 dawkę jednostkową większości chemioterapeutyków wyznaczono na 1 m<sup>2</sup> powierzchni ciała pacjentów (BSA, ang. *Body Surface Area*). Kalkulacja średniej powierzchni ciała, została przeprowadzona na podstawie wzoru Haycocka dla populacji dzieci w zależności od wzrostu i masy ciała:

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

Z uwagi na brak szczegółowych informacji dotyczących wzrostu oraz masy ciała pacjentów w badaniu klinicznym Silverman 2001 [57] informacje dotyczące średniego wzrostu oraz średniej masy ciała dla populacji dzieci zaczerpnięto z siatek centylowych, zaprezentowanych w publikacji *Siatki centylowe. Waga i wzrost małego dziecka* udostępnionej na portalu internetowym mp.pl [56] (założono wzrost i masę ciała jak w populacji ogólnej). Na tej podstawie oszacowano średnią powierzchnię ciała w kolejnych latach życia. W modelu przyjęto średnie wartości ważone odsetkiem kobiet i mężczyzn w populacji włączonej do badania Silverman 2001 [57]. W tabeli poniżej zestawiono skalkulowane wartości BSA w zależności od wieku pacjentów.

Tabela 8. Powierzchnia ciała pacjentów

Wiek	Średnia powierzchnia ciała
1	0,4738
2	0,5550
3	0,6364
4	0,7019
5	0,7634
6	0,8226
7	0,9046
8	0,9711

Wiek	Średnia powierzchnia ciała
9	1,0482
10	1,1410
11	1,2299
12	1,3286
13	1,4398
14	1,5352
15	1,6122
16	1,6848
17	1,7198
18	1,7330

### 1.3.3. Ryzyka zdarzeń

Prawdopodobieństwa na drzewie decyzyjnym oszacowano w oparciu o odsetki pacjentów, którzy rozpoczynają leczenie nową formą asparaginazy oraz u których wystąpiła cicha inaktywacja. Prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami w modelu wyznaczono korzystając z parametrycznych krzywych przeżycia dopasowanych do danych z badań klinicznych Silverman 2001 [57] (czas do wystąpienia progresji lub zgonu) oraz Tallen 2010 [63] (czas do wystąpienia progresji lub zgonu po wznowie choroby, czas do zgonu po wznowie choroby), a także na podstawie badania Reismuller 2013 [49] (stałe w czasie ryzyko zgonu po wystąpieniu drugiej wznowy choroby).

Prawdopodobieństwo przejścia pomiędzy stanami oszacowano przy użyciu standardowej formuły:

$$TP(t, u) = 1 - \frac{S(t)}{S(t-u)}$$

gdzie  $TP(t, u)$  to prawdopodobieństwo przejścia w czasie  $t$  dla cyklu długości  $u$ ,  $S(t)$  to przeżycie w czasie  $t$ ,  $S(t-u)$  to przeżycie w poprzednim cyklu.

Założono, że przejście pacjentów pomiędzy stanami modelu może nastąpić w ustalonych przedziałach czasowych, zwanych cyklami Markowa. Modelowanie wyników zdrowotnych w horyzoncie czasowym analizy, uzyskiwano poprzez powtarzanie procesu przejść pacjenta pomiędzy stanami do momentu osiągnięcia zadanego horyzontu czasowego.

#### 1.3.3.1. Prawdopodobieństwo rozpoczęcia terapii poszczególnymi rodzajami asparaginazy

Zgodnie z założeniami modelu pacjenci w stanie początkowym (EFS) rozpoczynają leczenie protokołem chemioterapii ALL IC BFM 2009, który jest standardową opcją leczenia pierwszego rzutu w populacji pediatrycznej w Polsce (poza wyjątkami opisanymi w rozdziale 1.1.2). Terapia obejmuje stosowanie natywnej E.coli asparaginazy (produkt Asparaginase medac). W przypadku wystąpienia reakcji nadwrażliwości klinicznej następuje zmiana asparaginazy na formę pegylowaną (produkt Oncaspar). Jeżeli nadwrażliwość kliniczna pojawi się ponownie pacjenci przestają otrzymywać PEG - asparaginazę i rozpoczną leczenie kryzantaspazą (produkt Erwinase®). Istnieje także grupa chorych, w której nadwrażliwość kliniczna wystąpi po raz trzeci, w tym przypadku leczenie asparaginazą zostaje zakończone.

W celu oszacowania ryzyka zmiany terapii spowodowanej wystąpieniem nadwrażliwości klinicznej w przypadku chorych stosujących natywną E.coli asparaginazę oraz PEG asparaginazę wykorzystano wyniki analizy wpływu na budżet [60], w której oszacowano liczbę pacjentów stosujących schemat ALL IC BFM 2009 w warunkach polskich:

- leczonych wyłącznie natywną E.coli asparaginazą,
- leczonych natywną E.coli asparaginazą, a następnie PEG asparaginazą,
- leczonych natywną E.coli asparaginazą, następnie PEG asparaginazą, a następnie kryzantaspazą.

Ryzyko zmiany terapii na kolejną formę asparaginazy oszacowano jako iloraz:

- liczby pacjentów ze ścieżki E.coli L-ASP -> PEG L-ASP i liczby pacjentów ze ścieżki E.coli L-ASP (prawdopodobieństwo przejścia E.coli L-ASP -> PEG L-ASP),
- liczby pacjentów ze ścieżki E.coli L-ASP -> PEG L-ASP-> kryzantaspaza i liczby pacjentów ze ścieżki E.coli L-ASP -> PEG L-ASP (prawdopodobieństwo przejścia PEG L-ASP -> kryzantaspaza).

W celu oszacowania niepewności związanej z przyjęciem powyższych danych w ramach analizy wrażliwości testowano warianty, w których liczby pacjentów z poszczególnych rozpatrywanych ścieżek oszacowano w oparciu o wariant minimalny i maksymalny kalkulacji przeprowadzonych w analizie wpływu na budżet [60].

Ryzyko zmiany terapii spowodowane wystąpieniem nadwrażliwości klinicznej w przypadku chorych stosujących kryzantaspazę przyjęto na podstawie opinii eksperta klinicznego ( ) zgodnie z polskimi doświadczeniami w stosowaniu protokołu ALL IC BFM 2009 ( ). W ramach analizy wrażliwości uwzględniono wartości odnalezione w literaturze medycznej, pochodzące z publikacji Tong 2014 [65] oraz Vrooman 2010 [70] (odpowiednio 3,4% oraz 33,3% pacjentów).

W tabeli poniżej zebrano wartości ryzyk zmiany terapii asparaginazą przyjęte w analizie podstawowej oraz w analizie wrażliwości.

Tabela 9. Prawdopodobieństwo zmiany terapii asparaginazą: nadwrażliwość kliniczna

Prawdopodobieństwo przejść	Wariant podstawowy	Analiza wrażliwości	
		Wariant minimalny	Wariant maksymalny
Asparaginase medac -> Oncaspar	38,3%	29,6%	45,8%
Oncaspar -> Erwinase	35,4%	25,9%	36,6%
Erwinase -> brak leczenia		3,4%	33,3%

### 1.3.3.2. Prawdopodobieństwo wystąpienia cichej inaktywacji

Cicha inaktywacja może wystąpić na każdym etapie leczenia z udziałem asparaginazy. Prawdopodobieństwo tego zdarzenia oszacowano dla następujących ścieżek leczenia:

- Asparaginase medac+ cicha inaktywacja,
- Asparaginase medac -> Oncaspar + cicha inaktywacja,
- Asparaginase medac -> Oncaspar -> Erwinase + cicha inaktywacja.

Ryzyko wystąpienia cichej inaktywacji oszacowano na podstawie odsetków pacjentów leczonych poszczególnymi formami asparaginazy, u których takie zdarzenie miało miejsce. W analizie podstawowej prawdopodobieństwo to przyjęto na podstawie opinii eksperta klinicznego ( ), zgodnie z polskimi doświadczeniami w stosowaniu protokołu ALL IC BFM 2009 (uwzględniona została również sekwencyjność leczenia asparaginazą w warunkach polskich), natomiast w ramach analizy wrażliwości testowano zakres wyznaczony wartościami odnalezionymi w literaturze medycznej. Ponieważ dla PEG - asparaginazy wartość w odnalezionym badaniu klinicznym (Tong 2014 [65]) była nieznacznie wyższa od

wartości wskazanej przez eksperta [REDACTED] w tym przypadku nie testowano alternatywnych wartości opisywanego parametru.

Tabela 10. Prawdopodobieństwo wystąpienia cichej inaktywacji

Rodzaj asparaginazy	Wariant podstawowy	Analiza wrażliwości	
		Wariant minimalny	Wariant maksymalny
Asparaginase medac	[REDACTED]	10,1% (Vrooman 2013 [69])	28,9% (Panosyan 2004 [42])
Oncaspar	[REDACTED]	-	-
Erwinase	[REDACTED]	0,0% (Tong 2014 [65])	9,5% (Vieira Pinheiro 1999 [68])

### 1.3.3.3. Prawdopodobieństwo progresji lub zgonu w stanie EFS

Prawdopodobieństwo wystąpienia progresji w stanach wyjściowych modelu (EFS\_1 oraz EFS\_2) oszacowano jako różnicę pomiędzy prawdopodobieństwem progresji lub zgonu w stanie EFS oraz prawdopodobieństwem zgonu w stanie EFS.

Prawdopodobieństwo progresji lub zgonu w stanie EFS oszacowano na podstawie krzywych prezentujących przeżycie wolne od niekorzystnych zdarzeń klinicznych (EFS, ang. event free survival) z publikacji Whitlock 2014 [72] opisujących wyniki badania Silverman 2001 [57]. Niekorzystne zdarzenia zdefiniowano jako zgon w czasie indukcji chemioterapii, brak uzyskania całkowitej remisji choroby (utrzymująca się leukemia 52 dni po diagnozie choroby), zgon w fazie remisji oraz nawrót choroby.

Przedstawione dane prezentują EFS w podziale na grupy pacjentów, którzy otrzymali  $\geq 80\%$  wartości skumulowanej planowanej dawki L-ASP oraz którzy otrzymali  $< 80\%$  wartości skumulowanej planowanej dawki L-ASP, zatem może zostać wykorzystane do oszacowania wpływu zmniejszonej, w stosunku do zaplanowanej protokołem leczenia, liczby dawek asparaginazy na uzyskane efekty terapeutyczne u chorych z ostrą białaczką limfoblastyczną.

Założenia, na podstawie których stwierdzono możliwość porównania skuteczności terapii w grupie leczonej produktem Erwinase® z grupą bez dostępności kryzantaspazy, a także w grupie leczonej asparaginazą, w której nie wystąpiła cicha inaktywacja, z grupą, w której takie zdarzenie miało miejsce, wykorzystując dane z badania Silverman 2001 [57] zostały opisane w rozdziałach 1.2.2, 1.2.2.1 oraz 1.2.2.2.

Wyróżnionym w modelu grupom ścieżek terapeutycznych w I linii leczenia, różniących się skutecznością leczenia przyporządkowano krzywe EFS z publikacji Whitlock 2014 [72]:

- prawidłowy przebieg leczenia (EFS\_1) – EFS w grupie pacjentów, którzy otrzymali  $\geq 80\%$  wartości skumulowanej planowanej dawki L-ASP,
- obniżona skuteczność leczenia (EFS\_2) – EFS w grupie pacjentów, którzy otrzymali  $< 80\%$  wartości skumulowanej planowanej dawki L-ASP.

Do każdej z uwzględnionych krzywych przeżycia dopasowano pięć parametrycznych krzywych przeżycia: eksponentylną, Weibulla, Gomperta, log-logistyczną oraz log-normalną. Dopasowanie przeprowadzono metodą regresji nieliniowej z wykorzystaniem pakietu statystycznego R (wersja 3.1.2). W poniższej tabeli przedstawiono wartości kryteriów informacyjnych (osobno dla EFS\_1 i EFS\_2) dla krzywych rozważanych w analizie.

Tabela 11. Wartości kryteriów dopasowania dla parametrycznych krzywych przeżycia

Rozkład	EFS_1		EFS_2	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Wykładniczy	-575,6513	-570,7660	-325,1652	-320,5570
Weibulla	-611,9419	-604,6139	-354,7514	-347,8392
Log-logistyczny	-615,8835	-608,5556	-365,5393	-358,6271
Log-normalny	-629,7436	-622,4157	-382,2294	-375,3172
Gompertza	-598,7474	-591,4194	-381,0273	-374,1151

W modelu przyjęto krzywe parametryczne opisywane rozkładem log-normalnym najlepiej dopasowane do danych z publikacji Whitlock 2014 [72] zarówno dla krzywych EFS\_1 (prawidłowy przebieg leczenia) jak i EFS\_2 (obniżona skuteczność leczenia). Współczynniki rozkładu log-normalnego zastosowanego w ramach analizy podstawowej przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 12. Czas do progresji choroby lub zgonu – parametry rozkładu log-normalnego

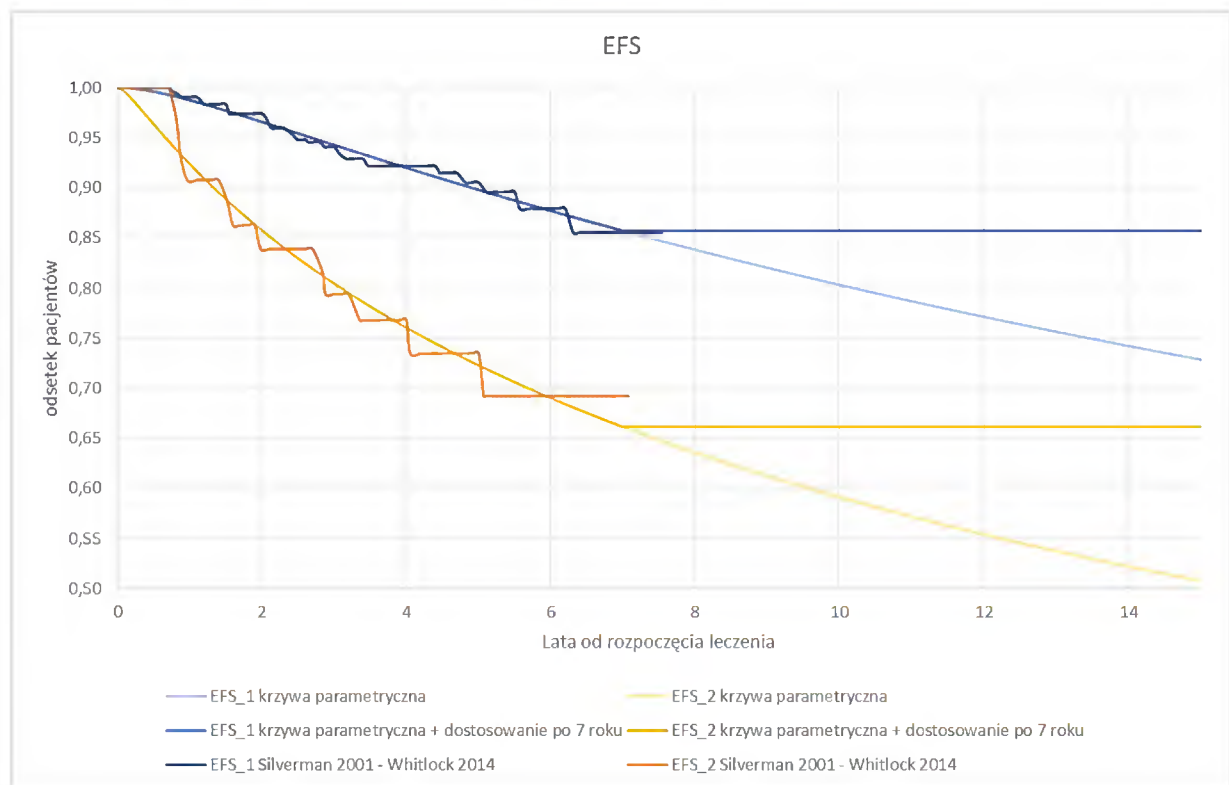
Parametr	EFS_1	EFS_2
Alfa (położenie)	3,71886	2,74481
Beta (skala)	1,66101	1,91967

Dokonano wizualnej oceny otrzymanych krzywych, porównując je z danymi pierwotnymi z prezentacji Whitlock 2014 [72], a także przeprowadzono ich walidację porównując je z krzywymi z publikacji opisujących wyniki leczenia ALL: Hunger [19], Mörcke 2010 [36], Silverman 2000 [58], Silverman 2010 [59]. Zaobserwowano, że EFS między 5 a 10 rokiem od rozpoczęcia leczenia stabilizuje się, co oznacza, że zdarzenia niekorzystne klinicznie występują bardzo rzadko, lub nie występują w ogóle, podczas gdy dopasowane krzywe przeżycia zakładają dalszy znaczący spadek odsetka pacjentów wolnych od zdarzeń. Dlatego też zdecydowano się na przyjęcie założenia, zgodnie z którym po siódmym roku od rozpoczęcia terapii prawdopodobieństwo wystąpienia niekorzystnych zdarzeń klinicznych wynosi 0. Wybór siódmego roku podyktowany został faktem, iż jest to moment czasowy, dla którego dla obu rozpatrywanych w analizie krzywych (EFS\_1 oraz EFS\_2), zgodnie z danymi z publikacji Whitlock 2014 [72] odsetek pacjentów bez niekorzystnych zdarzeń klinicznych pozostaje na stałym poziomie. W ramach analizy wrażliwości testowano wariant, w którym przyjęto parametryczne krzywe przeżycia bez poprawki po siódmym roku.

Na poniższym wykresie zaprezentowano krzywe z publikacji Whitlock 2014 [72] oraz dopasowane do nich krzywe parametryczne na podstawie których w modelu wyznaczono prawdopodobieństwo progresji lub zgonu w stanie EFS.



Rysunek 5. Krzywe Kaplana-Meiera oraz najlepiej dopasowane do nich krzywe parametryczne dla punktu końcowego EFS



#### 1.3.3.4. Prawdopodobieństwo zgonu w stanie EFS

Zgodnie z badaniem Silverman 2001 [57] z kohorty 377 chorych dwóch pacjentów zmarło w fazie indukcji chemioterapii, natomiast z grupy, która uzyskała remisję choroby (370 osób) kolejnych dwunastu pacjentów zmarło w trakcie otrzymywania kolejnych faz chemioterapii lub w wyniku komplikacji powstałych po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych. Powyższe odsetki pacjentów wyznaczają prawdopodobieństwo zgonu w stanie EFS w cyklach 1-2 (indukcja leczenia) oraz 3-4 (dalsze fazy chemioterapii). Ryzyko zgonu obliczono z wykorzystaniem standardowej reguły matematycznej:

$$1 - (1 - \text{prawdopodobieństwo wyjściowe})^{(1/t)}$$

gdzie symbol „^” odpowiada znakowi potęgowania, a  $t$  określa ile okresów szukanych (w tym przypadku długość cykli, dla których wyznaczano prawdopodobieństwo) zawiera się w okresie, któremu odpowiada prawdopodobieństwo wyjściowe.

W modelu przyjęto, że po zakończeniu intensywnej fazy chemioterapii ryzyko zgonu pacjentów, u których nie wystąpi wznowa choroby będzie równe prawdopodobieństwu zgonu w populacji ogólnej. Założenie to zostało skonsultowane z ekspertem klinicznym ( [REDACTED] ).

Ryzyko zgonu wyznaczające prawdopodobieństwo przejścia ze stanu EFS do stanu terminalnego Zgon w piątym i kolejnych cyklach modelu obliczono w oparciu o opublikowane przez GUS Tablice Trwania Życia w 2013 roku w Polsce [16]. Wartości użyte w modelu zostały zaprezentowane w załączniku 2.3. Śmiertelność w populacji ogólnej.

### 1.3.3.5. Prawdopodobieństwo progresji oraz zgonu w stanie Wznowa choroby

Prawdopodobieństwo progresji lub zgonu oraz zgonu w stanie Wznowa choroby oszacowano na podstawie krzywych prezentujących przeżycie wolne od niekorzystnych zdarzeń klinicznych (EFS, ang. event free survival) oraz przeżycie całkowite (OS, ang. overall survival) z publikacji Tallen 2010 [63]. Wybór badania Tallen 2010 [63] podyktowany został stosowanym w nim schematem leczenia ALL-REZ BFM 90, ponieważ obecnie stosowany w warunkach polskich protokół IntReALL 2010 w dużej mierze opiera się na schematach ALL-REZ BFM (najważniejsze różnice dotyczą dawkowania asparaginaz). Ponieważ walidacja zewnętrzna wykazała istnienie trendu wskazującego na osiąganie coraz lepszych wyników leczenia (wyrażonych odsetkiem pacjentów bez niekorzystnych zdarzeń klinicznych oraz pacjentów żyjących) wraz z wdrażaniem nowszych protokołów chemioterapii ([19, 25, 36, 58, 59, 62]) dodatkowo w ramach analizy wrażliwości EFS i OS oszacowano korzystając z publikacji Parker 2010 [43], w której raportowano efekty kliniczne w kohorcie leczonej schematem ALLR3 (protokół stosowany między innymi w Wielkiej Brytanii, Australii i Nowej Zelandii; początek obserwacji chorych miał miejsce w 2003 roku, w analizie wrażliwości przyjęto krzywe przeżycia z badania dla grupy otrzymującej mitoksantron).

Do każdej z uwzględnionych w modelu krzywych przeżycia dopasowano pięć parametrycznych krzywych przeżycia: eksponentylną, Weibulla, Gompertza, log-logistyczną oraz log-normalną. Dopasowanie przeprowadzono metodą regresji nieliniowej z wykorzystaniem pakietu statystycznego R (wersja 3.1.2). W poniższej tabeli przedstawiono wartości kryteriów informacyjnych (osobno dla EFS i OS po wznowie choroby) dla krzywych rozważanych w analizie.

Tabela 13. Wartości kryteriów dopasowania dla parametrycznych krzywych przeżycia: stan Wznowa

Rozkład	Analiza podstawowa		Analiza wrażliwości	
	AIC	BIC	AIC	BIC
OS				
Wykładniczy	-76,79142	-72,50515	-109,0111	-105,7893
Weibulla	-167,71993	-161,29053	-217,5288	-212,6960
Log-logistyczny	-195,34301	-188,91360	-225,7503	-220,9176
Log-normalny	-198,18461	-191,75520	-223,6974	-218,8646
Gompertza	-343,17974	-336,75034	-206,4800	-201,6472
EFS				
Wykładniczy	-68,28425	-64,0625	-78,51251	-75,29067
Weibulla	-197,98230	-191,6497	-191,31304	-186,48028
Log-logistyczny	-220,89239	-214,5598	-198,55224	-193,71949
Log-normalny	-217,47827	-211,1456	-202,79276	-197,96001
Gompertza	-242,69408	-236,3615	-164,86364	-160,03089

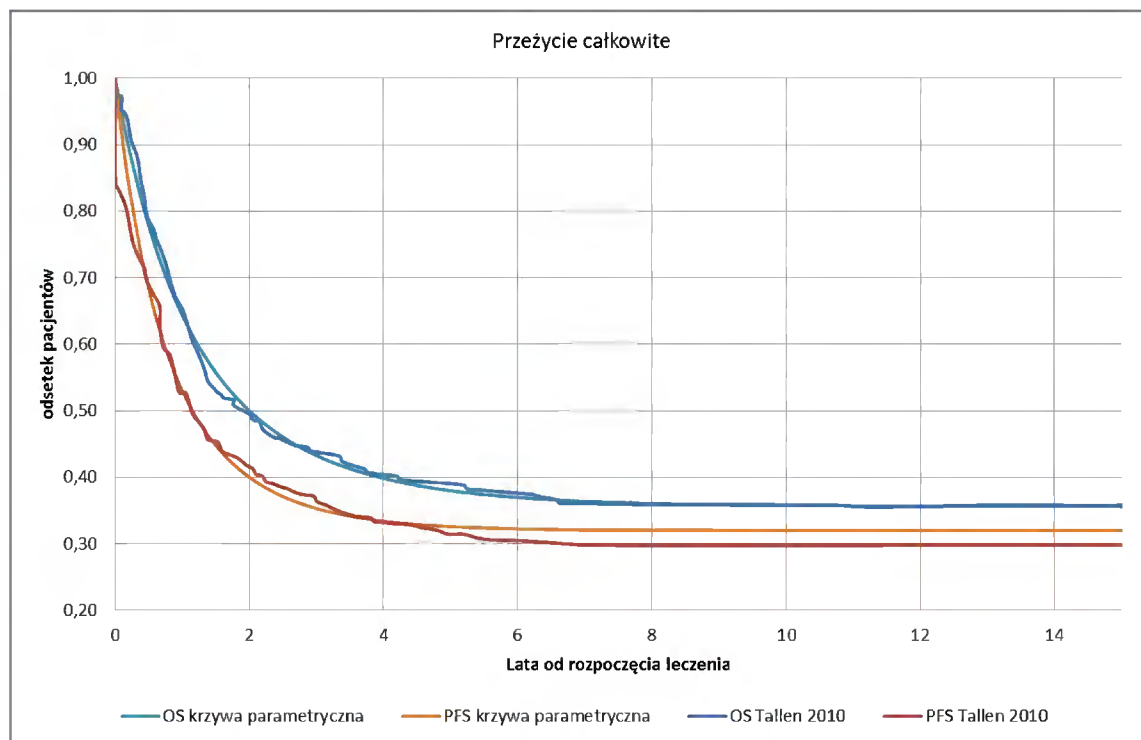
W modelu w analizie podstawowej przyjęto krzywe parametryczne opisywane rozkładem Gompertza najlepiej dopasowane do danych z publikacji Tallen 2010 [63] zarówno dla krzywych EFS jak i OS. W analizie wrażliwości najlepiej dopasowane do danych z publikacji Parker 2010 [43] krzywe wyznaczają rozkłady log-logistyczny (EFS) oraz log-normalny (OS). Współczynniki rozkładów przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 14. EFS i OS w stanie Wznowa choroby – parametry rozkładów opisujących prawdopodobieństwa przejść

Parametr	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości
OS		
Alfa	0,5746	0,2371
Beta	-0,5568	0,6589
EFS		
Alfa	0,9270	2,2209
Beta	-0,8125	3,3088

Na poniższym wykresie zaprezentowano krzywe z publikacji Whitlock 2014 [72] oraz dopasowane do nich krzywe parametryczne na podstawie których w modelu wyznaczono prawdopodobieństwo progresji lub zgonu w stanie EFS.

Rysunek 6. Krzywe Kaplana-Meiera oraz najlepiej dopasowane do nich krzywe parametryczne dla punktów końcowych OS i EFS po wznowie choroby (analiza podstawowa)



Podobnie jak w stanie EFS w stanie Wznowa prawdopodobieństwo wystąpienia progresji (przejście do stanu Wznowa\_2) oszacowano jako różnicę pomiędzy prawdopodobieństwem progresji lub zgonu w stanie EFS oraz prawdopodobieństwem zgonu w stanie EFS.

### 1.3.3.6. Prawdopodobieństwo zgonu w stanie Wznowa\_2

Prawdopodobieństwo zgonu po wystąpieniu drugiej wznowy choroby oszacowano korzystając z publikacji Reismüller 2013 [49], w której raportowano przeżycie całkowite dla grupy pacjentów z drugim lub trzecim nawrotem choroby, leczonych w pierwszej linii protokołem ALL BFM oraz w drugiej linii protokołem ALL-REZ BFM. Zgodnie z wynikami badania zmarło 91% chorych włączonych do obserwacji, w analizie przyjęto, że zdarzenia te wystąpiły w okresie równym medianie *follow-up* (11,6 lat) dla pacjentów po drugiej wznowie choroby. Ryzyko zgonu obliczono z wykorzystaniem standardowej reguły matematycznej:

$$1 - (1 - \text{prawdopodobieństwo wyjściowe})^{(1/t)}$$

gdzie symbol „ $\wedge$ ” odpowiada znakowi potęgowania, a  $t$  określa ile okresów szukanych (w tym przypadku długość cykli, dla których wyznaczano prawdopodobieństwo) zawiera się w okresie, któremu odpowiada prawdopodobieństwo wyjściowe.

Należy wspomnieć, że oszacowane w oparciu o powyższą formułę matematyczną ryzyko zgonu jest stałe w czasie. Przyjęcie rozkładu wykładniczego wynika ze struktury modelu (dla omawianego ryzyka przejścia do stanu zgon wykorzystanie prawdopodobieństwa zmiennego w czasie możliwe byłoby na przykład w modelu wykorzystującym technikę mikrosymulacji). Podejście to powoduje zaniżenie wartości ryzyka zgonu w stanie Wznowa\_2 (zgodnie z kształtem krzywych EFS zaprezentowanych w badaniu Reismüller 2013 [49] większość niekorzystnych zdarzeń klinicznych, do których należą zgony wystąpiła w pierwszych 3 latach terapii; jest to założenie o charakterze konserwatywnym).

### 1.3.4. Koszty jednostkowe

W modelu uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednie:

- koszty produktów zawierających asparaginazę (Asparaginase Medac, Oncaspar, Erwinase®) stosowanych w leczeniu ALL,
- koszty pozostałych chemioterapeutyków stosowanych w protokołach leczenia ALL,
- koszty hospitalizacji,
- koszty wizyt ambulatoryjnych związanych z leczeniem lub monitorowaniem chemioterapii,
- koszty hospitalizacji związanej z przeszczepieniem komórek krwiotwórczych,
- pozostałe koszty związane z przeszczepieniem komórek krwiotwórczych do 100 dni od wykonania przeszczepienia.

W analizie przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia) (szczegóły patrz rozdział 1.1.4).

Nie zidentyfikowano bezpośrednich kosztów niemedywnych, które potencjalnie mogłyby stanowić koszty różniące. Ponieważ populację rozpatrywaną w modelu stanowią dzieci, w analizie nie uwzględniono kosztów pośrednich związanych z leczeniem ALL, które definiuje się jako koszty utraconych zasobów z powodu ograniczonej zdolności do wypełniania ról i funkcji społecznych, rodzinnych, zawodowych, itp. Nie uwzględniono również kosztów niewymiernych związanych z subiektywnymi odczuciami chorego (cierpienie, ból, ograniczenie aktywności, pogorszenie jakości życia). Koszty te stanowić mogą istotny element pomiaru konsekwencji choroby i są trudne do oszacowania.

#### 1.3.4.1. Koszt produktu Erwinase® (wnioskowana technologia medyczna)

W analizie przyjęto, że produkt Erwinase® jest refundowany jako lek stosowany w chemioterapii, w ramach katalogu leków refundowanych stosowanych w chemioterapii, część A [27].

Proponowaną cenę zbytu netto produktu Erwinase® po wpisaniu leku do Katalogu leków refundowanych stosowanych w chemioterapii, przyjęto na podstawie informacji otrzymanych od [REDAKTOWANE]. Koszt refundacji wyrobu medycznego Erwinase® oszacowano w oparciu o określony zgodnie z Ustawą o refundacji leków [66] poziom odpłatności. W obliczeniach przyjęto obowiązującą wysokość podatku VAT (8%) [38], a także wartość marży hurtowej (5%) [66]. Założono utworzenie nowej grupy limitowej dla kryzantaspazy z limitem finansowania równym cenie hurtowej brutto leku.

W poniższych tabelach przedstawiono wnioskowane warunki refundacji produktu Erwinase® oraz kalkulację kosztu jednostkowego kryzantaspazy przyjęte w analizie podstawowej.

Tabela 15. Warunki refundacji produktu Erwinase®

Nazwa preparatu	Grupa limitowa	Poziom odpłatności
Erwinase, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 10 000 j.m./fiolkę	Crisantaspasum	bezpłatnie

Tabela 16. Koszty refundacji produktu Erwinase®

Substancja	Nazwa preparatu	Cena zbytu netto [PLN]	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Koszt refundacji /1 j.m. [PLN]
Kryzantaspaza	Erwinase® (5 fiolek, 10 000 j.m.)	■	■	■	■	■

Dodatkowo w analizie rozpatrywano wariant, którego celem było porównanie kosztów i wyników zdrowotnych wynikających ze zmiany sposobu finansowania terapii produktem Erwinase® ze środków płatnika publicznego. Obecnie *Erwinia L---asparaginata* znajduje się w Katalogu świadczeń dodatkowych - leczenie szpitalne – chemioterapia. Część A: substancje czynne wchodzące w skład leków niedopuszczonych do obrotu na terytorium RP [28]. Wartość punktowa świadczenia 5.08.05.0000169 „Procedura podania leku zawierającego substancję czynną (*Erwinia L-asparaginasum*) - 100 j.m. wynosi 0,6563 punktów. Na podstawie Informatora o umowach NFZ [21] przyjęto, że koszt jednego punktu to 52 PLN. Koszt substancji czynnej *Erwinia L-asparaginasum* (rozliczany w ramach powyższej procedury) ujęto w tabeli.

Tabela 17. Koszty refundacji produktu Erwinase® w wariantcie dodatkowym („stan obecny”)

Nazwa substancji	Kod świadczenia	Wartość punktowa	Koszt/ 100 j.m. [PLN]	Koszt refundacji /1 j.m. [PLN]
Erwinia L-asparaginasum - 100 j.m.	5.08.05.0000169	0,65631	34,13	0,3413

#### 1.3.4.2. Koszty innych produktów leczniczych zawierających asparaginazę (*asparaginasum*, *pegasparagasum*)

Koszty pozostałych refundowanych produktów zawierających asparaginazę oszacowano na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 28 października 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2015.42) [39]. Średni koszt 1 j.m. natywnej *E.coli* asparaginy oszacowano jako średnią ważoną liczbą sprzedanych opakowań dwóch preparatów zawierających substancję czynną *asparaginasum*: *Asparaginase* 10 000 Medac, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań 10 000 j.m. oraz *Asparaginase* 5 000 Medac, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań 5 000 j.m., w okresie od 01.2015 do 03.2015, na podstawie danych NFZ [73].

W tabelach poniżej przedstawiono kalkulacje kosztów jednostkowych natywnej *E.coli* asparaginy (*Asparaginasum*) oraz PEG – asparaginy (*Pegasparagasum*) zgodnie z Obwieszczeniem Miniasta Zdrowia [39].

Tabela 18. Koszty produktów leczniczych zawierających asparaginazę oraz pegasparginazę

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku, zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Liczba j.m. w opakowaniu	Koszt/ 1 j.m. [PLN]	Średni koszt ważony / 1 j.m. [PLN]
Asparaginasum	Asparaginase 10000 medac, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 10 000 j.m., 5 fiol.s.subs.	1 933,20	2 029,86	2 029,86	50 000	0,04	0,05
Asparaginasum	Asparaginase 5000 medac, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 5 000 j.m., 5 fiol.s.subs.	1 393,20	1 462,86	1 462,86	25 000	0,06	
Pegasparagasum	Oncaspar, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 750 j.m./ml, 1 fiol.a 5 ml	5 130,00	5 386,50	5 386,50	3 750	1,44	1,44

Dodatkowo przedstawiono średni koszt za opakowanie produktów Asparaginase medac oraz Oncaspar, w oparciu o dane NFZ, dotyczące wielkości kwot refundacji oraz ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych [73], w okresie od stycznia do marca 2015 r.

Tabela 19. Koszty produktów leczniczych zawierających asparaginazę oraz pegasparginazę, na podstawie danych sprzedażowych NFZ

Nazwa, postać i dawka leku	Liczba sprzedanych opakowań	Kwota refundacji NFZ [PLN]	Koszt NFZ / opakowanie [PLN]	Koszt NFZ / 1 j.m. [PLN]
Asparaginase 10 000 medac, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 10 000 j.m.	39,45	79 102,15	2 005,02	0,04
Asparaginase 5 000 medac, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 5 000 j.m.	40,52	53 557,25	1 321,72	0,05
Oncaspar, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 750 j.m./ml	33,84	181 881,77	5 374,05	1,43

#### 1.3.4.3. Koszty pozostałych chemioterapeutyków stosowanych w protokołach leczenia ALL

Koszty jednostkowe pozostałych substancji stosowanych w uwzględnionych w analizie protokołach leczenia ALL (ALL IC BFM 2009, IntReALL 2010) oszacowano na podstawie:

- Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 28 października 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [39] (leki stosowane w ramach chemioterapii, a także leki refundowane dostępne w aptece na receptę),
- Katalogu świadczeń dodatkowych- leczenie szpitalne- chemioterapia (Załącznik nr 1t do Zarządzenia nr 80/2014/DGL Prezesa NFZ) [28]) w przypadku substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów sprowadzonych z zagranicy w trybie importu docelowego ze względu na brak pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczypospolitej Polskiej.

W poniższych tabelach przedstawiono kalkulacje kosztów dla poszczególnych substancji w zależności od kategorii refundacyjnej.

Tabela 20. Koszty jednostkowe substancji stosowanych w ramach chemioterapii (Obwieszczenie MZ, katalog C: Leki, stosowane w ramach chemioterapii)

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku, zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Liczba mg w op.	Koszt/1mg [PLN]
Vincristini sulfas	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml; 1 fiol.a 5 ml	125,28	131,54	131,54	5	26,3080
Methotrexatum	Methotrexat - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml; 1 fiol.a 50 ml	378,00	396,90	396,90	5000	0,0794
Methotrexatum	Methotrexat - Ebewe, tabl., 2,5 mg; 50 tabl.	8,09	8,49	8,49	125	0,0679
Cyclophosphamidum	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g; 1 fiol. s.subs. 1 g	54,96	57,71	57,71	1000	0,0577
Mesnum	Uromitexan, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml; 15 amp.a 4 ml	201,10	211,16	211,16	6000	0,0352
Cytarabinum	Cytarabine Kabi, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml; 1 fiol.a 1 ml	8,42	8,84	8,84	100	0,0884
Calcii folinas	Calciumfolinat-Ebewe, roztwór do wstrzykiwań, 0,01 g/ml; 1 fiol. a 100 ml	101,52	106,60	106,60	1000	0,1066
Doxorubicinum	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml; 1 fiol. a 25 ml	32,40	34,02	34,02	50	0,6804
Tioguaninum	Lanvis, tabl., 40 mg; 25 tabl.	677,70	711,59	711,59	1000	0,7116
Ifosfamidum	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 2 g; 1 fiol.	217,62	228,50	228,50	2000	0,1143
Etoposidum	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml; 1 fiol.a 5 ml	14,04	14,74	14,74	100	0,1474
Idarubicini hydrochloridum	Zavedos, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 10 mg, 1 fiol.a 10 ml	766,80	805,14	805,14	10	80,5140
Mercaptopurinum	Mercaptopurinum VIS, tabl., 50 mg; 30 tabl.	21,22	22,28	22,28	1500	0,0149

Tabela 21. Koszty jednostkowe substancji dostępnych w aptece na receptę (Obwieszczenie MZ, katalog A1)

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku, zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Poziom odpłatności w leczeniu ALL	Liczba mg w op.	Koszt / 1mg [PLN]
Prednisonum	Encorton, tabl., 1 mg, 20 tabl.	7,56	8,32	1,18	bezpłatny	20	0,0590
Dexamethasone	Pabi -Dexamethason, tabl., 0,5 mg; 20 tabl.	8,53	12,15	11,50	ryczałt	10	0,8300

Tabela 22. Koszty jednostkowe substancji dostępnych w ramach importu docelowego (Katalog świadczeń dodatkowych - leczenie szpitalne- chemioterapia)

Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Wartość punktowa	Koszt/ 100 mg [PLN]*	Koszt/1 mg [PLN]
Procedura podania leku zawierającego substancję czynną (Daunorubicinum) - 100 mg	5.08.05.0000025	5,6615	294,3980	2,9440
Procedura podania leku zawierającego substancję czynną (Vindesinum)- 100 mg	5.08.05.0000043	274,9095	14 295,2940	142,9529

Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Wartość punktowa	Koszt/ 100 mg [PLN]*	Koszt/1 mg [PLN]
Procedura podania leku zawierającego substancję czynną (Mitoxantronum) - 100 mg	5.08.05.0000037	64,0519	3 330,6988	33,3070

\* W obliczeniach przyjęto cenę punktu w wysokości 52 PLN [21]

#### 1.3.4.4. Koszty hospitalizacji i wizyt ambulatoryjnych

Istnieją dwie możliwości rozliczania hospitalizacji w leczeniu ALL: na podstawie Katalogu grup JGP [26] oraz zgodnie z Katalogiem świadczeń podstawowych - leczenie szpitalne – chemioterapia [29]. W poniższych tabelach przedstawiono kalkulacje kosztów jednostkowych hospitalizacji dla obu wymienionych wariantów. Przyjęto cenę punktu w wysokości 52 PLN, zgodnie z danymi NFZ [21]. Na podstawie katalogu świadczeń podstawowych - leczenie szpitalne – chemioterapia [29] rozliczane są również porady ambulatoryjne w grupie pacjentów leczonych protokołami ALL IC BFM 2009 oraz IntReALL 2010.

Tabela 23. Koszty jednostkowe hospitalizacji (Katalog grup JGP [26])

Nazwa grupy	Kod produktu	Kod grupy	Wartość punktowa - hospitalizacja	Koszt całkowity [PLN]	Liczba dni pobytu finansowana grupą	Wartość punktowa osobodnia ponad ryczałt finansowany grupą
Intensywne leczenie ostrych białaczek < 18 r.ż.	5.51.01.0016008	508	550	28 600,00	35	15
Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego > 10 dni	5.51.01.0016002	502	190	9 880,00	16	15
Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego > 1 dnia	5.51.01.0016003	503	49	2 548,00	4	15
Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego < 2 dni	5.51.01.0016004	504	15	780,00	-	-

Tabela 24. Koszty jednostkowe hospitalizacji i porad ambulatoryjnych (Katalog świadczeń podstawowych - leczenie szpitalne – chemioterapia [29])

Nazwa grupy	Kod produktu	Wartość punktowa za dzień lub świadczenie	Koszt całkowity [PLN] za dzień lub świadczenie
Hospitalizacja hematologiczna u dzieci/zakwaterowanie	Dni 1-3	16	832,00
	Dzień 4 i kolejne	15	780,00
Hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z katalogu 1n część A	5.08.05.0000175	7	364,00
Porada ambulatoryjna związana z chemioterapią (z kompleksową realizacją świadczeń)	5.08.05.0000172	3	156,00
Porada ambulatoryjna związana z chemioterapią	5.08.05.0000173	2	104,00

Dodatkowo założono, że monitorowanie stanu zdrowia pacjentów po zakończeniu chemioterapii odbywa się w ramach wizyt ambulatoryjnych w poradni onkologicznej, rozliczanych jako Świadczenie specjalistyczne 1-go typu (W11, kod produktu 5.30.00.0000011, wartość punktowa 3,5) z Katalogu ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych [76] Przyjęto cenę punktu w wysokości 10,60 PLN, zgodnie z Informatorem o umowach NFZ na rok 2015 [21]. Kalkulację kosztu jednostkowego tej porady przedstawiono poniżej.



Tabela 25. Koszty jednostkowe ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych (Katalog grup JGP [26])

Nazwa ambulatoryjnej grupy świadczeń specjalistycznych	Kod produktu	Wartość punktowa	Koszt 1 punktu [PLN]	Koszt całkowity [PLN]
Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	5.30.00.0000011	3,5	10,60	37,10

#### 1.3.4.5. Koszty związane z przeszczepieniem komórek krwiotwórczych

Zgodnie ze statystykami JGP publikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia w 2014 roku hospitalizacja pacjentów z rozpoznaniem C91.0 (ALL), u których wykonano przeszczep komórek krwiotwórczych odbywała się w ramach trzech grup JGP:

- S21 Przeszczepienie Autologicznych Komórek Krwiotwórczych (9 pacjentów, 12,2%),
- S22 Przeszczepienie Allogenicznych Komórek Krwiotwórczych od Rodzeństwa Identycznego w HLA (5 pacjentów, 6,8%),
- S23 Przeszczepienie Allogenicznych Komórek Krwiotwórczych od Dawcy Alternatywnego (60 pacjentów, 81,1%).

Powyższe statystyki obejmują całą populację z rozpoznaniem ALL, a więc wszystkie linie leczenia choroby, a także osoby dorosłe. Według publikacji Peters 2015 [45] przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych jest obecnie standardem leczenia w populacji pacjentów zakwalifikowanych do grupy wysokiego ryzyka (HR), przy czym tylko dla 20%-25% dzieci dawcą jest rodzeństwo. Zgodnie z powyżej zaprezentowanymi informacjami w analizie przyjęto, że 20% przeszczepień będzie rozliczane w ramach grupy JGP S22, a pozostałe hospitalizacje zostaną przyporządkowane do grupy JGP S23.

W poniższej tabeli przedstawiono kalkulację kosztów jednostkowych hospitalizacji związanej z przeszczepieniem komórek krwiotwórczych. Przyjęto cenę punktu w wysokości 52 PLN, zgodnie z danymi NFZ [21].

Tabela 26. Koszty jednostkowe hospitalizacji związanej z przeszczepieniem komórek krwiotwórczych (Katalog grup JGP [26])

Nazwa grupy	Kod produktu	Kod grupy	Wartość punktowa - hospitalizacja	Koszt całkowity [PLN]
Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od rodzeństwa identycznego w HLA	5.51.01.0016022	522	2 353	122 356,00
Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od dawcy alternatywnego	5.51.01.0016023	523	4 705	244 660,00
Średni koszt ważony odsetkami pacjentów rozliczanymi w ramach powyższych grup	-	-	4 234,6	220 199,20

W celu oszacowania pozostałych kosztów związanych z przeszczepieniem komórek krwiotwórczych wykorzystano dane zaprezentowane w publikacji Majhail 2013 [35], zgodnie z którymi w horyzoncie czasowym obejmującym okres do 100 dni od wykonania przeszczepienia, w przypadku transplantacji allogenicznej koszty hospitalizacji związanej z przeszczepieniem stanowią 74,7% całości kosztów leczenia. Pozostałe 25,3% wydatków przypada na koszty kolejnych hospitalizacji oraz koszty leczenia ambulatoryjnego.

Zgodnie z powyższym w analizie przyjęto, że pozostałe koszty związane z przeszczepieniem komórek krwiotwórczych do 100 dni od wykonania przeszczepienia stanowią 33,9%  $[(1-74,7\%)/74,7\%]$  kosztu hospitalizacji, w ramach której wykonywana jest transplantacja i wynoszą 74 578,85 PLN. W modelu założono, iż koszty te będą występować w kolejnych dwóch cyklach po przeprowadzeniu przeszczepienia (37 289 PLN/cykl).

### 1.3.5. Zużycie zasobów

Oszacowanie zużycia zasobów przeprowadzono metodą kosztów ogólnych. Wycenę monetarną jednostek zużytych zasobów dokonano na podstawie aktualnych taryfikatorów opłat Narodowego Funduszu Zdrowia (dotyczących świadczeń medycznych oraz leków).

#### 1.3.5.1. Rozkład kosztów chemioterapii w czasie

W modelu podstawowym długość pierwszych czterech cykli leczenia dostosowano do długości trwania indukcji, konsolidacji oraz reindukcji w schemacie ALL IC BFM 2009 dla grup SR oraz IR. W tabeli poniżej zaprezentowano przyporządkowanie kosztów danego etapu leczenia do poszczególnych cykli modelu zarówno dla grup ryzyka SR i IR jak i HR (inny przebieg leczenia) w protokole ALL IC BFM 2009.

Tabela 27. Przyporządkowanie kosztów poszczególnych etapów terapii w schemacie ALL IC BFM 2009 do cykli modelu

Cykl modelu	Długość cyklu	Etap terapii	
		Grupa SR i IR	Grupa HR
1	5 tygodni	Protokół 1A	Protokół 1A
2	6 tygodni	Protokół 1B	Protokół 1B Augmented (pierwszych 6 tygodni leczenia)
3	10 tygodni	Protokół M	Protokół 1B Augmented (ostatnie 2 tygodnie leczenia), Blok HR1, Blok HR2
4	9 tygodni	Protokół 2	Blok HR3, przeszczepienie komórek krwiotwórczych lub w przypadku braku przeszczepienia kontynuacja leczenia (również w kolejnych cyklach): Blok HR1, Blok HR2
5	1 miesiąc	Leczenie podtrzymujące	Pozostałe koszty związane z przeszczepieniem lub w przypadku braku przeszczepienia Blok HR3, Protokół 2 (pierwszy tydzień leczenia)
6	1 miesiąc	Leczenie podtrzymujące	Pozostałe koszty związane z przeszczepieniem lub w przypadku braku przeszczepienia Protokół 2 (tygodnie 2-5 leczenia)
7	1 miesiąc	Leczenie podtrzymujące	W przypadku braku przeszczepienia Protokół 2 (ostatnie 2 tygodnie leczenia)
8 i kolejne	1 miesiąc	Leczenie podtrzymujące	Leczenie podtrzymujące

W submodelu dla wznowy choroby długość cyklu wynosi zawsze 1 miesiąc. W tabeli poniżej zaprezentowano przyporządkowanie kosztów danego etapu leczenia do poszczególnych cykli modelu w protokole IntReALL 2010 (stosowany po nawrocie choroby) w podziale na grupę ryzyka SR oraz HR (inny przebieg leczenia).

Tabela 28. Przyporządkowanie kosztów poszczególnych etapów terapii w schemacie IntReALL 2009 do cykli submodelu po wznowie choroby

Cykl modelu	Długość cyklu	Etap terapii	
		Grupa SR i IR	Grupa HR
1	1 miesiąc	S1A	H1A
2	1 miesiąc	SCA1	HC1, HC2
3	1 miesiąc	SCA2	HC3
4	1 miesiąc	SCA3, SCA4	Przeszczepienie komórek krwiotwórczych
5	1 miesiąc	SCA 5	Pozostałe koszty związane z przeszczepieniem
6	1 miesiąc	SCA 6	Pozostałe koszty związane z przeszczepieniem
7	1 miesiąc	SCA 7	-
8 i kolejne	1 miesiąc	Leczenie podtrzymujące	-

### 1.3.5.2. Leczenie asparaginazą w protokole ALL IC BFM 2009

Wielkości i liczby zużytych dawek asparaginazy przypadających na pacjenta leczonego zgodnie z protokołem ALL IC BFM 2009 oszacowano na podstawie zaleceń Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej [31] oraz w wyniku konsultacji z ekspertami klinicznym [REDACTED]. W tabelach poniżej przeprowadzono kalkulację kosztu jednostkowego dawek poszczególnych rodzajów asparaginazy dla pacjentów zakwalifikowanych do grup standardowego i umiarkowanego ryzyka (SR i IR) oraz wysokiego ryzyka (HR). Do obliczeń przyjęto wielkość powierzchni ciała skalkulowaną dla pacjentów w wieku 4 lat (średni wiek rozpoczęcia leczenia zgodnie z publikacją Silverman 2001 [57]).

Tabela 29. Zużycie zasobów: koszt jednostkowy dawek asparaginazy w schemacie ALL-IC BFM 2009 SR / IR

Postać L-ASP	Etap leczenia	Wielkość dawki j.m./m <sup>2</sup> /d	Całkowita dawka [j.m.]	Koszt jednostkowy/dawkę [PLN]
Natywna E.coli L-ASP	Indukcja	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Reindukcja	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
PEG L-ASP	Indukcja	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Reindukcja	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Erwinia L-ASP: wariant dodatkowy (stan obecny)	Indukcja	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Reindukcja	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Erwinia L-ASP wariant podstawowy	Indukcja	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Reindukcja	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 30. Zużycie zasobów: koszt jednostkowy dawek asparaginazy w schemacie ALL-IC BFM 2009 HR

Postać L-ASP	Etap leczenia	Wielkość dawki j.m./m <sup>2</sup> /d	Całkowita dawka [j.m.]	Koszt jednostkowy/dawkę [PLN]
Natywna E.coli L-ASP	Indukcja 1A	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Indukcja 1B Augmented	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Bloki HR	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Reindukcja	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
PEG L-ASP	Indukcja 1A	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Indukcja 1B Augmented	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Bloki HR	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Reindukcja	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Erwinia L-ASP: wariant dodatkowy (stan obecny)	Indukcja 1A	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Indukcja 1B Augmented	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Bloki HR	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Reindukcja	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Postać L-ASP	Etap leczenia	Wielkość dawki j.m./m <sup>2</sup> /d	Całkowita dawka [j.m.]	Koszt jednostkowy/dawkę [PLN]
Erwinia L-ASP wariant podstawowy	Indukcja 1A	■	■	■
	Indukcja 1B Augmented	■	■	■
	Bloki HR	■	■	■
	Reindukcja	■	■	■

W tabelach poniżej przedstawiono liczbę zużytych dawek poszczególnych rodzajów asparaginazy dla analizowanych w modelu ścieżek terapeutycznych, w podziale na pacjentów zakwalifikowanych do grup standardowego i umiarkowanego ryzyka (SR i IR) oraz wysokiego ryzyka (HR) w protokole ALL IC BFM 2009.

Tabela 31. Liczba dawek asparaginaz w schemacie ALL-IC BFM 2009: grupa IR i SR

Postać L-ASP	Etap leczenia	Ścieżka terapeutyczna			
		natywna E.coli L-ASP	natywna E.coli L-ASP ->PEG L-ASP	natywna E.coli L-ASP ->PEG L-ASP ->Erwinase	natywna E.coli L-ASP ->PEG L-ASP ->Erwinase ->brak leczenia
Natywna E.coli L-ASP	Indukcja	■	■	■	■
	Reindukcja	■	■	■	■
PEG L-ASP	Indukcja	■	■	■	■
	Reindukcja	■	■	■	■
Erwinia L-ASP: wariant dodatkowy (stan obecny)	Indukcja	■	■	■	■
	Reindukcja	■	■	■	■
Erwinia L-ASP wariant podstawowy	Indukcja	■	■	■	■
	Reindukcja	■	■	■	■

Tabela 32. Liczba dawek asparaginaz w schemacie ALL-IC BFM 2009: grupa HR

Postać L-ASP	Etap leczenia	Ścieżka terapeutyczna			
		natywna E.coli L-ASP	natywna E.coli L-ASP ->PEG L-ASP	natywna E.coli L-ASP ->PEG L-ASP ->Erwinase	natywna E.coli L-ASP ->PEG L-ASP ->Erwinase ->brak leczenia
Natywna E.coli L-ASP	Indukcja 1A	■	■	■	■
	Indukcja 1B Augmented	■	■	■	■
	Bloki HR	■	■	■	■
	Reindukcja	■	■	■	■
PEG L-ASP	Indukcja	■	■	■	■
	Indukcja 1B Augmented	■	■	■	■
	Bloki HR	■	■	■	■
	Reindukcja	■	■	■	■

Postać L-ASP	Etap leczenia	Ścieżka terapeutyczna			
		natywna E.coli L-ASP	natywna E.coli L-ASP ->PEG L-ASP	natywna E.coli L-ASP ->PEG L-ASP ->Erwinase	natywna E.coli L-ASP ->,PEG L-ASP ->Erwinase ->brak leczenia
Erwinia L-ASP: wariant dodatkowy (stan obecny)	Indukcja	■	■	■	■
	Indukcja 1B Augmented	■	■	■	■
	Bloki HR	■	■	■	■
	Reindukcja	■	■	■	■
Erwinia L-ASP wariant podstawowy	Indukcja	■	■	■	■
	Indukcja 1B Augmented	■	■	■	■
	Bloki HR	■	■	■	■
	Reindukcja	■	■	■	■

Korzystając z oszacowanych kosztów jednostkowych za dawkę asparaginazy oraz całkowitej liczby dawek substancji w danej ścieżce terapeutycznej skalkulowano koszt całkowity leczenia asparaginazą przypadający na cykl modelu w protokole ALL IC BFM 2009, dla grup ryzyka SR/IR oraz HR.

Tabela 33. Koszt leczenia asparaginazą w schemacie ALL-IC BFM 2009: grupa IR i SR

Cykl modelu	Koszt leczenia dla danej ścieżki terapeutycznej [PLN]				
	natywna E.coli L-ASP	natywna E.coli L-ASP ->PEG L-ASP	natywna E.coli L-ASP ->PEG L-ASP ->Erwinase	natywna E.coli L-ASP ->PEG L-ASP ->Erwinase ->brak leczenia	natywna E.coli L-ASP ->PEG L-ASP ->brak leczenia
1	1 394,67	1 394,67	3 217,81	3 217,81	3 217,81
4	1 394,67	2 869,15	18 678,08 / 19 288,36 (stan obecny)	4 828,71 / 4 915,89 (stan obecny)	2 520,48
Pozostałe	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00

W oszacowaniach przeprowadzonych dla grupy HR przyjęto, zgodnie z informacjami uzyskanymi [redacted]

Tabela 34. Koszt leczenia asparaginazą w schemacie ALL-IC BFM 2009: grupa HR

Cykl modelu	Koszt leczenia dla danej ścieżki terapeutycznej [PLN]				
	natywna E.coli L-ASP	natywna E.coli L-ASP ->PEG L-ASP	natywna E.coli L-ASP ->PEG L-ASP ->Erwinase	natywna E.coli L-ASP ->,PEG L-ASP ->Erwinase ->brak leczenia	natywna E.coli L-ASP ->PEG L-ASP ->brak leczenia
1	■	■	■	■	■
2	■	■	■	■	■
3	■	■	■	■	■
4	■	■	■	■	■
5	■	■	■	■	■

Cykl modelu	Koszt leczenia dla danej ścieżki terapeutycznej [PLN]				
	natywna E.coli L-ASP	natywna E.coli L-ASP ->PEG L-ASP	natywna E.coli L-ASP ->PEG L-ASP ->Erwinase	natywna E.coli L-ASP ->PEG L-ASP ->Erwinase ->brak leczenia	natywna E.coli L-ASP ->PEG L-ASP ->brak leczenia
6	■	■	■	■	■
Pozostałe	■	■	■	■	■

Zgodnie z informacjami otrzymanymi [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Biorąc pod uwagę powyższy rozkład oszacowano całkowity średni koszt leczenia asparaginazą w schemacie ALL IC BFM 2009.

Tabela 35. Średni koszt leczenia asparaginazą w schemacie ALL-IC BFM 2009

Cykl modelu	Koszt leczenia dla danej ścieżki terapeutycznej [PLN]				
	natywna E.coli L-ASP	natywna E.coli L-ASP ->PEG L-ASP	natywna E.coli L-ASP ->PEG L-ASP ->Erwinase	natywna E.coli L-ASP ->PEG L-ASP ->Erwinase ->brak leczenia	natywna E.coli L-ASP ->PEG L-ASP ->brak leczenia
1	■	■	■	■	■
2	■	■	■	■	■
3	■	■	■	■	■
4	■	■	■	■	■
5	■	■	■	■	■
6	■	■	■	■	■
Pozostałe	■	■	■	■	■

### 1.3.5.3. Leczenie asparaginazą w protokole IntReALL 2010

Wielkości i liczby zużytych dawek asparaginazy przypadających na pacjenta leczonego zgodnie z protokołem IntReALL 2010 oszacowano na podstawie dokumentów opisujących analizowany schemat [23, 22] oraz w wyniku konsultacji z ekspertami klinicznym [REDAKTOWANE]. W tabeli poniżej przeprowadzono kalkulację kosztu jednostkowego dawek poszczególnych rodzajów asparaginazy. Do obliczeń przyjęto wielkość powierzchni ciała skalkulowaną dla pacjentów w wieku 7 lat (średni wiek wystąpienia wznowy choroby zgodnie z wynikami modelu podstawowego).

Tabela 36. Zużycie zasobów: koszt jednostkowy dawek asparaginazy w schemacie IntReALL 2010

Postać L-ASP	Etap leczenia	Wielkość dawki j.m./m2/d	Całkowita dawka [j.m.]	Koszt jednostkowy/dawkę [PLN]
Natywna E.coli L-ASP	Brak leczenia w schemacie	■	■	■
PEG L-ASP	Wielkość dawki bez zmian dla wszystkich etapów leczenia	■	■	■

Postać L-ASP	Etap leczenia	Wielkość dawki j.m./m <sup>2</sup> /d	Całkowita dawka [j.m.]	Koszt jednostkowy/dawkę [PLN]
Erwinia L-ASP: wariant dodatkowy (stan obecny)	Wielkość dawki bez zmian dla wszystkich etapów leczenia	■	■	■
Erwinia L-ASP wariant podstawowy	Wielkość dawki bez zmian dla wszystkich etapów leczenia	■	■	■

W tabelach poniżej przedstawiono liczbę zużytych dawek poszczególnych rodzajów asparaginazy dla analizowanych w modelu ścieżek terapeutycznych, w podziale na pacjentów zakwalifikowanych do grup standardowego (SR) oraz wysokiego ryzyka (HR) w protokole IntReALL 2010.

Tabela 37. Liczba dawek asparaginaz w schemacie IntReALL 2010: grupa SR

Postać L-ASP	Etap leczenia	Ścieżka terapeutyczna				
		PEG L-ASP	->PEG L-ASP ->Erwinase	PEG L-ASP ->Erwinase ->brak leczenia	Erwinase	Erwinase ->brak leczenia
PEG L-ASP	cykl 1 (SIA)	■	■	■	■	■
	cykl 2 (SCA1)	■	■	■	■	■
	cykl 3 (SCA2)	■	■	■	■	■
	cykl 4 (SCA 3,4)	■	■	■	■	■
	cykl 5 (SCA 5)	■	■	■	■	■
	cykl 6 (SCA 6)	■	■	■	■	■
	cykl 7 (SCA 7)	■	■	■	■	■
Erwinia L-ASP: wariant podstawowy, wariant dodatkowy (stan obecny)	cykl 1 (SIA)	■	■	■	■	■
	cykl 2 (SCA1)	■	■	■	■	■
	cykl 3 (SCA2)	■	■	■	■	■
	cykl 4 (SCA 3,4)	■	■	■	■	■
	cykl 5 (SCA 5)	■	■	■	■	■
	cykl 6 (SCA 6)	■	■	■	■	■
	cykl 7 (SCA 7)	■	■	■	■	■

Tabela 38. Liczba dawek asparaginaz w schemacie IntReALL 2010: grupa HR

Postać L-ASP	Etap leczenia	Ścieżka terapeutyczna				
		PEG L-ASP	->PEG L-ASP ->Erwinase	PEG L-ASP ->Erwinase ->brak leczenia	Erwinase	Erwinase ->brak leczenia
PEG L-ASP	cykl 1 (HIA)	■	■	■	■	■
	cykl 2 (HC1, HC2)	■	■	■	■	■
	cykl 3 (HC3)	■	■	■	■	■
Erwinia L-ASP: wariant podstawowy, wariant	cykl 1 (HIA)	■	■	■	■	■
	cykl 2 (HC1, HC2)	■	■	■	■	■

Postać L-ASP	Etap leczenia	Ścieżka terapeutyczna				
		PEG L-ASP	->PEG L-ASP ->Erwinase	PEG L-ASP ->Erwinase ->brak leczenia	Erwinase	Erwinase ->brak leczenia
dodatkowy (stan obecny)	cykl 3 (HC3)	■	■	■	■	■

Korzystając z oszacowanych kosztów jednostkowych za dawkę asparaginazy oraz całkowitej liczby dawek substancji w danej ścieżce terapeutycznej skalkulowano koszt całkowity leczenia asparaginazą przypadający na cykl modelu w protokole IntReALL 2010, dla grup ryzyka SR oraz HR.

W oszacowaniach przeprowadzonych dla grupy SR przyjęto, zgodnie z informacjami uzyskanymi od [REDACTED]

Tabela 39. Koszt leczenia asparaginazą w schemacie IntReALL 2010: grupa SR

Cykl modelu po wznowie	Koszt leczenia dla danej ścieżki terapeutycznej [PLN]					
	PEG L-ASP	PEG L-ASP ->Erwinase	PEG L-ASP ->Erwinase ->brak leczenia	PEG L-ASP ->brak leczenia	Erwinase	Erwinase ->brak leczenia
1	■	■	■	■	■	■
2	■	■	■	■	■	■
3	■	■	■	■	■	■
4	■	■	■	■	■	■
5	■	■	■	■	■	■
6	■	■	■	■	■	■
7	■	■	■	■	■	■
Pozostałe	■	■	■	■	■	■

W oszacowaniach przeprowadzonych dla grupy HR przyjęto, zgodnie z informacjami uzyskanymi od [REDACTED]

Tabela 40. Koszt leczenia asparaginazą w schemacie IntReALL 2010: grupa HR

Cykl modelu po wznowie	Koszt leczenia dla danej ścieżki terapeutycznej [PLN]					
	PEG L-ASP	PEG L-ASP ->Erwinase	PEG L-ASP ->Erwinase ->brak leczenia	->PEG L-ASP ->brak leczenia	Erwinase	Erwinase ->brak leczenia
1	■	■	■	■	■	■
2	■	■	■	■	■	■



Cykl modelu po wznowie	Koszt leczenia dla danej ścieżki terapeutycznej [PLN]					
	PEG L-ASP	PEG L-ASP ->Erwinase	PEG L-ASP ->Erwinase ->brak leczenia	->PEG L-ASP -> brak leczenia	Erwinase	Erwinase ->brak leczenia
3	■	■	■	■	■	■
Pozostałe	■	■	■	■	■	■

Zgodnie z informacjami otrzymanymi od [redacted]  
[redacted]  
[redacted] Biorąc pod uwagę powyższy rozkład oszacowano całkowity średni koszt leczenia asparaginazą w schemacie IntReALL 2010.

Tabela 41. Średni koszt leczenia asparaginazą w schemacie IntReALL 2010

Cykl modelu	Koszt leczenia dla danej ścieżki terapeutycznej [PLN]					
	PEG L-ASP	PEG L-ASP ->Erwinase	PEG L-ASP ->Erwinase ->brak leczenia	PEG L-ASP -> brak leczenia	Erwinase	Erwinase ->brak leczenia
1	■	■	■	■	■	■
2	■	■	■	■	■	■
3	■	■	■	■	■	■
4	■	■	■	■	■	■
5	■	■	■	■	■	■
6	■	■	■	■	■	■
7	■	■	■	■	■	■
Pozostałe	■	■	■	■	■	■

#### 1.3.5.4. Leczenie pozostałymi substancjami stosowanymi w protokole ALL IC BFM 2009

Wielkości i liczby zużytych dawek poszczególnych substancji przypadających na pacjenta leczonego zgodnie z protokołem ALL IC BFM 2009 oszacowano na podstawie zaleceń Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej [31]. W tabelach poniżej przeprowadzono kalkulację kosztu całkowitego poszczególnych substancji w podziale na etapy terapii. Do obliczeń przyjęto wielkość powierzchni ciała skalkulowaną dla pacjentów w wieku 4 lat (średni wiek rozpoczęcia leczenia zgodnie z publikacją Silverman 2001 [57]).

Tabela 42. Kalkulacja kosztów całkowitych leczenia substancjami stosowanymi w protokole chemioterapii ALL IC BFM 2009 (bez asparaginazy)

Etap terapii	Nazwa substancji	Koszt jednostkowy [PLN]	Liczba mg/m <sup>2</sup>	Liczba mg/podanie	Liczba podań	Koszt całkowity [PLN]
Terapia indukcyjna Protokół 1A	Prednisonum	0,0590	60	42,11	36	72,06
	Vincristini sulfas	26,3080	1,5	1,05	4	110,79
	Daunorubicinum	2,9440	30	21,06	4	247,96
	Methotrexatum	0,0794	-	12,00	3	2,86
Terapia indukcyjna Protokół IB	Cyclophosphamide	0,0577	1 000	701,89	2	81,01
	Mesnum	0,0352	400	280,76	6	59,28
	Cytarabinum	0,0884	75	52,64	16	74,46
	Mercaptopurinum	0,0149	60	42,11	28	17,51
	Methotrexatum	0,0794	-	12,00	2	1,91
Terapia indukcyjna Protokół IB Augmented (w grupie HR)	Cyclophosphamide	0,0577	1 000	701,89	2	81,01
	Mesnum	0,0352	400	280,76	6	59,28
	Cytarabinum	0,0884	75	52,64	16	74,46
	Mercaptopurinum	0,0149	60	42,11	28	17,51
	Methotrexatum	0,0794	-	12,00	4	3,81
	Vincristini sulfas	26,3080	1,5	1,05	4	110,79
Konsolidacja: Protokół M (SR/IR)	Mercaptopurinum	0,0149	25	17,55	56	14,60
	Methotrexatum	0,0794	2 000	1 403,78	4	445,73
	Calcii folinas	0,1066	15	10,53	12	13,47
	Methotrexatum	0,0794	-	12,00	4	3,81
Terapia reindukcyjna: Protokół II	Dexamethasone	0,8300	10	7,02	21	122,34
	Vincristini sulfas	26,3080	1,5	1,05	4	110,79
	Doxorubicinum	0,6804	30	21,06	4	57,31
	Cyclophosphamide	0,0577	1000	701,89	1	40,51
	Mesnum	0,0352	400	280,76	3	29,64
	Cytarabinum	0,0884	75	52,64	8	37,23
	Tioguaninum	0,7116	60	42,11	14	419,54
	Methotrexatum	0,0794	-	12,00	2	1,91
Konsolidacja: Blok HR- 1	Dexamethasone	0,8300	20	14,04	5	58,26
	Vincristini sulfas	26,3080	1,5	1,05	2	55,40
	Cytarabinum	0,0884	2000	1 403,78	2	248,19
	Methotrexatum	0,0794	5000	3 509,44	1	278,58

Etap terapii	Nazwa substancji	Koszt jednostkowy [PLN]	Liczba mg/m <sup>2</sup>	Liczba mg/podanie	Liczba podań	Koszt całkowity [PLN]
	Calcii folinas	0,1066	15	10,53	3	3,37
	Cyclophosphamide	0,0577	200	140,38	5	40,51
	Mesnum	0,0352	70	49,13	15	25,94
	Methotrexatum	0,0794		12,00	1	0,95
	Cytarabinum	0,0884		30,00	1	2,65
	Prednisonum	0,0590		10,00	1	0,59
Konsolidacja: Blok HR-2	Dexamethasone	0,8300	20	14,04	5	58,26
	Vindesinum- 100 mg	142,9529	3	2,11	2	602,02
	Daunorubicinum - 100 mg	2,9440	30	21,06	1	61,99
	Methotrexatum	0,0794	5000	3509,44	1	278,58
	Calcii folinas	0,1066	15	10,53	3	3,37
	Ifosfamidum	0,1143	800	561,51	5	320,76
	Mesnum	0,0352	300	210,57	15	111,16
	Methotrexatum	0,0794		12,00	1	0,95
	Cytarabinum	0,0884		30,00	1	2,65
Konsolidacja: Blok HR-3	Prednisonum	0,0590		10,00	1	0,59
	Dexamethasone	0,8300	20	14,04	5	58,26
	Cytarabinum	0,0884	2000	1 403,78	4	496,38
	Methotrexatum	0,0794		12,00	1	0,95
	Cytarabinum	0,0884		30,00	1	2,65
Leczenie podtrzymujące 1 rok	Prednisonum	0,0590		10,00	1	0,59
	Mercaptopurinum	0,0149	50	35,09	30,4	15,86
Leczenie podtrzymujące 2 rok	Methotrexatum	0,0679	20	14,04	4,3	4,13
	Mercaptopurinum	0,0149	50	38,17	30,4	17,24
	Methotrexatum	0,0679	20	16,45	4,3	4,84

Zgodnie z informacjami otrzymanymi od [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Biorąc pod uwagę powyższe kalkulacje, a także zaprezentowane w rozdziale 1.3.5.1 przyporządkowanie kosztów terapii do poszczególnych cykli modelu, oszacowano całkowity średni koszt leczenia chemioterapią (z wyłączeniem asparaginazy) w schemacie ALL IC BFM 2009.

Tabela 43. Średni koszt leczenia chemioterapią (z wyłączeniem asparaginazy) w schemacie ALL IC BFM 2009

Cykl modelu	Koszt leczenia [PLN]		
	ALL IC BMF 2009: SR i IR	ALL IC BMF 2009: HR	Średni koszt ważony
1	■	■	■
2	■	■	■
3	■	■	■
4	■	■	■
5	■	■	■
6	■	■	■
7	■	■	■
8-9	■	■	■
10-21	■	■	■
22 i kolejne	■	■	■

### 1.3.5.5. Leczenie pozostałymi substancjami stosowanymi w protokole IntReALL 2009

Wielkości i liczby zużytych dawek poszczególnych substancji przypadających na pacjenta leczonego zgodnie z protokołem IntReALL 2010 dla grupy HR oszacowano na podstawie dokumentów opisujących analizowany schemat [23, 22]. Ponieważ szczegółowy protokół leczenia dla grupy SR nie był dostępny (w ramach leczenia schematem IntReALL 2010 przeprowadzane jest badanie kliniczne z randomizacją pacjentów) wykorzystano protokół opisujący przebieg leczenia we wcześniej stosowanym schemacie (ALL-REZ BFM 2003) [6], a następnie w wyniku konsultacji z ekspertem klinicznym ██████████ zidentyfikowano zmiany w stosunku do obecnie stosowanego leczenia. W tabelach poniżej przeprowadzono kalkulację kosztu całkowitego poszczególnych substancji w podziale na etapy terapii. Do obliczeń przyjęto wielkość powierzchni ciała skalkulowaną dla pacjentów w wieku 7 lat (średni wiek wystąpienia wznowy choroby zgodnie z wynikami modelu podstawowego, dla leczenia podtrzymującego w drugim roku terapii protokołem IntReALL 2010 przyjęto 8 lat).

Tabela 44. Kalkulacja kosztów całkowitych leczenia substancjami stosowanymi w protokole chemioterapii IntReALL 2010, grupa SR (bez asparaginazy)

Etap terapii	Nazwa, substancji	Koszt jednostki [mg]	Liczba mg/m <sup>2</sup>	Liczba mg/podanie	Liczba podań	Koszt całkowity [PLN]
SIA (indukcja, tydzień 1)	Dexamethasone	■	■	■	■	■
	Vincristini sulfas	■	■	■	■	■
	Methotrexatum	■	■	■	■	■
	Methotrexatum	■	■	■	■	■
	Cytarabinum	■	■	■	■	■
	Prednisonum	■	■	■	■	■
SIA (indukcja, tydzień 3)	Dexamethasone	■	■	■	■	■
	Vincristini sulfas	■	■	■	■	■

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Erwinase® (kryzantaspaza, Erwinia L-asparaginaza) w leczeniu astrej białaczki limfoblastycznej

Etap terapii	Nazwa, substancji	Koszt jednostki [mg]	Liczba mg/m <sup>2</sup>	Liczba mg/podanie	Liczba podań	Koszt całkowity [PLN]
	Cytarabinum	■	■	■	■	■
	Methotrexatum	■	■	■	■	■
	Cytarabinum	■	■	■	■	■
	Prednisonum	■	■	■	■	■
SCA1 oraz SCA2	Dexamethasone	■	■	■	■	■
	Vincristini sulfas	■	■	■	■	■
	Idarubicini hydrochloridum	■	■	■	■	■
	Cyclophosphamidum	■	■	■	■	■
	Cytarabinum	■	■	■	■	■
	Tioguaninum	■	■	■	■	■
	Methotrexatum	■	■	■	■	■
	Cytarabinum	■	■	■	■	■
	Prednisonum	■	■	■	■	■
	SCA3, SCAS, SCA7	Dexamethasone	■	■	■	■
Mercaptopurinum		■	■	■	■	■
Vincristini sulfas		■	■	■	■	■
Methotrexatum		■	■	■	■	■
Cytarabinum		■	■	■	■	■
Methotrexatum		■	■	■	■	■
Cytarabinum		■	■	■	■	■
Prednisonum		■	■	■	■	■
SCA4, SCA6	Dexamethasone	■	■	■	■	■
	Tioguaninum	■	■	■	■	■
	Vindesinum	■	■	■	■	■
	Methotrexatum	■	■	■	■	■
	Ifosfamidum	■	■	■	■	■
	Daunorubicinum	■	■	■	■	■
	Methotrexatum	■	■	■	■	■
	Cytarabinum	■	■	■	■	■
	Prednisonum	■	■	■	■	■
	Leczenie podtrzymujące 1 rok	Mercaptopurinum	■	■	■	■
Methotrexatum		■	■	■	■	■

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Erwinase® (kryzantaspaza, Erwinia L-asparaginaza) w leczeniu astrej białaczki limfoblastycznej

Etap terapii	Nazwa, substancji	Koszt jednostki [mg]	Liczba mg/m <sup>2</sup>	Liczba mg/podanie	Liczba podań	Koszt całkowity [PLN]
Leczenie podtrzymujące 2 rok	Mercaptopurinum	■	■	■	■	■
	Methotrexatum	■	■	■	■	■

Tabela 45. Kalkulacja kosztów całkowitych leczenia substancjami stosowanymi w protokole chemioterapii IntReALL 2010, grupa HR (bez asparaginazy)

Etap terapii	Nazwa, substancji	Koszt jednostki [mg]	Liczba mg/m <sup>2</sup>	Liczba mg/podanie	Liczba podań	Koszt całkowity [PLN]
Indukcja (H1A)	Dexamethasone	■	■	■	■	■
	Vincristini sulfas	■	■	■	■	■
	Mitoxantronum	■	■	■	■	■
	Methotrexatum	■	■	■	■	■
HC1	Dexamethasone	■	■	■	■	■
	Vincristini sulfas	■	■	■	■	■
	Cytarabinum	■	■	■	■	■
	Methotrexatum	■	■	■	■	■
	Cyclophosphamide	■	■	■	■	■
	Methotrexatum	■	■	■	■	■
	Cytarabinum	■	■	■	■	■
	Prednisonum	■	■	■	■	■
HC2	Dexamethasone	■	■	■	■	■
	Cytarabinum	■	■	■	■	■
	Etoposidum	■	■	■	■	■
	Methotrexatum	■	■	■	■	■
	Cytarabinum	■	■	■	■	■
	Prednisonum	■	■	■	■	■
	Prednisonum	■	■	■	■	■
HC3	Dexamethasone	■	■	■	■	■
	Vincristini sulfas	■	■	■	■	■
	Daunorubicinum	■	■	■	■	■
	Methotrexatum	■	■	■	■	■
	Ifosfamidum	■	■	■	■	■
	Methotrexatum	■	■	■	■	■
	Cytarabinum	■	■	■	■	■
	Prednisonum	■	■	■	■	■
Leczenie podtrzymujące 1 rok	Mercaptopurinum	■	■	■	■	■

Etap terapii	Nazwa, substancji	Koszt jednostki [mg]	Liczba mg/m <sup>2</sup>	Liczba mg/podanie	Liczba podań	Koszt całkowity [PLN]
Leczenie podtrzymujące 2 rok	Methotrexatum	■	■	■	■	■
	Mercaptopurinum	■	■	■	■	■
	Methotrexatum	■	■	■	■	■

Zgodnie z informacjami

Biorąc pod uwagę powyższe kalkulacje, a także zaprezentowane w rozdziale 1.3.5.1 przyporządkowanie kosztów terapii do poszczególnych cykli modelu, oszacowano całkowity średni koszt leczenia chemioterapią (z wyłączeniem asparaginazy) w schemacie IntReALL 2010.

Tabela 46. Średni koszt leczenia chemioterapią (z wyłączeniem asparaginazy) w schemacie IntReALL 2010

Cykl modelu	Koszt leczenia [PLN]		
	ALL IC BMF 2009: SR i IR	ALL IC BMF 2009: HR	Średni koszt ważony
1	■	■	■
2	■	■	■
3	■	■	■
4	■	■	■
5	■	■	■
6	■	■	■
7	■	■	■
8-21	■	■	■
13-30	■	■	■
31 i kolejne	■	■	■

### 1.3.5.6. Hospitalizacje w grupie leczonej protokołem ALL IC BFM 2009

Liczbę hospitalizacji oraz ich długość oszacowano zgodnie ze wskazaniami eksperta klinicznego, zgodnie z praktyką kliniczną w polskich ośrodkach zajmujących się leczeniem ALL u dzieci. W poniższych tabelach zestawiono liczbę hospitalizacji przypadających na poszczególne etapy leczenia oraz czas trwania pobytów w szpitalu.

Tabela 47. Liczba i długość hospitalizacji w schemacie ALL IC BFM 2009 grupa SR/IR

Etap leczenia	Numer hospitalizacji	Długość hospitalizacji (liczba dni)		
		natywna E.coli L-ASP	PEG L-ASP	kryzantaspaza
Indukcja, Protokół 1A	■	■	■	■
Indukcja, Protokół 1B	■	■	■	■
	■	■	■	■
	■	■	■	■
Konsolidacja: Protokół M	■	■	■	■
	■	■	■	■

Etap leczenia	Numer hospitalizacji	Długość hospitalizacji (liczba dni)		
		natywna E.coli L-ASP	PEG L-ASP	kryzantaspaza
	█	█	█	█
	█	█	█	█
	█	█	█	█
Reindukcja, Protokół 1B	█	█	█	█
	█	█	█	█
	█	█	█	█
	█	█	█	█
	█	█	█	█
Leczenie podtrzymujące	█	█	█	█

Tabela 48. Liczba i długość hospitalizacji w schemacie ALL IC BFM 2009 grupa HR

Etap leczenia	Numer hospitalizacji	Długość hospitalizacji (liczba dni)		
		natywna E.coli L-ASP	PEG L-ASP	kryzantaspaza
Indukcja, Protokół 1A	█	█	█	█
Indukcja, Protokół 1B	█	█	█	█
Konsolidacja: Blok HR1	█	█	█	█
Konsolidacja: Blok HR2	█	█	█	█
Konsolidacja: Blok HR3	█	█	█	█
Konsolidacja: Blok HR1	█	█	█	█
Konsolidacja: Blok HR1	█	█	█	█
Konsolidacja: Blok HR1	█	█	█	█
Reindukcja, Protokół 1B	█	█	█	█
	█	█	█	█
	█	█	█	█
	█	█	█	█
Leczenie podtrzymujące	█	█	█	█

\* - średnia z podanego przez eksperta przedziału █

Na podstawie informacji uzyskanych w ramach konsultacji z ekspertem klinicznym █  
 █  
 █  
 █  
 █  
 █  
 █



W ramach analizy wrażliwości testowano alternatywny sposób sprawozdawania hospitalizacji ( [REDACTED] ).

W tabeli poniżej przedstawiono kalkulację kosztów poszczególnych hospitalizacji, w oparciu o informacje zamieszczone powyżej w bieżącym rozdziale oraz koszty jednostkowe zaprezentowane w rozdziale 1.3.4.4.

Tabela 49. Koszty hospitalizacji w schemacie ALL IC BFM 2009 grupa SR/IR

Etap leczenia	Numer hospitalizacji	Koszt hospitalizacji [PLN]		
		natywna E.coli L-ASP	PEG L-ASP	kryzantaspaza
Indukcja, Protokół 1A	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Indukcja, Protokół 1B	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Konsolidacja: Protokół M	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Reindukcja, Protokół 1B	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Leczenie podtrzymujące	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	

Tabela 50. Koszty hospitalizacji w schemacie ALL IC BFM 2009 grupa HR

Etap leczenia	Numer hospitalizacji	Koszt hospitalizacji [PLN]		
		natywna E.coli L-ASP	PEG L-ASP	kryzantaspaza
Indukcja, Protokół 1A	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Indukcja, Protokół 1B	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Konsolidacja: Blok HR1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Konsolidacja: Blok HR2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Konsolidacja: Blok HR3	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Konsolidacja: Blok HR1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Konsolidacja: Blok HR1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Konsolidacja: Blok HR1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Reindukcja, Protokół 1B	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Etap leczenia	Numer hospitalizacji	Koszt hospitalizacji [PLN]		
		natywna E.coli L-ASP	PEG L-ASP	kryzantaspaza
	█	██	██	██
	█	██	██	██
	█	██	██	█
Leczenie podtrzymujące	██	█	█	█

Zgodnie z informacjami uzyskanymi od eksperta klinicznego ██████████

### 1.3.5.7. Hospitalizacje w grupie leczonej protokołem IntReALL 2010

Liczbę hospitalizacji oraz ich długość oszacowano zgodnie ze wskazaniami eksperta klinicznego ██████████, zgodnie z praktyką kliniczną w polskich ośrodkach zajmujących się leczeniem ALL u dzieci. W poniższych tabelach zestawiono liczbę hospitalizacji przypadających na poszczególne etapy leczenia oraz czas trwania pobytów w szpitalu.

Tabela S1. Liczba i długość hospitalizacji w schemacie IntReALL grupa SR

Etap leczenia	Numer hospitalizacji	Długość hospitalizacji (liczba dni)	
		PEG L-ASP	kryzantaspaza
Indukcja, Protokół S1A	█	██	██
Indukcja, Protokół SCA1	█	█	█
	█	█	█
	█	█	█
Indukcja, Protokół SCA2	█	█	█
	█	█	█
Konsolidacja SCA3	█	█	██
Konsolidacja SCA4	█	█	██
Konsolidacja SCA5	█	█	██
Konsolidacja SCA6	█	█	██
Konsolidacja SCA7	█	█	██
Leczenie podtrzymujące	██	█	█

Tabela S2. Liczba i długość hospitalizacji w schemacie IntReALL grupa HR

Etap leczenia	Numer hospitalizacji	Długość hospitalizacji (liczba dni)	
		PEG L-ASP	kryzantaspaza
Indukcja, Protokół H1A	█	██	██
Konsolidacja: Blok HC1	█	█	██
Konsolidacja: Blok HC2	█	█	██

Etap leczenia	Numer hospitalizacji	Długość hospitalizacji (liczba dni)	
		PEG L-ASP	kryzantaspaza
Konsolidacja: Blok HC3	█	█	█
Leczenie podtrzymujące	█	█	█

Na podstawie informacji uzyskanych w ramach konsultacji z ekspertem klinicznym [redacted]  
 [redacted]  
 [redacted]  
 [redacted]  
 [redacted]

W ramach analizy wrażliwości testowano alternatywny sposób sprawozdawania hospitalizacji [redacted]  
 [redacted].

W tabeli poniżej przedstawiono kalkulację kosztów poszczególnych hospitalizacji, w oparciu o informacje zamieszczone powyżej w bieżącym rozdziale oraz koszty jednostkowe zaprezentowane w rozdziale 1.3.4.4.

Tabela S3 Koszty hospitalizacji w schemacie IntReALL grupa SR

Etap leczenia	Numer hospitalizacji	Koszt hospitalizacji [PLN]	
		PEG L-ASP	kryzantaspaza
Indukcja, Protokół S1A	█	█	█
Indukcja, Protokół SCA1	█	█	█
	█	█	█
	█	█	█
	█	█	█
Indukcja, Protokół SCA2	█	█	█
	█	█	█
Konsolidacja SCA3	█	█	█
Konsolidacja SCA4	█	█	█
Konsolidacja SCA5	█	█	█
Konsolidacja SCA6	█	█	█
Konsolidacja SCA7	█	█	█
Leczenie podtrzymujące	█	█	█

Tabela S4. Koszty hospitalizacji w schemacie IntReALL grupa HR

Etap leczenia	Numer hospitalizacji	Koszt hospitalizacji [PLN]	
		PEG L-ASP	kryzantaspaza
Indukcja, Protokół H1A	█	█	█
Konsolidacja: Blok HC1	█	█	█
Konsolidacja: Blok HC2	█	█	█
Konsolidacja: Blok HC3	█	█	█
Leczenie podtrzymujące	█	█	█

Zgodnie z informacjami uzyskanymi od eksperta klinicznego [REDACTED]

[REDACTED]

### 1.3.5.8. Porady ambulatoryjne

W analizie przyjęto, że w okresie otrzymywania chemioterapii porada ambulatoryjna będzie rozliczana jako świadczenie Porada ambulatoryjna związana z chemioterapią (5.08.05.0000173) z Katalogu świadczeń podstawowych - leczenie szpitalne – chemioterapia [29], natomiast po zakończeniu leczenia protokołami ALL IC BFM 2009 lub IntReALL 2010 jako porada ambulatoryjna w poradni onkologii [76] Świadczenie specjalistyczne 1-go typu (5.30.00.0000011).

Liczbę porad ambulatoryjnych przypadających na poszczególne okresy terapii oszacowano zgodnie ze wskazaniami eksperta klinicznego [REDACTED], zgodnie z praktyką kliniczną w polskich ośrodkach zajmujących się leczeniem ALL u dzieci.

Tabela 55 Liczba i koszty porad ambulatoryjnych

Protokół leczenia	Etap leczenia	Liczba porad ambulatoryjnych	Koszt całkowity [PLN]
ALL IC BFM 2009	Indukcja	█	█
	Konsolidacja	█	█
	Reindukcja	█	█
	Leczenie podtrzymujące	█	█
IntReALL 2010	Indukcja	█	█
	Konsolidacja	█	█
	Leczenie podtrzymujące	█	█
Monitorowanie pacjentów z remisją choroby	Do dwóch lat od zakończenia chemioterapii	█	█
	2-5 lat od zakończenia chemioterapii	█	█
	Powyżej 5 lat od zakończenia chemioterapii (do ukończenia 18 roku życia)	█	█

### 1.3.5.9. Koszty całkowite hospitalizacji i porad ambulatoryjnych: podsumowanie

W tabeli podsumowującej bieżący podrozdział zaprezentowano średni koszt hospitalizacji oraz porad ambulatoryjnych przypadający na cykl terapii ważony odsetkami pacjentów kwalifikujących się do grup SR/IR oraz HR w schematach ALL IC BFM 2009 oraz IntReALL 2010. W szczegółowych obliczeniach (które znajdują się w arkuszu *koszty\_hospitalizacje* w modelu) uwzględniono koszty hospitalizacji związanych z chemioterapią oraz przeszczepieniami komórek krwiotwórczych, a także dodatkowe koszty związane z przeszczepieniami do 100 dnia od wykonania zabiegu oraz koszty porad ambulatoryjnych.

Tabela 56. Średni koszt hospitalizacji i porad ambulatoryjnych w schemacie ALL IC BFM 2009

Cykl modelu	Koszty całkowite [PLN]			
	natywna E.coli L-ASP	PEG L-ASP	kryzantaspaza	Brak leczenia kryzantaspazą
1	29 582,80	29 582,80	29 582,80	29 582,80

Cykl modelu	Koszty całkowite [PLN]			
	natywna E.coli L-ASP	PEG L-ASP	kryzantaspaza	Brak leczenia kryzantaspazą
2	20 911,02	20 911,02	20 911,02	20 911,02
3	13 686,40	13 686,40	15 652,00	13 686,40
4	53 782,83	49 469,43	56 362,03	49 469,43
5	6 893,93	6 893,93	6 992,21	6 893,93
6	7 093,77	6 921,78	7 188,77	6 921,78
7	288,55	288,55	288,55	288,55
8-21	85,44	85,44	85,44	85,44
22-46	10,16	10,16	10,16	10,16
47-81	5,08	5,08	5,08	5,08
82 i kolejne*	2,54	2,54	2,54	2,54

\* - do ukończenia 18 roku życia

Tabela 57. Średni koszt hospitalizacji i porad ambulatoryjnych w schemacie IntReALL 2010

Cykl submodelu po wznowie choroby	Koszty całkowite [PLN]		
	Początek leczenia PEG asparaginazą, kryzantaspazą dostępną	Początek leczenia kryzantaspazą	Początek leczenia PEG asparaginazą, kryzantaspazą niedostępną
1	28 600,00	28 600,00	28 600,00
2	11 567,07	14 642,94	9 881,04
3	8 919,13	10 457,07	8 076,12
4	127 880,41	131 377,59	125 963,45
5	23 116,18	24 427,62	22 397,32
6	23 116,18	24 427,62	22 397,32
7	2 697,25	4 008,69	1 978,39
8-30	104,00	104,00	104,00
31-55	12,37	12,37	12,37
56-91	6,18	6,18	6,18
92 i kolejne	3,09	3,09	3,09

W obliczeniach przyjęto założenie, że w grupie z brakiem leczenia asparaginazą w II linii (ścieżka terapeutyczna w I linii natywna E.coli L-ASP -> PEG L-ASP -> Erwinase -> brak leczenia dla ramienia interwencji oraz E.coli L-ASP -> PEG L-ASP -> brak leczenia dla ramienia komparatora) koszty hospitalizacji będą równe kosztom hospitalizacji w grupie ze ścieżką terapeutyczną PEG asparaginaza -> brak leczenia w ramach protokołu IntReALL 2010.

#### 1.3.5.10. Koszty leczenia po drugiej progresji choroby

Dla stanu Wznowa\_2 przyjęto, że koszty stosowanego schematu są równe kosztom leczenia pacjentów z grupy HR, którym podawany jest protokół IntReALL 2010 (obejmują koszty chemioterapii oraz hospitalizacji i przeszczepienia komórek krwiotwórczych). W modelu zostają one dodane jednorazowo w cyklu, w którym pacjenci przechodzą do stanu Wznowa\_2. Założono jednakowy koszt leczenia, niezależnie od poprzednich ścieżek terapeutycznych.

### 1.3.6. Użyteczności

W celu odnalezienia wartości użyteczności uwzględnionych w modelu stanów zdrowotnych w ostrej białaczce limfoblastycznej przeprowadzono wyszukiwanie w bazach medycznych: *Medline* przez *PubMed*, w medycznym serwisie internetowym CRD oraz *Cochrane Collaboration* (wyszukiwanie zakończono dnia 20.06.2015 r.). Przeprowadzono również dodatkowe wyszukiwanie niesystematyczne w zasobach internetowych (z użyciem wyszukiwarki *google.com*). W procesie selekcji odnalezionych publikacji analizowanych w postaci pełnych tekstów zastosowano następujące ograniczenia:

- Kryteria włączenia:
  - Badana populacja zgodna z populacją analizy koszty-użyteczność,
  - Raportowane użyteczności (odrzucono publikacje prezentujące jakość życia bez podania wartości użyteczności),
  - Jakość życia chorych z ALL przedstawiona w publikacji możliwa do przyporządkowania stanom modelu.
- Kryteria wykluczenia:
  - Publikacje wtórne,
  - Publikacje opisujące walidację skal stosowanych w ocenie jakości życia,
  - Publikacje raportujące jakość życia pacjentów w sposób opisowy (bez wyników ilościowych),
  - *Case studies*.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono trzy publikacje prezentujące wartości użyteczności w ALL w populacji pediatrycznej (strategia wyszukiwania, diagram opisujący jego wyniki oraz krótki opis włączonych artykułów znajduje się w Rozdziale 2.2, Strategie wyszukiwania użyteczności, gdzie uwzględniono także artykuły wykorzystane w wariantcie dodatkowym analizy dla populacji dorosłych). Z dwóch z nich zaczerpnięto użyteczności wykorzystane w modelu: Furlong 2012 [13] oraz Lis 2012 [34].

W publikacji Furlong 2012 [13] badano jakość życia dzieci z ALL leczonych protokołem DFCI 95-01 w czasie trwania chemioterapii oraz po jej zakończeniu, z wykorzystaniem kwestionariuszy HUI2 oraz HUI3 (odpowiedzi udzielane były przez rodziców). Sposób raportowania wyników w pełni uwzględnia charakterystykę leczenia ALL (szacowania przeprowadzono dla wszystkich etapów chemioterapii, a także dla pacjentów z remisją choroby) dlatego kalkulacje jakości życia w modelu przeprowadzono na podstawie opisywanego badania. Dodatkowo, aby wyznaczyć użyteczność dla stanu *wznowa\_2* skorzystano z analizy ekonomicznej Lis 2012 [34], w której populację zdefiniowano jako dzieci lub młodzież z nawrotową lub oporną na leczenie ALL, po otrzymaniu co najmniej dwóch wcześniejszych linii leczenia w warunkach polskich (jakość życia oszacowano na podstawie kwestionariusza przeprowadzonego wśród ekspertów klinicznych).

W tabeli poniżej zaprezentowano użyteczności występujące w modelu wraz z przyporządkowaniem ich do danego etapu leczenia oraz odpowiadający im stan zdrowotny w publikacjach źródłowych.

Tabela 58. Średni koszt hospitalizacji i porad ambulatoryjnych w schemacie ALL IC BFM 2009

Źródło danych	Etap leczenia / stan zdrowotny w publikacji źródłowej	Wartość	Metoda pomiaru	Stan modelu i etap leczenia
Furlong 2012 [13]	Indukcja	0,67	Instrument HUI3	EFS: Protokół 1A, Protokół 1B/Protokół 1B Augmented; Wznowa: 5IA, 5CA1, 5CA2
	Konsolidacja	0,75		EFS: Protokół M, Bloki HR Wznowa: 5CA3-5CA7, HC1-HC3
	Intensyfikacja	0,79		EFS: Protokół 2
	Kontynuacja	0,87		EFS, Wznowa: leczenie podtrzymujące
	Remisja	0,9		Pacjenci po zakończeniu chemioterapii bez nawrotu choroby pozostający w stanie EFS lub Wznowa
Lis 2012 [34]	Pacjenci otrzymujący clofarabinę lub inne leczenie bez przeszczepienia	0,34	Badanie ankietowe (eksperti kliniczni)	Wznowa_2
-	-	0,00	-	Zgon

W ramach analizy wrażliwości testowano alternatywne wartości użyteczności dla poszczególnych stanów zdrowotnych i etapów leczenia (na podstawie danych z wykorzystanych badań), a także rozpatrywano wariant, w którym wartość użyteczności w stanie *Wznowa* podczas leczenia chemioterapią jest obniżona w stosunku do analogicznego okresu w stanie *EFS* (patrz rozdział 1.5).

## 1.4. Zestawienie parametrów wejściowych modelu

W tabeli poniżej zestawiono parametry wejściowe modelu wraz z ich wartościami oraz podstawowym źródłem danych.

Tabela 59. Parametry wejściowe modelu

Parametr	Wartość	Źródło
Ryzyka zdarzeń		
Odsetek pacjentów zmieniających terapię natywną E.coli L-ASP na leczenie PEG L-ASP w I linii terapii	■	Opinia polskich ekspertów klinicznych
Odsetek pacjentów zmieniających terapię PEG L-ASP na leczenie kryzantaspazą w I linii terapii	■	
Odsetek pacjentów leczonych kryzantaspazą z nadwrażliwością kliniczną	■	
Odsetek pacjentów z cichą inaktywacją: natywna E.coli L-ASP	■	
Odsetek pacjentów z cichą inaktywacją: PEG L-ASP	■	
Odsetek pacjentów z cichą inaktywacją: kryzantaspazą	■	
Prawdopodobieństwo progresji w stanie <i>EFS</i> : grupa z prawidłowym przebiegiem leczenia (EFS_1)	Kalkulacja ryzyka na podstawie rozkładu log - normalnego o parametrach 3,7189 oraz 1,6610	Silverman 2001 [57]
Prawdopodobieństwo progresji w stanie <i>EFS</i> : grupa z obniżoną skutecznością leczenia (EFS_2)	Kalkulacja ryzyka na podstawie rozkładu log - normalnego o parametrach 2,7448 oraz 1,9197	Silverman 2001 [57]
Prawdopodobieństwo zgonu w stanie <i>EFS</i>	W fazie indukcji 0,0005 / tydzień, w pozostałych fazach chemioterapii (bez leczenia podtrzymującego) 0,0017, następnie śmiertelność z populacji ogólnej	Silverman 2001 [57], GUS [16]
Prawdopodobieństwo progresji w stanie <i>Wznowa</i>	Kalkulacja ryzyka na podstawie rozkładu Gompertza o parametrach 0,5746 oraz - 0,5568	Tallen 2010 [63]

Parametr	Wartość	Źródło
Prawdopodobieństwo zgonu w stanie <i>Wznowa</i>	Kalkulacja ryzyka na podstawie rozkładu Gompertza o parametrach 0,9270 oraz - 0,8125	Tallen 2010 [63]
Prawdopodobieństwo zgonu w stanie <i>Wznowa_2</i>	0,0168 / cykl	Reismuller 2013 [49]
Użyteczności		
Indukcja (stany <i>EFS, Wznowa</i> )	0,67	Furlong 2012 [13]
Konsolidacja (stany <i>EFS, Wznowa</i> )	0,75	
Intensyfikacja (stan <i>EFS</i> )	0,79	
Leczenie podtrzymujące (stany <i>EFS, Wznowa</i> )	0,87	
Remisja (stany <i>EFS, Wznowa</i> )	0,90	
Stan <i>Wznowa_2</i>	0,34	Lis 2012 [34]
Zgon	0,00	-
Stopa dyskontowa dla efektów zdrowotnych	3,5%	Wytyczne HTA [4]
Koszty		
Koszty terapii asparaginazą	Szczegółowe zestawienie z podziałem na kolejne cykle modelu w Tabela 35 (stan <i>EFS</i> ) oraz Tabela 41 (stan <i>Wznowa</i> )	Taryfikatory NFZ, protokoły leczenia ALL IC BFM 2009 oraz IntReALL 2010 [23, 22, 31, 6], opinia polskich ekspertów klinicznych, Majhail 2013 [35]
Koszty pozostałych substancji stosowanych w chemioterapii	Szczegółowe zestawienie z podziałem na kolejne cykle modelu w Tabela 43 (stan <i>EFS</i> ) oraz Tabela 46 (stan <i>Wznowa</i> )	
Koszty hospitalizacji, przeszczepienia komórek krwiotwórczych i porad ambulatoryjnych	Szczegółowe zestawienie z podziałem na kolejne cykle modelu w Tabela 56 (stan <i>EFS</i> ) oraz Tabela 57 (stan <i>Wznowa</i> )	
Koszty leczenia w stanie <i>Wznowa_2</i>	Równe kosztom leczenia pacjentów z grupy HR, którym podawany jest protokół IntReALL 2010 (w stanie <i>Wznowa</i> )	
Stopa dyskontowa dla kosztów	5%	Wytyczne HTA [4]
Pozostałe		
Wiek początkowy pacjentów	4 lata	Silverman 2001 [57]
Odsetek kobiet	47%	Silverman 2001 [57]
Średnia powierzchnia ciała	Zależna od wieku pacjentów	Siatki centylowe [56]

### 1.5. Zestawienie parametrów modelu testowanych w ramach analizy wrażliwości

W tabeli poniżej przedstawiono opis zmiennych testowanych w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości. W kolumnie „opis” przedstawiono zakresy zmienności dla badanych parametrów.

Tabela 60. Parametry testowane w jednokierunkowej analizie wrażliwości

Parametr	Opis
Odsetek pacjentów z nadwrażliwością kliniczną na natywną <i>E.coli</i> asparaginazą	W analizie wrażliwości testowano minimalne i maksymalne wartości prawdopodobieństwa przerwania terapii produktem Asparaginase Medac i rozpoczęcia leczenia produktem Oncaspar. Podobnie jak w wariancie podstawowym wykorzystano dane pochodzące z badania ankietowego przeprowadzonego w grupie 5 polskich ekspertów klinicznych, zaprezentowane w analizie wpływu na budżet [60].



Parametr	Opis
Odsetek pacjentów z nadwrażliwością kliniczną na PEG-asparaginazę	W analizie wrażliwości testowano minimalne i maksymalne wartości prawdopodobieństwa przerwania terapii produktem Oncaspar i rozpoczęcia leczenia produktem Erwinase®. Podobnie jak w wariancie podstawowym wykorzystano dane pochodzące z badania ankietowego przeprowadzonego w grupie 5 polskich ekspertów klinicznych, zaprezentowane w analizie wpływu na budżet [60].
Odsetek pacjentów z nadwrażliwością kliniczną na kryzantaspazę	W analizie podstawowej wyniki przedstawiono zgodnie z odpowiadającą warunkom polskim opinią eksperta klinicznego ( ), w ramach analizy wrażliwości odnalezione w literaturze medycznej wartości z publikacji Tong 2014 [65] (3,4%) oraz Vrooman 2010 [70] (33,3%).
Odsetek pacjentów z cichą inaktywacją leczonych natywną <i>E.coli</i> asparaginazą	W analizie podstawowej wyniki przedstawiono zgodnie z odpowiadającą warunkom polskim opinią eksperta klinicznego ( ), w ramach analizy wrażliwości przyjęto odnalezione w literaturze medycznej wartości z publikacji Vrooman 2013 [69] (10,1%) oraz Panosyan 2004 [42] (28,9%).
Odsetek pacjentów z cichą inaktywacją leczonych kryzantaspazą	W analizie podstawowej wyniki przedstawiono zgodnie z odpowiadającą warunkom polskim opinią eksperta klinicznego ( ), w ramach analizy wrażliwości przyjęto odnalezione w literaturze medycznej wartości z publikacji Tong 2014 [65] (0,0%) oraz Vieira Pinheiro 1999 [68] (9,5%).
Ryzyko wystąpienia progresji lub zgonu po 7 roku od rozpoczęcia terapii I linii	Po analizie przebiegu krzywych Kaplana-Meiera dla EFS w publikacji Silverman 2001 [57], a także wyników innych badań opisujących EFS w populacji leczonych na ALL [19, 36, 58, 59] w wariancie podstawowym analizy przyjęto, że po 7 roku od rozpoczęcia terapii prawdopodobieństwo wystąpienia niekorzystnego klinicznie zdarzenia wyniesie 0,00. W analizie wrażliwości EFS po 7 roku od rozpoczęcia terapii oszacowano zgodnie z parametryczną krzywą przeżycia dopasowaną do krzywej EFS Kaplana-Meiera.
Wiek początkowy pacjentów	W analizie podstawowej za wiek rozpoczęcia leczenia przyjęto 4 lata (zgodnie z badaniem Silverman 2001 [57], na podstawie którego oszacowano ryzyka zgonu oraz progresji). W ramach analizy wrażliwości testowano warianty, w których czas rozpoczęcia leczenia określono jako: 3 lata oraz 5 lat. Wraz z wiekiem pacjentów zmienia się BSA, co powoduje zmiany wielkości dawek substancji otrzymywanych w chemioterapii ALL, a zatem ma wpływ na koszty terapii.
Stopa dyskontowa: efekty zdrowotne	W analizie podstawowej przeprowadzono dyskontowanie na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych [1, 52]. Zgodnie z Wytycznymi AOTM w ramach analizy wrażliwości należy testować dyskontowanie na poziomie: 1) 0% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych; 2) 0% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów; 3) 5% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów. W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości testowano warianty 2) i 3), natomiast w ramach wielokierunkowej analizy wrażliwości wariant 1).
Parametryczne krzywe przeżycia po wznowie choroby	Krzywe przeżycia po wznowie choroby oszacowano na podstawie danych z publikacji Tallen 2010 [63], w której opisano wyniki leczenia schematem ALL-REZ BFM 90 (rozpoczęcie terapii II rzutu w latach 1990-1995). Ponieważ, zgodnie z wynikami badań porównujących kolejno stosowane schematy chemioterapii w ALL [19, 36, 58, 59], skuteczność leczenia stale ulega poprawie wraz z wdrażaniem nowszych protokołów leczenia, w analizie wrażliwości krzywe przeżycia po wznowie choroby oszacowano na podstawie wyników leczenia schematem ALLR3 (ramię z wykorzystaniem mitoksantronu; pacjenci włączani do badania od 2003 roku), zaprezentowanych w publikacji Parker 2010 [43].
Użyteczności w okresie przyjmowania chemioterapii	W analizie podstawowej wykorzystano użyteczności przedstawione w publikacji Furlong 2012 [13] oszacowane z wykorzystaniem instrumentu HUI3. W analizie wrażliwości przyjęto dane z tej publikacji uzyskane z kwestionariusza HUI2 (patrz: Strategie wyszukiwania użyteczności) W analizie podstawowej założono takie same wartości użyteczności dla okresu, w którym pacjenci przyjmują chemioterapię: w I linii leczenia oraz po wznowie choroby. W analizie wrażliwości przyjęto, że intensywne leczenie po wznowie w porównaniu do analogicznego leczenia I linii wiąże się ze spadkiem użyteczności o 15%.
Użyteczność w stanie progresja 2	W analizie podstawowej przyjęto wartości z publikacji Lis 2012 [34] (0,34), w analizie wrażliwości testowano warianty z wartościami dolnego (0,18) i górnego (0,53) przedziału ufności dla omawianego parametru, podane w wymienionym opracowaniu.
Koszty hospitalizacji	W analizie podstawowej sposób rozliczenia hospitalizacji przyjęto na podstawie opinii eksperta klinicznego ( ), zgodnie z którą:  W analizie wrażliwości testowano alternatywny sposób rozliczenia hospitalizacji,

Parametr	Opis
	<p>W analizie wrażliwości uwzględniono alternatywną wycenę hospitalizacji, uwzględniającą dwa dodatkowe świadczenia z Katalogu świadczeń wspomagających - leczenie szpitalne - chemioterapia [załącznik nr 1] do zarządzenia nr 80/2014/DGL Prezesa NFZ z dnia 5 grudnia 2014 r.] [30]:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ leczenie działań niepożądanych 3 stopnia (kod świadczenia 5.08.05.0000013),</li> <li>▪ leczenie działań niepożądanych 4. stopnia (kod świadczenia 5.08.05.0000014).</li> </ul> <p>Zgodnie z powyższymi świadczeniami, w przypadku wystąpienia działań niepożądanych 3 lub 4-stopnia wycena punktowa hospitalizacji z katalogu świadczeń podstawowych [29] wzrasta o jeden punkt.</p> <p>Ponieważ w przeprowadzonej analizie efektywności klinicznej nie zidentyfikowano badań raportujących jednocześnie odsetki pacjentów z działaniami niepożądanymi niepożądanych 3 lub 4-stopnia leczonymi natywną E.coli L-ASP, PEG L-ASP oraz kryzantaspazą, dlatego przyjęto jednakowy odsetek bez względu na postać otrzymywanej asparaginazy na podstawie badania Plourde 2014 [47] (14,9%). Założono, że wzrost wyceny hospitalizacji dotyczy wyłącznie tych pobytów w szpitalu, w których zgodnie z protokołami występuje podanie asparaginazy.</p>
Koszty hospitalizacji w stanie po drugiej wznowie choroby	Ponieważ dla stanu <i>Wznowa_2</i> przyjęto, że średnie koszty leczenia są równe kosztom leczenia pacjentów z grupy HR, którym podawany jest protokół IntReALL 2010 testowano 15% spadek lub wzrost wartości uzyskanych w analizie podstawowej.
Uwzględnienie kosztów stosowania schematu EsPhALL w I linii leczenia	<p>W analizie podstawowej uwzględniono koszty leczenia I linii ALL najczęściej stosowanym w warunkach polskich protokołem ALL IC BFM 2009 podawanym dzieciom powyżej 1 roku życia. W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono wariant, w którym koszty protokołów stosowanych w I linii kształtują się następująco: 96% - koszt schematu ALL IC BFM 2009, 4% - koszt schematu EsPhALL. Protokół EsPhALL stosowany jest w niektórych ośrodkach w grupie pacjentów z obecnością chromosomu Philadelphia. W analizie wrażliwości przyjęto, że schematem tym leczonych jest [redacted].</p> <p>[redacted] Obliczenia kosztów i zużycia zasobów w protokole EsPhALL zostały zaprezentowane w modelu.</p>

## 1.6. Metodyka przeprowadzenia analizy progowej

Zgodnie z Rozporządzeniem w sprawie wymagań minimalnych [52] metodyka przeprowadzenia analizy progowej uzależniona jest od:

- dostępności randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących interwencję oraz technologię opcjonalną (§5 ust. 2 pkt 4., §5 ust. 6 Rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych);
- różnicy w wynikach zdrowotnych (§5 ust. 4 Rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych).

Zgodnie z wynikami analizy efektywności klinicznej [17]:

1. Zidentyfikowano randomizowane badanie kliniczne Pession 2005 [44] bezpośrednio porównujące efektywność kliniczną asparaginazy (ponad 90% pacjentów otrzymywało produkt Erwinase®) oraz brak leczenia asparaginazą,
2. Dla punktu końcowego przeżycie wolne od choroby (DFS, ang. *disease free survival*) wartość współczynnika HR (hazard ratio) obliczonego dla porównania dwóch ramion wyniosła 0,60 (90% CI: 0,38 – 0,93), wskazując na 40% redukcję ryzyka niepowodzenia terapii w grupie stosującej asparaginazę w stosunku do grupy bez terapii L-ASP. [44]

*Analiza ekanomiczna dla produktu leczniczego Erwinase® (kryzantaspaza, Erwinia L-asparaginaza) w leczeniu astrej białaczki limfoblastycznej*

Biorąc pod uwagę przedstawione powyżej uwarunkowania w ramach analizy progowej wyznaczono cenę zbytu netto produktu Erwinase®, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynikający z zastąpienia technologii opcjonalnej technologią wnioskowaną, jest równy wysokości progu opłacalności technologii medycznych w Polsce. Dodatkowo dla porównania produkt Erwinase® refundowany vs produkt Erwinase® refundowany w ramach *Katalogu świadczeń dodatkowych - leczenie szpitalne – chemioterapia* (analiza minimalizacji kosztów) oszacowano cenę zbytu netto produktu Erwinase®, przy której różnica kosztów interwencja vs komparator wynosi 0,00 PLN. W poniższej tabeli przedstawiono metodykę przeprowadzenia analizy progowej wraz z uzasadnieniem przyjętej metody obliczeniowej.

Tabela 61. Uzasadnienie metodyki przeprowadzenia analizy progowej

Technika analityczna	Wynik analizy progowej	Zapis w Rozporządzeniu w sprawie wymagań minimalnych
Analiza koszty- użyteczność	Cena zbytu netto produktu Erwinase® stosowanego w leczeniu ALL, dla której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w przypadku zastąpienia terapii bez możliwości zastosowania leczenia kryzantaspazą technologią wnioskowaną, jest równy wysokości progu opłacalności technologii medycznych w Polsce. Koszty oszacowano w przeliczeniu na jednego pacjenta w horyzoncie czasowym analizy.	§5 ust. 2 pkt. 4
Analiza minimalizacji kosztów	Cena zbytu netto produktu Erwinase® stosowanego w leczeniu ALL, dla której koszt całkowity terapii jest równy kosztowi całkowitemu stosowania kryzantaspazy zgodnie z obecnie obowiązującą wyceną kosztową, zamieszczoną w <i>Katalogu świadczeń dodatkowych - leczenie szpitalne – chemioterapia</i> [28]. Koszty oszacowano w przeliczeniu na jednego pacjenta w horyzoncie czasowym analizy.	§5 ust. 4

### 1.7. Zestawienie kosztów i konsekwencji

W poniższych tabelach zestawiono efekty zdrowotne oraz elementy kosztów stosowania dla rozpatrywanych w modelu ścieżek terapeutycznych, określających przebieg pierwszej linii leczenia ALL, bez podania ich końcowej kalkulacji w postaci kosztu inkrementalnego. Koszty i konsekwencje zdrowotne przedstawiono w przeliczeniu na jednego pacjenta dla horyzontu czasowego analizy. Dane są rezultatem obliczeń przeprowadzonych w modelu.

Tabela 62. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych dla rozpatrywanych w modelu ścieżek terapeutycznych

Ścieżka terapeutyczna w I linii leczenia	LYG, niezdykontowane			QALY, niezdykontowane			LYG, zdykontowane			QALY, zdykontowane		
	I linia leczenia	wznowa choroby i kolejne linie	I linia leczenia	wznowa choroby i kolejne linie	I linia leczenia	wznowa choroby i kolejne linie	I linia leczenia	wznowa choroby i kolejne linie	I linia leczenia	wznowa choroby i kolejne linie	I linia leczenia	wznowa choroby i kolejne linie
Asparaginase Medac	12,18	0,54	10,83	0,40	9,76	0,41	8,64	0,31				
Asparaginase Medac + cicha inaktywacja	8,29	0,99	9,09	0,74	8,29	0,99	7,32	0,74				
Asparaginase Medac -> Oncaspar	12,18	0,54	10,83	0,40	9,76	0,41	8,64	0,31				
Asparaginase Medac -> Oncaspar + cicha inaktywacja	8,29	0,99	9,09	0,74	8,29	0,99	7,32	0,74				
Asparaginase Medac -> Oncaspar -> Erwinase®	12,18	0,54	10,83	0,40	9,76	0,41	8,64	0,31				
Asparaginase Medac -> Oncaspar -> Erwinase® + cicha inaktywacja	8,29	0,99	9,09	0,74	8,29	0,99	7,32	0,74				
Asparaginase Medac -> Oncaspar -> Erwinase® -> brak leczenia L-A5P	8,29	0,99	9,09	0,74	8,29	0,99	7,32	0,74				
Asparaginase Medac -> Oncaspar -> brak leczenia L-A5P	8,29	0,99	9,09	0,74	8,29	0,99	7,32	0,74				

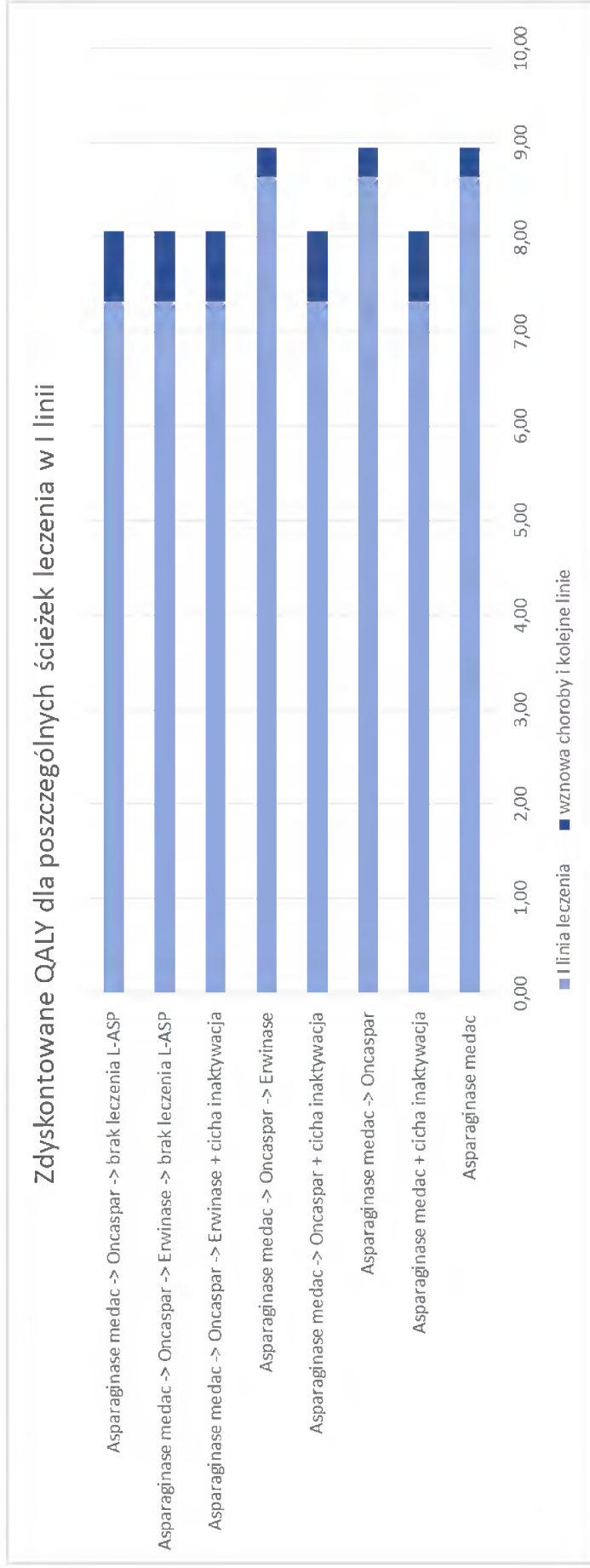
*Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Erwinase® (kryzantaspaza, Erwinia L-asparaginaza) w leczeniu astrej białaczki limfoblastycznej*

Tabela 63. Zestawienie kosztów dla rozpatrywanych w modelu ścieżek terapeutycznych

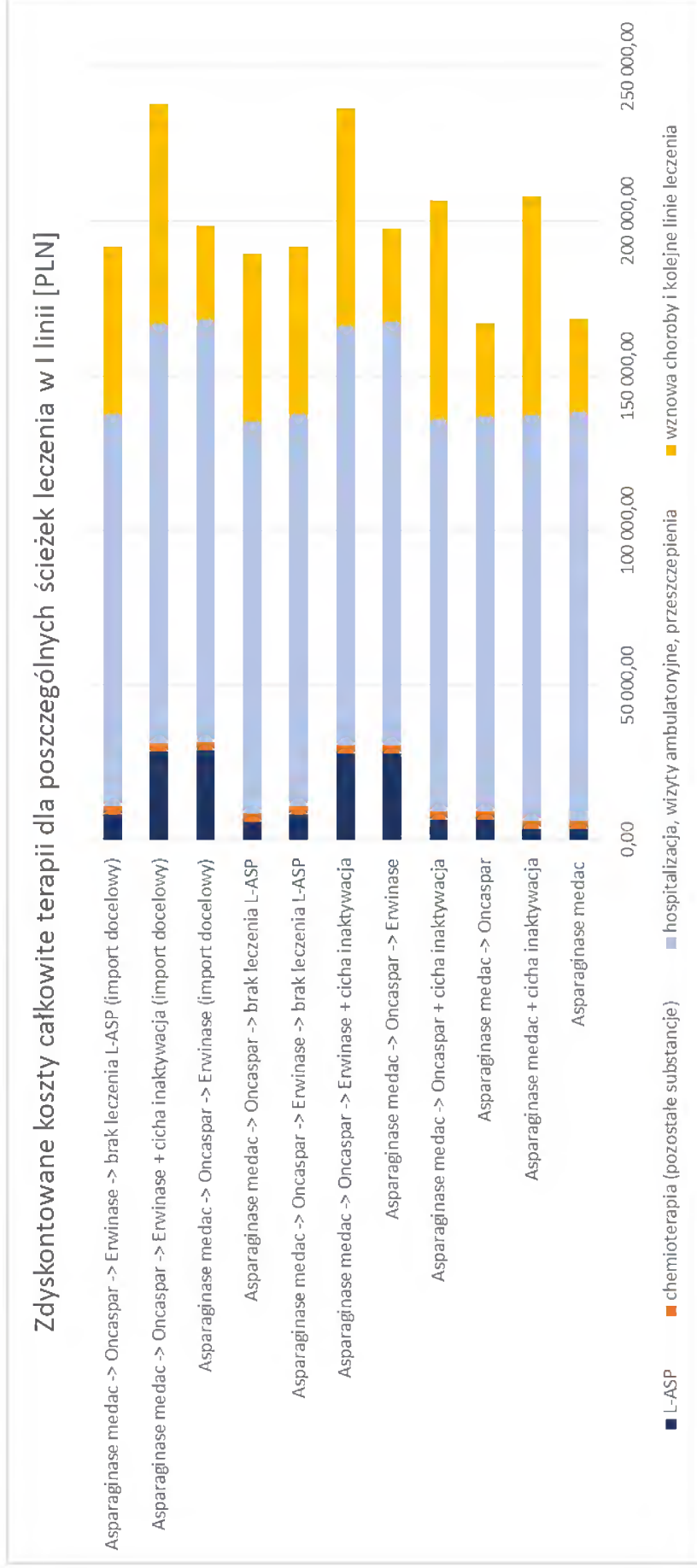
Ścieżka terapeutyczna w linii leczenia	Koszty całkowite, niezdyskontowane [PLN]				Koszty całkowite, zdyskontowane [PLN]			
	L-ASP	chemioterapia (inne substancje)	hospitalizacja, wizyty ambulatoryjne, przeszczepienia	wznowa choroby i kolejne linie leczenia	L-ASP	chemioterapia (inne substancje)	hospitalizacja, wizyty ambulatoryjne, przeszczepienia	wznowa choroby i kolejne linie leczenia
Asparaginase Medac	3 555,01	2 766,00	132 462,16	36 966,62	3 555,01	2 746,60	132 015,05	30 125,65
Asparaginase Medac + cicha inaktywacja	3 538,25	2 731,47	131 367,26	84 112,83	3 538,25	2 713,33	130 993,16	70 742,26
Asparaginase Medac -> Oncaspar	6 539,46	2 766,00	128 112,93	36 966,62	6 539,46	2 746,60	127 665,82	30 125,65
Asparaginase Medac -> Oncaspar + cicha inaktywacja	6 501,37	2 731,47	127 051,24	84 112,83	6 501,37	2 713,33	126 677,14	70 742,26
Asparaginase Medac -> Oncaspar -> Erwinase®	27 934,34	2 766,00	137 088,13	36 966,62	27 934,34	2 746,60	136 641,03	30 125,65
Asparaginase Medac -> Oncaspar -> Erwinase® + cicha inaktywacja	27 751,45	2 731,47	135 958,36	84 112,83	27 751,45	2 713,33	135 584,26	70 742,26
Asparaginase Medac -> Oncaspar -> Erwinase® -> brak leczenia L-A5P	8 046,63	2 731,47	127 051,24	64 580,72	8 046,63	2 713,33	126 677,14	54 267,66
Asparaginase Medac -> Oncaspar -> brak leczenia L-A5P	5 816,62	2 731,47	127 051,24	64 580,72	5 816,62	2 713,33	126 677,14	54 267,66
Asparaginase Medac -> Oncaspar -> Erwinase® (import docelowy)	28 768,87	2 766,00	137 088,13	37 211,39	28 768,87	2 746,60	136 641,03	30 327,16
Asparaginase Medac -> Oncaspar -> Erwinase® (import docelowy) + cicha inaktywacja	28 579,93	2 731,47	135 958,36	84 669,74	28 579,93	2 713,33	135 584,26	71 215,43
Asparaginase Medac -> Oncaspar -> Erwinase® (import docelowy) -> brak leczenia L-A5P	8 130,85	2 731,47	127 051,24	64 580,72	8 130,85	2 713,33	126 677,14	54 267,66

Na wykresach poniżej porównano udział poszczególnych składowych lat życia skorygowanych o jakość (QALY) oraz kosztów odpowiednio w całkowitej liczbie QALY oraz w całkowitym koszcie analizowanych ścieżek terapeutycznych.

Rysunek 7. Zestawienie QALY dla rozpatrywanych w modelu ścieżek terapeutycznych



Rysunek 8. Zestawienie kategorii kosztów dla rozpatrywanych w modelu ścieżek terapeutycznych



Największy udział w całkowitych wydatkach w przypadku terapii ALL dla wszystkich rozpatrywanych w modelu ścieżek terapeutycznych mają koszty hospitalizacji (56,9% - 78,4% wydatków całkowitych; w kategorii tej zawierają się koszty leczenia szpitalnego, porad ambulatoryjnych oraz koszty związane z przeszczepieniami).

Koszty i konsekwencje zdrowotne przyporządkowane poszczególnym ścieżkom leczenia przemnożono przez prawdopodobieństwa znalezienia się danego pacjenta na każdej ze ścieżek w każdym z ramion modelu, aby otrzymać zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych dla rozpatrywanych interwencji. Wyniki zaprezentowano w tabelach poniżej.

**Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Erwinase® (kryzantaspaza, Erwinia L-asparaginaza) w leczeniu astrej biataczki limfoblastycznej**
**Tabela 64. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych dla rozpatrywanych w modelu interwencji**

Ramie modelu	LYG, niedyskontowane			QALY, niedyskontowane			LYG, zdyskontowane			QALY, zdyskontowane		
	I linia leczenia	wznowa choroby i kolejne linie	I linia leczenia	wznowa choroby i kolejne linie	I linia leczenia	wznowa choroby i kolejne linie	I linia leczenia	wznowa choroby i kolejne linie	I linia leczenia	wznowa choroby i kolejne linie	I linia leczenia	wznowa choroby i kolejne linie
Produkt Erwinase niedostępny w ramach świadczeń finansowanych przez płatnika publicznego	11,06	0,67	10,33	0,50	9,34	0,58	8,26	0,43				
Produkt Erwinase dostępny w ramach świadczeń finansowanych przez płatnika publicznego	11,53	0,62	10,53	0,46	9,51	0,51	8,42	0,38				
Produkt Erwinase dostępny w ramach świadczeń finansowanych przez płatnika publicznego, badanie w kierunku wykrycia cichej inaktywacji wykonywane rutynowo	12,09	0,55	10,78	0,41	9,72	0,43	8,61	0,32				

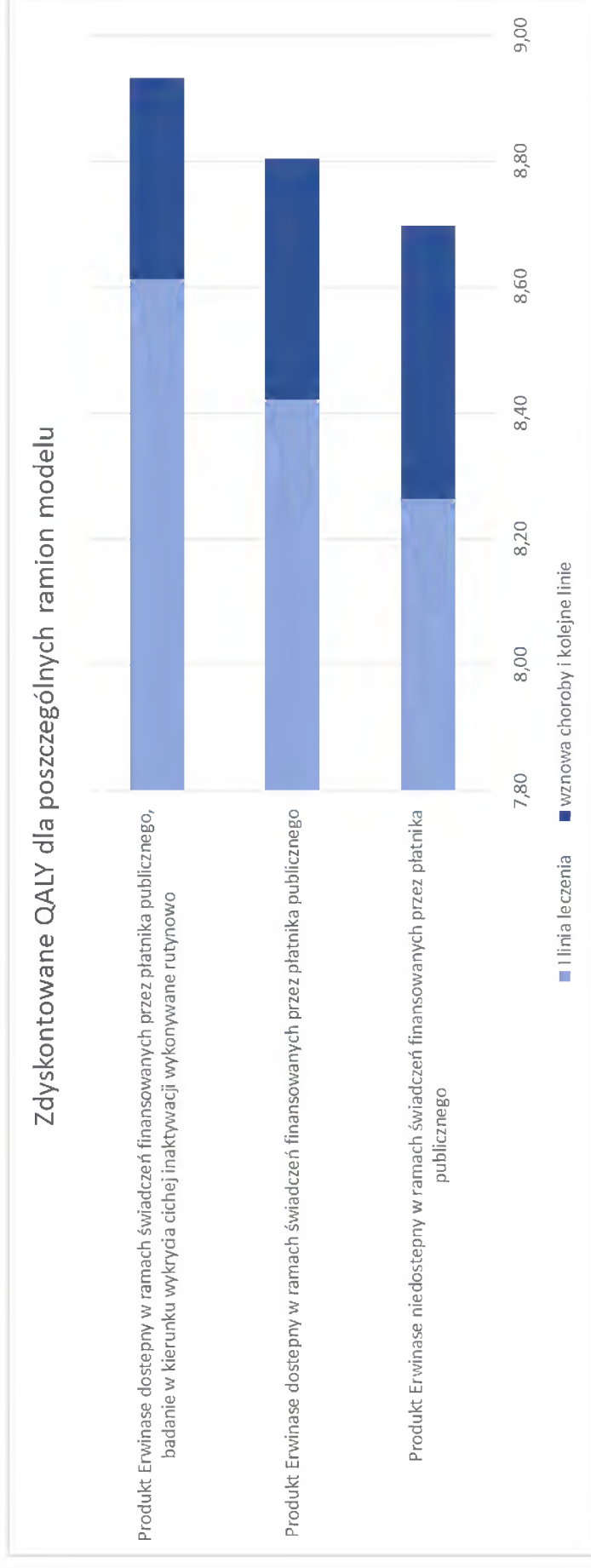
**Tabela 65. Zestawienie kosztów dla rozpatrywanych w modelu interwencji**

Ramie modelu	Koszty całkowite, niedyskontowane [PLN]			Koszty całkowite, zdyskontowane [PLN]		
	L-ASP	chemioterapia (inne substancje)	hospitalizacja, wizyty ambulatoryjne, przeszczepienia	L-ASP	chemioterapia (inne substancje)	hospitalizacja, wizyty ambulatoryjne, przeszczepienia
Produkt Erwinase niedostępny w ramach świadczeń finansowanych przez płatnika publicznego	4 584,98	2 756,07	130 505,99	4 584,98	2 737,04	130 079,87
Produkt Erwinase dostępny w ramach świadczeń finansowanych przez płatnika publicznego	7 349,38	2 760,19	131 745,37	7 349,38	2 741,01	131 310,54
Produkt Erwinase dostępny w ramach świadczeń finansowanych przez płatnika publicznego, badanie w kierunku wykrycia cichej inaktywacji wykonywane rutynowo	9 208,76	2 765,18	131 972,62	9 208,76	2 745,81	131 527,25
Produkt Erwinase dostępny w ramach świadczeń finansowanych przez płatnika publicznego - Katalog 1t (import docelowy)	7 453,69	2 760,19	131 745,37	7 453,69	2 741,01	131 310,54
						39 592,80
						36 789,51
						30 699,53
						36 815,77

Na wykresach poniżej porównano udział poszczególnych składowych lat życia skorygowanych o jakość (QALY) oraz kosztów odpowiednio w całkowitej liczbie QALY oraz w całkowitym koszcie analizowanych interwencji.

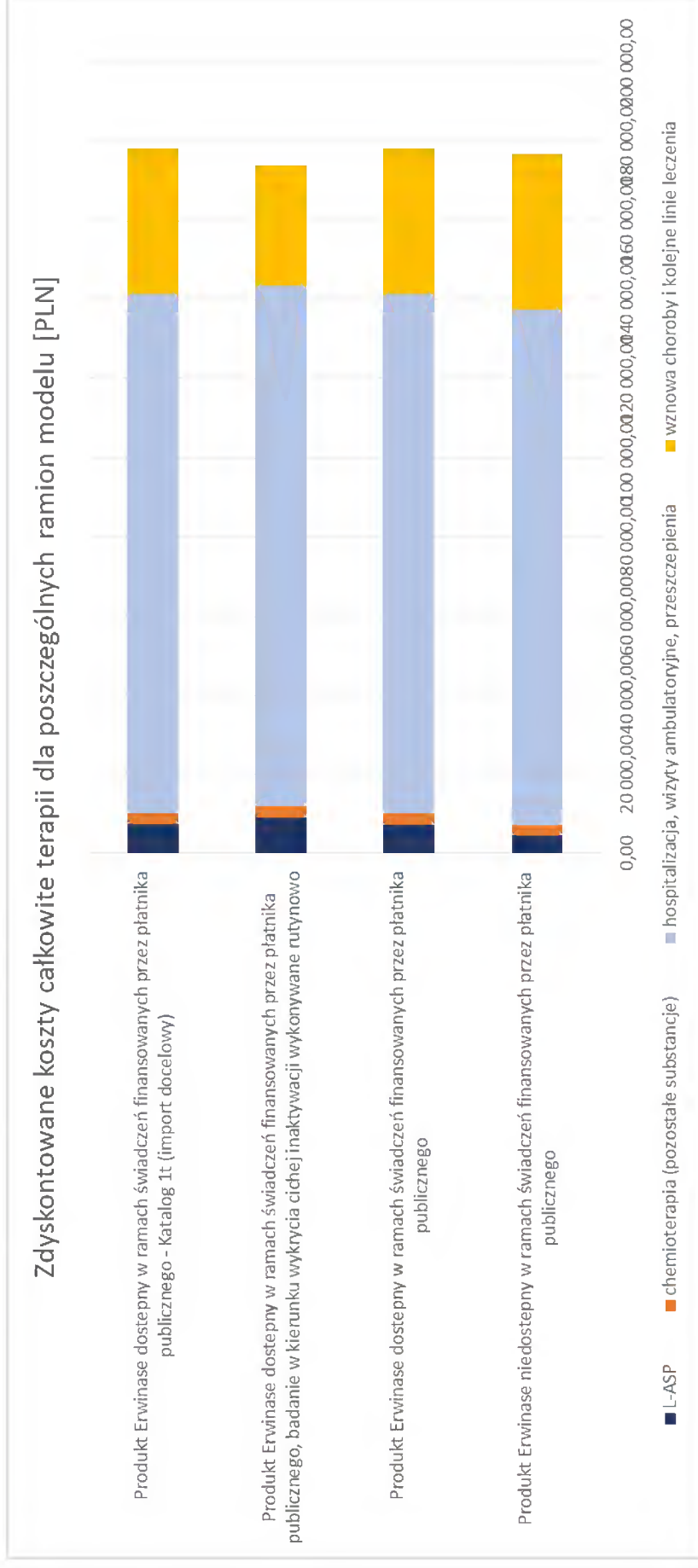


Rysunek 9. Zestawienie QALY dla rozpatrywanych w modelu interwencji



Dostępność kryzantaspazy w leczeniu ALL poprawia wyniki zdrowotne w stosunku do scenariusza bez refundacji produktu Erwinase®. Dodatkowo zwiększenie liczby lat skorygowanych o jakość przypadających na jednego pacjenta w horyzoncie czasowym analizy występuje w przypadku standardowego wykonywania badania diagnostycznego w kierunku wykrycia cichej inaktywacji.

Rysunek 10. Zestawienie kategorii kosztów dla rozpatrywanych w modelu interwencji



W interwencjach zakładających dostępność terapii kryzantaspazą procentowy udział wydatków płatnika publicznego na leczenie asparaginazą jest wyższy, niż w interwencji bez leczenia produktem Erwinase® (4,1%-5,3% vs 2,6%). Wyższe wydatki płatnika publicznego na refundację kryzantaspazy rekompensuje zmniejszenie kosztów leczenia po wznowie choroby w grupie leczonej preparatem Erwinase® w porównaniu do populacji nie otrzymującej Erwinia L-asparaginazy (30 699,53 PLN – 36 815,77 PLN vs 39 592,80 PLN).

## 1.8. Wyniki analizy ekonomicznej

### 1.8.1. Porównanie: produkt Erwinase® refundowany w leczeniu ALL vs brak leczenia produktem Erwinase®

W poniższych podrozdziałach przedstawiono wyniki analizy koszty-użyteczność (miara efektu zdrowotnego: zyskane lata życia skorygowane o jakość; QALY) dla terapii produktem Erwinase® stosowanym w leczeniu ALL. Różnice w kosztach, różnice w efektach oraz wartości inkrementalnego współczynnika koszty-użyteczność dla przyjętego horyzontu czasowego obliczono w porównaniu do interwencji opcjonalnej – scenariusza zakładającego brak dostępu pacjentów do leczenia produktem Erwinase®. Wyniki zaczerpnięto z modelu skonstruowanego w programie *MS Excel*. Zaprezentowano także wyniki analizy progowej, wyznaczającej cenę zbytu netto produktu Erwinase®, dla której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przy zastąpieniu leczenia bez dostępności kryzantaspazy przez terapię z wykorzystaniem produktu Erwinase® równy jest ustawowej wysokości progu opłacalności (125 955 PLN/QALY).

#### 1.8.1.1. Analiza podstawowa

Wyniki analizy koszty-użyteczność terapii z dostępnością leczenia produktem Erwinase® w porównaniu do scenariusza bez leczenia kryzantaspazą, w horyzoncie czasowym analizy, w leczeniu ALL z perspektywy płatnika publicznego przedstawione zostały poniżej.

Tabela 66. Wyniki analizy koszty-użyteczność, porównanie: produkt Erwinase® refundowany w leczeniu ALL vs brak leczenia produktem Erwinase®

Parametr	Produkt Erwinase® refundowany w leczeniu ALL	Brak leczenia produktem Erwinase®
Całkowity koszt leczenia [PLN]	181 541,13	170 736,09
QALY	8,80	8,70
Współczynnik koszty/użyteczność CUR [PLN/ QALY]	20 621,64	19 633,05
Różnica kosztów [PLN]		10 805,04
Różnica efektów [QALY]		0,11
Inkrementalny współczynnik koszty/efektywność ICUR [PLN/ QALY]		100 917,47
Progowa cena zbytu netto produktu Erwinase® [PLN]		17 600,00

W horyzoncie czasowym analizy w przeliczeniu na jednego pacjenta z ALL w przypadku scenariusza zakładającego dostępność leczenia produktem Erwinase® oraz scenariusza bez leczenia kryzantaspazą uzyskuje się efekt zdrowotny odpowiednio w wysokości 8,80 i 8,70 zyskanych lata życia skorygowanych o jakość (różnica pomiędzy ramionami modelu wynosi 0,11 QALY).

Wyniki analizy koszty-użyteczność, przeprowadzonej dla populacji pacjentów z ALL pokazują, że scenariusz zakładający dostępność leczenia produktem Erwinase® jest strategią droższą, jednakże bardziej efektywną w porównaniu z wariantem bez leczenia kryzantaspazą. Z przeprowadzonej analizy wynika, że koszt zyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przy wprowadzeniu do chemioterapii możliwości stosowania Erwinia L-asparaginazy wynosi **100 917,47 PLN** z perspektywy płatnika publicznego.

**1.8.1.2. Jednokierunkowa analiza wrażliwości**

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

Dla każdego z rozpatrywanych wariantów analizy wrażliwości zaprezentowano także wyniki analizy progowej, wyznaczającej cenę zbytu netto produktu Erwinase®, dla której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przy zastąpieniu leczenia bez dostępności kryzantaspazy przez terapię z wykorzystaniem produktu Erwinase® równy jest ustawowej wysokości progu opłacalności (125 955 PLN/QALY).

**Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Erwinase® (kryzantaspaza, Erwinia L-asparaginaza) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej**

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości przeprowadzonej dla porównania terapii ALL z dostępnością leczenia produktem Erwinase® w porównaniu do scenariusza bez leczenia kryzantaspazą zestawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 67. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości, porównanie: produkt Erwinase® refundowany w leczeniu ALL vs brak leczenia produktem Erwinase®**

Parametr testowany	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości	Koszty [PLN]		Efekty zdrowotne [QALY]		ICUR [PLN/QALY]	Progowa cena zbytu netto produktu Erwinase [PLN]	Wzrost/spadek ICUR w stosunku do wariantu podstawowego [%]
			Produkt Erwinase® refundowany	Brak dostępności kryzantaspazy	Produkt Erwinase® refundowany	Brak dostępności kryzantaspazy			
Analiza podstawowa	-	-	181 541,13	170 736,09	8,80	8,70	100 917,47	17 600,00	0,00%
Odsetek pacjentów z nadwrażliwością kliniczną na natywną <i>E.coli</i> asparaginazę	37,9%	29,3%	179 946,47	169 717,33	8,81	8,73	123 527,12	14 754,99	22,40%
Odsetek pacjentów z nadwrażliwością kliniczną na PEG-asparaginazę	35,4%	45,2%	182 916,64	171 614,84	8,80	8,67	88 299,90	19 679,21	-12,50%
		25,9%	177 367,23	169 225,21	8,81	8,73	103 845,92	17 175,96	2,90%
		36,6%	182 062,11	170 930,74	8,80	8,69	100 545,40	17 655,27	-0,37%
		3,4%	182 189,43	170 815,43	8,81	8,70	101 542,09	17 507,51	0,62%
		33,3%	177 699,18	170 237,43	8,77	8,70	98 193,50	18 014,86	-2,70%
		10,1%	180 519,21	169 947,46	8,83	8,72	98 738,54	17 928,88	-2,16%
		28,9%	188 401,83	176 030,57	8,66	8,55	115 545,72	15 655,14	14,50%
		0,0%	181 242,43	170 736,09	8,81	8,70	94 414,68	18 607,07	-6,44%
		9,5%	182 055,23	170 736,09	8,80	8,70	113 393,92	15 921,17	12,36%
		Zgodnie z parametrycznymi krzywymi przeżycia	205 918,50	188 853,45	8,60	8,48	145 681,50	12 710,85	44,36%
		3 lata	179 456,73	169 787,73	9,26	9,14	83 371,04	20 785,15	-17,39%
		5 lat	183 344,21	171 584,97	8,33	8,23	119 797,36	15 149,17	18,71%

## Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Erwinase® (kryzantaspaza, Erwinia L-asparaginaza) w leczeniu astrej biataczki limfoblastycznej

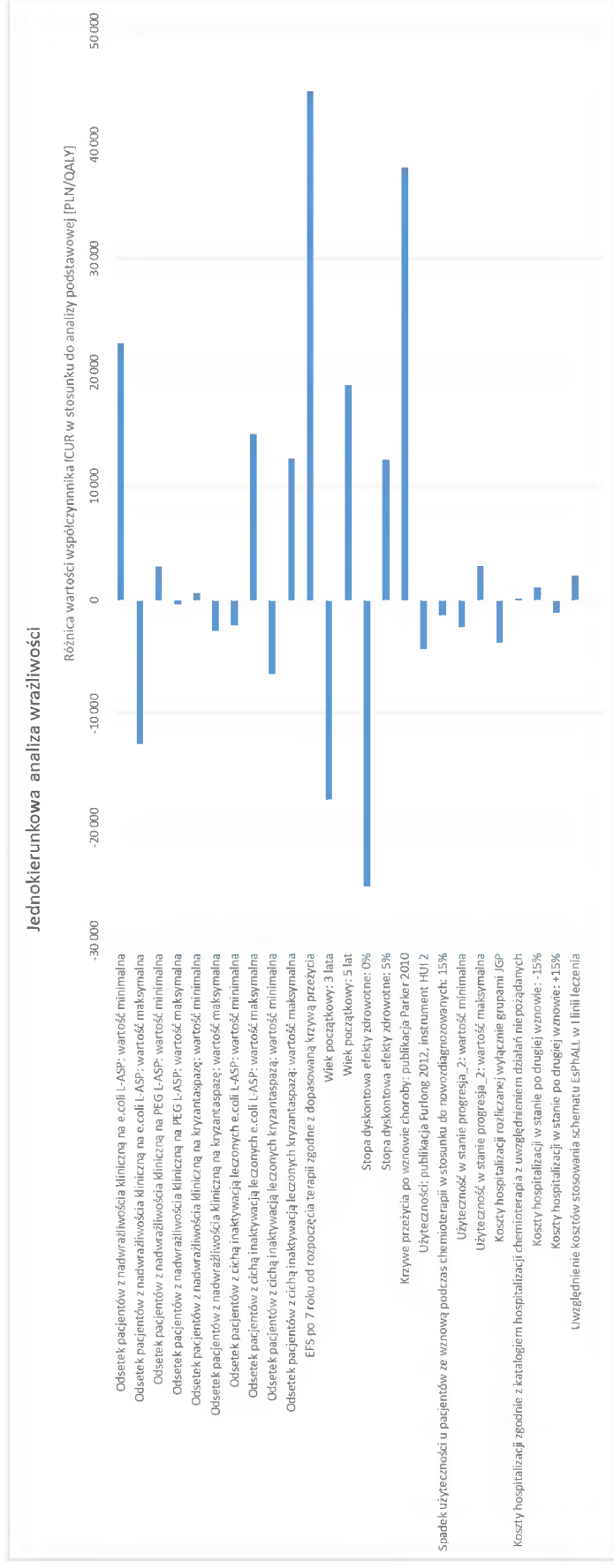
Parametry testowane	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości	Koszty [PLN]		Efekty zdrowotne [QALY]		ICUR [PLN/QALY]	Progowa cena zbytu netto produktu Erwinase [PLN]	Wzrost/spadek ICUR w stosunku do wariantu podstawowego [%]
			Produkt Erwinase® refundowany	Brak dostępności kryzantaspazy	Produkt Erwinase® refundowany	Brak dostępności kryzantaspazy			
Stopa dyskontowa: efekty zdrowotne	3,5%	0%	181 541,13	170 736,09	11,03	10,89	75 755,88	22 779,72	-24,93%
Parametryczne krzywe przeżycia po wznowie choroby	Na podstawie Tallen 2010 [63]	5%	181 541,13	170 736,09	8,06	7,96	113 263,13	15 900,15	12,23%
Użyteczności w okresie przyjmowania chemioterapii	W oparciu o instrument HUI3	Na podstawie Parker 2010 [43]	186 314,67	174 835,58	8,98	8,90	138 976,70	13 351,00	37,71%
		W oparciu o instrument HUI2	181 541,13	170 736,09	9,20	9,09	96 616,02	18 294,30	-4,26%
		Spadek użyteczności u pacjentów ze wznową w stosunku do nowozdiagnozowanych o 15%	181 541,13	170 736,09	8,79	8,68	99 580,34	17 809,40	-1,32%
Użyteczność w stanie progresja 2	0,34	0,18	181 541,13	170 736,09	8,78	8,67	98 523,11	17 978,99	-2,37%
		0,53	181 541,13	170 736,09	8,83	8,72	103 916,42	17 149,94	2,97%
		rozliczanej wyłącznie grupami JGP	177 076,42	166 672,58	8,80	8,70	97 170,34	18 063,94	-3,71%
Koszty hospitalizacji w stanie przed wznową choroby	Zgodnie z wynikami modelu	Zgodnie z katalogiem hospitalizacji chemioterapii z uwzględnieniem działań niepożądanych	178 839,44	168 022,38	8,80	8,70	101 029,76	17 586,09	0,11%
Koszty hospitalizacji w stanie po drugiej wznowie choroby	Zgodnie z wynikami modelu	-15%	180 648,23	169 724,77	8,80	8,70	102 023,43	17 463,06	1,10%
		+15%	182 434,04	171 747,41	8,80	8,70	99 811,51	17 736,93	-1,10%
Uwzględnienie kosztów stosowania schematu EsPhALL w linii leczenia	ALL IC BFM 2009 100% pacjentów	ALL IC BFM 2009 96% pacjentów; EsPhALL – 4% pacjentów	185 273,49	174 237,60	8,80	8,70	103 073,59	17 300,58	2,14%

*Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Erwinase® (krzyzantaspaza, Erwinia L-asparaginaza) w leczeniu astrej biataczki limfoblastycznej*

Analiza wrażliwości, przeprowadzona dla zweryfikowania wpływu przyjętych założeń na wyniki analizy koszty-użyteczność wykazała stabilność wyników, zgodnie z którymi podstawowy wniosek analizy (terapia ALL z dostępnością refundowanego produktu Erwinase® jest strategią droższą i bardziej skuteczną niż analogiczne leczenie bez dostępności krzyzantaspazy) pozostaje bez zmian dla wszystkich testowanych wariantów. Największy spadek wartości inkrementalnego współczynnika koszty-użyteczność występuje przy braku dyskontowania efektów zdrowotnych, przyjęciu wieku początkowego pacjentów 3 lata oraz przyjęcia maksymalnej wartości odsetka pacjentów z nadwrażliwością kliniczną na E.coli L-ASP. Największy wzrost wartości ICUR zaobserwowano dla wariantów zakładających EFS po 7 roku od rozpoczęcia terapii zgodnie z dopasowaną krzywą przeżycia, wykorzystaniem krzywej przeżycia po wznowie choroby z publikacji Parker 2010 oraz przyjęcie minimalnego odsetka pacjentów z nadwrażliwością kliniczną na E.coli L-ASP.

Poniżej przedstawiono graficzną prezentację wyników analizy wrażliwości.

**Rysunek 11. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości, porównanie: produkt Erwinase® refundowany w leczeniu ALL vs brak leczenia produktem Erwinase®**



### 1.8.1.3. Wielokierunkowa analiza wrażliwości

Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości przeprowadzonej dla porównania terapii ALL z dostępnością leczenia produktem Erwinase® w porównaniu do scenariusza bez leczenia kryzantaspazą zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 68. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości, porównanie: produkt Erwinase® refundowany w leczeniu ALL vs brak leczenia produktem Erwinase®

Parametry testowane	Wartość w analizie wrażliwości	Koszty [PLN]		Efekty zdrowotne [QALY]		ICUR [PLN/QALY]	Progowa cena zbytu netto produktu Erwinase [PLN]	Wzrost/spadek ICUR w stosunku do wariantu podstawowego [%]
		Produkt Erwinase® refundowany	Brak dostępności kryzantaspazy	Produkt Erwinase® refundowany	Brak dostępności kryzantaspazy			
Analiza podstawowa	-	181 541,13	170 736,09	8,80	8,70	100 917,47	17 600,00	0,00%
Stopa dyskontowa koszty i efekty zdrowotne	0%	190 524,02	178 172,01	11,03	10,89	86 601,92	20 101,47	-14,19%
Odsetek pacjentów z nadwrażliwością kliniczną na natywną <i>E.coli</i> asparaginazę, PEG-asparaginazę, kryzantaspazę	Wartości minimalne	176 582,03	168 523,30	8,82	8,75	127 028,24	14 389,85	25,87%
	Wartości maksymalne	179 275,60	171 304,34	8,76	8,66	84 862,48	20 332,18	-15,91%
Odsetek pacjentów z cichą inaktywacją leczonych natywną <i>E.coli</i> asparaginazą oraz kryzantaspazą	Wartości minimalne	180 220,51	169 947,46	8,83	8,72	92 318,20	18 957,82	-8,52%
	Wartości maksymalne	188 915,93	176 030,57	8,65	8,55	129 084,14	14 182,03	27,91%
Odsetek pacjentów z nadwrażliwością kliniczną oraz cichą inaktywacją leczonych kryzantaspazą	Wartości minimalne	181 884,03	170 815,43	8,81	8,70	95 235,73	18 473,03	-5,63%
	Wartości maksymalne	178 140,88	170 237,43	8,77	8,70	114 969,95	15 731,74	13,92%
Koszty hospitalizacji (ogółem)	-15%	158 365,18	146 945,11	8,80	8,70	106 661,74	16 888,78	5,69%
	+15%	204 717,08	194 527,07	8,80	8,70	95 173,19	18 311,22	-5,69%
Wiek początkowy pacjentów + koszty hospitalizacji (ogółem):	3 lata (wiek) -15% (koszty)	156 281,46	145 997,49	9,26	9,14	88 673,61	20 002,52	-12,13%
	5 lat (wiek) +15% (koszty)	206 520,04	195 375,84	8,33	8,23	113 531,71	15 809,73	12,50%
Wiek początkowy pacjentów + odsetek pacjentów z nadwrażliwością kliniczną oraz cichą inaktywacją leczonych kryzantaspazą	3 lata (wiek) Wartości minimalne (ryzyka)	179 749,36	169 860,92	9,27	9,14	78 546,79	21 809,13	-22,17%
	5 lat (wiek) Wartości maksymalne (ryzyka)	179 637,12	171 055,06	8,29	8,23	136 172,10	13 524,68	34,93%



**Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Erwinase® (kryzantaspaza, Erwinia L-asparaginaza) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej**

Parametry testowane	Wartość w analizie wrażliwości	Koszty [PLN]		Efekty zdrowotne [QALY]		ICUR [PLN/QALY]	Progowa cena zbytu netto produktu Erwinase [PLN]	Wzrost/spadek ICUR w stosunku do wariantu podstawowego [%]
		Produkt Erwinase® refundowany	Brak dostępności kryzantaspazy	Produkt Erwinase® refundowany	Brak dostępności kryzantaspazy			
Ryzyko wystąpienia niekorzystnych zdarzeń klinicznych po 7 roku od rozpoczęcia terapii I linii + parametryczne krzywe przeżycia po wznowie choroby	zgodnie z dopasowaną krzywą przeżycia / publikacja Parker 2010	212 847,24	194 492,72	8,81	8,72	199 647,61	9 682,26	97,83%

Analiza wrażliwości, przeprowadzona dla zweryfikowania wpływu przyjętych założeń na wyniki analizy koszty-użyteczność wykazała stabilność wyników, zgodnie z którymi podstawowy wniosek analizy (terapia ALL z dostępnością refundowanego produktu Erwinase® jest strategią droższą i bardziej skuteczną niż analogiczne leczenie bez dostępności kryzantaspazy) pozostaje bez zmian dla wszystkich testowanych wariantów. Największy spadek wartości inkrementalnego współczynnika koszty-użyteczność występuje przy:

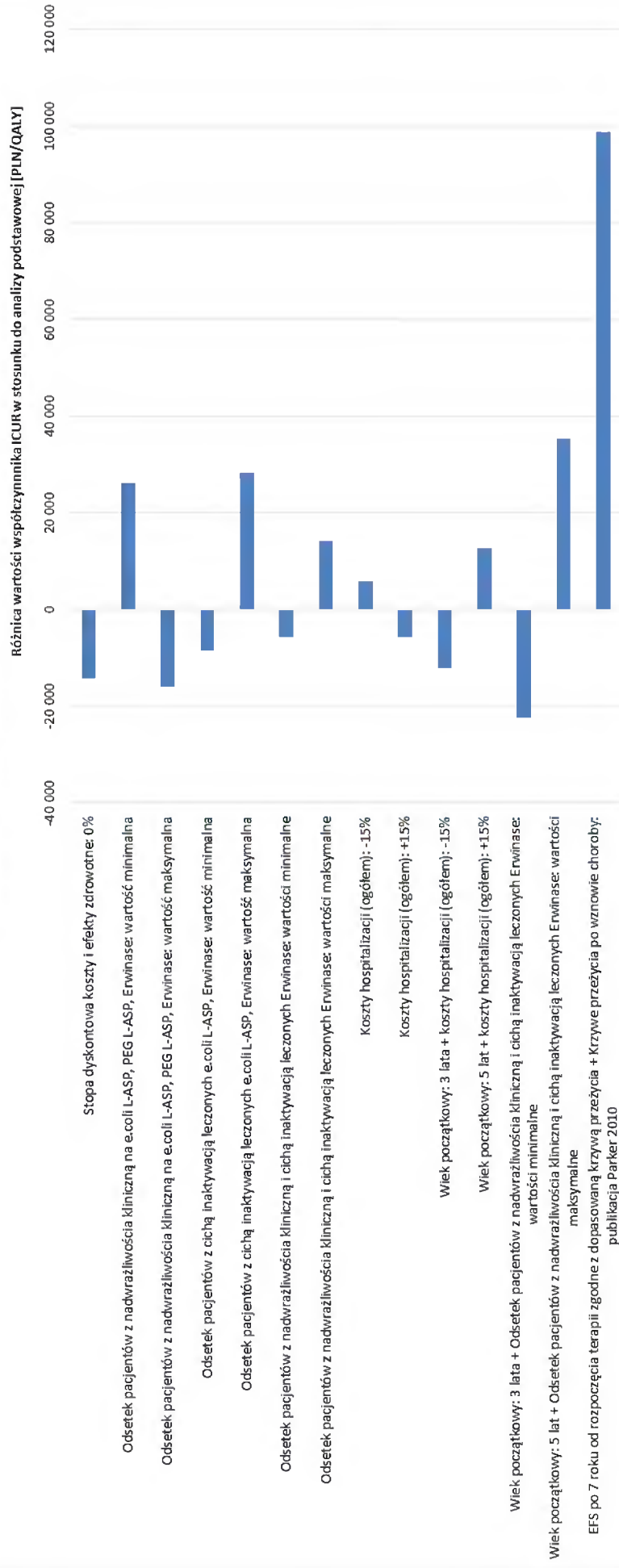
- jednoczesnym przyjęciu minimalnych wartości wieku początkowego pacjentów (3 lata) oraz odsetka pacjentów z nadwrażliwością kliniczną oraz cichą inaktywacją leczonych kryzantaspazą,
- maksymalnym odsetku pacjentów z nadwrażliwością kliniczną na E.coli L-ASP, PEG-ASP oraz Erwinase.

Największy wzrost wartości ICUR zaobserwowano dla wariantów zakładających:

- jednoczesne przyjęcie EFS po 7 roku od rozpoczęcia terapii zgodnie z dopasowaną krzywą przeżycia oaz krzywej przeżycia po wznowie choroby z publikacji Parker 2010
- jednoczesne przyjęcie maksymalnych wartości wieku początkowego pacjentów (5 lat) i odsetka pacjentów z nadwrażliwością kliniczną oraz cichą inaktywacją leczonych kryzantaspazą,
- maksymalny odsetek pacjentów z cichą inaktywacją leczonych E.coli L-ASP oraz kryzantaspazą.

Poniżej przedstawiono graficzną prezentację wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości.

**Wielokierunkowa analiza wrażliwości**



### 1.8.2. Porównanie: produkt Erwinase® refundowany w leczeniu ALL + standardowe wykonywanie badania w celu wykrycia cichej inaktywacji vs brak leczenia produktem Erwinase®

W poniższych podrozdziałach przedstawiono wyniki analizy koszty-użyteczność (miara efektu zdrowotnego: zyskane lata życia skorygowane o jakość; QALY) dla terapii produktem Erwinase® stosowanym w leczeniu ALL. Różnice w kosztach, różnice w efektach oraz wartości inkrementalnego współczynnika koszty-użyteczność dla przyjętego horyzontu czasowego obliczono w porównaniu do interwencji opcjonalnej – scenariusza zakładającego brak dostępu pacjentów do leczenia produktem Erwinase®. Wyniki zaczerpnięto z modelu skonstruowanego w programie *MS Excel*. Zaprezentowano także wyniki analizy progowej, wyznaczającej cenę zbytu netto produktu Erwinase®, dla której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przy zastąpieniu leczenia bez dostępności kryzantaspazy przez terapię z wykorzystaniem produktu Erwinase® równy jest ustawowej wysokości progowej opłacalności (125 955 PLN/QALY).

#### 1.8.2.1. Analiza podstawowa

Wyniki analizy koszty-użyteczność terapii z dostępnością leczenia produktem Erwinase® w porównaniu do scenariusza bez leczenia kryzantaspazą, w horyzoncie czasowym analizy, w leczeniu ALL z perspektywy płatnika publicznego przedstawione zostały poniżej.

Tabela 69. Wyniki analizy koszty-użyteczność, porównanie: produkt Erwinase® refundowany w leczeniu ALL + standardowe wykonywanie badania w celu wykrycia cichej inaktywacji vs brak leczenia produktem Erwinase®

Parametr	Produkt Erwinase® refundowany w leczeniu ALL	Brak leczenia produktem Erwinase®
Całkowity koszt leczenia [PLN]	178 172,18	170 736,09
QALY	8,93	8,70
Współczynnik koszty/użyteczność CUR [PLN/ QALY]	19 948,22	19 633,05
Różnica kosztów [PLN]		7 436,09
Różnica efektów [QALY]		0,24
<b>Inkrementalny współczynnik koszty/efektywność ICUR [PLN/ QALY]</b>		<b>31 592,68</b>
Progowa cena zbytu netto produktu Erwinase® [PLN]		38 649,02

W horyzoncie czasowym analizy w przeliczeniu na jednego pacjenta z ALL w przypadku scenariusza zakładającego dostępność leczenia produktem Erwinase® oraz scenariusza bez leczenia kryzantaspazą uzyskuje się efekt zdrowotny odpowiednio w wysokości 8,93 i 8,70 zyskanych lata życia skorygowanych o jakość (różnica pomiędzy ramionami modelu wynosi 0,24 QALY).

Wyniki analizy koszty-użyteczność, przeprowadzonej dla populacji pacjentów z ALL pokazują, że scenariusz zakładający dostępność leczenia produktem Erwinase® jest strategią droższą, jednakże bardziej efektywną w porównaniu z wariantem bez leczenia kryzantaspazą. Z przeprowadzonej analizy wynika, że koszt zyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przy wprowadzeniu do chemioterapii możliwości stosowania Erwinia L-asparaginazy wynosi **31 592,68 PLN** z perspektywy płatnika publicznego

#### 1.8.2.2. Jednokierunkowa analiza wrażliwości

W celu oceny stabilności otrzymanych wyników analizy ekonomicznej przeprowadzono analizę wrażliwości, oceniającą niepewność oszacowań parametrów modelu związanych z kosztami, metodyką i założeniami oraz ich wpływ na wyniki i wnioski analizy. Dla każdego z rozpatrywanych wariantów analizy wrażliwości

*Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Erwinase® (kryzantaspaza, Erwinia L-asparaginaza) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej*

zaprezentowano także wyniki analizy progowej, wyznaczającej cenę zbytu netto produktu Erwinase®, dla której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przy zastąpieniu leczenia bez dostępności kryzantaspazy przez terapię z wykorzystaniem produktu Erwinase® równy jest ustawowej wysokości progu opłacalności (125 955 PLN/QALY).

**Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Erwinase® (kryzantaspaza, Erwinia L-asparaginaza) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej**

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości przeprowadzonej dla porównania terapii ALL z dostępnością leczenia produktem Erwinase® w porównaniu do scenariusza bez leczenia kryzantaspazą zestawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 70. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości, porównanie: produkt Erwinase® refundowany w leczeniu ALL + standardowe wykonywanie badania w celu wykrycia cichej inaktywacji vs brak leczenia produktem Erwinase®**

Parametr testowany	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości	Koszty [PLN]		Efekty zdrowotne [QALY]		ICUR [PLN/QALY]	Progowa cena zbytu netto produktu Erwinase [PLN]	Wzrost/spadek ICUR w stosunku do wariantu podstawowego [%]
			Produkt Erwinase® refundowany	Brak dostępności kryzantaspazy	Produkt Erwinase® refundowany	Brak dostępności kryzantaspazy			
Analiza podstawowa	-	-	178 172,18	170 736,09	8,93	8,70	31 592,68	38 649,02	0,00%
Odsetek pacjentów z nadwrażliwością kliniczną na natywną <i>E.coli</i> asparaginazę	37,9%	29,3%	176 653,57	169 717,33	8,94	8,73	33 675,03	37 168,67	6,59%
		45,2%	179 482,08	171 614,84	8,93	8,67	30 173,72	39 730,73	-4,49%
Odsetek pacjentów z nadwrażliwością kliniczną na PEG-asparaginazę	35,4%	25,9%	174 165,65	169 225,21	8,94	8,73	23 767,35	44 014,40	-24,77%
		36,6%	178 668,85	170 930,74	8,93	8,69	32 394,81	38 169,94	2,54%
Odsetek pacjentów z nadwrażliwością kliniczną na kryzantaspazę	7,5%	3,4%	178 856,58	170 815,43	8,94	8,70	33 047,53	37 768,72	4,61%
		33,3%	174 244,66	170 237,43	8,88	8,70	21 611,01	45 789,11	-31,59%
Odsetek pacjentów z cichą inaktywacją leczonych natywną <i>E.coli</i> asparaginazą	12,5%	10,1%	177 744,08	169 947,46	8,93	8,72	36 314,71	35 923,87	14,95%
		28,9%	181 046,28	176 030,57	8,92	8,55	13 403,94	54 103,42	-57,57%
Odsetek pacjentów z cichą inaktywacją leczonych kryzantaspazą	3,5%	0,0%	178 331,84	170 736,09	8,94	8,70	31 369,10	38 839,75	-0,71%
		9,5%	177 897,40	170 736,09	8,92	8,70	32 009,14	38 299,26	1,32%
Ryzyko wystąpienia niekorzystnych zdarzeń klinicznych po 7 roku od rozpoczęcia terapii I linii	0,00	Zgodnie z parametrycznymi krzywymi przeżycia	202 576,85	188 853,45	8,74	8,48	53 291,80	28 038,59	68,68%

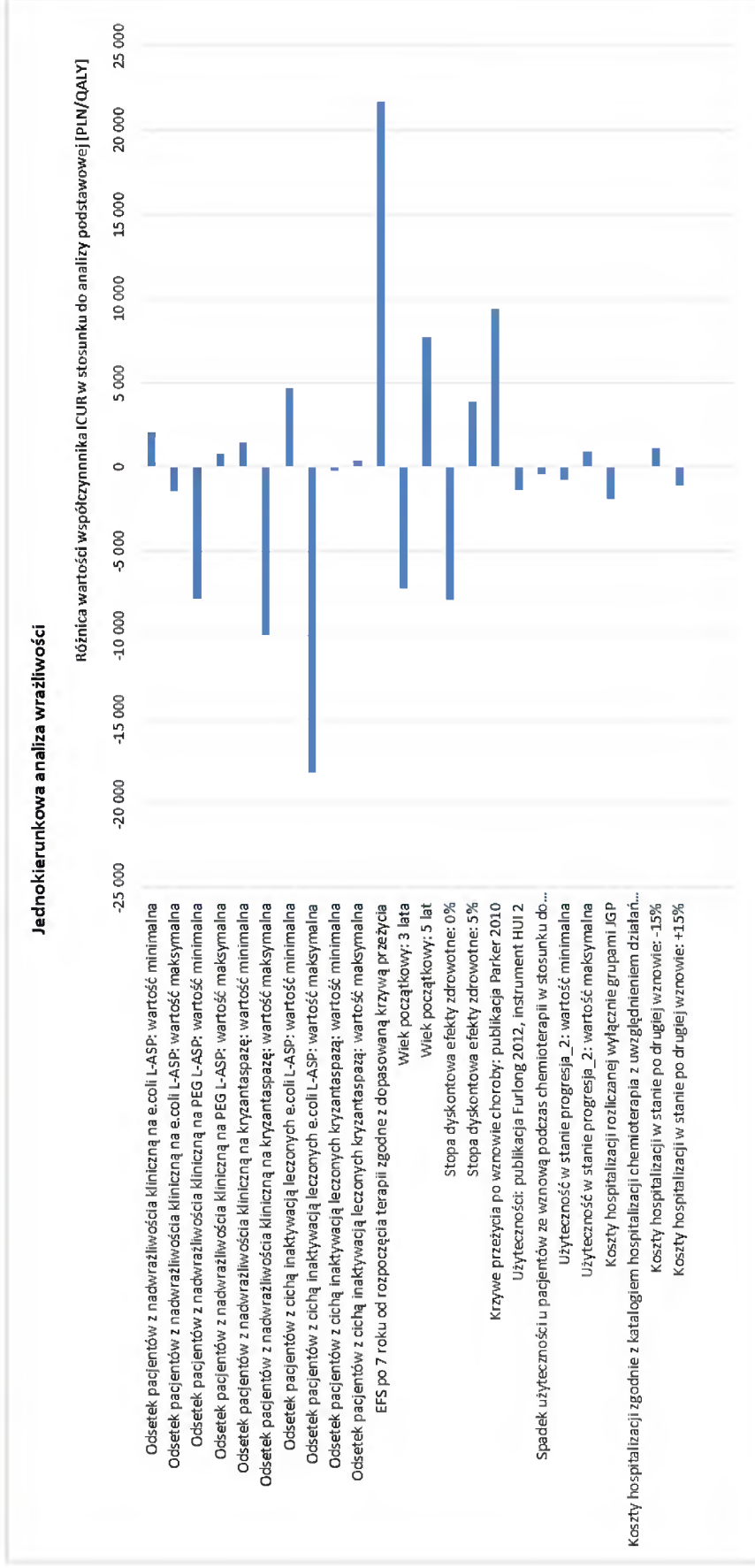
## Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Erwinase® (kryzantaspaza, Erwinia L-asparaginaza) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej

Parametr testowany	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości	Koszty [PLN]		Efekty zdrowotne [QALY]		ICUR [PLN/QALY]	Progowa cena zbytu netto produktu Erwinase [PLN]	Wzrost/spadek ICUR w stosunku do wariantu podstawowego [%]
			Produkt Erwinase® refundowany	Brak dostępności kryzantaspazy	Produkt Erwinase® refundowany	Brak dostępności kryzantaspazy			
Wiek początkowy pacjentów	4 lata	3 lata	176 008,36	169 787,73	9,40	9,14	24 398,87	45 491,66	-22,77%
		5 lat	180 061,44	171 584,97	8,45	8,23	39 281,22	33 361,86	24,34%
Stopa dyskontowa: efekty zdrowotne	3,5%	0%	178 172,18	170 736,09	11,20	10,89	23 715,73	49 355,28	-24,93%
		5%	178 172,18	170 736,09	8,17	7,96	35 457,55	35 135,50	12,23%
Parametryczne krzywe przeżycia po wznowie choroby	Na podstawie Tallen 2010 [63]	Na podstawie Parker 2010 [43]	182 274,55	174 835,58	9,08	8,90	40 968,44	30 168,79	29,68%
		W oparciu o instrument HUI2	178 172,18	170 736,09	9,34	9,09	30 246,09	40 084,12	-4,26%
Użyteczności w okresie przyjmowania chemioterapii	W oparciu o instrument HUI3	Spadek użyteczności u pacjentów ze wznową w stosunku do nowozdiagnozowanych o 15%	178 172,18	170 736,09	8,92	8,68	31 174,09	39 081,85	-1,32%
		0,18	178 172,18	170 736,09	8,92	8,67	30 843,11	39 432,39	-2,37%
Użyteczność w stanie progresja 2	0,34	0,53	178 172,18	170 736,09	8,95	8,72	32 531,51	37 718,77	2,97%
		rozliczanej wyłącznie grupami JGP	173 656,33	166 672,58	8,93	8,70	29 670,90	39 140,84	-6,08%
Koszty hospitalizacji w stanie przed wznową choroby	Zgodnie z wynikami modelu	zgodnie z katalogiem hospitalizacji chemioterapii z uwzględnieniem działań niepożądanych	175 462,66	168 022,38	8,93	8,70	31 610,49	38 644,46	0,06%
		-15%	177 421,18	169 724,77	8,93	8,70	32 698,64	38 365,98	3,50%
Koszty hospitalizacji w stanie po drugiej wznowie choroby	Zgodnie z wynikami modelu	+15%	178 923,19	171 747,41	8,93	8,70	30 486,72	38 932,06	-3,50%
		ALL IC BFM 2009 96% pacjentów, EsPhALL – 4% pacjentów	182 015,64	174 237,60	8,93	8,70	33 045,49	37 882,38	4,60%

Analiza wrażliwości, przeprowadzona dla zweryfikowania wpływu przyjętych założeń na wyniki analizy koszty-użyteczność wykazała stabilność wyników, zgodnie z którymi podstawowy wniosek analizy (terapia ALL z dostępnością refundowanego produktu Erwinase® jest strategią droższą ale bardziej skuteczną niż analogiczne leczenie bez dostępności kryzantaspazy) pozostaje bez zmian dla wszystkich testowanych wariantów. Największy spadek wartości ilorazu różnicy kosztów i różnicy efektów zdrowotnych analizowanych interwencji występuje przy przyjęciu maksymalnego odsetka pacjentów z cichą inaktywacją leczonych natywną E.coli asparaginazą oraz przy przyjęciu maksymalnej wartości odsetka pacjentów z nadwrażliwością kliniczną na kryzantaspazę. Największy wzrost wartości ilorazu różnicy kosztów i różnicy efektów zdrowotnych analizowanych interwencji zaobserwowano dla wariantów z EFS po 7 roku od rozpoczęcia terapii zgodnie z dopasowaną krzywą przeżycia oraz z wykorzystaniem krzywych przeżycia po wznowie choroby z publikacji Parker 2010.

Poniżej przedstawiono graficzną prezentację wyników analizy wrażliwości.

Rysunek 13. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości, porównanie: produkt Erwinase® refundowany w leczeniu ALL + standardowe wykonywanie badania w celu wykrycia cichej inaktywacji vs brak leczenia produktem Erwinase®



### 1.8.2.3. Wielokierunkowa analiza wrażliwości

Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości przeprowadzonej dla porównania terapii ALL z dostępnością leczenia produktem Erwinase® wraz z wykonaniem standardowego badaniem w celu wykrycia cichej inaktywacji w porównaniu do scenariusza bez leczenia kryzantaspazą zestawiono w poniższej tabeli.



**Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Erwinase® (kryzantaspaza, Erwinia L-asparaginaza) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej**
**Tabela 71. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości, porównanie: produkt Erwinase® refundowany w leczeniu ALL + standardowe wykonywanie badania w celu wykrycia cichej inaktywacji vs brak leczenia produktem Erwinase®**

Parametry testowane	Wartość w analizie wrażliwości	Koszty [PLN]		Efekty zdrowotne [QALV]		ICUR [PLN/QALV]	Progowa cena zbytu netto produktu Erwinase [PLN]	Wzrost/spadek ICUR w stosunku do wariantu podstawowego [%]
		Produkt Erwinase® refundowany	Brak dostępności kryzantaspazy	Produkt Erwinase® refundowany	Brak dostępności kryzantaspazy			
Analiza podstawowa	-	178 172,18	170 736,09	8,93	8,70	31 592,68	38 649,02	0,00%
Stopa dyskontowa koszty i efekty zdrowotne	0%	186 341,55	178 172,01	11,20	10,89	26 054,92	44 253,92	-17,53%
Odsetek pacjentów z nadwrażliwością kliniczną na natywną <i>E.coli</i> asparaginazę, PEG-asparaginazę, kryzantaspazę	Wartości minimalne	173 443,83	168 523,30	8,94	8,75	25 884,37	42 138,19	-18,07%
	Wartości maksymalne	175 727,85	171 304,34	8,87	8,66	21 471,21	46 202,61	-32,04%
Odsetek pacjentów z cichą inaktywacją leczonych natywną <i>E.coli</i> asparaginazą oraz kryzantaspazą	Wartości minimalne	177 896,05	169 947,46	8,94	8,72	35 944,15	36 169,87	13,77%
	Wartości maksymalne	180 682,65	176 030,57	8,91	8,55	12 966,24	54 437,69	-58,96%
Odsetek pacjentów z nadwrażliwością kliniczną oraz cichą inaktywacją leczonych kryzantaspazą	Wartości minimalne	179 023,20	170 815,43	8,95	8,70	32 819,51	37 950,68	3,88%
	Wartości maksymalne	174 045,13	170 237,43	8,87	8,70	21 911,24	45 319,09	-30,64%
Koszty hospitalizacji (ogółem)	-15%	155 798,80	146 945,11	8,93	8,70	37 615,41	37 107,69	19,06%
	+15%	200 545,57	194 527,07	8,93	8,70	25 569,95	40 190,35	-19,06%
Wiek początkowy pacjentów + koszty hospitalizacji (ogółem):	3 lata (wiek) -15% (koszty)	153 635,61	145 997,49	9,40	9,14	29 958,64	43 795,00	-5,17%
	9 lat (wiek) +15% (koszty)	202 434,70	195 375,84	8,45	8,23	32 711,84	34 791,48	3,54%
Wiek początkowy pacjentów + odsetek pacjentów z nadwrażliwością kliniczną oraz cichą inaktywacją leczonych kryzantaspazą	3 lata (wiek) Wartości minimalne (ryzyka)	176 756,87	169 860,92	9,41	9,14	25 456,26	44 674,30	-19,42%
	3 lat (wiek) Wartości maksymalne (ryzyka)	175 532,82	171 055,06	8,39	8,23	28 105,69	39 139,39	-11,04%
Ryzyko wystąpienia niekorzystnych zdarzeń klinicznych po 7 roku od rozpoczęcia terapii I linii + parametryczne krzywe przeżycia po wznowieniu choroby	zgodnie z dopasowaną krzywą przeżycia / publikacja Parker 2010	208 794,14	194 492,72	8,92	8,72	70 762,33	21 971,25	123,98%

Analiza wrażliwości, przeprowadzona dla zweryfikowania wpływu przyjętych założeń na wyniki analizy koszty-użyteczność wykazała stabilność wyników, zgodnie z którymi podstawowy wniosek analizy (terapia ALL z dostępnością refundowanego produktu Erwinase® jest strategią droższą ale bardziej skuteczną niż analogiczne leczenie bez dostępności kryzantaspazy) pozostaje bez zmian dla wszystkich testowanych wariantów. Największy spadek wartości inkrementalnego współczynnika koszty-użyteczność występuje przy:

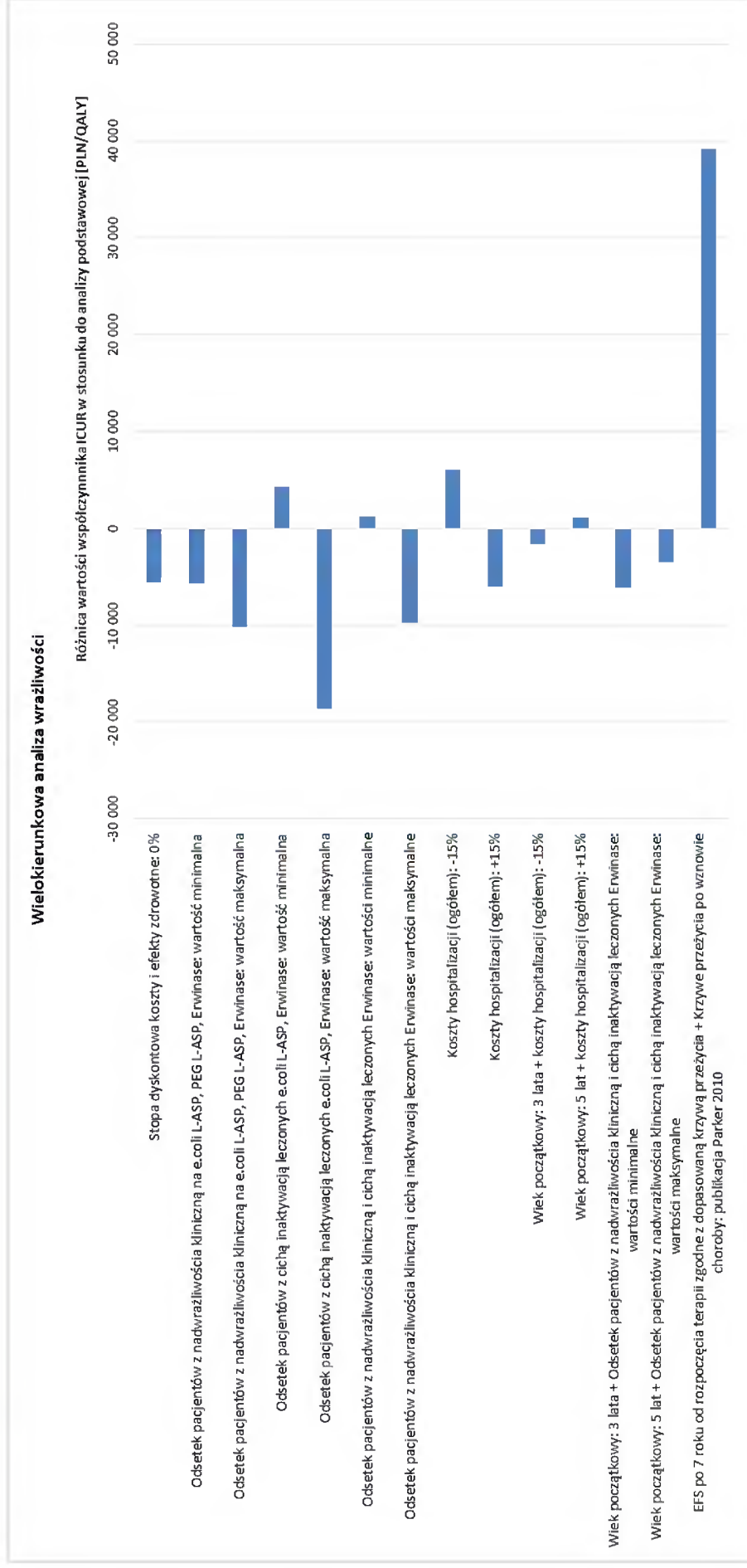
- maksymalnym odsetku pacjentów z cichą inaktywacją leczonych E.coli L-ASP oraz Erwinase,
- maksymalnym odsetku pacjentów z nadwrażliwością kliniczną na E.coli L-ASP, PEG L-ASP oraz Erwinase,
- maksymalnym odsetku pacjentów z nadwrażliwością kliniczną i cichą inaktywacją leczonych Erwinase.

Największy wzrost wartości ICUR zaobserwowano dla wariantów zakładających:

- przyjęcie EFS po 7 roku od rozpoczęcia terapii zgodnie z dopasowaną krzywą przeżycia przy jednoczesnym przyjęciu krzywej przeżycia po wznowie choroby z publikacji Parker 2010,
- obniżenie kosztów hospitalizacji o 15%.

Poniżej przedstawiono graficzną prezentację wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości.

Rysunek 14. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości, porównanie: produkt Erwinase® refundowany w leczeniu ALL + standardowe wykonywanie badania w celu wykrycia cichej inaktywacji vs brak leczenia produktem Erwinase®



### 1.8.3. Porównanie: produkt Erwinase® refundowany w leczeniu ALL vs produkt Erwinase® refundowany w leczeniu ALL w ramach importu docelowego

W poniższych podrozdziałach przedstawiono wyniki analizy minimalizacji kosztów. Różnice kosztów obliczono porównując skalkulowane koszty całkowite dla przyjętego horyzontu czasowego w scenariuszach zakładających finansowanie produktu Erwinase® w ramach Katalogu leków refundowanych w chemioterapii (interwencja oceniana) oraz finansowanie produktu Erwinase® w ramach importu docelowego (Katalog świadczeń dodatkowych - leczenie szpitalne – chemioterapia; stan obecny). Wyniki zaczerpnięto z modelu skonstruowanego w programie *MS Excel*. Zaprezentowano także wyniki analizy progowej, wyznaczającej cenę zbytu netto produktu Erwinase®, dla której koszt inkrementalny interwencja vs komparator jest równy 0,00 PLN.

#### 1.8.3.1. Analiza podstawowa

Wyniki analizy minimalizacji kosztów terapii z produktem Erwinase® refundowanym w ramach Katalogu leków refundowanych w chemioterapii w porównaniu do scenariusza przyjmującego stan obecny (finansowanie produktu Erwinase® w ramach importu docelowego), w horyzoncie czasowym analizy, w leczeniu ALL z perspektywy płatnika publicznego przedstawione zostały poniżej.

Tabela 72. Wyniki analizy minimalizacji kosztów, porównanie: produkt Erwinase® refundowany w leczeniu ALL vs produkt Erwinase® refundowany w leczeniu ALL w ramach importu docelowego

Parametr	Produkt Erwinase® refundowany w leczeniu ALL	Produkt Erwinase® refundowany w leczeniu ALL w ramach importu docelowego
Całkowity koszt leczenia [PLN]	■	■
QALY	8,80	8,80
Różnica kosztów [PLN]		■
Progowa cena zbytu netto produktu Erwinase® [PLN]		14 905,15

Wyniki analizy minimalizacji kosztów wskazują, że różnica w kosztach całkowitych przypadających na jednego pacjenta pomiędzy scenariuszami zakładającymi różne formy refundacji produktu Erwinase® wynosi -355,58 PLN. Zmiana sposobu refundacji, która nie wpłynie na zmianę skuteczności leczenia (brak różnic w efektach zdrowotnych) wiąże się z oszczędnościami w leczeniu ALL dla płatnika publicznego.

#### 1.8.3.2. Jednokierunkowa analiza wrażliwości

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

Dla każdego z rozpatrywanych wariantów analizy wrażliwości zaprezentowano także wyniki analizy progowej, wyznaczającej cenę zbytu netto produktu Erwinase®, dla której różnica kosztów pomiędzy scenariuszem zakładającym finansowanie kryzantaspazy w ramach Katalogu leków refundowanych w chemioterapii (interwencja oceniana) oraz finansowanie produktu Erwinase® w ramach importu docelowego (stan obecny) wynosi 0,00 PLN.

**Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Erwinase® (krzyzantaspaza, Erwinia L-asparaginaza) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej**

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości przeprowadzonej dla porównania terapii ALL z dostępnością leczenia produktem Erwinase® refundowanego w ramach chemioterapii w porównaniu do scenariusza z refundacją krzyzantaspazy w ramach importu docelowego zestawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 73. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości, porównanie: produkt Erwinase® refundowany w leczeniu ALL(chemioterapia) vs produkt Erwinase® refundowany w leczeniu ALL (import docelowy)**

Parametr testowany	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości	Koszty [PLN]		Efekty zdrowotne [QALY]		Różnica kosztów [PLN]	Progowa cena zbytu netto produktu Erwinase [PLN]	Wzrost/spadek różnicy kosztów w stosunku do wariantu podstawowego [%]
			Produkt Erwinase® refundowany	Produkt Erwinase® refundowany import docelowy	Produkt Erwinase® refundowany	Produkt Erwinase® refundowany import docelowy			
Analiza podstawowa	-	-	█	█	8,80	8,80	█	14 905,15	0,00%
Odsetek pacjentów z nadwrażliwością kliniczną na natywną <i>E.coli</i> asparaginazę	37,9%	29,3%	█	█	8,81	8,81	█	14 926,51	-4,23%
		45,2%	█	█	8,80	8,80	█	14 889,61	3,65%
Odsetek pacjentów z nadwrażliwością kliniczną na PEG-asparaginazę	35,4%	25,9%	█	█	8,81	8,81	█	14 887,24	-28,70%
		36,6%	█	█	8,80	8,80	█	14 907,48	3,75%
Odsetek pacjentów z nadwrażliwością kliniczną na krzyzantaspazę	7,5%	3,4%	█	█	8,81	8,81	█	14 900,20	3,92%
		33,3%	█	█	8,77	8,77	█	14 938,61	-25,14%
Odsetek pacjentów z cichą inaktywnością leczonych natywną <i>E.coli</i> asparaginazą	12,5%	10,1%	█	█	8,83	8,83	█	14 902,69	-2,30%
		28,9%	█	█	8,66	8,66	█	14 919,74	15,41%
Odsetek pacjentów z cichą inaktywnością leczonych krzyzantaspazą	3,5%	0,0%	█	█	8,81	8,81	█	14 910,56	0,22%
		9,5%	█	█	8,80	8,80	█	14 896,13	-0,37%
Ryzyko wystąpienia niekorzystnych zdarzeń klinicznych po 7 roku od rozpoczęcia terapii I linii	0,00	Zgodnie z parametrycznymi krzywymi przeżycia	█	█	8,60	8,60	█	14 888,74	42,74%

**Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Erwinase® (kryzantaspaza, Erwinia L-asparaginaza) w leczeniu astrej białaczkii limfoblastycznej**

Parametr testowany	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości	Koszty [PLN]			Efekty zdrowotne [QALY]		Różnica kosztów [PLN]	Progowa cena zbytu netto produktu Erwinase [PLN]	Wzrost/spadek różnicy kosztów w stosunku do wariantu podstawowego [%]
			Produkt Erwinase® refundowany	Produkt Erwinase® refundowany import docelowy	Produkt Erwinase® refundowany	Produkt Erwinase® refundowany import docelowy				
Wiek początkowy pacjentów	4 lata	3 lata	█	█	9,26	9,26	█	14 890,87	-12,34%	
		5 lat	█	█	8,33	8,33	█	14 915,30	10,36%	
Stopa dyskontowa: efekty zdrowotne	3,5%	0%	█	█	11,03	11,03	█	14 905,15	0,00%	
		5%	█	█	8,06	8,06	█	14 905,15	0,00%	
Parametryczne krzywe przeżycia po wznowie choroby	Na podstawie Tallen 2010 [63]	Na podstawie Parker 2010 [43]	█	█	8,98	8,98	█	14 896,79	5,94%	
Użyteczności w okresie przyjmowania chemioterapii	W oparciu o instrument HUI3	W oparciu o instrument HUI2	█	█	9,20	9,20	█	14 905,15	0,00%	
		Spadek użyteczności u pacjentów ze wznową w stosunku do nowozdiagnozowanych o 15%	█	█	8,79	8,79	█	14 905,15	0,00%	
Użyteczność w stanie progresja 2	0,34	0,18	█	█	8,78	8,78	█	14 905,15	0,00%	
		0,53	█	█	8,83	8,83	█	14 905,15	0,00%	
Koszty hospitalizacji w stanie przed wznową choroby	Zgodnie z wynikami modelu	rozliczanej wyłącznie grupami JGP	█	█	8,80	8,80	█	14 921,83	4,12%	
		Zgodnie z katalogiem hospitalizacji chemioterapii z uwzględnieniem działań niepożądanych	█	█	8,80	8,80	█	14 903,74	-0,35%	
Koszty hospitalizacji w stanie po drugiej wznowie choroby	Zgodnie z wynikami modelu	-15%	█	█	8,80	8,80	█	14 905,15	0,00%	
		+15%	█	█	8,80	8,80	█	14 905,15	0,00%	

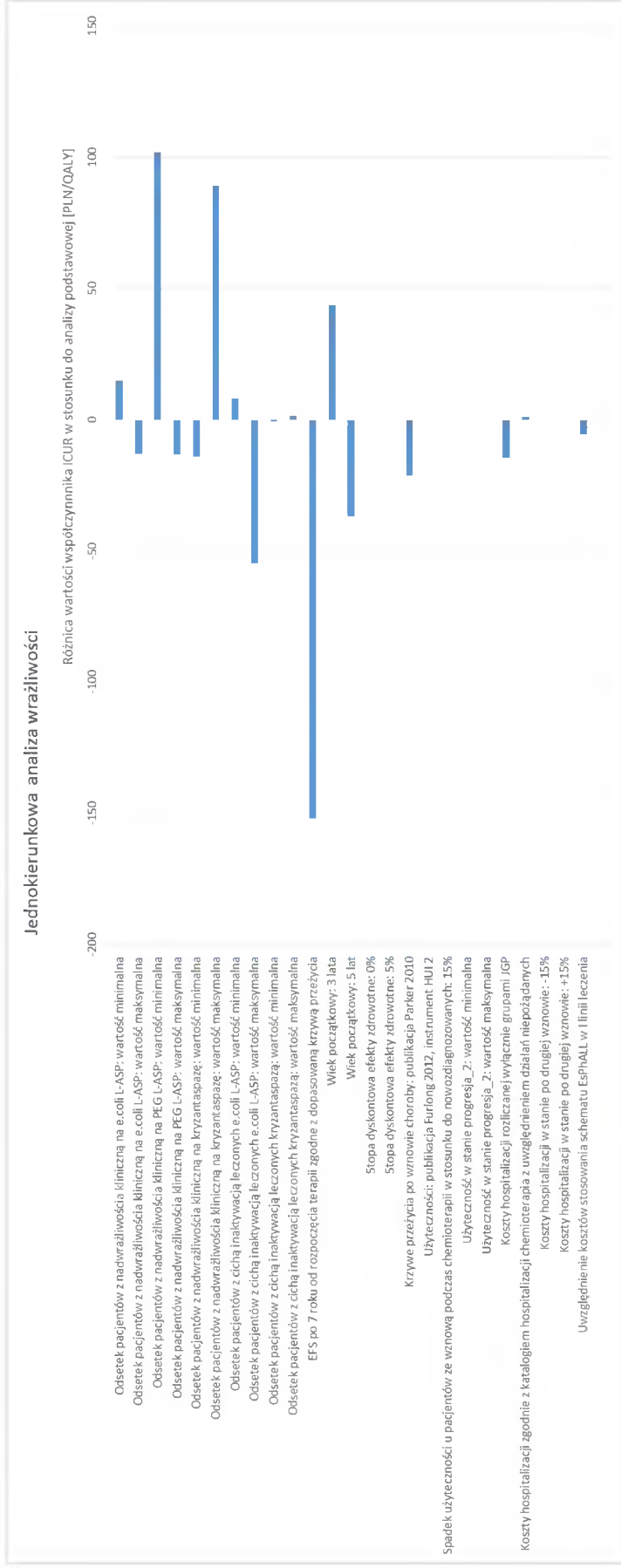
**Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Erwinase® (kryzantaspaza, Erwinia L-asparaginaza) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej**

Parametr testowany	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości	Koszty [PLN]		Efekty zdrowotne [QALY]		Różnica kosztów [PLN]	Progowa cena zbytu netto produktu Erwinase [PLN]	Wzrost/spadek różnicy kosztów w stosunku do wariantu podstawowego [%]
	ALL IC BFM 2009 100% pacjentów	ALL IC BFM 2009 96% pacjentów; EsPhALL – 4% pacjentów	Produkt Erwinase® refundowany	Produkt Erwinase® refundowany import docelowy	Produkt Erwinase® refundowany	Produkt Erwinase® refundowany import docelowy			
Uwzględnienie kosztów stosowania schematu EsPhALL w I linii leczenia	ALL IC BFM 2009 100% pacjentów	ALL IC BFM 2009 96% pacjentów; EsPhALL – 4% pacjentów	■	■	8,80	8,80	■	14 906,76	1,54%

Analiza wrażliwości, przeprowadzona dla zweryfikowania wpływu przyjętych założeń na wyniki minimalizacji kosztów wykazała stabilność wyników, zgodnie z którymi podstawowy wniosek analizy (terapia ALL z dostępnością refundowanego produktu Erwinase® jest strategią droższą i bardziej skuteczną niż analogiczne leczenie z refundacją kryzantaspazy w ramach importu docelowego) pozostaje bez zmian dla wszystkich testowanych wariantów. Największy spadek wartości kosztu inkrementalnego występuje przy przyjęciu wzrostu kosztów hospitalizacji po wznowie o 15% oraz przyjęciu EFZ po 7 roku od rozpoczęcia terapii zgodnie z dopasowaną krzywą przeżycia. Największy wzrost wartości kosztu inkrementalnego zaobserwowano dla wariantów zakładających: spadek kosztów hospitalizacji w stanie po wznowie o 15%, przyjęcie minimalnej wartości odsetka pacjentów z nadwrażliwością kliniczną na PEG L-ASP oraz przyjęcie maksymalnego odsetka pacjentów z nadwrażliwością kliniczną na kryzantaspazę.

Poniżej przedstawiono graficzną prezentację wyników analizy wrażliwości.

Rysunek 15. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości, porównanie: produkt Erwinase® refundowany w leczeniu ALL(chemioterapia) vs produkt Erwinase® refundowany w leczeniu ALL (import docelowy)



### 1.8.3.3. Wielokierunkowa analiza wrażliwości

Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości przeprowadzonej dla porównania terapii ALL z dostępnością leczenia produktem Erwinase® refundowanego w ramach chemioterapii w porównaniu do scenariusza z refundacją krzyzantaspazy w ramach importu docelowego zestawiono w poniższej tabeli.



**Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Erwinase® (kryzantaspaza, Erwinia L-asparaginaza) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej**
**Tabela 74. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości, porównanie: produkt Erwinase® refundowany w leczeniu ALL(chemioterapia) vs produkt Erwinase® refundowany w leczeniu ALL (import docelowy)**

Parametry testowane	Wartość w analizie wrażliwości	Koszty [PLN]		Efekty zdrowotne [QALY]		Różnica kosztów [PLN]	Progowa cena zbytu netto produktu Erwinase [PLN]	Wzrost/spadek różnicy kosztów w stosunku do wariantu podstawowego [%]
		Produkt Erwinase® refundowany	Produkt Erwinase® refundowany import docelowy	Produkt Erwinase® refundowany	Produkt Erwinase® refundowany import docelowy			
Analiza podstawowa	-	█	█	8,80	8,80	█	14 905,15	0,00%
Stoпа dyskontowa koszty i efekty zdrowotne	0%	█	█	11,03	11,03	█	14 898,37	13,99%
Odsetek pacjentów z nadwrażliwością kliniczną na natywną <i>E.coli</i> / asparaginazę, PEG-asparaginazę, kryzantaspazę	Wartości minimalne	█	█	8,82	8,82	█	14 905,95	-28,76%
	Wartości maksymalne	█	█	8,76	8,76	█	14 927,90	-19,33%
Odsetek pacjentów z cichą inaktywacją leczonych natywną <i>E.coli</i> asparaginazą oraz kryzantaspazą	Wartości minimalne	█	█	8,83	8,83	█	14 908,16	-2,08%
	Wartości maksymalne	█	█	8,65	8,65	█	14 911,38	15,04%
Odsetek pacjentów z nadwrażliwością kliniczną oraz cichą inaktywacją leczonych kryzantaspazą	Wartości minimalne	█	█	8,81	8,81	█	14 905,52	4,15%
	Wartości maksymalne	█	█	8,77	8,77	█	14 928,60	-25,37%
Koszty hospitalizacji (ogółem)	-15%	█	█	8,80	8,80	█	14 504,54	-98,88%
	+15%	█	█	8,80	8,80	█	15 305,77	98,88%
Wiek początkowy pacjentów + koszty hospitalizacji (ogółem):	3 lata (wiek) -15% (koszty)	█	█	9,26	9,26	█	14 450,09	-111,19%
	9 lat (wiek) +15% (koszty)	█	█	8,33	8,33	█	15 287,40	109,24%
Wiek początkowy pacjentów + odsetek pacjentów z nadwrażliwością kliniczną oraz cichą inaktywacją leczonych kryzantaspazą	3 lata (wiek) Wartości minimalne (ryzyka)	█	█	9,27	9,27	█	14 891,27	-8,69%
	3 lat (wiek) Wartości maksymalne (ryzyka)	█	█	8,29	8,29	█	14 937,10	-18,04%
Ryzyko wystąpienia niekorzystnych zdarzeń klinicznych po 7 roku od rozpoczęcia terapii I linii + parametryczne krzywe przeżycia po wznowie choroby	zgodnie z dopasowaną krzywą przeżycia / publikacja Parker 2010	█	█	8,81	8,81	█	14 909,76	63,73%

Analiza wrażliwości, przeprowadzona dla zweryfikowania wpływu przyjętych założeń na wyniki analizy minimalizacji kosztów wykazała stabilność wyników, zgodnie z którymi podstawowy wniosek analizy (terapia ALL z dostępnością refundowanego produktu Erwinase® jest strategią tańszą niż analogiczne leczenie z kryzantaspazą refundowaną w ramach importu docelowego) pozostaje bez zmian dla wszystkich testowanych wariantów. Największy spadek wartości kosztu inkrementalnego występuje przy:

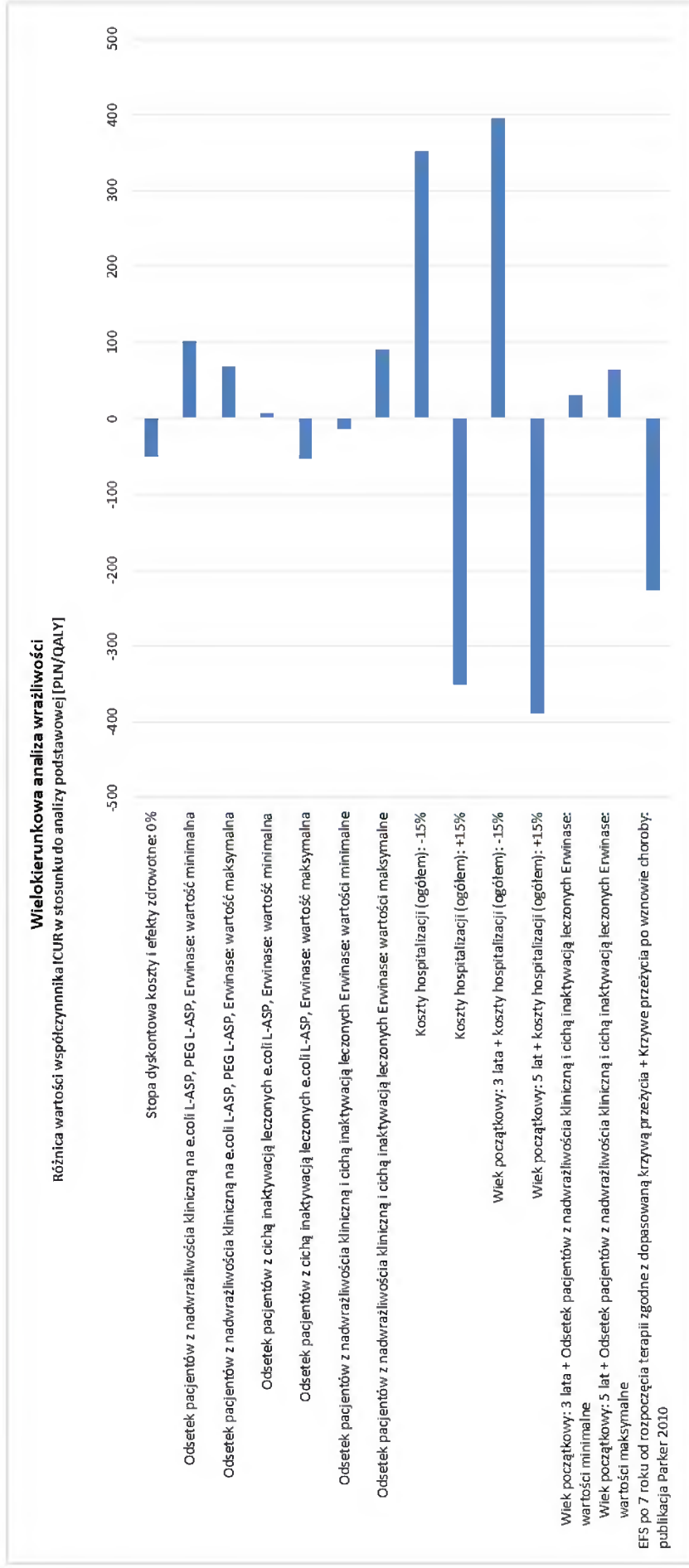
- jednoczesnym przyjęciu maksymalnych wartości wieku początkowego pacjentów i zwiększeniem kosztów hospitalizacji o 15%,
- zwiększeniu kosztów hospitalizacji o 15%,
- jednoczesnym uwzględnieniu EFS po 7 roku od rozpoczęcia terapii zgodnie z dopasowaną krzywą przeżycia oraz krzywych przeżycia po wznowie choroby na podstawie publikacji Parker 2010.

Największy wzrost wartości kosztu inkrementalnego zaobserwowano dla wariantów zakładających:

- jednoczesne przyjęcie minimalnego wieku początkowego (3 lata) oraz obniżenie kosztów hospitalizacji o 15%,
- obniżenie kosztów hospitalizacji o 15%.

Poniżej przedstawiono graficzną prezentację wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości.

Rysunek 16. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości, porównanie: produkt Erwinase® refundowany w leczeniu ALL(chemioterapia) vs produkt Erwinase® refundowany w leczeniu ALL (import docelowy)



#### 1.8.4. Porównanie: produkt Erwinase® refundowany w leczeniu ALL + standardowe wykonywanie badania w celu wykrycia cichej inaktywacji vs produkt Erwinase® refundowany w leczeniu ALL w ramach importu docelowego

W poniższych podrozdziałach przedstawiono wyniki analizy koszty-użyteczność (miara efektu zdrowotnego: zyskane lata życia skorygowane o jakość; QALY) dla terapii produktem Erwinase® stosowanym w leczeniu ALL. Różnice w kosztach, różnice w efektach oraz wartości inkrementalnego współczynnika koszty-użyteczność dla przyjętego horyzontu czasowego obliczono w porównaniu do interwencji opcjonalnej – scenariusza zakładającego refundację leczenia produktem Erwinase® w ramach importu docelowego (stan obecny). Wyniki zaczerpnięto z modelu skonstruowanego w programie *MS Excel*. Zaprezentowano także wyniki analizy progowej, wyznaczającej cenę zbytu netto produktu Erwinase®, dla której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przy zastąpieniu leczenia w scenariuszu z refundacją kryzantaspazy w ramach importu docelowego przez terapię z wykorzystaniem produktu Erwinase® refundowanego w ramach chemioterapii wraz ze standardowym wykonywaniem badania w celu wykrycia cichej inaktywacji równy jest ustawowej wysokości progę opłacalności (125 955 PLN/QALY).

##### 1.8.4.1. Analiza podstawowa

Wyniki analizy koszty-użyteczność terapii z dostępnością leczenia produktem Erwinase® w porównaniu do scenariusza obecnego (kryzantaspaza refundowana w ramach importu docelowego), w horyzoncie czasowym analizy, w leczeniu ALL z perspektywy płatnika publicznego przedstawione zostały poniżej.

Tabela 75. Wyniki analizy koszty-użyteczność, porównanie: produkt Erwinase® refundowany w leczeniu ALL + standardowe wykonywanie badania w celu wykrycia cichej inaktywacji vs produkt Erwinase® refundowany w leczeniu ALL w ramach importu docelowego

Parametr	Produkt Erwinase® refundowany w leczeniu ALL	Produkt Erwinase® refundowany w leczeniu ALL w ramach importu docelowego
Całkowity koszt leczenia [PLN]	178 172,18	181 896,71
QALY	8,93	8,80
Współczynnik koszty/użyteczność CUR [PLN/ QALY]	19 948,22	20 662,03
Różnica kosztów [PLN]		-3 724,53
Różnica efektów [QALY]		0,13
<b>Inkrementalny współczynnik koszty/efektywność ICUR [PLN/ QALY]</b>	<b>terapia dominująca</b>	
Progowa cena zbytu netto produktu Erwinase® [PLN]	35 822,07	

W horyzoncie czasowym analizy w przeliczeniu na jednego pacjenta z ALL w przypadku scenariusza zakładającego dostępność leczenia produktem Erwinase® oraz scenariusza z refundacją kryzantaspazy w ramach importu docelowego uzyskuje się efekt zdrowotny odpowiednio w wysokości 8,93 i 8,80 zyskanych lata życia skorygowanych o jakość (różnica pomiędzy ramionami modelu wynosi 0,13 QALY).

Wyniki analizy koszty-użyteczność, przeprowadzonej dla populacji pacjentów z ALL pokazują, że scenariusz zakładający dostępność leczenia produktem Erwinase® wraz ze standardowym wykonywaniem badania w celu wykrycia cichej inaktywacji jest strategią tańszą oraz jednocześnie bardziej efektywną w porównaniu z wariantem z refundacją kryzantaspazy w ramach importu docelowego (pierwsza strategia jest terapią dominującą z perspektywy płatnika publicznego).

**1.8.4.2. Jednokierunkowa analiza wrażliwości**

W celu oceny stabilności otrzymanych wyników analizy ekonomicznej przeprowadzono analizę wrażliwości, oceniającą niepewność oszacowań parametrów modelu związanych z kosztami, metodyką i założeniami oraz ich wpływ na wyniki i wnioski analizy. Dla każdego z rozpatrywanych wariantów analizy wrażliwości zaprezentowano także wyniki analizy progowej, wyznaczającej cenę zbytu netto produktu Erwinase®, dla której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przy zastąpieniu leczenia kryzantaspazy dostępną w ramach importu docelowego przez terapię z wykorzystaniem produktu Erwinase® refundowanego w chemioterapii wraz z rutynowym przeprowadzaniem badania wykrywającego cichą inaktywację równy jest ustawowej wysokości progu opłacalności (125 955 PLN/QALY).

**Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Erwinase® (kryzantaspaza, Erwinia L-asparaginaza) w leczeniu astrej biataczki limfoblastycznej**

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości przeprowadzonej dla porównania terapii ALL z dostępnością leczenia produktem Erwinase® refundowanego w ramach chemioterapii wraz z rutynowym wykonywaniem badania w celu zdiagnozowania cichej inaktywacji w porównaniu do scenariusza z refundacją kryzantaspazy w ramach importu docelowego zestawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 76. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości, porównanie: produkt Erwinase® refundowany w leczeniu ALL + standardowe wykonywanie badania w celu wykrycia cichej inaktywacji vs produkt Erwinase® refundowany w leczeniu ALL w ramach importu docelowego**

Parametr testowany	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości	Koszty [PLN]		Efekty zdrowotne [QALY]		ICUR [PLN/QALY]	Progowa cena zbytu netto produktu Erwinase [PLN]
			Produkt Erwinase® refundowany	Brak dostępności kryzantaspazy	Produkt Erwinase® refundowany	Brak dostępności kryzantaspazy		
Analiza podstawowa	-	-	178 172,18	181 896,71	8,93	8,80	terapia dominująca	35 822,07
Odsetek pacjentów z nadwrażliwością kliniczną na natywną <i>E.coli</i> asparaginazę	37,9%	29,3%	176 653,57	180 287,00	8,94	8,81	terapia dominująca	37 066,68
		45,2%	179 482,08	183 285,20	8,93	8,80	terapia dominująca	34 915,92
Odsetek pacjentów z nadwrażliwością kliniczną na PEG-asparaginazę	35,4%	25,9%	174 165,65	177 620,76	8,94	8,81	terapia dominująca	41 696,83
		36,6%	178 668,85	182 431,02	8,93	8,80	terapia dominująca	35 277,93
Odsetek pacjentów z nadwrażliwością kliniczną na kryzantaspazę	7,5%	3,4%	178 856,58	182 558,94	8,94	8,81	terapia dominująca	35 037,18
		33,3%	174 244,66	177 965,38	8,88	8,77	terapia dominująca	42 504,16
Odsetek pacjentów z cichą inaktywacją leczonych natywną <i>E.coli</i> asparaginazą	12,5%	10,1%	177 744,08	180 866,63	8,93	8,83	terapia dominująca	32 804,07
		28,9%	181 046,28	188 812,22	8,92	8,66	terapia dominująca	52 974,92
Odsetek pacjentów z cichą inaktywacją leczonych kryzantaspazą	3,5%	0,0%	178 331,84	181 598,78	8,94	8,81	terapia dominująca	35 193,88
		9,5%	177 897,40	182 409,48	8,92	8,80	terapia dominująca	36 974,75
Ryzyko wystąpienia niekorzystnych zdarzeń klinicznych po 7 roku od rozpoczęcia terapii I linii	0,00	Zgodnie z parametrycznymi krzywymi przeżycia	202 576,85	206 426,07	8,74	8,60	terapia dominująca	29 919,72

## Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Erwinase® (kryzantaspaza, Erwinia L-asparaginaza) w leczeniu astrej białaczkii limfoblastycznej

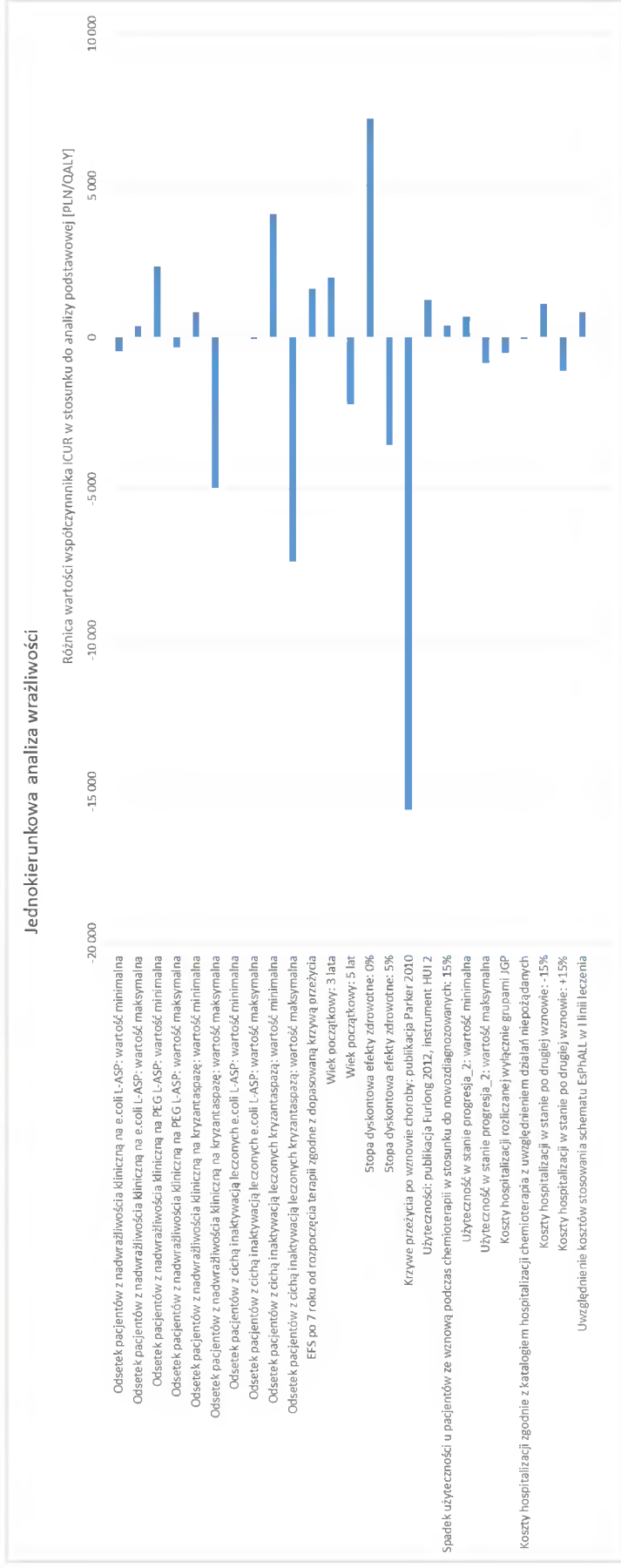
Parametr testowany	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości	Koszty [PLN]		Efekty zdrowotne [QALY]		ICUR [PLN/QALY]	Progowa cena zbytu netto produktu Erwinase [PLN]
			Produkt Erwinase® refundowany	Brak dostępności kryzantaspazy	Produkt Erwinase® refundowany	Brak dostępności kryzantaspazy		
Wiek początkowy pacjentów	4 lata	3 lata	176 008,36	179 768,45	9,40	9,26	terapia dominująca	39 601,17
		5 lat	180 061,44	183 736,64	8,45	8,33	terapia dominująca	32 891,37
Stopa dyskontowa: efekty zdrowotne	3,5%	0%	178 172,18	181 896,71	11,20	11,03	terapia dominująca	41 577,54
		5%	178 172,18	181 896,71	8,17	8,06	terapia dominująca	33 933,28
Parametryczne krzywe przeżycia po wznowie choroby	Na podstawie Tallen 2010 [63]	Na podstawie Parker 2010 [43]	182 274,55	186 691,38	9,08	8,98	terapia dominująca	31 414,75
		W oparciu o instrument HUI2	178 172,18	181 896,71	9,34	9,20	terapia dominująca	36 593,55
Użyteczności w okresie przyjmowania chemioterapii	W oparciu o instrument HUI3	Spadek użyteczności u pacjentów ze wznową w stosunku do nowozdiagnozowanych o 15%	178 172,18	181 896,71	8,92	8,79	terapia dominująca	36 054,75
		0,18	178 172,18	181 896,71	8,92	8,78	terapia dominująca	36 243,20
Użyteczność w stanie progresja 2	0,34	0,53	178 172,18	181 896,71	8,95	8,83	terapia dominująca	35 321,99
		rozliczanej wyłącznie grupami JGP	173 656,33	177 446,64	8,93	8,80	terapia dominująca	35 892,60
Koszty hospitalizacji w stanie przed wznową choroby	Zgodnie z wynikami modelu	zgodnie z katalogiem hospitalizacji chemioterapii z uwzględnieniem działań niepożądanych	175 462,66	179 193,78	8,93	8,80	terapia dominująca	35 829,14
		-15%	177 421,18	181 003,81	8,93	8,80	terapia dominująca	35 669,92
Koszty hospitalizacji w stanie po drugiej wznowie choroby	Zgodnie z wynikami modelu	+15%	178 923,19	182 789,62	8,93	8,80	terapia dominująca	35 974,23
		ALL IC BFM 2009 96% pacjentów; EsPhALL – 4% pacjentów	182 015,64	185 634,56	8,93	8,80	terapia dominująca	35 361,43

Analiza wrażliwości, przeprowadzona dla zweryfikowania wpływu przyjętych założeń na wyniki analizy koszty-użyteczność wykazała stabilność wyników, zgodnie z którymi podstawowy wniosek analizy (terapia ALL z dostępnością refundowanego produktu Erwinase® wraz z wykonywaniem badania w celu wykrycia cichej inaktywacji jest strategią tańszą i bardziej skuteczną niż analogiczne leczenie z kryzantaspazą dostępną w ramach importu docelowego) pozostaje bez zmian dla wszystkich testowanych wariantów. Największy spadek wartości ilorazu różnicy kosztów i różnicy efektów zdrowotnych analizowanych interwencji występuje przy przyjęciu krzywych przeżycia po wznowie choroby: na podstawie publikacji Parker 2010 [43], maksymalnej wartości odsetka pacjentów z cichą inaktywacją leczonych kryzantaspazą oraz maksymalne wielkości odsetek pacjentów z nadwrażliwością kliniczną na kryzantaspazę. Największy wzrost wartości ilorazu różnicy kosztów i różnicy efektów zdrowotnych analizowanych interwencji zaobserwowano dla wariantów zakładających brak dyskонтowania efektów zdrowotnych oraz przyjęcie minimalnej wartości odsetka pacjentów z cichą inaktywacją leczonych kryzantaspazą.

Poniżej przedstawiono graficzną prezentację wyników analizy wrażliwości.



Rysunek 17. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości, porównanie: produkt Erwinase® refundowany w leczeniu ALL + standardowe wykonywanie badania w celu wykrycia cichej inaktywacji vs produkt Erwinase® refundowany w leczeniu ALL w ramach importu docelowego



### 1.8.4.3. Wielokierunkowa analiza wrażliwości

Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości przeprowadzonej dla porównania terapii ALL z dostępnością leczenia produktem Erwinase® refundowanego w ramach chemioterapii wraz z rutynowym wykonywaniem badania w celu zdiagnozowania cichej inaktywacji w porównaniu do scenariusza z refundacją kryzantaspazy w ramach importu docelowego zestawiono w poniższej tabeli.

**Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Erwinase® (kryzantaspaza, Erwinia L-asparaginaza) w leczeniu astrej biatczki limfoblastycznej**
**Tabela 77. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości, porównanie: produkt Erwinase® refundowany w leczeniu ALL + standardowe wykonywanie badania w celu wykrycia cichej inaktywacji vs produkt Erwinase® refundowany w leczeniu ALL w ramach importu docelowego**

Parametry testowane	Wartość w analizie wrażliwości	Koszty [PLN]		Efekty zdrowotne [QALY]		ICUR [PLN/QALY]	Progowa cena zbytu netto produktu Erwinase [PLN]
		Produkt Erwinase® refundowany	Brak dostępności kryzantaspazy	Produkt Erwinase® refundowany	Brak dostępności kryzantaspazy		
Analiza podstawowa	-	178 172,18	181 896,71	8,93	8,80	terapia dominująca	35 822,07
Stopa dyskontowa koszty i efekty zdrowotne	0%	186 341,55	190 929,36	11,20	11,03	terapia dominująca	38 948,37
Odsetek pacjentów z nadwrażliwością kliniczną na natywną <i>E. coli</i> asparaginazę, PEG-asparaginazę, kryzantaspazę	Wartości minimalne	173 443,83	176 835,34	8,94	8,82	terapia dominująca	42 369,04
	Wartości maksymalne	175 727,85	179 562,46	8,87	8,76	terapia dominująca	40 610,62
Odsetek pacjentów z cichą inaktywacją leczonych natywną <i>E. coli</i> asparaginazą oraz kryzantaspazą	Wartości minimalne	177 896,05	180 568,69	8,94	8,83	terapia dominująca	32 215,54
	Wartości maksymalne	180 682,65	189 324,99	8,91	8,65	terapia dominująca	54 672,74
Odsetek pacjentów z nadwrażliwością kliniczną oraz cichą inaktywacją leczonych kryzantaspazą	Wartości minimalne	179 023,20	182 254,36	8,95	8,81	terapia dominująca	34 436,12
	Wartości maksymalne	174 045,13	178 406,24	8,87	8,77	terapia dominująca	44 177,21
Koszty hospitalizacji (ogółem)	-15%	155 798,80	158 369,16	8,93	8,80	terapia dominująca	34 584,51
	+15%	200 545,57	205 424,26	8,93	8,80	terapia dominująca	37 059,63
Wiek początkowy pacjentów + koszty hospitalizacji (ogółem):	3 lata (wiek) -15% (koszty)	153 635,61	156 241,66	9,40	9,26	terapia dominująca	38 238,96
	9 lat (wiek) +15% (koszty)	202 434,70	207 264,07	8,45	8,33	terapia dominująca	34 039,31
Wiek początkowy pacjentów + odsetek pacjentów z nadwrażliwością kliniczną oraz cichą inaktywacją leczonych kryzantaspazą	3 lata (wiek) Wartości minimalne (ryzyka)	176 756,87	180 074,05	9,41	9,27	terapia dominująca	38 072,55
	3 lat (wiek) Wartości maksymalne (ryzyka)	175 532,82	179 928,55	8,39	8,29	terapia dominująca	40 351,52
Ryzyko wystąpienia niekorzystnych zdarzeń klinicznych po 7 roku od rozpoczęcia terapii i linii + parametryczne krzywe przeżycia po wznowie choroby	zgodnie z dopasowaną krzywą przeżycia / publikacja Parker 2010	208 794,14	213 429,44	8,92	8,81	terapia dominująca	26 779,04

Analiza wrażliwości, przeprowadzona dla zweryfikowania wpływu przyjętych założeń na wyniki analizy koszty-użyteczność wykazała stabilność wyników, zgodnie z którymi podstawowy wniosek analizy (terapia ALL z dostępnością refundowanego produktu Erwinase® wraz z wykonywaniem badania w celu wykrycia cichej inaktywacji jest strategią tańszą i bardziej skuteczną niż analogiczne leczenie z kryzantaspazą dostępną w ramach importu docelowego) pozostaje bez zmian dla wszystkich testowanych wariantów. Największy spadek wartości inkrementalnego współczynnika koszty-użyteczności występuje przy:

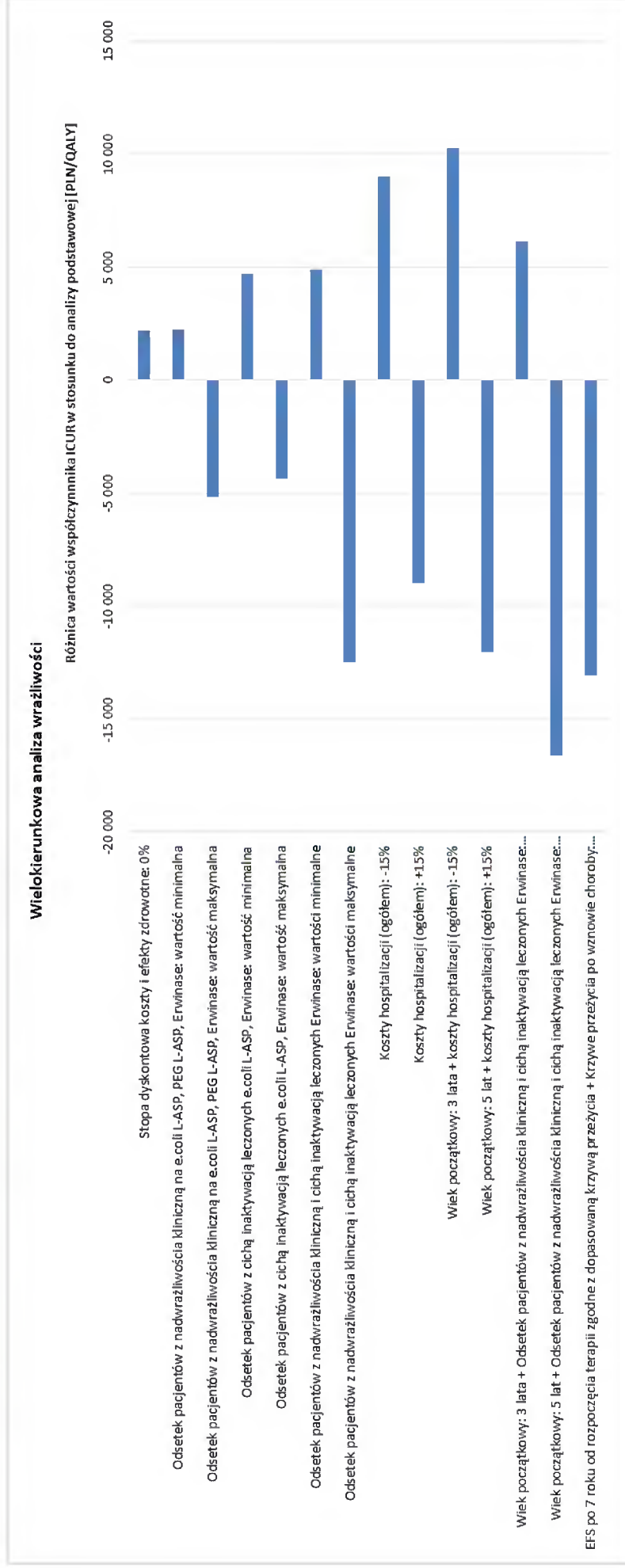
- jednoczesnym przyjęciu maksymalnych wartości wieku początkowego pacjentów (5lat) i odsetka pacjentów z nadwrażliwością kliniczną oraz cichą inaktywacją leczonych kryzantaspazą,
- przyjęciu maksymalnej wartości odsetka pacjentów z nadwrażliwością kliniczną i cichą inaktywacją leczonych Erwinase

Największy wzrost wartości ICUR zaobserwowano dla wariantów zakładających:

- jednoczesne przyjęcie minimalnych wartości wieku początkowego pacjentów (3 lata) i spadku kosztów hospitalizacji o 15%,
- spadek kosztów hospitalizacji o 15%.

Poniżej przedstawiono graficzną prezentację wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości.

Rysunek 18. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości, porównanie: produkt Erwinase® refundowany w leczeniu ALL + standardowe wykonywanie badania w celu wykrycia cichej inaktywacji vs produkt Erwinase® refundowany w leczeniu ALL w ramach importu docelowego



## 1.9. Przegląd analiz ekonomicznych

W celu dokonania walidacji konwergencji przeprowadzono przegląd systematyczny analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania interwencji w ocenianej populacji pacjentów. Przeszukano następujące bazy medyczne:

- Medline przez PubMed,
- The Cochrane Library (*Cochrane Database of Systematic Reviews, The Cochrane Controlled Trials Register*),
- CRD (*Center for Reviews and Dissemination*).

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

W procesie konstruowania strategii wyszukiwania analiz ekonomicznych w analizowanym wskazaniu, w pierwszym etapie skorzystano z bazy terminów medycznych *MeSH (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.

Kryterium włączenia zdefiniowano jako publikacje opisujące wyniki analiz ekonomicznych (typ badań), oceniające opłacalność stosowania produktu Erwinase® (interwencja) w leczeniu ALL (populacja).

Kryterium wyłączenia określono jako publikacje nie będące analizami ekonomicznymi oraz analizy ekonomiczne opisujące leczenie ALL bez raportowania kosztów związanych z terapią produktem Erwinase®.

Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych w poszczególnych bazach, diagram prezentujący wyniki wyszukiwania analiz oraz charakterystykę publikacji włączonych do przeglądu przedstawiono w rozdziałach: Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych, Diagram wyszukiwania analiz ekonomicznych, Charakterystyka analiz ekonomicznych włączonych do przeglądu.

## 1.10. Ograniczenia analizy

Ograniczenia analizy wynikają z charakterystyki badania Silverman 2001 [57], które jest głównym źródłem danych, na podstawie którego oszacowano różnicę w efektach zdrowotnych między grupami leczonymi zgodnie z protokołem (w tym z wykorzystaniem kryzantaspazy), a grupami z brakiem dostępności produktu Erwinase® oraz z wystąpieniem cichej inaktywacji (dane o skuteczności leczenia wyrażono w postaci odsetków pacjentów pozostających bez niekorzystnych zdarzeń klinicznych, w tym nawrotu choroby i zgonu).

W badaniu Silverman 2001 [57] pacjenci byli leczeni zgodnie z protokołem DFCI 00-01, a więc schematem chemioterapii nie stosowanym standardowo w warunkach polskich (obecnie taką rolę w I linii leczenia ALL pełni protokół ALL IC BFM 2009). Oznacza to, że efekty zdrowotne w modelu oszacowano w oparciu o skuteczność terapii protokołem DFCI 00-01, podczas gdy koszty i zużycie zasobów wyznaczono zgodnie z protokołem ALL IC BFM 2009. Pomimo tego istotnego ograniczenia, jak wykazano w rozdziale 1.2.2.2 (*Wybór badań klinicznych porównujących grupy pacjentów leczonych prawidłowo oraz z obniżoną skutecznością leczenia (brak asparaginazy, wystąpienie cichej inaktywacji)*), publikacja Silverman 2001 [57] posiada najmniej ograniczeń w porównaniu z pozostałymi odnalezionymi pracami i jest jedyną, w której kryzantaspaza stosowana jest w III linii leczenia (po wyczerpaniu możliwości kontynuacji terapii asparaginazami pochodzącymi z *E.coli*), podobnie jak ma to miejsce obecnie w Polsce. Dodatkowo możliwość wykorzystania zaprezentowanych w publikacji Whitlock 2014 [72] krzywych przeżycia dla punktu końcowego EFS wyznaczonych na podstawie danych z badania Silverman 2001 [57] pozwala uzyskać dobre odwzorowanie wystąpienia niekorzystnych zdarzeń

*Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Erwinase® (kryzantaspaza, Erwinia L-asparaginaza) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej*

klinicznych w kolejnych cyklach modelu (co byłoby niemożliwe w przypadku oparcia się na danych raportujących odsetek pacjentów bez zdarzeń wyłącznie dla wybranego punktu czasowego, na przykład 5-letniego EFS).

Badanie Silverman 2001 [57] prezentuje dane odnoszące się do wpływu zmniejszonej, w stosunku do zaplanowanej protokołem leczenia, liczby dawek asparaginazy na uzyskane efekty terapeutyczne u chorych z ostrą białaczką limfoblastyczną, co odpowiada sytuacji w niektórych ścieżkach terapeutycznych na ramieniu komparatora, w których po wystąpieniu nadwrażliwości na natywną E.coli asparaginazę oraz PEG asparaginazę z powodu braku dostępności kryzantaspazy leczenie asparaginazą zostaje przerwane i w rezultacie chory otrzymuje mniejszą, niż zaplanowana liczbę dawek tej substancji.

Istnieją wprawdzie randomizowane badania kliniczne porównujące bezpośrednio grupy pacjentów leczonych asparaginazą oraz nie otrzymujących takiej terapii (Pession 2005 [44], Amylon 1999 [7]), jednakże oceniają one wpływ intensyfikacji leczenia asparaginazą na uzyskane wyniki leczenia u chorych z ostrą białaczką limfoblastyczną, zatem nie odnosi się to do sytuacji dla ścieżek terapeutycznych na ramieniu komparatora.

Należy w tym miejscu podkreślić, iż dokonanie oceny technologii medycznych w odniesieniu do chorób sierocych związane jest z istotnymi ograniczeniami, do których należy niewątpliwie częsty brak badań porównawczych oraz niewielka ilość dostępnych doniesień naukowych, wynikająca z trudności prowadzenia miarodajnych badań na niewielkich populacjach. O ile drugi z wymienionych problemów nie występuje w przypadku populacji pediatrycznej ALL (istnieje spora liczba publikacji oceniających wyniki leczenia schematami chemioterapii), to zawężając problem zdrowotny do warunków polskich, tj. stosowanie kryzantaspazy jako asparaginazy podawanej w trzeciej kolejności (po natywnej E.coli L-ASP oraz PEG L-ASP) w schemacie ALL IC BFM 2009 w pierwszej linii leczenia oraz IntReALL 2010 po wznowie choroby, należy zauważyć, że nie ma badań klinicznych, które oceniałyby skuteczność leczenia produktem Erwinase®. Dlatego w analizach HTA jedynym wyjściem pozostaje oparcie się na badaniach klinicznych gorszej jakości.

Kolejnym ograniczeniem badania Silverman 2001 [57] jest fakt, że w grupie pacjentów leczonych asparaginazą poniżej 26 tygodni uwzględniono efekty zdrowotne nie tylko chorych z zaobserwowaną nadwrażliwością na natywną E.coli, PEG lub oba rodzaje asparaginazy, lecz również pacjentów, u których wystąpiło zapalenie trzustki, zakrzepica lub krwotok w ośrodkowym układzie nerwowym oraz inne działania niepożądane, co może wpłynąć na zaniżenie efektu, w stosunku do sytuacji rozpatrywania wyłącznie pacjentów z alergią na asparaginazę. Jednakże, zgodnie z opisem zawartym w badaniu przeprowadzono dodatkową analizę wyników w wieloczynnikowym modelu proporcjonalnego hazardu Coxa uwzględniając następujące zmienne objaśniające: nietolerancja na asparaginazę, wiek pacjenta, wyniki morfologii krwi (krwinki białe) oraz immunofenotyp ALL. W analizie wykazano, że jedynym istotnym czynnikiem prognostycznym w odniesieniu do EFS była nietolerancja na asparaginazę ( $p < .01$ ), co wspiera dowody naukowe, zgodnie z którymi wystąpienie nadwrażliwości na asparaginazę (co w przypadku wyczerpania się wszystkich możliwych opcji terapeutycznych oznacza zakończenie terapii, czyli skrócenie jej czasu) na wpływ na wystąpienie niekorzystnych zdarzeń klinicznych, takich jak nawrót choroby, zgon czy brak uzyskania remisji.

Reasumując, o ile ilościowe przedstawienie wyników (na przykład w postaci skalkulowanego inkrementalnego współczynnika koszty-użyteczność) dla porównania scenariuszy: dostępność refundowanej kryzantaspazy *versus* brak kryzantaspazy wiąże się z pewnymi ograniczeniami wiarygodności, to w przypadku wniosków jakościowych, o większym efekcie zdrowotnym uzyskiwanym w sytuacji stosowania refundowanego produktu Erwinase®, wnioskowanie jest poparte licznymi dowodami naukowymi, które zostały zaprezentowane w rozdziale Założenia modelu związane z przebiegiem leczenia ALL (1.2.2).

## 1.11. Dyskusja i wnioski

### Podsumowanie wyników

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w celu oceny opłacalności finansowania produktu Erwinase® (kryzantaspaza, Erwinia L-asparaginaza) w leczeniu pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL – ang. acute lymphoblastic leukemia), finansowanego ze środków płatnika publicznego w ramach Katalogu leków refundowanych stosowanych w chemioterapii. Porównywano możliwe ścieżki terapeutyczne w leczeniu pierwszej linii ALL w sytuacji z dostępnym produktem leczniczym Erwinase® oraz brakiem leczenia kryzantaspazą po wystąpieniu nadwrażliwości klinicznej na pozostałe formy asparaginazy: natywną E.coli oraz pegylowaną (ścieżki terapeutyczne natywna E.coli L-ASP -> PEG L-ASP -> kryzantaspaza lub E.coli L-ASP -> PEG L-ASP -> kryzantaspaza -> brak leczenia *versus* E.coli L-ASP -> PEG L-ASP -> brak leczenia). Oszacowano również koszty i efekty zdrowotne dla interwencji w sytuacji standardowego wykonywania badania diagnostycznego w kierunku wykrycia cichej inaktywacji, która ma miejsce w przypadku obniżenia się aktywności asparaginazy niezależnie od wystąpienia objawów klinicznych nadwrażliwości. Cicha inaktywacja jest zjawiskiem bardziej niebezpiecznym, niż wystąpienie nadwrażliwości z objawami klinicznymi – nie pozawala ona bowiem w żaden sposób ostrzec lekarzy o obniżeniu aktywności asparaginazy w trakcie leczenia, co zgodnie z dostępnymi dowodami naukowymi wpływa negatywnie na wyniki leczenia [42]. Obecnie w Polsce w populacji pediatrycznej monitoring aktywności asparaginazy nie jest standardowo wykonywany (z wyjątkiem dwóch ośrodków), podczas gdy protokoły grupy BFM stosowane w Niemczech i Austrii wskazują na konieczność jego przeprowadzania.

W horyzoncie czasowym analizy w przeliczeniu na jednego pacjenta z ALL w przypadku scenariusza zakładającego dostępność leczenia produktem Erwinase® oraz scenariusza bez leczenia kryzantaspazą uzyskuje się efekt zdrowotny odpowiednio w wysokości 8,80 i 8,70 zyskanych lata życia skorygowanych o jakość (różnica pomiędzy ramionami modelu wynosi 0,11 QALY).

Wyniki analizy koszty-użyteczność, przeprowadzonej dla populacji pacjentów z ALL pokazują, że scenariusz zakładający dostępność leczenia produktem Erwinase® jest strategią droższą, jednakże bardziej efektywną w porównaniu z wariantem bez leczenia kryzantaspazą. Z przeprowadzonej analizy wynika, że koszt zyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przy wprowadzeniu do chemioterapii możliwości stosowania Erwinia L-asparaginazy wynosi **100 917,47 PLN** z perspektywy płatnika publicznego.

W horyzoncie czasowym analizy w przeliczeniu na jednego pacjenta z ALL w przypadku scenariusza zakładającego dostępność leczenia produktem Erwinase® wraz z rutynowo wykonywanym badaniem w celu wykrycia cichej inaktywacji oraz scenariusza bez leczenia kryzantaspazą uzyskuje się efekt zdrowotny odpowiednio w wysokości 8,93 i 8,70 zyskanych lata życia skorygowanych o jakość (różnica pomiędzy ramionami modelu wynosi 0,24 QALY).

Wyniki analizy koszty-użyteczność, przeprowadzonej dla populacji pacjentów z ALL pokazują, że scenariusz zakładający dostępność leczenia produktem Erwinase® wraz z rutynowo wykonywanym badaniem w celu wykrycia cichej inaktywacji jest strategią droższą, jednakże bardziej efektywną w porównaniu z wariantem bez leczenia kryzantaspazą. Z przeprowadzonej analizy wynika, że koszt zyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przy wprowadzeniu do chemioterapii możliwości stosowania Erwinia L-asparaginazy wynosi **31 592,68 PLN** z perspektywy płatnika publicznego.

Dodatkowo w analizie porównano produkt Erwinase® finansowany ze środków płatnika publicznego w ramach Katalogu leków refundowanych stosowanych w chemioterapii z sytuacją obecną, w której Erwinia L-asparaginaza znajduje się w Katalogu świadczeń dodatkowych - leczenie szpitalne – chemioterapia. Część A: substancje czynne wchodzące w skład leków niedopuszczonych do obrotu na terytorium RP. W wariantcie tym przeprowadzono prostą analizę minimalizacji kosztów. Różnica w kosztach całkowitych przypadających na jednego pacjenta pomiędzy scenariuszami zakładającymi różne formy refundacji produktu Erwinase® wynosi █

PLN. Zmiana sposobu refundacji, która nie wpłynie na zmianę skuteczności leczenia (brak różnic w efektach zdrowotnych) wiąże się z oszczędnościami w leczeniu ALL dla płatnika publicznego.

Przeprowadzono także drugie dodatkowe porównanie: produkt Erwinase® finansowany ze środków płatnika publicznego w ramach Katalogu leków refundowanych stosowanych w chemioterapii wraz z rutynowo wykonywanym badaniem w celu wykrycia cichej inaktywacji *versus* Erwinia L-asparaginaza refundowana w oparciu o Katalog świadczeń dodatkowych - leczenie szpitalne – chemioterapia (sytuacja obecna). Wyniki analizy koszty-użyteczność, przeprowadzonej dla populacji pacjentów z ALL pokazują, że scenariusz zakładający dostępność leczenia produktem Erwinase® wraz ze standardowym wykonywaniem badania w celu wykrycia cichej inaktywacji jest strategią tańszą oraz jednocześnie bardziej efektywną w porównaniu z wariantem z refundacją kryzantaspazy w ramach importu docelowego (pierwsza strategia jest terapią dominującą z perspektywy płatnika publicznego).

### Walidacja oszacowań

Walidacja zewnętrzna oszacowań modelu polegała na skonforntowaniu złożań oraz wyników analizy z bezpośrednimi dowodami empirycznymi. Wykorzystano publikacje Hunger [19], Jatczak-Gaca 2013 [25] Möricke 2010 [36], Silverman 2000 [58], Silverman 2010 [59] oraz Styczyński 2014 [62]. Długookresowe rezultaty leczenia ALL zaprezentowane w powyższych publikacjach posłużyły jako uzasadnienie dla wprowadzenia korekty w krzywych przeżycia wyznaczających ryzyko progresji choroby w stanie EFS. W oparciu o przeprowadzoną walidację zewnętrzną zdecydowano się także na przeprowadzenie wariantu analizy wrażliwości, w którym oszacowano ryzyko progresji i zgonu w stanie Wznowa choroby na podstawie alternatywnego źródła danych. Generalnie analiza badań długookresowych, porównujących wyniki leczenia protokołami pediatrycznymi stosowanymi w kolejnych okresach czasu wskazuje na coraz lepsze rezultaty leczenia ALL, osiąmane wraz z wdrażaniem nowszych protokołów chemioterapii (wzrastają odsetki pacjentów żyjących oraz z utrzymującą się remisją choroby).

Obecnie w Polsce u dzieci powyżej 1 roku życia, w ramach Polskiej Grupy Pediatrycznej ds. Leczenia Białaczek i Chłoniaków, stosuje się program leczenia ALL IC BFM 2009 (oparty na strategii grupy BFM). W bieżącej analizie efekty zdrowotne pierwszej linii leczenia oszacowano na podstawie badania Silverman 2001 [57], w którym raportowano wyniki pacjentów rozpoczynających leczenie w latach 1991-1995, dlatego należało sprawdzić czy osiągnięty efekt zdrowotny w modelu nie został zaniżony w stosunku do uzyskiwanych aktualnie. Ponieważ dane raportujące wyniki leczenia protokołem ALL IC BFM 2009 nie są jeszcze dostępne, wykorzystano publikacje polskie opisujące rezultaty terapii prowadzonej wcześniej stosowanym schematem ALL IC 2002.

5-letnie prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od (niekorzystnych) zdarzeń (EFS) w grupie 108 dzieci z ALL w regionie kujawsko-pomorskim leczonych w latach 2002 – 2010 wyniosło 76,6% [25, 62], podczas gdy dla tego okresu czasu w modelu otrzymano wartości 86,9% w grupie leczonych prawidłowo oraz 72,2% w grupie z obniżoną skutecznością leczenia. Z kolei zgodnie z retrospektywną oceną wyników leczenia ALL w latach 2002-2010 u 150 dzieci (wiek 1-18 lat) w Klinice Onkologii, Hematologii i Transplantologii Pediatrycznej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu, prawdopodobieństwo 8-letniego EFS wyniosło 71,0% [10] (w modelu dla 8 lat otrzymano wartości 82,9% w grupie leczonych prawidłowo oraz 66,0% w grupie z obniżoną skutecznością leczenia). Wyniki zaprezentowane w polskich publikacjach obejmują wszystkich pacjentów leczonych, a więc także tych, u których po wystąpieniu (niezdiagnozowanej) cichej inaktywacji nie wdrożono zmiany leczenia asparaginazą oraz u których nie była możliwa kontynuacja leczenia z udziałem kryzantaspazy (utrudniony dostęp lub brak dostępu do produktu Erwinase®), w związku z czym należy stwierdzić, że wartości ryzyk EFS w modelu pozostają spójne z rezultatami retrospektywnych badań przeprowadzonych w warunkach polskich.

Generalnie można założyć, iż potencjalne polepszenie wyników zdrowotnych osiąmane wraz z wdrażaniem nowszych protokołów chemioterapii przekłada się na większą różnicę efektów pomiędzy ramieniem interwencji i komparatora, ponieważ pacjenci z grupy z dostępnością do produktu Erwinase® leczeni są zgodnie z obowiązującymi protokołami, a zatem obecnie osiągną lepsze efekty zdrowotne niż w latach dziewięćdziesiątych. Takiej pewności nie ma w przypadku grupy z brakiem dostępności kryzantaspazy. Dlatego



*Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Erwinase® (kryzantaspaza, Erwinia L-asparaginaza) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej*

przyjęcie efektów zdrowotnych dla I linii leczenia w oparciu o schemat stosowany w latach dziewięćdziesiątych ma charakter konserwatywny.

W ramach przeglądu analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania produktu Erwinase® w leczeniu pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną odnaleziono dwa opracowania: Tong 2013 [64] oraz Zorginstituut Nederland 2013 [78]. W analizie kosztów Tong 2013 [64] w ścieżkach terapeutycznych zakładających konieczność prowadzenia terapii kryzantaspazą po wystąpieniu alergii na inne rodzaje asparaginaz zaobserwowano większy koszt całkowity leczenia, co jest spójne z wynikami uzyskanymi w modelu. Jednakże należy zauważyć, że w publikacji Tong 2013 [64] koszty leczenia ambulatoryjnego w większości ścieżek terapeutycznych przewyższały koszty hospitalizacji, podczas gdy w warunkach polskich większość czasu, w którym prowadzona jest intensywna chemioterapia pacjent spędza w szpitalu, co generuje znaczny koszt całkowity, zatem odnoszenie wyników analizy Tong 2013 [64] do rezultatów modelu ekonomicznego nie jest uzasadnione.

W publikacji Zorginstituut Nederland 2013 [78] strategia zakładająca dostępność produktu Erwinase® jest terapia droższą, lecz bardziej efektywną w porównaniu do leczenia bez kryzantaspazy po wystąpieniu alergii na PEG asparaginazę, zatem konkluzja płynąca z wyników artykułu jest zbieżna z wynikami bieżącej analizy. Otrzymana wartość współczynnika inkrementalnego współczynnika koszty-efektywność (po dokonaniu prostego porównania w oparciu o kurs walutowy, bez uwzględnienia innych czynników) jest znacznie wyższa niż w obecnym modelu, uzyskano również większe wartości różnicy interwencja vs komparator w zyskanych latach życia (0,91 LYG w horyzoncie 10 lat, podczas gdy w bieżącej analizie 0,14 LYG w horyzoncie do ukończenia 18 roku życia, tj. w wariancie podstawowym 14 lat; oba wyniki bez dyskontowania).

#### **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 [66] 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 30 października 2015 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2011–2013 [40] ogłoszono szacunek wartości PKB na jednego mieszkańca na poziomie całego kraju w wysokości 41 985 PLN. Wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi zatem na dzień dzisiejszy  $3 \times 41\,985$  PLN, tj. 125 955 PLN/QALY.

Według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, ang. World Health Organization) [75], wartość progową współczynnika ICUR można przyjąć zgodnie z zasadą:

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

W odniesieniu do wskazanego wyżej progu opłacalności (125 955 PLN/QALY), można stwierdzić, że dodatkowy koszt uzyskania jednostki QALY dzięki zastosowaniu ścieżek terapeutycznych obejmujących leczenie produktem Erwinase® zamiast strategii leczenia bez wykorzystania kryzantaspazy spełnia kryterium opłacalności (jest niższy

*Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Erwinase® (kryzantaspaza, Erwinia L-asparaginaza) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej*

od ustawowego progu efektywności kosztowej w Polsce): terapia produktem Erwinase® jest technologią medyczną efektywną kosztowo.

Dodatkowy koszt uzyskania jednostki QALY dzięki zastosowaniu ścieżek terapeutycznych obejmujących leczenie produktem Erwinase® wraz z rutynowo wykonywanym badaniem w celu wykrycia cichej inaktywacji zamiast strategii leczenia bez wykorzystania kryzantaspazy spełnia kryterium opłacalności (jest niższy od ustawowego progu efektywności kosztowej w Polsce): terapia produktem Erwinase® jest technologią medyczną wysoce efektywną kosztowo.

#### **Wnioski końcowe**

Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że:

- Scenariusz zakładający dostępność leczenia produktem Erwinase® jest terapią kosztowo-efektywną w warunkach polskich w porównaniu ze scenariuszem bez leczenia kryzantaspazą.
- Scenariusz zakładający dostępność leczenia produktem Erwinase® wraz z rutynowo wykonywanym badaniem w celu wykrycia cichej inaktywacji jest terapią wysoce kosztowo-efektywną w warunkach polskich w porównaniu ze scenariuszem bez leczenia kryzantaspazą.

Pacjenci z ostrą białaczką limfoblastyczną, z nadwrażliwością na PEG-asparaginazę nie mają obecnie dostępu do innej skutecznej terapii pozwalającej na uzyskanie całkowitej remisji poza kryzantaspazą. W związku z powyższym, metoda leczenia dająca szansę na lepszą przyszłość pacjentów z ALL z nadwrażliwością na E.coli asparaginazy tj. leczenie produktem Erwinase®, powinna stanowić standardową terapię refundowaną z budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia.

## 2. ZAŁĄCZNIKI

### 2.1. Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych

W poniższych tabelach przedstawiono strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania produktu Erwinase® w leczeniu ALL.

Tabela 78. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie *Medline* przez PubMed (wyszukiwanie zakończone 09.06.2015 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#1	asparagine deaminase OR deaminase asparagine OR colaspase OR asparaginase OR erwinase OR speywood brand of asparaginase OR asparaginase speywood brand OR ipsen brand of asparaginase OR asparaginase pen brand OR paronal OR christiaens brand of asparaginase OR asparaginase christiaens brand OR crasnitin OR bayer brand of asparaginase OR asparaginase bayer brand OR kidrolase OR sanger brand of asparaginase OR asparaginase sanger brand OR leunase OR bellon brand of asparaginase OR asparaginase bellon brand OR rhone-poulenc rorer brand of asparaginase OR rhone poulenc rorer brand of asparaginase OR elspar OR merck brand of asparaginase OR asparaginase merck brand OR asparaginase medac OR medac, asparaginase OR medac brand of asparaginase OR asparaginase medac brand [tiab]	4 781
#2	((("Cost-Benefit Analysis"[mh]) OR (economic*[tiab]) OR (cost[tiab]) OR (costs[tiab]) OR ("cost-effectiveness"[tiab]) OR ("cost effectiveness"[tiab]) OR (CEA[tiab]) OR (ICER[tiab]) OR (LYG[tiab]) OR (QALY[tiab]) OR ("quality-adjusted life year"[tiab]) OR ("life-years gained"[tiab]) OR (cost-utility[tiab]) OR (CUA[tiab]) OR (ICUR[tiab]) OR (cost-benefit[tiab]) OR (CBA[tiab]) OR (CBA[tiab]) OR (Cost-minimization[tiab]) OR (CMA[tiab])) OR ((pharmacoeconomic*[tiab]) OR (pharmacoeconomic*[tiab]) OR (finance*[tiab]) OR (budget*[tiab]) OR (BIA[tiab])) OR ((model*[tiab]) OR ("decision tree"[tiab]) OR (deterministic[tiab]) OR (probabilistic[tiab]) OR (Markov[tiab]) AND (simulation[tiab]) OR (microsimulation[tiab]) OR ("Monte Carlo"[tiab]) OR (DES[tiab])) OR ((willingness-to-pay[tiab]) OR ("willingness to pay"[tiab])))	652 093
#3	#1 AND #2	42

Tabela 79. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie *Cochrane* (wyszukiwanie zakończone 09.06.2015 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#1	Asparaginase	416
#2	Asparagine Deaminase	0
#3	colaspase	0
#4	erwinase	3
#5	speywood brand of asparaginase	0
#6	asparaginase pen brand	0
#7	christiaens brand of asparaginase	0
#8	crasnitin	2
#9	bayer brand of asparaginase	1
#10	sanger brand of asparaginase	0
#11	leunase	3
#12	bellon brand of asparaginase	0
#13	rhone-poulenc rorer brand of asparaginase	0
#14	rhone poulenc rorer brand of asparaginase	0

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Erwinase® (kryzantaspaza, Erwinia L-asparaginaza) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#15	elspar	1
#16	merck brand of asparaginase	1
#17	asparaginase medac	6
#18	asparaginase medac brand	1
#19	#1 OR #4 OR #8 OR #9 OR #11 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18	416
#20	Cost-Benefit Analysis	18 451
#21	economic	27 247
#22	Cost-effectiveness	23 298
#23	cost	53 760
#24	DE5	13 457
#25	quality-adjusted life year	4 514
#26	willingness-to-pay	1 282
#27	#20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26	69 580
#28	#19 AND #27	34
#29	#28 AND "Technology Assessments" AND "Economics Evaluations"	6

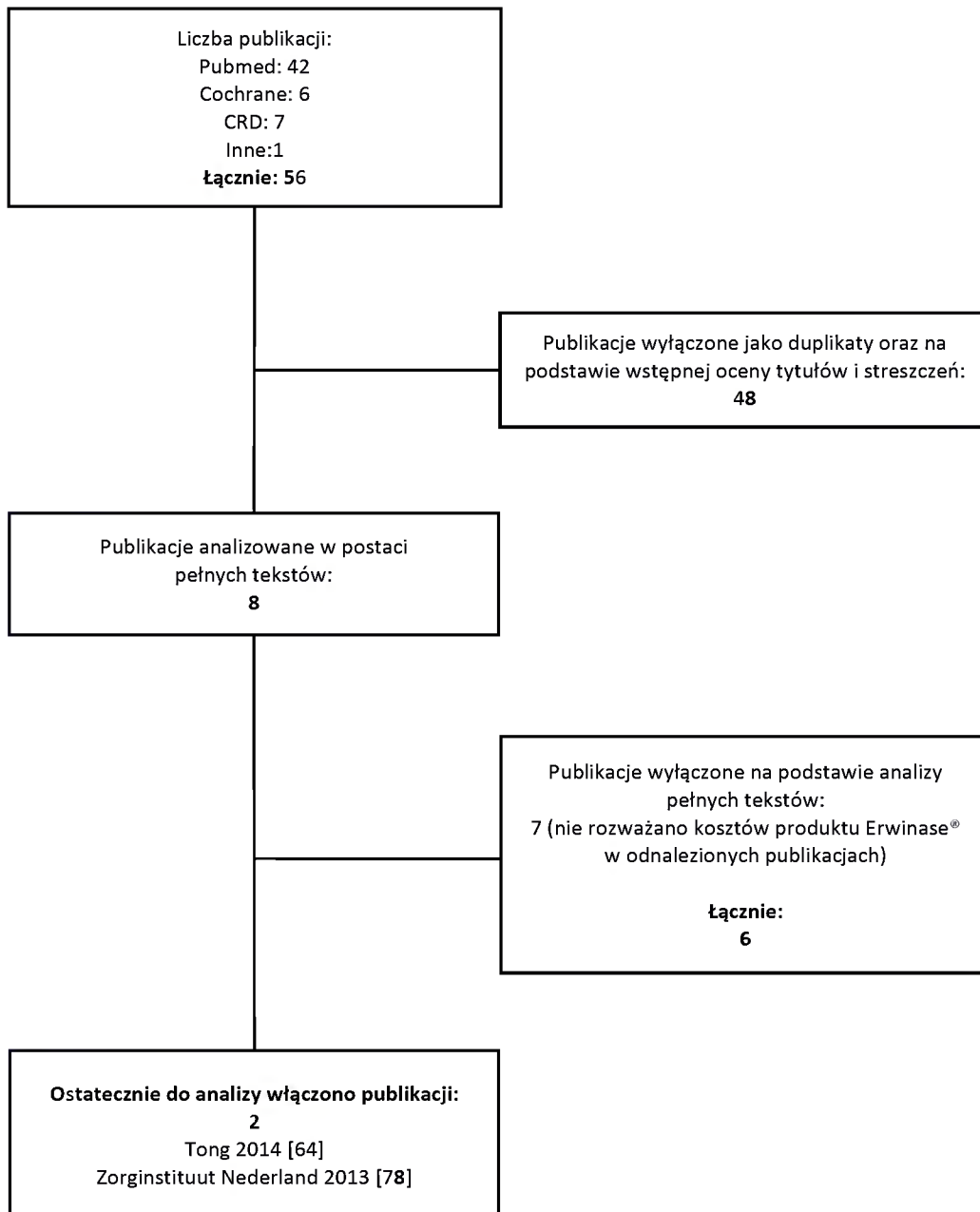
Tabela 80. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie CRD (wyszukiwanie zakończone 09.06.2015 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#1	asparaginase	11
#2	Cost OR economics	23 200
#3	#1 AND #2	7

### 2.1.1. Diagram wyszukiwania analiz ekonomicznych

Poniżej przedstawiono diagram opisujący wyniki wyszukiwania analiz ekonomicznych

Diagram 1. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – analizy ekonomiczne



## 2.1.2. Charakterystyka analiz ekonomicznych włączonych do przeglądu

Tabela 81. Analizy ekonomiczne włączone do przeglądu

Charakterystyka zidentyfikowanych analiz ekonomicznych
<p>Publikacja: Wing H. Tong, Inge M. van der Sluis, Cathelijne J.M. Alleman, Raphaële R.L. van Litsenburg, Gertjan J. L. Kaspers, Rob Pieters, and Carin A. Uyl-de Groot: Cost-analysis of treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia with asparaginase preparations: the impact of expensive chemotherapy [64]</p>
<p>Interwencje: W badaniu rozważano następujące scenariusze leczenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) PEG ASP ( 1 linia), Erwinia asparaginase ( 2 linia)</li> <li>2) Native <i>E. coli</i> Asparaginase ( 1 linia), Erwinia asparaginase ( 2 linia)</li> <li>3) Native <i>E. coli</i> Asparaginase ( 1 linia), PEGasparaginase ( 2 linia), Erwinia asparaginase( 3 linia)</li> </ol>
<p>Populacja: Dzieci (84, średnia wieku 5,2 lat) z ostrą białaczką limfoblastyczną z grupy średniego ryzyka, u których zastosowano leczenie Erwinia asparaginazą (2 lub 3 linia), w związku z nadwrażliwością w stosunku do natywnej i/lub pegylowanej asparaginazy pochodzącej z <i>E. coli</i>.</p>
<p>Technika analityczna: Analiza kosztów (modelowanie z wykorzystaniem drzewa decyzyjnego)</p>
<p>Horyzont: 30 tygodni</p>
<p>Dyskontowanie: brak informacji</p>
<p>Kraj: Holandia</p>
<p>Waluta: \$ (dolar)</p>
<p>Perspektywa: brak informacji</p>
<p>Składowe kosztów: koszty: chemioterapii (bez ASP, PEG, Erwinia asparaginase), dodatkowych leków, leczenia ambulatoryjnego, hospitalizacji, koszty transfuzji krwi, badań laboratoryjnych oraz inne koszty związane z hospitalizacją</p>
<p>Punkty końcowe (kliniczne): Brak informacji (analiza kosztów)</p>
<p>Wyniki i wnioski: Wystąpienie alergii i zastosowanie w leczeniu Erwinia asparaginase spowodowało zwiększenie kosztów. Całkowity koszt leczenia z podziałem na scenariusze:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) \$71 810</li> <li>2) \$103 474</li> <li>3) \$70 402</li> </ol>
<p>Publikacja: Zorginstituut Nederland. Vraagstelling doelmatigheidstoets crisantaspase (Erwinase®) bij acute lymfatische leukemie &amp; lymfoblastair non-Hodgkin lymfoom, 2013 [78]</p>
<p>Interwencje: PEG asparaginaza -&gt; Erwinia asparaginaza; PEG asparaginaza -&gt; brak leczenia asparaginazą</p>
<p>Populacja: Pacjenci chorzy na ALL, po reakcji alergicznej na PEG-asparaginazę, leczenie pierwszego rzutu według zarejestrowanych wskazań.</p>
<p>Technika analityczna: W modelu uwzględniono stratyfikację pacjentów do grup ryzyka, ze względu na różnice w schemacie leczenia: standardowe/średnie/wysokie ryzyko. Klasyfikacja ryzyka opierała się na występowaniu minimalnej choroby resztkowej. Model uwzględniał dwie możliwości leczenia: z wykorzystaniem Erwinia asparaginase, po reakcji alergicznej na PEG asparaginazę lub bez leczenia po reakcji alergicznej na PEG asparaginazę.</p>
<p>Horyzont: wyróżniono 2 horyzonty czasowe 5 i 10 lat</p>
<p>Dyskontowanie: brak dyskontowania</p>
<p>Kraj: Holandia</p>
<p>Waluta: € (euro)</p>
<p>Perspektywa: brak informacji</p>
<p>Składowe kosztów: W analizie kosztowej uwzględniono następujące koszty: hospitalizacji, chemioterapii, ambulatoryjne, leków, transfuzji krwi, badań laboratoryjnych.</p>
<p>Punkty końcowe (kliniczne): OS, EFS</p>
<p>Wyniki i wnioski: Różnica lat życia: 0,48 LYG w horyzoncie 5 lat i 0,91 LYG w horyzoncie 10 lat. Różnica w kosztach: €108 000. Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (ICER): €224 000/LYG w horyzoncie 5 lat, €119 000/LYG w horyzoncie 10 lat. Uzyskano wysoką wartość współczynnika ICER (brak odniesienia do konkretnej wartości progu opłacalności).</p>

## 2.2. Strategie wyszukiwania użyteczności

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

Tabela 82. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie Medline przez PubMed (wyszukiwanie zakończone 14.07.2015 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
-----	----------------	---------------------

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Erwinase® (kryzantaspaza, Erwinia L-asparaginaza) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#1.	"EQ 5D" OR EuroQol OR Euro-Qol OR "short form 36" OR 5F36 OR "SF 36" OR HUI OR "health utility index" OR "standard gamble" OR 5G OR "time trade off" OR TTO	57 765
#2.	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"	347 917
#3.	#1 AND #2	18 758
#4	Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma	22 635
#5	acute lymphoblastic leukemia	33 347
#6	acute lymphoblastic leukaemia	33 347
#7	precursor cell lymphoblastic leukemia-lymphoma	22 635
#8	acute lymphocytic leukemia	27 365
#9	acute lymphocytic leukaemia	27 365
#10	acute lymphoid leukemia	35 145
#11	acute lymphoid leukaemia	33 293
#12	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	45 037
#13	#12 AND #3	13

Tabela 83. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie *Cochrane* (wyszukiwanie zakończone 14.07.2015r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma	778
2.	acute lymphoblastic leukemia	1 597
3.	acute lymphoblastic leukaemia	326
4.	precursor cell lymphoblastic leukemia-lymphoma	778
5.	acute lymphocytic leukemia	350
6.	acute lymphocytic leukaemia	94
7.	acute lymphoid leukemia	295
8.	acute lymphoid leukaemia	67
9.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	2 075
10.	"EQ 5D"	1 883
11.	EuroQol	1 369
12.	Euro-Qol	61
13.	"short form 36"	2 804
14.	5F 36	5 334
15.	"SF 36"	4 784
16.	HUI	1 196
17.	"health utility index"	83
18.	"standard gamble"	298
19.	5G	5 784
20.	"time trade off"	474
21.	TTO	95

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Erwinase® (kryzantaspaza, Erwinia L-asparaginaza) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
22.	# 10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21	15 762
23.	QoL	6 151
24.	"Quality of Life"	43 723
25.	QALY	3 653
26.	"Quality Adjusted Life Years"	5 879
27.	HRQOL	1 906
28.	"health related quality of life"	6 922
29.	Utility	11 476
30.	utilities	1 528
31.	Utilit*	11 898
32.	disutility	175
33.	disutilities	47
34.	"cost utility"	4 229
35.	#23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34	54 117
36.	#22 AND #35	7 746
37.	#22 AND #35 AND #9	16

Tabela 84. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie CRD (wyszukiwanie zakończone 14.07.2015 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma	59
2.	acute lymphoblastic leukemia	41
3.	acute lymphoblastic leukaemia	46
4.	precursor cell lymphoblastic leukemia-lymphoma	59
5.	acute lymphocytic leukemia	3
6.	acute lymphocytic leukaemia	6
7.	acute lymphoid leukemia	0
8.	acute lymphoid leukaemia	1
9.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	103
10.	"EQ 5D"	645
11.	EuroQol	251
12.	Euro-Qol	13
13.	SF 36	347
14.	HUI	139
15.	standard gamble	203
16.	health utility index	39
17.	SG	259
18.	time trade off	368
19.	TTO	17

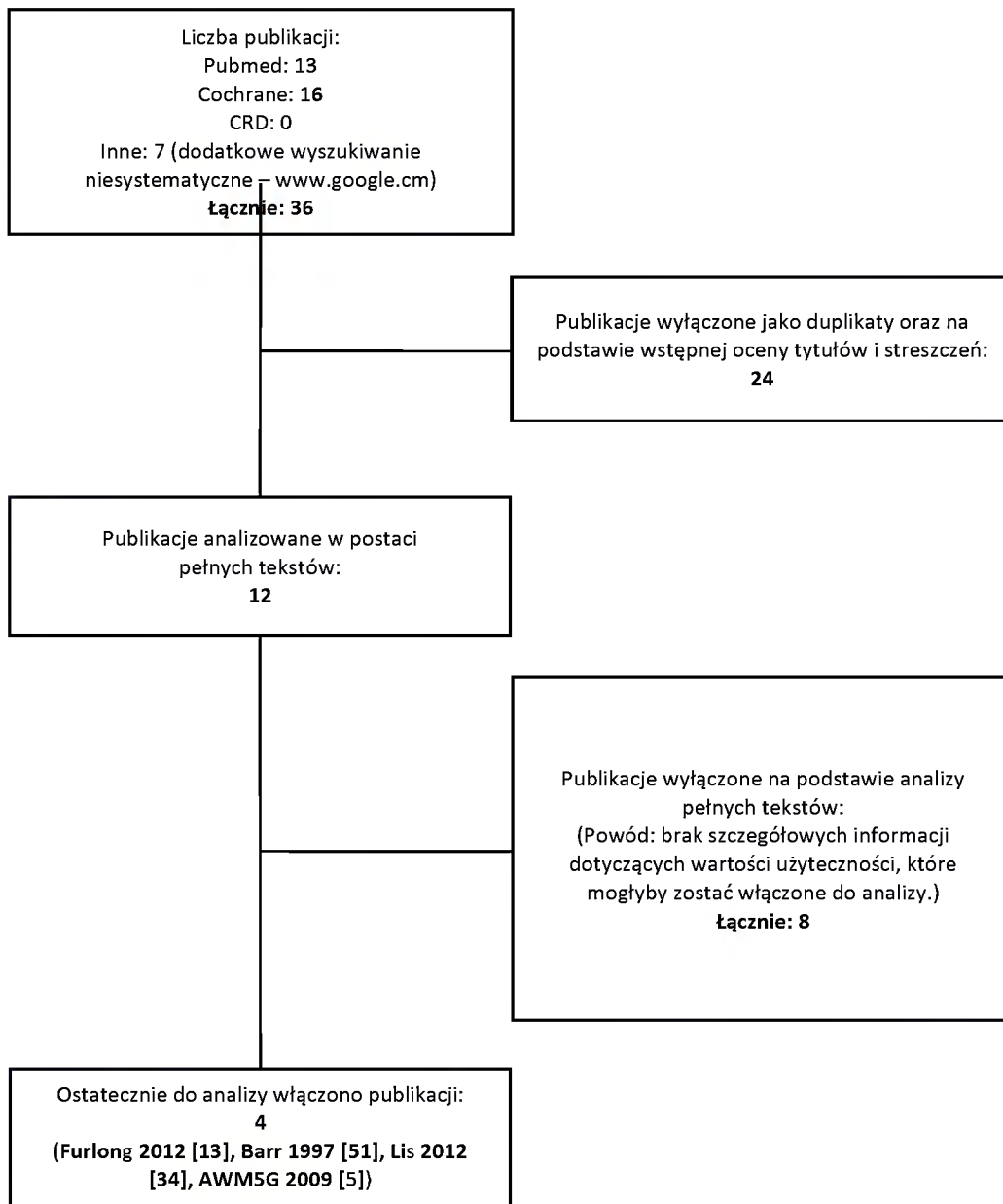


Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
20.	# 10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19	1 890
21.	QoL	354
22.	Quality of Life	8 042
23.	QALY	2 897
24.	Quality Adjusted Life Years	4 800
25.	HRQOL	142
26.	health related quality of life	1000
27.	Utility	5 262
28.	utilities	1 088
29.	Utilit*	5 346
30.	disutility	156
31.	disutilities	40
32.	cost utility	3 510
33.	#21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32	12 579
34.	#20 AND #33	1 546
35.	#9 AND #34	0

### 2.2.1. Diagram wyszukiwania użyteczności

Poniżej przedstawiono diagram opisujący wyniki wyszukiwania użyteczności.

Diagram 2. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – użyteczności



## 2.2.2. Charakterystyka publikacji dotyczących użyteczności włączonych do przeglądu

Tabela 85. Publikacje dotyczące użyteczności włączone do przeglądu

Publikacja	Cel	Metodyka	Populacja	Wyniki (użyteczności)
Furlong 2012 [13]	Obliczenie jakości życia (HRQL) dzieci chorych na ALL (leczonych protokołem DFCL 95-01) w czasie aktywnej terapii oraz 2 lata po jej zakończeniu.	Pacjenci oceniali swój stan podczas 4 głównych faz leczenia (indukcja, konsolidacja, intensyfikacja, podtrzymywanie) w okresie 25 miesięcy od chwili postawienia diagnozy oraz 2 lata po zakończeniu terapii. Stan zdrowotny i HRQL były mierzone za pomocą kwestionariusza użyteczności zdrowotnej (HUI, HUI2, HUI3). Wynik HRQL został użyty do wyliczenia QALYs (liczby lat skorygowanej o jakość). Ze względu na niski wiek pacjentów badania były wykonywane z perspektywy rodziców chorych dzieci.	Populacja stanowiły dwie grupy pacjentów. do pierwszej należały dzieci chore na ALL (375 dzieci, mediana wieku 4,64)(wieloośrodkowe badanie kliniczne), a drugą stanowiła grupa kontrolna z ogólnej populacji dzieci zdrowych. Ze względu na kryteria włączenia do badania, docelowa populacja była mniejsza w każdej fazie leczenia, głównym powodem odrzucenia był wiek (kryterium włączenie >5 lat). Dlatego docelowo badania były przeprowadzone na grupie pacjentów ze średnim wiekiem 9,8 (minimum=5,0, maksimum= 20,8). W poszczególnych fazach do badania włączono od 121 osób w indukcji do 196 w podtrzymywaniu).	Oceny HUI zostały zebrane w ciągu 4 faz leczenia oraz w okresie po zakończeniu terapii). Średnia wysokość HRQL wzrasta wraz z czasem trwania terapii i wynosi odpowiednio: <ul style="list-style-type: none"> <li>HUI2 (0,74 w indukcji, 0,82 w konsolidacji, 0,86 w w intensyfikacji, 0,90 w podtrzymywaniu oraz 0,94 w fazie po terapii)</li> <li>HUI3 (0,67 w indukcji, 0,75 w konsolidacji, 0,79 w intensyfikacji, 0,87 w leczeniu podtrzymującym i 0,90 w fazie po terapii).</li> </ul> W stosunku do kontrolnej grupy pacjenci stracili ok. 0,2 QALYs podczas trwania terapii.
Barr 1997 [51]	Obliczenie jakości życia dzieci chorych na ALL w czasie remisji choroby.	Rodzice chorych dzieci (17 matek i 1 ojciec) oraz obsługa medyczna (pielęgniarki i lekarze) za pomocą kwestionariusza użyteczności zdrowotnej, HUI2 oraz HUI3, wskazywali stan zdrowia w tygodniowych przedziałach czasu. Wyliczono współczynnik QAWL (Quality adjusted weeks of life).	Pacjenci oddziału hematologiczno-onkologicznego Dziecięcego Szpitala Chedoke-McMaster (Hamilton, Ontario, Canada) oraz dzieci kontynuujące chemioterapię na ALL w trybie ambulatoryjnym w trakcie remisji. Łącznie 18 osób włączonych do analizy, w wieku od 11 miesięcy do 4 lat (mediana 3 lata i 11 miesięcy).	Jak wynika z przeprowadzonych badań najwyższą wartość użyteczności HUI2 oraz HUI3 otrzymano w drugim (z 3) tygodni badań (zarówno w opinii rodziców chorych dzieci (0,83) jak i obsługi medycznej(0,84)). Wartość użyteczności była najwyższa w pierwszym tygodniu badania i wynosiła 0,96, 0,90 oraz 0,86 w opinii odpowiednio pielęgniarek, lekarzy i rodziców chorych dzieci.
Lis 2012 [34]	Analiza koszty-użyteczność terapii clofarabiną vs nelarabiną w leczeniu pacjentów chorych na ALL (dzieci i młodzież), u których obserwuje się oporność na dotychczasowe leczenie. W badaniu uwzględniono pacjentów, po wznowie oraz tych, u których nie wystąpiła odpowiedź na dotychczasowe leczenie (co oznacza brak remisji w co najmniej dwóch wcześniejszych liniach leczenia).	Badnie oparte na przeglądzie systematycznym. Analiza kosztowa przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego. W analizie użyteczności wykorzystano wyniki badań przeprowadzonych w polskich ośrodkach hematologii i onkologii dziecięcej.	Pacjenci (dzieci i młodzież) chorzy na ALL po wznowie oraz w wyniku oporności na dotychczasowe leczenie (co oznacza brak remisji w co najmniej dwóch wcześniejszych liniach leczenia).	Wartości użyteczności oparte zostały o wyniki kwestionariuszowe przeprowadzone w 4 ośrodkach specjalizujących się w dziecięcej hematologii i onkologii. Wartości użyteczności wynoszą odpowiednio dla pacjentów: <ul style="list-style-type: none"> <li>otrzymujących opiekę paliatywną: 0,26; przedział ufności (0,12-0,43),</li> <li>otrzymujących clofarabinę (lub inną chemioterapię) bez krwiotwórczego przeszczepienia komórek macierzystych (HSCT): 0,34; przedział ufności (0,18-0,53),</li> <li>otrzymujących clofarabinę (lub inną</li> </ul>

Publikacja	Cel	Metodyka	Populacja	Wyniki (użyteczności)
AWMSG 2009 [5]	Publikacja przedstawia podsumowanie przeprowadzonej przez All Wales Medicines Strategy Group oceny raportu HTA dotyczącego stosowania neralabiny w populacji dzieci i dorosłych z ostrą białaczką limfoblastyczną T-komórkową i chłoniakiem limfoblastycznym T-komórkowym, u których nie nastąpiła odpowiedź na leczenie lub u których nastąpił nawrót choroby po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii.	Analiza koszty-użyteczność przy użyciu modelu Markowa, w dozywnym horyzoncie czasowym.	Dzieci i dorośli z ostrą białaczką limfoblastyczną T-komórkową i chłoniakiem limfoblastycznym T-komórkowym, u których nie nastąpiła odpowiedź na leczenie lub u których nastąpił nawrót choroby po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii.	<p>chemioterapię), żyjących krócej niż 1 rok od wykonania HSCT: 0,48; przedział ufności (0,31-0,65),</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>otrzymujących clofarabinę (lub inną chemioterapię), żyjących od 1 roku do 2 lat od wykonania HSCT: 0,80; przedział ufności (0,38-0,99),</li> <li>otrzymujących clofarabinę (lub inną chemioterapię), żyjących od 2 do 3 lat od wykonania HSCT: 0,85; przedział ufności (0,55-0,99),</li> <li>otrzymujących clofarabinę (lub inną chemioterapię), żyjących ponad 3 lata od wykonania HSCT: 0,88; przedział ufności (0,64-0,99).</li> </ul> <p>Podano wartości użyteczności: dla pacjentów, u których nie nastąpiła odpowiedź na leczenie 0,64; dla pacjentów poddanych przeszczepowi 0,92; dla pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie 0,42; dodatkowo przyjęto spadek użyteczności w pierwszym tygodniu stosowania chemioterapii.</p>

## 2.3. Śmiertelność w populacji ogólnej

Tabela 86. Śmiertelność w populacji ogólnej (źródło: Tablice Trwania Życia w 2013 roku w Polsce GUS [16])

Rok życia	Płeć	
	Mężczyźni	Kobiety
0	0,00496	0,00418
1	0,00027	0,00026
2	0,00022	0,00019
3	0,00017	0,00013
4	0,00014	0,00010
5	0,00012	0,00009
6	0,00011	0,00008
7	0,00011	0,00008
8	0,00011	0,00008
9	0,00011	0,00009
10	0,00012	0,00010
11	0,00013	0,00011
12	0,00015	0,00013
13	0,00018	0,00015
14	0,00024	0,00018
15	0,00033	0,00021
16	0,00047	0,00023
17	0,00065	0,00025
18	0,00080	0,00026
19	0,00091	0,00025
20	0,00097	0,00024
21	0,00099	0,00023
22	0,00100	0,00022
23	0,00101	0,00022
24	0,00101	0,00022
25	0,00102	0,00023
26	0,00103	0,00024
27	0,00105	0,00026
28	0,00108	0,00027
29	0,00113	0,00030
30	0,00118	0,00032
31	0,00124	0,00034
32	0,00132	0,00037
33	0,00142	0,00041
34	0,00154	0,00045
35	0,00168	0,00050
36	0,00185	0,00055
37	0,00203	0,00061
38	0,00224	0,00069
39	0,00247	0,00077
40	0,00272	0,00086
41	0,00299	0,00097
42	0,00329	0,00109
43	0,00362	0,00122
44	0,00399	0,00138
45	0,00440	0,00155
46	0,00486	0,00174
47	0,00537	0,00195
48	0,00595	0,00219

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Erwinase® (kryzantaspaza, Erwinia L-asparaginaza) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej

Rok życia	Płeć	
	Mężczyźni	Kobiety
49	0,00659	0,00244
50	0,00729	0,00273
51	0,00805	0,00304
52	0,00887	0,00337
53	0,00976	0,00374
54	0,01070	0,00415
55	0,01170	0,00458
56	0,01277	0,00505
57	0,01390	0,00556
58	0,01509	0,00610
59	0,01635	0,00668
60	0,01768	0,00729
61	0,01906	0,00794
62	0,02050	0,00863
63	0,02200	0,00935
64	0,02355	0,01011
65	0,02517	0,01091
66	0,02686	0,01176
67	0,02865	0,01267
68	0,03056	0,01365
69	0,03262	0,01473
70	0,03489	0,01595
71	0,03741	0,01735
72	0,04022	0,01899
73	0,04337	0,02094
74	0,04689	0,02327
75	0,05084	0,02604
76	0,05523	0,02933
77	0,06008	0,03317
78	0,06542	0,03760
79	0,07124	0,04266
80	0,07755	0,04833
81	0,08436	0,05462
82	0,09166	0,06154
83	0,09949	0,06908
84	0,10785	0,07725
85	0,11678	0,08607
86	0,12633	0,09560
87	0,13650	0,10585
88	0,14737	0,11690
89	0,15899	0,12883
90	0,17131	0,14157
91	0,18456	0,15545
92	0,19857	0,17024
93	0,21336	0,18597
94	0,22890	0,20262
95	0,24522	0,22019
96	0,26228	0,23868
97	0,28008	0,25805
98	0,29860	0,27829
99	0,31781	0,29936
100	0,33768	0,32120

## 2.4. Wariant analizy ekonomicznej dla populacji dorosłych chorych na ALL pacjentów

### 2.4.1. Założenia modelu ekonomicznego

W ramach wariantu dodatkowego analizy ekonomicznej rozważono populację dorosłych pacjentów chorych na ALL. Schemat modelu nie uległ znaczącym zmianom. W poniższej tabeli przedstawiono opisy parametrów wykorzystanych w modelu, które uległy modyfikacji, w pozostałych przypadkach przyjęto analogiczne założenia jak w modelu podstawowym.

Tabela 87. Opis parametrów modelu : wariant dodatkowy populacja dorosłych pacjentów chorych na ALL.

Zakres analizy	Opis
Horyzont czasowy	Przyjęto 15 letni horyzont czasowy.
Cykl leczenia	Przyjęto założenie, że jeden cykl leczenia obejmuje okres 6 tygodni. Długość cyklu została ustalona w związku z 6 tygodniowym trwaniem poszczególnych etapów leczenia schematem PALG ALL6 Ph(-) < 55 r.ż.
Populacja	Populacja dorosłych pacjentów chorych na ALL (mediana wieku 37 lat).
Struktura modelu: ścieżki terapeutyczne	<p>W modelu uwzględniono 3 ścieżki terapeutyczne:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. PEG- asparaginaza -&gt; Erwinase®</li> <li>2. PEG- asparaginaza -&gt; Erwinase®-&gt; brak leczenia</li> <li>3. PEG- asparaginaza -&gt; brak leczenia</li> </ol> <p>Na ramieniu interwencji pacjenci byli leczeni zgodnie z 1. lub 2. ścieżką leczenia (w ścieżce pierwszej znaleźli się Ci pacjenci, u których wystąpiła reakcja nadwrażliwości na PEG-asparaginazę, natomiast w drugiej pacjenci z nadwrażliwością zarówno na PEG-asparaginazę jak i Erwinase®, co skutkowało zaprzestaniem leczenia asparaginazą). Na ramieniu komparatora rozważono trzecią ścieżkę terapeutyczną zakładającą brak dostępności produktu leczniczego Erwinase®.</p>
Struktura modelu: analizowane scenariusze	<p>Porównano koszty i efekty dwóch scenariuszy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Produkt Erwinase® refundowany vs produkt Erwinase® nierefundowany,</li> <li>▪ Produkt Erwinase® refundowany vs produkt Erwinase® refundowany w ramach importu docelowego (stan obecny).</li> </ul> <p>Zgodnie z protokołem PALG ALL6 Ph(-) &lt; 55 r.ż. należy przeprowadzać badanie w kierunku wykrycia cichej inaktywacji [15].</p>
Struktura modelu: stany zdrowotne	W modelu przyjęto trzy stany zdrowotne: Przeżycie wolne od nawrotu, Wznowa choroby oraz Zgon.
Dane wejściowe: ryzyko progresji	<p>Prawdopodobieństwo wystąpienia progresji modelowano na podstawie wartości szczytanych z krzywych Kaplana Meiera dla punktu końcowego przeżycie wolne od nawrotu (relapse free survival) raportowanych w publikacji Storrington [61]. Krzywe te zaprezentowano dla siedmioletniego okresu obserwacji w podziale na dwie grupy pacjentów:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Pacjenci, którzy otrzymali <math>\geq 80\%</math> wartości skumulowanej planowanej dawki L-ASP,</li> <li>2) Pacjenci, którzy otrzymali <math>&lt; 80\%</math> wartości skumulowanej planowanej dawki L-ASP.</li> </ol> <p>W modelu przyjęto, że wyniki zdrowotne w grupie pierwszej odpowiadają ścieżce terapeutycznej PEG- asparaginaza -&gt; Erwinase®, natomiast wyniki zdrowotne w grupie drugiej ścieżkom PEG- asparaginaza -&gt; Erwinase®-&gt; brak leczenia oraz PEG- asparaginaza -&gt; brak leczenia.</p> <p>Dla każdej z zaprezentowanych w publikacji Storrington 2009 [61] krzywych przeżycia dopasowano pięć parametrycznych krzywych przeżycia: krzywą eksponentjalną, Weibulla, Gompertza, log-logistyczną oraz log-normalną. Wybrano najlepiej dopasowane krzywe. Dopasowanie przeprowadzono metodą regresji nieliniowej z wykorzystaniem programu R (wersja 3.1.2).</p>
Prawdopodobieństwa przejścia pomiędzy stanami: 1st->zgon (bez progresji)	<p>Wykorzystano dane odnalezione w publikacji Storrington 2009 [61]. Z populacji 85 pacjentów 5 zmarło w indukcji, a 4 zgony zanotowano wśród pacjentów, u których nie nastąpiła remisja całkowita choroby (complete remission). W modelu przyjęto w pierwszym cyklu (tożsamym z etapem indukcji) ryzyko zgonu równe <math>5/85</math> (0,059), zaś w pozostałych cyklach chemioterapii 0,024 (obliczone zgodnie ze wzorem <math>1-(1-4/85)^{1/2}</math>), gdzie symbol „^” oznacza potęgowanie. Po zakończeniu chemioterapii u pacjentów bez wznowy choroby przyjęto ryzyko zgonu jak w populacji ogólnej na podstawie danych pochodzących GUS [16].</p>
Prawdopodobieństwa przejścia pomiędzy stanami: wznowa->zgon	<p>Prawdopodobieństwo zgonu oszacowano na podstawie publikacji Giebel 2006 [14], zgodnie z wynikami której 2-letnie przeżycie całkowite (OS) w grupie pacjentów leczonych schematem FLAM po wznowie choroby wynosi 0,12. Prawdopodobieństwo zgonu na cykl wynosi 0,11 (obliczone z wykorzystaniem klasycznej formuły matematycznej: <math>0,11 = 1-(1-0,88)^{1/(2*365/42)}</math>), gdzie symbol „^” oznacza potęgowanie).</p>

Zakres analizy	Opis
Dane wyjściowe: użyteczność	<p>W celu odnalezienia wartości użyteczności w uwzględnionych w modelu stanach zdrowotnych dla ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL) w populacji dorosłych pacjentów przeprowadzono systematyczny przegląd badań klinicznych dokonując wyszukiwań w bazach medycznych Embase, Medline przez PubMed, Cochrane oraz CRD. Nie odnaleziono jednak wartości użyteczności dla analizowanej populacji chorych z ALL. W związku z powyższym zdecydowano się oprzeć na odnalezionej rekomendacji AWMSG: <i>Nelarabine (Atriance®) for the treatment of T-cell acute lymphoblastic leukaemia and T-cell lymphoblastic lymphoma</i> (AWMSG 2009 [5]). Do populacji docelowej rozpatrywanej w analizie koszty-użyteczność opisanej w dokumencie AWMSG 2009 [5] również zaliczono pacjentów z ALL, podobnie jak w bieżącej analizie, jednakże ze względu na zdefiniowane wskazanie kliniczne są to różne grupy pacjentów (w AWMSG 2009 [5] dzieci, młodzież, dorośli z ostrą białaczką limfoblastyczną T-komórkową (T-ALL) i chłoniakiem limfoblastycznym T-komórkowym (T-LBL), u których nie było reakcji na wcześniejsze leczenie lub wystąpiła wznowa po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii, kwalifikujący się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych). Biorąc pod uwagę brak innych dostępnych źródeł dla ALL zdecydowano się wykorzystać użyteczności z odnalezionego dokumentu, przy czym należy podkreślić, że przyjęte w nim wartości nie zostały oszacowane pod kątem badania jakości życia w populacji leczonej neralabiną z T-ALL, więc również mogą zostać odniesione do rozpatrywanej w bieżącej analizie grupy chorych.</p> <p>Przyjęto następujące wartości użyteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wznowa choroby: 0,64 (pacjenci nieodpowiadający na leczenie z populacji pacjentów chorych na białaczkę limfatyczną; oszacowane metodą SF 36 i EQ SD na podstawie AWMSG 2009 [5]),</li> <li>• Przeżycie wolne od nawrotu, chorzy otrzymujący chemioterapię: 0,78 (pacjenci odpowiadający na leczenie, u których nie wykonano przeszczepu; dane pochodzące z AWMSG 2009 [5], wyliczone jako średnia arytmetyczna z użyteczności dla grupy nieodpowiadającej na leczenie oraz po przeszczepie <math>(0,64+0,92)/2</math>),</li> <li>• Przeżycie wolne od nawrotu, chorzy z remisją choroby: 0,90 (przyjęto analogiczną wartość użyteczności jak w modelu podstawowym dla populacji pediatrycznej).</li> </ul>
Dane wejściowe: odsetek pacjentów kwalifikujących się do przeprowadzenia przeszczepu.	<p>Stan Przeżycie wolne od nawrotu: 14% (12/85 pacjentów; w trakcie leczenia pierwszego rzutu choroby schematem PALG ALL6, Storrington 2009 [61])</p> <p>Stan Wznowa choroby: 14% (7/50 pacjentów leczonych schematem FLAM, Giebel 2006 [14])</p>
Koszty całkowite	Koszty uwzględniające podanie L-asparaginaz, chemioterapii oraz hospitalizacji przedstawiono w kolejnym podrozdziale.

## 2.4.2. Koszty i zużycie zasobów

W poniższej tabeli przedstawiono koszty jednostkowe substancji wchodzących w skład chemioterapii stosowanej w leczeniu dorosłych pacjentów z ALL, które nie zostały uwzględnione w wystąpiły w analizie podstawowej przeprowadzonej dla populacji pediatrycznej. W celu ich wyznaczenia wykorzystano aktualne Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 28 października 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [39].

Tabela 88. Koszty jednostkowe substancji stosowanych w chemioterapii ALL - wariant dodatkowy

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Liczba mg w opakowaniu	Koszt /1mg [PLN]
Fludarabini phosphas	Fludalym, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji, 50 mg	5 fioł.	406,08	426,38	426,38	250	1,71

W praktyce polskiej w populacji dorosłych pacjentów chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną stosuje się protokół PALG ALL6. Strategia leczenia ALL wyznaczona jest w oparciu o wiek chorego oraz rozpoznanie podtypu ALL z obecnością chromosomu Philadelphia (BCR-ABL). Obowiązują 4 protokoły leczenia: PALG ALL Ph(+) > 55 r.ż, PALG ALL Ph(+) < 55 r.ż, PALG ALL Ph(-) > 55 r.ż oraz PALG ALL Ph(-) < 55 r.ż. [31].



W poniższych tabelach przedstawiono zużycie zasobów w obu analizowanych schematach leczenia.

Tabela 89. Zużycie zasobów: schemat PALG ALL6 Ph(-) < 55 r.ż

Etap leczenia	Nazwa substancji	Koszt jednostki [mg]	Liczba mg/m <sup>2</sup>	Liczba mg/podanie	Liczba podań	Koszt całkowity [PLN]
Przedleczenie	Prednizon	0,06	60	105,12	7	43,41
Indukcja I	Prednizon	0,06	60	105,12	28	173,66
	Winkrystyna	26,31	-	2,00	4	210,46
	Daunorubicyna	2,94	50	87,60	4	1 031,56
Konsolidacja I	Metrotreksat	0,08	1 500	2 627,97	2	417,22
	Deksametazon	0,83	10	17,52	10	145,41
	Etopozyd	0,15	100	175,20	2	51,65
Konsolidacja II	Cyklofosamid	0,06	1000	1 751,98	2	202,21
	Cytarabina	0,09	2000	3 503,97	8	2478,00
Konsolidacja III	Metrotreksat	0,08	1500	2 627,97	2	417,22
	Deksametazon	0,83	10	17,52	10	145,41
	Etopozyd	0,15	100	175,20	2	51,65
Podtrzymywanie	Prednizon	0,06	60	105,12	7	43,41
	Winkrystyna	26,31	2	3,50	1	92,18
	Daunorubicyna	2,94	50	87,60	1	257,89
	Merkaptopuryna	0,02	90	157,68	35	103,46
	Metrotreksat	0,08	15	26,28	5	10,43

Tabela 90. Zużycie zasobów: schemat FLAM

Etap leczenia	Nazwa substancji	Koszt jednostki [mg]	Liczba mg/m <sup>2</sup>	Liczba mg/podanie	Liczba podań	Koszt całkowity [PLN]
Indukcja II	Fludarabina	1,71	15	26,28	8	358,57
	Cytarabina	0,09	100	175,20	32	495,60
	Mitoksantron	33,31	10	17,52	2	1 167,07

Poniżej przedstawiono koszt całkowity leczenia schematem PALG ALL6 Ph(-) < 55 r.ż z podziałem na cykle modelu, bez uwzględnienia kosztów asparaginazy.

Tabela 91. Zużycie zasobów w kolejnych cyklach modelu: schemat PALG ALL6 Ph(-) < 55 r.ż.

Cykl	Etap leczenia	Koszt całkowity [PLN]/cykl
1	Przedleczenie	1 459,10
	Indukcja I	
2	Konsolidacja I	3 294,50
	Konsolidacja II	
3	Konsolidacja III	614,28
4-9	Podtrzymywanie I	507,38
10-17	Podtrzymywanie II	249,49

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Erwinase® (kryzantaspaza, Erwinia L-asparaginaza) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej

Pacjenci <55 r.ż z Ph(-) otrzymują w leczeniu indukcyjnym pegylowaną formę L-asparaginazy i kontynuują ją terapię w konsolidacji, a w przypadku nadwrażliwości na tę postać zostaje zastosowana kryzantaspaza. Wielkości dawek przyjęto zgodnie ze schematem leczenia obecnie stosowanym w warunkach polskich [15], potwierdzonych także w ramach konsultacji z ekspertem klinicznym (██████████). W kalkulacjach uwzględniono średnią powierzchnię ciała leczonego dorosłego pacjenta 1,75 m<sup>2</sup> (obliczoną zgodnie ze wzorem Mostellera[37]). Przy wyliczaniu kosztu jednej dawki PEG asparaginazy przyjęto średni koszt 1 j.m. preparatu Oncaspar w wysokości 1,44 PLN. Koszt podania produktu leczniczego Erwinase® przedstawiono dla dwóch scenariuszy: po uzyskaniu refundacji w ramach katalogu leków stosowanych w chemioterapii nowotworów [27] oraz zgodnie ze stanem obecnym (refundacja w ramach importu docelowego [28]).

Tabela 92. Zużycie zasobów: asparaginazy stosowane w ramach schematu PALG ALL6 Ph(-) < 55 r.ż.

Postać L-ASP	Etap leczenia	Wielkość dawki j.m./m <sup>2</sup> /d	Całkowita dawka [j.m.]	Koszt jednostkowy/dawkę [PLN]
PEG L-ASP	Indukcja I	██████	██████	██████
	Konsolidacja II	██████	██████	██████
Erwinia L-ASP: w ramach importu docelowego	Indukcja I	██████	██████	██████
	Konsolidacja II	██████	██████	██████
Erwinia L-ASP: refundowany	Indukcja I	██████	██████	██████
	Konsolidacja II	██████	██████	██████

Liczba dawek poszczególnych typów asparaginazy zależy od ścieżki leczenia, która jest uzależniona od możliwego występowania nadwrażliwości lub cichej inaktywacji związanej z konkretnym typem asparaginazy. Podane w kolejnej tabeli wielkości zostały są zgodne ze schematami leczenia [31, 48] (██████████).

Tabela 93. Liczba dawek asparaginazy podczas leczenia schematem PALG ALL6 Ph(-) <55 r.ż.

Postać L-ASP	Etap leczenia	Liczba dawek w przypadku leczenia:		
		PEG L-ASP	PEG L-ASP -> Erwinase	PEG L-ASP -> Erwinase -> brak leczenia
PEG L-ASP	Indukcja I	█	█	█
	Konsolidacja II	█	█	█
Erwinia L-ASP: w ramach importu docelowego	Indukcja I	█	█	█
	Konsolidacja II	█	█	█
Erwinia L-ASP: refundowany	Indukcja I	█	█	█
	Konsolidacja II	█	█	█

W tabeli poniżej przedstawiono całkowite koszty leczenia asparaginazą jednego pacjenta w schemacie PALG ALL6 Ph(-) <55 r.ż. Koszt ten jest uzależniony od ścieżki chemioterapii. Oprócz całkowitego kosztu przedstawiono także koszty produktów leczniczych Oncaspar oraz Erwinase® w każdej możliwej ścieżce leczenia.

Tabela 94. Całkowite koszty leczenia asparaginazą w schemacie PALG ALL6 Ph(-) <55 r.ż.

Ścieżka leczenia	Koszt całkowity [PLN]	Koszt substancji leczniczej: [PLN]			
		Asparaginase medac	Oncaspar	Erwinase® w ramach importu docelowego	Erwinase® refundowany
Oncaspar	7 549,65	0,00	7 549,65	0,00	0,00
Oncaspar -> Erwinase w ramach importu docelowego	148 533,62	0,00	5 033,10	143 500,53	0,00

Ścieżka leczenia	Koszt całkowity [PLN]	Koszt substancji leczniczej: [PLN]			
		Asparaginase medac	Oncaspar	Erwinase® w ramach importu docelowego	Erwinase® refundowany
Oncaspar -> Erwinase refundowany	143 310,81	0,00	5 033,10	0,00	138 277,71
Oncaspar -> Erwinase w ramach importu docelowego -> brak leczenia	16 991,47	0,00	5 033,10	11 958,38	0,00
Oncaspar -> Erwinase refundowany-> brak leczenia	16 556,24	0,00	5 033,10	0,00	11 523,14
Oncaspar -> brak leczenia	5 033,10	0,00	5 033,10	0,00	0,00

Poniżej przedstawiono koszt całkowity leczenia asparaginazą w schemacie PALG ALL6 Ph(-) < 55 r.ż z podziałem na cykle modelu.

Tabela 95. Zużycie zasobów L-asparaginaz z podziałem na cykle leczenia

Cykl	Koszt całkowity L-ASP [PLN]				
	Oncaspar-> Erwinase w ramach importu docelowego	Oncaspar->Erwinase w ramach importu docelowego->brak leczenia	Oncaspar->brak leczenia	Oncaspar-> Erwinase® refundowany	Oncaspar ->Erwinase® refundowany ->brak leczenia
1	2 516,55	2 516,55	2 516,55	2 516,55	2 516,55
2	146 017,08	14 474,93	2 516,55	140 794,26	14 039,69
3 i kolejne	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00

W ramach oszacowań kosztów hospitalizacji uwzględniono następujące założenia:

- podczas leczenia schematem PALG ALL6 Ph(-) <55 r.ż., rozliczenie odbywa się w podobny sposób jak założono to w wariantcie podstawowym analizy (pierwsza hospitalizacja w ramach grupy JGP, następnie na podstawie katalogu chemioterapii),
- długość hospitalizacji uzależniona jest od rodzaju podawanej asparaginazy. W wyniku wystąpienia nadwrażliwości na PEG-asparaginazę następuje zmiana preparatu na Erwinase® co powoduje wydłużenie hospitalizacji (zgodnie z obowiązującym protokołem leczniczym pojedyncza dawka PEG-asparaginazy zostaje zastąpiona 6 dawkami Erwinase® podawanymi dożylnie co drugi dzień [48]),
- podczas leczenia schematem FLAM, hospitalizacja jest rozliczana w ramach grupy JGP: Intensywne leczenie ostrej białaczki >17 r.ż. (kod produktu 5.51.01.0016001). (550 pkt, koszt 28 600 PLN).

Tabela 96. Długość hospitalizacji z podziałem na cykle leczenia: schemat PALG ALL6 Ph(-) <55 r.ż.

Nr cyklu	Numer hospitalizacji	Długość hospitalizacji w trakcie leczenia produktem leczniczym [w dniach]		Wartość punktowa w trakcie leczenia produktem leczniczym		Koszt całkowity w trakcie leczenia produktem leczniczym [PLN]	
		Oncaspar	Erwinase®	Oncaspar	Erwinase®	Oncaspar	Erwinase®
1	1	6	6	550	550	28 600	28 600
	1	5	5	39	39	2 028	2 028
2	2	5	5	39	39	2 028	2 028
	3	5	15	39	129	2 028	6 708
	4	5	15	39	129	2 028	6 708
3	1	5	5	39	39	2 028	2 028
	2	5	5	39	39	2 028	2 028
4-17	1	6	6	48	48	2 496	2 496

*Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Erwinase® (kryzantaspaza, Erwinia L-asparaginaza) w leczeniu astrej białaczki limfoblastycznej*

W okresie otrzymywania przez pacjenta chemioterapii ze względu na częstotliwość hospitalizacji porady ambulatoryjne nie występują. Po zakończeniu terapii założono monitorowanie efektów terapii z częstotliwością raz na 3 miesiące. Zgodnie z przyjętym horyzontem czasowym (15 lat) koszty porad ambulatoryjnych uwzględniane są od 18 do 130 cyklu i kształtują się one na poziomie 20,78 PLN/ cykl. W analizie uwzględniono rozliczenie porady ambulatoryjnej jako: W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu (kod świadczenia 5.30.00.0000011) w wysokości 3,5 pkt. [76]. Przyjęto cenę punktu w wysokości 11,87 PLN, zgodnie z Informatorem o umowach NFZ na rok 2015 [21].

W poniższej tabeli przedstawiono całkowite koszty hospitalizacji uwzględniając przeszczepienia (z podziałem na cykle leczenia).

Tabela 97. Koszty całkowite hospitalizacji

Cykl	Koszt całkowity z podziałem na ścieżki leczenia [PLN]		
	Oncaspar->Erwinase	Oncaspar->Erwinase ->brak leczenia	Oncaspar->brak leczenia
1	28 600	28 600	28 600
2	8 112	17 472	8 112
3	4 056	4 056	4 056
4	7 019,892	7 019,892	7 019,892
5	2 969,3906	2 969,391	2 969,391
6	2 969,3906	2 969,391	2 969,391
7-17	2 151	2 151	2 151
18-130	20,78	20,78	20,78

Średni całkowity koszt leczenia jednego dorosłego pacjenta w stanie po wznowie (schemat FLAM) uwzględniający koszty chemioterapii, hospitalizacji oraz przeszczepów wynosi średnio 64 873, 63 [PLN].

Koszty przeszczepów obliczono analogicznie jak dla populacji dzieci wykorzystując informacje dotyczące odsetków pacjentów kwalifikujących się do przeprowadzenia przeszczepu zgodnie z informacjami zebranymi w zbiorczej tabeli [Tabela 87].

### 2.4.3. Wyniki analizy ekonomicznej – wariant dodatkowy

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki analizy koszty-użyteczność (miara efektu zdrowotnego: zyskane lata życia skorygowane o jakość; QALY) dla terapii produktem Erwinase® stosowanym w leczeniu ALL. Różnice w kosztach, różnice w efektach oraz wartości inkrementalnego współczynnika koszty-użyteczność dla przyjętego horyzontu czasowego obliczono w porównaniu do interwencji opcjonalnej – scenariusza zakładającego brak dostępu pacjentów do leczenia produktem Erwinase®. Wyniki zaczerpnięto z modelu skonstruowanego w programie *MS Excel*. Zaprezentowano także wyniki analizy progowej, wyznaczającej cenę zbytu netto produktu Erwinase®, dla której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przy zastąpieniu leczenia bez dostępności kryzantaspazy przez terapię z wykorzystaniem produktu Erwinase® równy jest ustawowej wysokości proggu opłacalności (125 955 PLN/QALY PLN/QALY).

Wyniki analizy koszty-użyteczność terapii z dostępnością leczenia produktem Erwinase® w porównaniu do scenariusza bez leczenia kryzantaspazą, w horyzoncie czasowym analizy, w leczeniu ALL z perspektywy płatnika publicznego przedstawione zostały poniżej.

Tabela 98. Wyniki analizy koszty-użyteczność, porównanie: produkt Erwinase® refundowany w leczeniu ALL vs brak refundacji produktu Erwinase®, populacja dorosłych

Parametr	Produkt Erwinase® refundowany w leczeniu ALL	Brak leczenia produktem Erwinase®
Całkowity koszt leczenia [PLN]	219 927,82	99 269,24
QALY	8,21	6,06
Współczynnik koszty/użyteczność CUR [PLN/ QALY]	26 781,26	16 378,28
Różnica kosztów [PLN]		120 658,58
Różnica efektów [QALY]		2,15
Inkrementalny współczynnik koszty/efektywność ICUR [PLN/ QALY]		56 094,82
Progowa cena zbytu netto produktu Erwinase® [PLN]		31 036,20

W horyzoncie czasowym analizy w przeliczeniu na jednego pacjenta z ALL w przypadku scenariusza zakładającego dostępność leczenia produktem Erwinase® oraz scenariusza bez leczenia kryzantaspazą uzyskuje się efekt zdrowotny odpowiednio w wysokości 8,21 i 6,06 zyskanych lata życia skorygowanych o jakość (różnica pomiędzy ramionami modelu wynosi 2,15 QALY).

Wyniki analizy koszty-użyteczność, przeprowadzonej dla populacji pacjentów z ALL pokazują, że scenariusz zakładający dostępność leczenia produktem Erwinase® jest strategią droższą, jednakże bardziej efektywną w porównaniu z wariantem bez leczenia kryzantaspazą. Z przeprowadzonej analizy wynika, że koszt zyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przy wprowadzeniu do chemioterapii możliwości stosowania Erwinia L-asparaginazy wynosi **56 094,82 PLN** z perspektywy płatnika publicznego.

Przeprowadzono również analizę minimalizacji kosztów, w której różnicę kosztów obliczono porównując skalkulowane koszty całkowite dla przyjętego horyzontu czasowego w scenariuszach zakładających finansowanie produktu Erwinase® w ramach Katalogu leków refundowanych w chemioterapii (interwencja oceniana) oraz finansowanie produktu Erwinase® w ramach importu docelowego (Katalog świadczeń dodatkowych - leczenie szpitalne – chemioterapia; stan obecny). Wyniki zaczerpnięto z modelu skonstruowanego w programie *MS Excel*. Zaprezentowano także wyniki analizy progowej, wyznaczającej cenę zbytu netto produktu Erwinase®, dla której koszt inkrementalny interwencja vs komparator jest równy 0,00 PLN.

Tabela 99. Wyniki analizy minimalizacji kosztów, porównanie: produkt Erwinase® refundowany w leczeniu ALL vs produkt Erwinase® refundowany w leczeniu ALL w ramach importu docelowego, populacja dorosłych

Parametr	Produkt Erwinase® refundowany w leczeniu ALL	Produkt Erwinase® refundowany w leczeniu ALL w ramach importu docelowego
Całkowity koszt leczenia [PLN]	219 927,82	224 450,25
QALY	8,21	8,21
Różnica kosztów [PLN]		-4 522,43
Progowa cena zbytu netto produktu Erwinase® [PLN]		15 047,67

Wyniki analizy minimalizacji kosztów wskazują, że różnica w kosztach całkowitych przypadających na jednego pacjenta pomiędzy scenariuszami zakładającymi różne formy refundacji produktu Erwinase® wynosi -4 522,43 PLN. Zmiana sposobu refundacji, która nie wpłynie na zmianę skuteczności leczenia (brak różnic w efektach zdrowotnych) co wiąże się z oszczędnościami w leczeniu ALL dla płatnika publicznego.

#### 2.4.4. Ograniczenia analizy

Ograniczeniem analizy jest w tym przypadku jakość badań klinicznych włączonych do analizy ekonomicznej. W badaniu Storrington 2009 [61] liczba pacjentów chorych na ALL wynosi 85, zaś w badaniu Giebel 2006 [14] jest ich zaledwie 50. Niewielkie liczebnie próby kliniczne mogą prowadzić do niedoszacowania uzyskanych efektów.

Ponadto w badaniu Storrington 2009 [61] uwzględnieni zostali dorośli pacjenci chorzy na ALL z Ph(-) leczeni zmodyfikowanymi protokołami pediatrycznymi. W warunkach polskich nie stosuje się protokołów pediatrycznych w leczeniu dorosłych chorych na ALL pacjentów.

Na podstawie przeprowadzonego systematycznego przeglądu badań, które zawierałyby informacje dotyczące jakości życia w populacji dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną, nie odnaleziono wartości użyteczności dla analizowanej grupy. Wykorzystana w analizie podstawowej rekomendacja AWMSG 2009 [5] przyjmuje użyteczności pochodzące z różnych źródeł, co wiąże się z zastosowaniem odmiennych metod ich wyznaczania (SF-36 i EQ-5D, standard gamble, założenia własne). Znaczącym ograniczeniem jest także wykorzystanie danych o jakości życia dla grupy pacjentów z białaczkami limfoblastycznymi (ogółem) oraz z ostrą białaczką szpikową (powołano się na odnalezione doniesienia w literaturze medycznej, zgodnie z którymi objawy kliniczne w ostrej białaczce limfoblastycznej są podobne do obserwowanych w ostrej białaczce szpikowej [32], z kolei manifestacja kliniczna, przeżycie, odpowiedzi na leczenie, a także wyniki badań laboratoryjnych i cytogenetycznych w obu wymienionych białaczkach są porównywalne do fazy blastycznej przewlekłej białaczki szpikowej [24]).

W celu zbadania wiarygodności przedstawionego modelu dokonano porównań wielkości OS w wyszukanych badaniach dotyczących dorosłych pacjentów chorych na ALL. W badaniu Abbasi [1], które przeprowadzone zostało na grupie 108 dorosłych (zakres wieku 18-60 lat) chorych na ALL (leczonych protokołami Hyper-CVAD oraz CALGB 8811), OS po 5 latach wyniosło 39% (w grupie leczonych H-CVAD). natomiast zgodnie z bieżącym modelem przeżycie po 5 latach wynosi aż 81% (w grupie pacjentów, którzy otrzymali  $\geq 80\%$  wartości skumulowanej planowanej dawki L-ASP) oraz 55% (w grupie pacjentów, którzy otrzymali  $< 80\%$  wartości skumulowanej planowanej dawki L-ASP).

Zgodnie z publikacją DeAngelo [9] w badaniu przeprowadzonym na grupie 92 dorosłych pacjentów chorych na ALL w wieku 18-50 lat leczonych schematami pediatrycznymi, OS po 4 latach wyniosł 70% (CI 58- 79%) w modelu OS po 4 latach wynosi 83% (w grupie pacjentów, którzy otrzymali  $\geq 80\%$  wartości skumulowanej planowanej dawki L-ASP) oraz 57% (w grupie pacjentów, którzy otrzymali  $< 80\%$  wartości skumulowanej planowanej dawki L-ASP).

Zgodnie z przedstawionymi powyżej wynikami można stwierdzić, że wyniki modelu pozostają spójne z rezultatami badań opisujących stosowanie zmodyfikowanych schematów pediatrycznych w populacji dorosłych z ALL, natomiast zawyżają przeżycie w stosunku do schematów dedykowanych wyłącznie populacji chorych powyżej 18 roku życia.

### 3. PIŚMIENNICTWO

1. Abbasi S., Maleha F., Shobaki M. Acute Lymphoblastic Leukemia Experience: Epidemiology and Outcome of Two Different Regimens. *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious diseases*. March 2013.
2. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Raport w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej, nr AOTM-OT-431-28/2013. Erwinase® (Erwinia L-asparaginaza) proszek do sporządzania roztworu do iniekcji we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna, kod ICD-10 C.91.0.
3. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Rekomendacja nr 194/2014 z dnia 4 sierpnia 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie zasadności zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej Erwinia L-asparaginaza we wskazaniu: leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej u pacjentów, u których występuje reakcja nadwrażliwości na L-asparaginazę produkowaną przez Escherichia coli (kod ICD-10: C91.0) jako świadczenia gwarantowanego.. [http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2014/181/REK/RP\\_194\\_2014\\_Erwinaza.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/181/REK/RP_194_2014_Erwinaza.pdf).
4. 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.
5. All Wales Medicines Strategy Group. Final Appraisal Report – Nelarabine (Atriance®) for the treatment of T-cell acute lymphoblastic leukaemia and T-cell lymphoblastic lymphoma, Advice No: 0909 – April 2009. <http://www.awmsg.org/awmsgonline/grabber?resId=File%2F365>, data dostępu 2015-08-27.
6. ALL-REZ BFM 2002. Protokoll zur Behandlung von Kindern mit Rezidiv einer akuten lymphoblastischen Leukämie. Therapieoptimierungsstudie mit Einsatz von Chemo- und Strahlentherapie der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH). Fassung vom 25.06.2003.
7. Amylon MD, Shuster J, Pullen J et al. Intensive high-dose asparaginase consolidation improves survival for pediatric patients with T cell acute lymphoblastic leukemia and advanced stage lymphoblastic lymphoma: a Pediatric Oncology Group study, *Leukemia* (1999) 13, 335–342.
8. Czogała M, Sztefko K, Rogatko I, Balwierz W, Analysis of the influence of decrease of L-asparaginase activity and hypersensitivity reaction on the treatment outcome in children with acute lymphoblastic leukemia, *Postępy Nauk Medycznych*, t. XXVII, nr 4, 2014, s. 231-237.
9. DeAngelo DJ., Stevenson KE., Dahlberg SE., Silverman LB., Couban S., Supko JG i in. Long-term outcome of a pediatric-inspired regimen used for adults aged 18–50 years with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2015/ 29 526-534.
10. Derwich K, Zając Spychała O, Januszkiewicz-Lewandowska i wsp. Wyniki leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci za pomocą protokołu ALL IC BFM 2002. Badanie jednoośrodkowe. *Acta Haematologica Polonica* 2011, 42, Nr 3, str. 567–572.
11. Dhall G, Jones T, Radvinsky D i wsp. Adverse Reactions To PEG and Erwinia Asparaginase and Correlation with Anti-Asparaginase Antibody Data and Survival in children with Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL): A Report From the Children's Oncology Group Study CCG 1961, Poster 2009.
12. Erwinase, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 10 000 j.m./fiolkę, Charakterystyka Produktu Leczniczego.
13. Furlong, W, Rae Ch, Feeny D, i wsp. Health-Related Quality of Life Among Children with Acute Lymphoblastic Leukemia, *Pediatr Blood Cancer*. 2012 October ; 59(4): 717–724.
14. Giebel S, Krawczyk-Kulis M, Adamczyk-Cioch M, Jakubas B, Palynyczko G, Lewandowski K, Dmoszynska A, Skotnicki A, Nowak K, Holowiecki J; Polish Adult Leukemia Group. Fludarabine, cytarabine, and mitoxantrone (FLAM) for the treatment of relapsed and refractory adult acute lymphoblastic leukemia. A phase study by the Polish Adult Leukemia Group (PALG). *Ann Hematol*. 2006 Oct;85(10):717-22. Epub 2006 Jul 11
15. Giebel S, Ostre białaczki limfoblastyczne i chłoniaki limfoblastyczne, [w:] Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok [http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia\\_PTOK\\_2013\\_tom2\\_ksiazka\\_2\\_NUC\\_ostre\\_bialaczki.pdf](http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_2013_tom2_ksiazka_2_NUC_ostre_bialaczki.pdf)
16. Główny Urząd Statystyczny. Trwanie życia w 2013 r. Warszawa 2014. [<http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2013-r-,2,8.html>]

18. Hołowiecki J. Białaczki ostre. Gajewski P (red.) Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych. Medycyna Praktyczna, Kraków 2013.
19. Hunger S, Lu X, Devidas M, i wsp. Improved Survival for Children and Adolescents With Acute Lymphoblastic Leukemia Between 1990 and 2005: A Report From the Children's Oncology Group J Clin Oncol 30:1663-1669.
20. INTERFANT-06, International Collaborative Treatment Protocol For Infants Under One Year With Acute Lymphoblastic Or Biphenotypic Leukemia. <http://www.oncomip.org>
21. Internetowa strona Narodowego Funduszu Zdrowia, Informator o umowach na rok 2015. <http://www.nfz.gov.pl/>
22. IntReALL 2010, Publishable Summary. A summary description of project context and objectives, <http://cordis.europa.eu/docs/results/278514/periodic2-publishable-summary-m24-report-final.pdf>.
23. IntReALL HR 2010, IBFM Interim meeting - Thalwill 7-9 Feb 2014, <http://www.eortc.org/sites/default/files/IntReALL%20HR%20slides%20sat%20morning%20Prague.pdf>.
24. Jain K, Philadelphia chromosome and terminal transferase-positive acute leukemia: similarity of terminal phase of chronic myelogenous leukemia and de novo acute presentation. J Clin Oncol. 1983; 1(11):669-76.
25. Jatzak-Gaca A, Styczyński J, Kołtan A, i wsp. Analiza czynników prognostycznych w ostrej białaczce limfoblastycznej u dzieci leczonych w regionie kujawsko-pomorskim w latach 1976-2010 Postępy Nauk Medycznych 9/2013, s. 627-633.
26. Katalog grup, Załącznik nr 1 do zarządzenia Nr 81/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. Załącznik nr 1a do zarządzenia Nr 89/2013/DSOZ.
27. Katalog leków refundowanych stosowanych w chemioterapii, Załącznik do zarządzenia nr 37/2015/DGL Prezesa NFZ z dnia 13 lipca 2015 r. (Załącznik nr 1n do zarządzenia nr 80/2014/DGL Prezesa NFZ z dnia 5 grudnia 2014 r.).
28. Katalog świadczeń dodatkowych - leczenie szpitalne – chemioterapia. Część A: substancje czynne wchodzące w skład leków niedopuszczonych do obrotu na terytorium RP. Załącznik nr 1t do zarządzenia nr 80/2014/DGL Prezesa NFZ z dnia 5 grudnia 2014 r.
29. Katalog świadczeń podstawowych - leczenie szpitalne – chemioterapia, Załącznik do zarządzenia nr 20/2015/DGL Prezesa NFZ z dnia 28 kwietnia 2015 r.; Załącznik nr 1e do zarządzenia nr 80/2014/DGL Prezesa NFZ z dnia 5 grudnia 2014 r.
30. Katalog świadczeń wspomagających - leczenie szpitalne – chemioterapia. Załącznik nr 1j do zarządzenia nr 80/2014/DGL Prezesa NFZ z dnia 5 grudnia 2014 r.
31. Kowalczyk J, Ostra białaczka limfoblastyczna: Krzakowski M red., Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych, Via Medica 2011.
32. Krzakowski M. [red.], Onkologia kliniczna, wyd. Borgis, Warszawa 2006.
33. Larson RA, Fretzin MH, Dodge RK, Schiffer CA, Hypersensitivity reactions to L-asparaginase do not impact on the remission duration of adults with acute lymphoblastic leukemia, Leukemia (1998) 12, 660–665.
34. Lis J, Kawalec P, Głasek M, Economic evaluation of acute lymphoblastic leukaemia treatment with clofarabine (Evoltra®) combined with chemotherapy for children and adolescents in Poland, JHPOR, 2012, 2, 20-33.
35. Majhail N, Mau L-W, Denzen E, Arneson T, Costs of Autologous and Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in the United States: A Study Using a Large National Private Claims Database, Bone Marrow Transplant. 2013 February ; 48(2): 294–300.
36. Möricke A, Zimmermann M, Reiter A, i wsp. Long-term results of five consecutive trials in childhood acute lymphoblastic leukemia performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 2000, Leukemia (2010) 24, 265–284.
37. Mosteller RD, Simplified calculation of body-surface area. N Engl J Med. 1987 Oct 22;317(17):1098.
38. Obwieszczenie Marszałka Sejmu Rzeczypospolitej Polskiej z dnia 29 lipca 2011 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu ustawy o podatku od towarów i usług; Dz. U. 2011 nr 177 poz. 1054.
39. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 28 października 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2015.42)
40. Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 30 października 2015 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2011–2013. Monitor Polski 2015, Poz. 1070, <http://www.monitorpolski.gov.pl/MP/2015/1070>.



*Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Erwinase® (kryzantaspaza, Erwinia L-asparaginaza) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej*

41. Ogawa Ch, Ohara A, Manabe A, et al. Treatment Outcome of Discontinued L-Asparaginase in Children with Standard-Risk Acute Lymphoblastic Leukemia: Tokyo Children's Cancer Study Group (TCCSG) Study L99-15. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2005 106: Abstract 878.
  42. Panosyan E, Seibel N, Martin-Aragon S, i wsp. Asparaginase Antibody and Asparaginase Activity in Children With Higher-Risk Acute Lymphoblastic Leukemia: Children's Cancer Group Study CCG-1961, *J Pediatr Hematol Oncol*, 2004; 26 (4): 217-226.
  43. Parker C, Waters R, Leighton C, i wsp. Effect of mitoxantrone on outcome of children with first relapse of acute lymphoblastic leukaemia (ALL R3): an open-label randomised trial, *Lancet* 2010; 376: 2009–17.
  44. Pession A, Valsecchi MG, Masera G, et al. Long-Term Results of a Randomized Trial on Extended Use of High Dose L-Asparaginase for Standard Risk Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia, *J Clin Oncol* 2005; 23:7161-7167.
  45. Peters Ch, Schrappe M, von Stackelberg A i wsp. Stem-Cell Transplantation in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia: A Prospective Internationa Multicenter Trial Comparing Sibling Donors With Matched Unrelated Donors—The ALL-SCT-BFM-2003 Trial, *J Clin Oncol* 2015; 33.
  46. Pieters R, Hunger SP, Boos J, Rizzari C, Silverman L, Baruchel A, Goekbuget N, Schrappe M, Pui CH. L-asparaginase treatment in acute lymphoblastic leukemia: a focus on *Erwinia* asparaginase. *Cancer*. 2011 Jan 15;117(2):238-49.
  47. Plourde P, Jeha S, Hijjiya N i wsp. Safety Profile of Asparaginase *Erwinia chrysanthemi* in a Large Compassionate-Use Trial, *Pediatr Blood Cancer* 2014;61:1232–1238.
  48. Protokół leczenia Ostrej Białaczki Limfoblastycznej u Dorosłych PALG ALL6 - projekt badawczy; PALG pod przewodnictwem Hołowiecki J. Gliwice, 2012.01.12.
  49. Reismüller B, Peters Ch, Dworzak M, i wsp. Outcome of Children and Adolescents With a Second or Third Relapse of Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL): A Population-based Analysis of the Austrian ALL-BFM (Berlin-Frankfurt-Münster) Study Group, *J Pediatr Hematol Oncol* 2013.
  50. Rizzari C, Conter V, Starý J, Colombini A, Moericke A, Schrappe M. Optimizing asparaginase therapy for acute lymphoblastic leukemia. *Curr Opin Oncol*. 2013 Mar;25 Suppl 1 :S1-9.
  51. Ronald D.Barr, Claire Petrie, William Furlong, Marilyn Rothney, David Feeny. Health-related quality of life during post-induction chemotherapy in children with acute lymphoblastic leukemia in remission: An influence of corticosteroid therapy. 1997 May 29
  52. 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.
  53. Rozporządzenie Rady Ministrów z dnia 11 września 2014 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę w 2015 r. Warszawa, dnia 15 września 2014 r. Dz. U. Poz. 1220.
  54. Salzer W, Seibel N, Smith M. *Erwinia* asparaginase in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Expert Opin Biol Ther*. 2012 Oct;12(10):1407-14.
  55. Shinnick SE, Browning ML, Koontz SE. Managing hypersensitivity to asparaginase in pediatrics, adolescents, and young adults. *J Pediatr Oncol Nurs*. 2013 Mar-Apr;30(2):63-77
  56. Siatki centylowe. Waga i wzrost małego dziecka, *Pediatrics* mp.pl, <http://pediatrics.mp.pl/prawidlowyrozwoj/rozwojfizyczny/show.html?id=52272>.
  57. Silverman L, Gelber R, Kimball Dalton V, et al. Improved outcome for children with acute lymphoblastic leukemia: results of Dana-Farber Consortium Protocol 91-01, *Blood*. 2001;97:1211-1218.
  58. Silverman LB, Declerck L, Gelber RD i wsp. Results of Dana-Farber Cancer Institute Consortium protocols for children with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia (1981–1995), *Leukemia* (2000) 14, 2247–2256.
  59. Silverman LB, Stevenson K, O'Brien J i wsp. Long-term results of Dana-Faber Cancer Institute ALL Consortium protocols for children with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia (1985-2000), *Leukemia* 2010: 24(2): 320-334.
- 
61. Storrington J, Minden M, Kao S, et al. Treatment of adults with BCR-ABL negative acute lymphoblastic leukaemia with a modified paediatric regimen, *British Journal of Haematology*, 2009; 146, 76–85.

*Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Erwinase® (kryzantaspaza, Erwinia L-asparaginaza) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej*

62. Styczyński J, Jatczak-Gaca A, Matiakowska K. i wsp. Prognostic significance of BCR-ABL rearrangement in childhood acute lymphoblastic leukemia Medical and Biological Sciences, 2014, 28/4, 49-55.
63. Tallen G, Ratei R, Mann G, i wsp. Long-Term Outcome in Children With Relapsed Acute Lymphoblastic Leukemia After Time-Point and Site-of-Relapse Stratification and Intensified Short-Course Multidrug Chemotherapy: Results of Trial ALL-REZ BFM 90 J Clin Oncol 2010; 28:2339-2347.
64. Tong W, van der Sluis I, Alleman C, i wsp. Cost-analysis of treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia with asparaginase preparations: the impact of expensive chemotherapy, Haematologica. 2013 May;98(5):753-9.
65. Tong WH, Pieters R, Kaspers GJ, te Loo DM, Bierings MB, van den Bos C, Kollen WJ, Hop WC, Lanvers-Kaminsky C, Relling MV, Tissing WJ, van der Sluis *i.m.*. A prospective study on drug monitoring of PEGasparaginase and *Erwinia* asparaginase and asparaginase antibodies in pediatric acute lymphoblastic leukemia. Blood. 2014 Mar 27;123(13):2026-33.
66. 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.).
67. Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych. Dz.U. 2004 nr 210 poz. 2135.
68. Vieira Pinheiro J.P, Ahlke E, Nowak-Göttl U i wsp., Pharmacokinetic dose adjustment of *Erwinia* asparaginase in protocol II of the paediatric ALL/NHL-BFM treatment protocols, British Journal of Haematology, 1999, 104, 313–320.
69. Vrooman L, Stevenson K, Supko J, et al. Postinduction Dexamethasone and Individualized Dosing of Escherichia Coli L-Asparaginase Each Improve Outcome of Children and Adolescents With Newly Diagnosed Acute Lymphoblastic Leukemia: Results From a Randomized Study—Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium Protocol 00-01, J Clin Oncol 2013, 31.
70. Vrooman L, Supko J, Neuberg D. i wsp. Erwinia Asparaginase After Allergy to E. coli Asparaginase in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia, Pediatr Blood Cancer 2010;54:199–205.
71. Walenciak J, Zalewska-Szewczyk B. Czynniki warunkujące aktywność terapeutyczną L-asparaginazy. Acta haematologica Polonica 45 (2014) 35-40.
72. Whitlock JA, Pivotal Role of Asparaginases in Acute Lymphoblastic Leukemia: Putting It Into Perspective, prIME Oncology corporate forum satellite symposium: Building on Asparaginase Therapy to Improve Outcomes in Acute Lymphoblastic Leukemia, Chicago, May 2014.
73. Wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych (styczeń – marzec 2015), <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6701.html>
74. Woo M, Hak L, Storm M i wsp. Hypersensitivity or Development of Antibodies to Asparaginase Does Not Impact Treatment Outcome of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia, J Clin Oncol 2000; 18: 1525-1532.
75. World Health Organization WHO. Chosing Interventions that are Cost Effective (WHO-CHOICE): [http://www.who.int/choice/costs/CER\\_levels/en/index.html](http://www.who.int/choice/costs/CER_levels/en/index.html)
76. Zarządzenie Nr 79/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna. Załącznik nr 5a Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych.
77. Zarządzenie Nr 79/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna. Załącznik nr 7, Charakterystyka grup ambulatoryjnych świadczeń specjalistycznych.
78. Zorginstituut Nederland. *Vraagstelling doelmatigheidstaets crisantaspase (Erwinase®) bij acute lymfatische leukemie & lymfoblastair nan-Hadgkin lymfaam*, 2013, <https://www.zorginstituutnederland.nl/binaries/content/documents/zinl-www/documenten/publicaties/geneesmiddelbeoordelingen/2013/1310-crisantaspase-erwinase/crisantaspase+%28Erwinase%29.pdf>.

## 4. SPIS TABEL

Tabela 1. Zestawienie porównań przeprowadzonych w analizie ekonomicznej .....	17
Tabela 2. Ścieżki terapeutyczne w pierwszej linii leczenia ALL.....	19
Tabela 3. Zestawienie przejść pomiędzy stanami modelu .....	22
Tabela 4. Ścieżki terapeutyczne w II linii leczenia.....	23
Tabela 5. Długość cykli w modelu .....	23
Tabela 6. Skuteczność leczenia w poszczególnych ścieżkach terapeutycznych .....	26
Tabela 7. Zestawienie badań klinicznych porównujących efekty zdrowotne pacjentów leczonych prawidłowo oraz z obniżoną skutecznością leczenia .....	27
Tabela 8. Powierzchnia ciała pacjentów .....	28
Tabela 9. Prawdopodobieństwo zmiany terapii asparaginazą: nadwrażliwość kliniczna .....	30
Tabela 10. Prawdopodobieństwo wystąpienia cichej inaktywacji.....	31
Tabela 11. Wartości kryteriów dopasowania dla parametrycznych krzywych przeżycia .....	32
Tabela 12. Czas do progresji choroby lub zgonu – parametry rozkładu log-normalnego .....	32
Tabela 13. Wartości kryteriów dopasowania dla parametrycznych krzywych przeżycia: stan Wznowa .....	34
Tabela 14. EFS i OS w stanie Wznowa choroby – parametry rozkładów opisujących prawdopodobieństwa przejść .....	35
Tabela 15. Warunki refundacji produktu Erwinase® .....	37
Tabela 16. Koszty refundacji produktu Erwinase® .....	37
Tabela 17. Koszty refundacji produktu Erwinase® w wariancie dodatkowym („stan obecny”) .....	37
Tabela 18. Koszty produktów leczniczych zawierających asparaginazę oraz pegasparaginazę .....	38
Tabela 19. Koszty produktów leczniczych zawierających asparaginazę oraz pegasparaginazę, na podstawie danych sprzedażowych NFZ .....	38
Tabela 20. Koszty jednostkowe substancji stosowanych w ramach chemioterapii (Obwieszczenie MZ, katalog C: Leki, stosowane w ramach chemioterapii).....	39
Tabela 21. Koszty jednostkowe substancji dostępnych w aptece na receptę (Obwieszczenie MZ, katalog A1) .....	39
Tabela 22. Koszty jednostkowe substancji dostępnych w ramach importu docelowego (Katalog świadczeń dodatkowych - leczenie szpitalne- chemioterapia).....	39
Tabela 23. Koszty jednostkowe hospitalizacji (Katalog grup JGP [26]) .....	40
Tabela 24. Koszty jednostkowe hospitalizacji i porad ambulatoryjnych (Katalog świadczeń podstawowych - leczenie szpitalne – chemioterapia [29]).....	40
Tabela 25. Koszty jednostkowe ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych (Katalog grup JGP [26]).....	41
Tabela 26. Koszty jednostkowe hospitalizacji związanej z przeszczepieniem komórek krwiotwórczych (Katalog grup JGP [26]).....	41
Tabela 27. Przyporządkowanie kosztów poszczególnych etapów terapii w schemacie ALL IC BFM 2009 do cykli modelu .	42
Tabela 28. Przyporządkowanie kosztów poszczególnych etapów terapii w schemacie IntReALL 2009 do cykli submodelu po wznowie choroby .....	42
Tabela 29. Zużycie zasobów: koszt jednostkowy dawek asparaginazy w schemacie ALL-IC BFM 2009 SR / IR .....	43
Tabela 30. Zużycie zasobów: koszt jednostkowy dawek asparaginazy w schemacie ALL-IC BFM 2009 HR .....	43
Tabela 31. Liczba dawek asparaginaz w schemacie ALL-IC BFM 2009: grupa IR i SR .....	44
Tabela 32. Liczba dawek asparaginaz w schemacie ALL-IC BFM 2009: grupa HR.....	44
Tabela 33. Koszt leczenia asparaginazą w schemacie ALL-IC BFM 2009: grupa IR i SR .....	45
Tabela 34. Koszt leczenia asparaginazą w schemacie ALL-IC BFM 2009: grupa HR .....	45

Tabela 35. Średni koszt leczenia asparaginazą w schemacie ALL-IC BFM 2009 .....	46
Tabela 36. Zużycie zasobów: koszt jednostkowy dawek asparaginazy w schemacie IntReALL 2010 .....	46
Tabela 37. Liczba dawek asparaginaz w schemacie IntReALL 2010: grupa 5R .....	47
Tabela 38. Liczba dawek asparaginaz w schemacie IntReALL 2010: grupa HR .....	47
Tabela 39. Koszt leczenia asparaginazą w schemacie IntReALL 2010: grupa 5R .....	48
Tabela 40. Koszt leczenia asparaginazą w schemacie IntReALL 2010: grupa HR .....	48
Tabela 41. Średni koszt leczenia asparaginazą w schemacie IntReALL 2010 .....	49
Tabela 42. Kalkulacja kosztów całkowitych leczenia substancjami stosowanymi w protokole chemioterapii ALL IC BFM 2009 (bez asparaginazy) .....	50
Tabela 43. Średni koszt leczenia chemioterapią (z wyłączeniem asparaginazy) w schemacie ALL IC BFM 2009 .....	52
Tabela 44. Kalkulacja kosztów całkowitych leczenia substancjami stosowanymi w protokole chemioterapii IntReALL 2010, grupa 5R (bez asparaginazy) .....	52
Tabela 45. Kalkulacja kosztów całkowitych leczenia substancjami stosowanymi w protokole chemioterapii IntReALL 2010, grupa HR (bez asparaginazy) .....	54
Tabela 46. Średni koszt leczenia chemioterapią (z wyłączeniem asparaginazy) w schemacie IntReALL 2010 .....	55
Tabela 47. Liczba i długość hospitalizacji w schemacie ALL IC BFM 2009 grupa 5R/IR .....	55
Tabela 48. Liczba i długość hospitalizacji w schemacie ALL IC BFM 2009 grupa HR .....	56
Tabela 49. Koszty hospitalizacji w schemacie ALL IC BFM 2009 grupa 5R/IR .....	57
Tabela 50. Koszty hospitalizacji w schemacie ALL IC BFM 2009 grupa HR .....	57
Tabela 51. Liczba i długość hospitalizacji w schemacie IntReALL grupa 5R .....	58
Tabela 52. Liczba i długość hospitalizacji w schemacie IntReALL grupa HR .....	58
Tabela 53. Koszty hospitalizacji w schemacie IntReALL grupa 5R .....	59
Tabela 54. Koszty hospitalizacji w schemacie IntReALL grupa HR .....	59
Tabela 55. Liczba i koszty porad ambulatoryjnych .....	60
Tabela 56. Średni koszt hospitalizacji i porad ambulatoryjnych w schemacie ALL IC BFM 2009 .....	60
Tabela 57. Średni koszt hospitalizacji i porad ambulatoryjnych w schemacie IntReALL 2010 .....	61
Tabela 58. Średni koszt hospitalizacji i porad ambulatoryjnych w schemacie ALL IC BFM 2009 .....	63
Tabela 59. Parametry wejściowe modelu .....	63
Tabela 60. Parametry testowane w jednokierunkowej analizie wrażliwości .....	64
Tabela 61. Uzasadnienie metodyki przeprowadzenia analizy progowej .....	67
Tabela 62. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych dla rozpatrywanych w modelu ścieżek terapeutycznych .....	68
Tabela 63. Zestawienie kosztów dla rozpatrywanych w modelu ścieżek terapeutycznych .....	69
Tabela 64. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych dla rozpatrywanych w modelu interwencji .....	72
Tabela 65. Zestawienie kosztów dla rozpatrywanych w modelu interwencji .....	72
Tabela 66. Wyniki analizy koszty-użyteczność, porównanie: produkt Erwinase® refundowany w leczeniu ALL vs brak leczenia produktem Erwinase® .....	75
Tabela 67. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości, porównanie: produkt Erwinase® refundowany w leczeniu ALL vs brak leczenia produktem Erwinase® .....	77
Tabela 68. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości, porównanie: produkt Erwinase® refundowany w leczeniu ALL vs brak leczenia produktem Erwinase® .....	80
Tabela 69. Wyniki analizy koszty-użyteczność, porównanie: produkt Erwinase® refundowany w leczeniu ALL + standardowe wykonywanie badania w celu wykrycia cichej inaktywacji vs brak leczenia produktem Erwinase® .....	83
Tabela 70. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości, porównanie: produkt Erwinase® refundowany w leczeniu ALL + standardowe wykonywanie badania w celu wykrycia cichej inaktywacji vs brak leczenia produktem Erwinase® .....	85

*Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Erwinase® (kryzantaspaza, Erwinia L-asparaginaza) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej*

Tabela 71. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości, porównanie: produkt Erwinase® refundowany w leczeniu ALL + standardowe wykonywanie badania w celu wykrycia cichej inaktywacji vs brak leczenia produktem Erwinase® .....	89
Tabela 72. Wyniki analizy minimalizacji kosztów, porównanie: produkt Erwinase® refundowany w leczeniu ALL vs produkt Erwinase® refundowany w leczeniu ALL w ramach importu docelowego .....	92
Tabela 73. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości, porównanie: produkt Erwinase® refundowany w leczeniu ALL(chemioterapia) vs produkt Erwinase® refundowany w leczeniu ALL (import docelowy) .....	93
Tabela 74. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości, porównanie: porównanie: produkt Erwinase® refundowany w leczeniu ALL(chemioterapia) vs produkt Erwinase® refundowany w leczeniu ALL (import docelowy) .....	97
Tabela 75. Wyniki analizy koszty-użyteczność, porównanie: produkt Erwinase® refundowany w leczeniu ALL + standardowe wykonywanie badania w celu wykrycia cichej inaktywacji vs produkt Erwinase® refundowany w leczeniu ALL w ramach importu docelowego .....	100
Tabela 76. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości, porównanie: produkt Erwinase® refundowany w leczeniu ALL + standardowe wykonywanie badania w celu wykrycia cichej inaktywacji vs produkt Erwinase® refundowany w leczeniu ALL w ramach importu docelowego .....	102
Tabela 77. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości, porównanie: produkt Erwinase® refundowany w leczeniu ALL + standardowe wykonywanie badania w celu wykrycia cichej inaktywacji vs produkt Erwinase® refundowany w leczeniu ALL w ramach importu docelowego .....	106
<b>Tabela 78. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Medline przez PubMed (wyszukiwanie zakończone 09.06.2015 r.) .....</b>	<b>115</b>
<b>Tabela 79. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane (wyszukiwanie zakończone 09.06.2015 r.) .....</b>	<b>115</b>
<b>Tabela 80. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie CRD (wyszukiwanie zakończone 09.06.2015 r.) .....</b>	<b>116</b>
<b>Tabela 81. Analizy ekonomiczne włączone do przeglądu .....</b>	<b>118</b>
<b>Tabela 82. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie Medline przez PubMed (wyszukiwanie zakończone 14.07.2015 r.) .....</b>	<b>118</b>
<b>Tabela 83. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie Cochrane (wyszukiwanie zakończone 14.07.2015r.) .....</b>	<b>119</b>
<b>Tabela 84. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie CRD (wyszukiwanie zakończone 14.07.2015 r.) .....</b>	<b>120</b>
<b>Tabela 85. Publikacje dotyczące użyteczności włączone do przeglądu .....</b>	<b>123</b>
<b>Tabela 86. Śmiertelność w populacji ogólnej (źródło: Tablice Trwania Życia w 2013 roku w Polsce GUS [16]) .....</b>	<b>125</b>
Tabela 87. Opis parametrów modelu : wariant dodatkowy populacja dorosłych pacjentów chorych na ALL. ....	127
Tabela 88. Koszty jednostkowe substancji stosowanych w chemioterapii ALL - wariant dodatkowy .....	128
Tabela 89. Zużycie zasobów: schemat PALG ALL6 Ph(-) < 55 r.ż. ....	129
Tabela 90. Zużycie zasobów: schemat FLAM .....	129
Tabela 91. Zużycie zasobów w kolejnych cyklach modelu: schemat PALG ALL6 Ph(-) < 55 r.ż. ....	129
Tabela 92. Zużycie zasobów: asparaginazy stosowane w ramach schematu PALG ALL6 Ph(-) < 55 r.ż. ....	130
Tabela 93. Liczba dawek asparaginazy podczas leczenia schematem PALG ALL6 Ph(-) < 55 r.ż. ....	130
Tabela 94. Całkowite koszty leczenia asparaginazą w schemacie PALG ALL6 Ph(-) < 55 r.ż. ....	130
Tabela 95. Zużycie zasobów L-asparaginaz z podziałem na cykle leczenia .....	131
Tabela 96. Długość hospitalizacji z podziałem na cykle leczenia: schemat PALG ALL6 Ph(-) < 55 r.ż. ....	131
Tabela 97. Koszty całkowite hospitalizacji .....	132
Tabela 98. . Wyniki analizy koszty-użyteczność, porównanie: produkt Erwinase® refundowany w leczeniu ALL vs brak refundacji produktu Erwinase®, populacja dorosłych .....	133
Tabela 99. Wyniki analizy minimalizacji kosztów, porównanie: produkt Erwinase® refundowany w leczeniu ALL vs produkt Erwinase® refundowany w leczeniu ALL w ramach importu docelowego, populacja dorosłych .....	133

## 5. SPIS WYKRESÓW I DIAGRAMÓW

<b>Rysunek 1.</b> Struktura drzewa decyzyjnego dla porównania 1. (produkt Erwinase® refundowany vs brak dostępnego produktu Erwinase®) .....	20
<b>Rysunek 2.</b> Struktura drzewa decyzyjnego dla porównania 2. (produkt Erwinase® refundowany + standardowo wykonywane badanie aktywności asparaginazy vs brak dostępnego produktu Erwinase®) .....	20
<b>Rysunek 3.</b> Struktura drzewa decyzyjnego dla porównania 4. (produkt Erwinase® refundowany + standardowo wykonywane badanie aktywności asparaginazy vs produkt Erwinase® refundowany w ramach Katalogu świadczeń dodatkowych - leczenie szpitalne – chemioterapia).....	21
<b>Rysunek 4.</b> Struktura modelu Markowa .....	22
<b>Rysunek 5.</b> Krzywe Kaplana-Meiera oraz najlepiej dopasowane do nich krzywe parametryczne dla punktu końcowego EFS .....	33
<b>Rysunek 6.</b> Krzywe Kaplana-Meiera oraz najlepiej dopasowane do nich krzywe parametryczne dla punktów końcowych OS i EFS po wznowie choroby (analiza podstawowa).....	35
<b>Rysunek 7.</b> Zestawienie QALY dla rozpatrywanych w modelu ścieżek terapeutycznych .....	70
<b>Rysunek 8.</b> Zestawienie kategorii kosztów dla rozpatrywanych w modelu ścieżek terapeutycznych .....	71
<b>Rysunek 9.</b> Zestawienie QALY dla rozpatrywanych w modelu interwencji .....	73
<b>Rysunek 10.</b> Zestawienie kategorii kosztów dla rozpatrywanych w modelu interwencji .....	74
<b>Rysunek 11.</b> Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości, porównanie: produkt Erwinase® refundowany w leczeniu ALL vs brak leczenia produktem Erwinase® .....	79
<b>Rysunek 12.</b> Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości, porównanie: produkt Erwinase® refundowany w leczeniu ALL vs brak leczenia produktem Erwinase® .....	82
<b>Rysunek 13.</b> Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości, porównanie: produkt Erwinase® refundowany w leczeniu ALL + standardowe wykonywanie badania w celu wykrycia cichej inaktywacji vs brak leczenia produktem Erwinase® .....	88
<b>Rysunek 14.</b> Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości, porównanie: produkt Erwinase® refundowany w leczeniu ALL + standardowe wykonywanie badania w celu wykrycia cichej inaktywacji vs brak leczenia produktem Erwinase® .....	91
<b>Rysunek 15.</b> Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości, porównanie: porównanie: produkt Erwinase® refundowany w leczeniu ALL(chemioterapia) vs produkt Erwinase® refundowany w leczeniu ALL (import docelowy).....	96
<b>Rysunek 16.</b> Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości, porównanie: produkt Erwinase® refundowany w leczeniu ALL(chemioterapia) vs produkt Erwinase® refundowany w leczeniu ALL (import docelowy).....	99
<b>Rysunek 17.</b> Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości, porównanie: produkt Erwinase® refundowany w leczeniu ALL + standardowe wykonywanie badania w celu wykrycia cichej inaktywacji vs produkt Erwinase® refundowany w leczeniu ALL w ramach importu docelowego .....	105
<b>Rysunek 18.</b> Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości, porównanie: produkt Erwinase® refundowany w leczeniu ALL + standardowe wykonywanie badania w celu wykrycia cichej inaktywacji vs produkt Erwinase® refundowany w leczeniu ALL w ramach importu docelowego .....	108
<b>Diagram 1.</b> Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – analizy ekonomiczne .....	117
<b>Diagram 2.</b> Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – użyteczności.....	122