

**ANALIZA EKONOMICZNA UKIERUNKOWANA
NA UZASADNIENIE CENY**

**PONATYNIB (ICLUSIG®) W LECZENIU DOROSŁYCH
PACJENTÓW Z OSTRĄ BIAŁACZKĄ LIMFO BLASTYCZNĄ Z
OBECNOŚCIĄ CHROMOSOMU FILADELFIA PO
NIEPOWODZENIU LUB NIETOLERANCJI DAZATYNIBU ALBO Z
OBECNOŚCIĄ MUTACJI T315I**

Wersja 1.0



Projekt zakończono: 10 grudnia 2015

Analizę uzupełniono w odpowiedzi na pismo znak PLR.4600.185.2016.10.BR: 23 maja 2016.
Uzupełnienia dokonano w rozdziałach 14.2.2.2, 14.2.2.3, 14.2.6.2, 14.2.6.5 oraz 14.5.2.

Kierownik projektu: [REDACTED]

Autorzy (Uzasadnienie ceny): [REDACTED]

Autorzy CUA przedstawionego w aneksie: [REDACTED]

[REDACTED]

Kontrola jakości (uzasadnienie ceny):

Korekta językowa: [REDACTED]

Kontrola merytoryczna: [REDACTED]

Kontrola jakości (CUA przedstawione w aneksie):

Korekta językowa: [REDACTED]

Korekta obliczeń: [REDACTED]

Kontrola merytoryczna: [REDACTED]

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

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Angelini Pharma Polska Sp. z o.o.

Podleśna 83
05-552 Łazy

Zamawiającego reprezentowali:

Agnieszka Miąsek, Dariusz Wilkowski

SPIS TREŚCI

PROJEKT ZAKOŃCZONO: 10 GRUDNIA 2015	2
KONTROLA JAKOŚCI (UZASADNIENIE CENY):	2
KOREKTA JĘZYKOWA: [REDAKCYJNA]	2
KONTROLA JAKOŚCI (CUA PRZEDSTAWIONE W ANEKSIE):	2
KOREKTA JĘZYKOWA: [REDAKCYJNA]	2
ANGELINI PHARMA POLSKA SP. Z O.O.	2
PODLEŚNA 83	2
SPIS TREŚCI	3
INDEKS SKRÓTÓW	6
1. CEL I ZAKRES ANALIZY	10
2. INTERWENCJA	12
2.1. Status leku sierocego.....	15
3. WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ DLA PONATYNIBU W POLSCE	16
3.1. Rozpowszechnienie ponatinibu w populacji docelowej	18
4. EFEKTYWNOŚĆ KLINICZNA PONATYNIBU WZGLĘDEM KOMPparatorÓW	19
4.1. Ocena skuteczności klinicznej ponatinibu.....	21
4.1.1. Odpowiedź na leczenie.....	21
4.1.2. Przeżycie całkowite i przeżycie wolne od progresji.....	22
4.1.3. Przerwanie terapii	22
4.2. Ocena bezpieczeństwa ponatinibu	23
4.3. Ocena skuteczności klinicznej komparatorów	26
4.3.1. Odpowiedź na leczenie.....	26
4.3.2. Przeżycie	28
4.4. Ocena bezpieczeństwa komparatorów	29
4.5. Podsumowanie.....	32
5. OCENA INNOWACYJNOŚCI PONATYNIBU	33
6. OCENA RYZYKA PROJEKTU I NIEPEWNOŚCI OSZACOWAŃ	34

6.1. Liczebność populacji docelowej.....	34
6.2. Efektywność kliniczna PONA.....	36
6.3. Podsumowanie.....	38
7. PROPOZYCJA CENY PONATYNIBU I UZASADNIENIE CENY.....	39
7.1. Cena ponatinibu w Polsce i innych krajach europejskich	40
7.2. Aktywność biznesowa i R&D producenta	43
8. DYSKUSJA	46
9. WNIOSKI KOŃCOWE	48
10. SPIS TABEL	49
11. SPIS RYSUNKÓW	53
12. SPIS WYKRESÓW	54
13. BIBLIOGRAFIA	55
14. ANEKS	60
14.1. Metodyka.....	60
14.1.1. Technika analityczna.....	60
██.....	61
14.1.3. Populacja docelowa	62
14.1.4. Porównywane interwencje	62
14.1.5. Perspektywa analizy	63
14.1.6. Horyzont czasowy analizy.....	63
14.1.7. Efekty zdrowotne.....	64
14.1.8. Koszty	64
██.....	64
14.1.10. Dyskontowanie.....	65
14.1.11. Korekta połowy cyklu	65
14.1.12. Próg opłacalności.....	65
14.1.13. Analiza wrażliwości	66
14.2. Dane źródłowe	67
14.2.1. Charakterystyka populacji	67
14.2.2. Efektywność interwencji	68
14.2.3. Śmiertelność naturalna	74
14.2.4. Występowanie działań niepożądanych	75
14.2.5. Użyteczności stanów zdrowia	76
14.2.6. Koszty	80

14.3. Charakterystyka modelu	131
14.3.1. Założenia	131
14.3.2. Zasada działania	133
14.4. Wyniki.....	133
14.4.1. Wyniki w zakresie efektów zdrowotnych	133
14.4.2. Wyniki ekonomiczne – perspektywa NFZ + MZ	133
14.4.3. Wyniki ekonomiczne – perspektywa NFZ + MZ + pacjent.....	135
14.4.4. Analiza PSA	137
14.5. Analiza wrażliwości	140
14.5.1. Jednokierunkowa analiza wrażliwości dla zakresów parametrów uwzględnionych w modelu	140
14.5.2. Jednokierunkowa analiza wrażliwości.....	141
14.6. Walidacja.....	147
14.7. Ograniczenia analizy ekonomicznej.....	148
14.8. Zgodność z minimalnymi wymaganiami	149
14.9. Strategie wyszukiwania.....	151
14.9.1. Analizy ekonomiczne	151
14.9.2. Użyteczności.....	153
14.9.3. Przeżycie całkowite u pacjentów po alloSCT	159
14.9.4. Monitorowanie po przeszczepie.....	159
14.10. Powierzchnia ciała	160
14.11. Szablon ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów.....	161
14.12. Parametry modelu	166
14.13. Odnalezione analizy ekonomiczne	168

INDEKS SKRÓTÓW

ABL1	Gen ABL1 położony na chromosomie 9 (<i>Abelson leukemia virus</i>)
AE	Zdarzenia niepożądane (<i>adverse events</i>)
ALL	Ostra białaczka limfoblastyczna (<i>acute lymphoblastic leukemia</i>)
ALL(Ph+)	Ostra białaczka limfoblastyczna z obecnością chromosomu Philadelphia (<i>Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia</i>)
AlloSCT	Allogeniczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych (<i>allogenic hematopoietic stem cell transplantation</i>)
AML	Ostra białaczka szpikowa (<i>acute myeloid leukemia</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BCR	Gen BCR położony na chromosomie 22 (<i>break point cluster region</i>)
BIA	Analiza wpływu na budżet (<i>budget impact analysis</i>)
BSC	Najlepsza terapia podtrzymująca (<i>best supportive care</i>)
CADTH	Kanadyjska agencja oceny technologii medycznych (<i>The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)
CCyR	Całkowita odpowiedź cytogenetyczna (<i>complete cytogenetic response</i>)
CEAC	Krzywa akceptowalności (<i>cost-effectiveness acceptability curve</i>)
CEAR	Rejestr analiz ekonomicznych (<i>cost-effectiveness analysis registry</i>)
CHEM	Chemioterapia
CHMP	Komisja Europejska ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CHR	Całkowita odpowiedź hematologiczna (<i>complete haematological response</i>)

CML	Przewlekła białaczka szpikowa (<i>Chronic Myeloid Leukemia</i>)
CML-CP	Przewlekła białaczka szpikowa w fazie przewlekłej (<i>Chronic Myeloid Leukemia – Chronic Phase</i>)
CML-AP	Przewlekła białaczka szpikowa w fazie akceleracji (<i>Chronic Myeloid Leukemia – Accelerated Phase</i>)
CML-BP	Przewlekła białaczka szpikowa w fazie kryzy blastycznej (<i>Chronic Myelogenous Leukemia – Blast Phase</i>)
CUR	Współczynnik kosztów-użyteczności (<i>cost-utility ratio</i>)
DAZA	Dazatynib
DFS	Przeżycie wolne od choroby (<i>disease free survival</i>)
EBM	Medycyna oparta na dowodach naukowych (<i>evidence-based medicine</i>)
EFPIA	Europejska Federacja Przemysłu Farmaceutycznego (<i>European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Medicines Agency</i>)
EQ-5D	Kwestionariusz oceny jakości życia (<i>EuroQol 5D</i>)
FDA	Agencja rejestracyjna Stanów Zjednoczonych Ameryki (<i>Food and Drug Administration</i>)
FLAM	Schemat chemioterapii oparty na fludarabinie, cytarabinie i mitoksantronie
GUS	Główny Urząd Statystyczny
GVHD	Choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (<i>graft-versus-host disease</i>)
hyper-CVAD	Schemat chemioterapii oparty na cyklofosfamidzie, winkrystynie, doksorubicynie oraz deksametazonie
HTA	Ocena technologii medycznych (<i>Health technology assessment</i>)
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (<i>incremental cost-utility ratio</i>)
IMA	Imatinib
JGP	Jednorodne grupy pacjentów
MaHR	Większa odpowiedź hematologiczna (<i>major hematologic response</i>)

MCyR	Większa odpowiedź cytogenetyczna (<i>major cytogenetic response</i>)
MUD	Niespokrewniony dawca (<i>matched unrelated donor</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCI CTCAE	Wspólnych kryteriów oceny działań niepożądanych Narodowego Instytutu Raka (<i>The National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>)
NICE	Brytyjska agencja oceny technologii medycznych (<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OS	Przeżycie całkowite (<i>overall survival</i>)
PALG ALL6	Wytyczne leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej w Polsce (<i>Clinical guidelines of treatment of acute lymphoblastic leukemia in Poland</i>)
PBSCT	Przeszczepienie komórek macierzystych z krwi obwodowej (<i>peripheral blood stem cell transplantation</i>)
PCyR	Częściowa odpowiedź cytogenetyczna (<i>partial cytogenetic response</i>)
PFS	Przeżycie wolne od progresji (<i>progression free survival</i>)
Ph	Chromosom Filadelfia (<i>Philadelphia Chromosom</i>)
PKB	Produkt Krajowy Brutto
PL	Program lekowy
PONA	Ponatinib
PSA	Probabilistyczna analiza wrażliwości (<i>probabilistic sensitivity analysis</i>)
PVA	Porozumienie cenowo-wolumenowe (<i>price volume agreement</i>)
QALY	Lata życia skorygowane o jakość (<i>quality adjusted life years</i>)
R&D	Badania i rozwój (<i>Research and Development</i>)
RDI	Względna intensywność dawki (<i>relative dose intensity</i>)
ROI	Zwrot z inwestycji (<i>Return on Investments</i>)

RSS	Umowa podziału ryzyka (<i>risk sharing scheme</i>)
SAE	Ciężkie zdarzenie niepożądane (<i>serious adverse events</i>)
SD	Odchylenie standardowe (<i>standard deviation</i>)
SE	Błąd standardowy (<i>standard error</i>)
SG	Loteria – metoda oceny użyteczności (<i>standard gamble</i>)
SSE	Suma kwadratów błędów (<i>sum of square errors</i>)
TKI	Inhibitor kinazy tyrozynowej (<i>tyrosine kinase inhibitor</i>)
TTO	Metoda handlowania czasem (<i>time trade-off</i>)
UE	Unia Europejska
VBP	Wycena w oparciu o wartość produktu (<i>value based pricing</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (<i>World Health Organization</i>)

1. CEL I ZAKRES ANALIZY

Celem opracowania jest przedstawienie i omówienie podstawowych czynników wpływających na cenę produktu leczniczego Iclusig (ponatinib) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną (*acute lymphoblastic leukemia*, ALL) z chromosomem Filadelfia (*Philadelphia positive*, Ph+) po niepowodzeniu lub nietolerancji dazatynibu, a także u pacjentów z obecnością mutacji T315I.

Zgodnie z przeprowadzonymi oszacowaniami, zawartymi w analizie wpływu na budżet [1], wielkość populacji docelowej kwalifikującej się do terapii PONA w ALL(Ph+) kształtuje się na poziomie 16 osób rocznie. Należy uznać, że rozpatrywane wskazanie jest wskazaniem ultrazadkiem, umożliwiającym wdrożenie podejścia utylitarne w toku podejmowania decyzji refundacyjnej. Z tego też względu realizacja ustawowego wymogu przedłożenia analizy ekonomicznej wraz z kalkulacją opłacalności terapii należy uznać za nieuzasadnione. Warto zwrócić uwagę, że populacja łączna pacjentów kwalifikujących się do terapii PONA¹ także spełnia kryterium wskazania ultrazadkowego.

W przypadku leku ze statusem „*orphan*” należy oczekiwać, że wielkość sprzedaży nie będzie wysoka ze względu na niewielką liczebnie populację docelową. Technologie sieroce zwykle nie mają szans na konkutowanie z technologiami stosowanymi w chorobach powszechnych przy uwzględnieniu współczynników kosztów użyteczności. Zasadniczym wydaje się w tym przypadku przedłożenie uzasadnienia ceny preparatu. W analizie ekonomicznej szczególne znaczenie mają rozważania w zakresie implikacji statusu leku sierocego jako pierwszej technologii o udowodnionej efektywności klinicznej w rozważanej populacji chorych. Instytucje dokonujące oceny wartościującej raportu przygotowanego dla ponatinibu powinny brać pod uwagę racjonalne argumenty i dane przedstawiane w uzasadnieniu ceny bez względu na stosunek koszt/korzyść, który w przypadku leku sierocego ma ograniczone znaczenie.

W Polsce nie zostały jeszcze wprowadzone instrumenty polityki zdrowotnej w obszarze chorób rzadkich i leków sierocych. Ustawa refundacyjna nie przewiduje odrębnych regulacji czy ścieżek refundacyjnych dla leków stosowanych w chorobach rzadkich. **Należy jednak podkreślić, że Parlamentarny Zespół ds. Chorób Rzadkich i Parlamentarny Zespół ds. Onkologii we wspólnym stanowisku [2] w sprawie kryterium wysokości kosztu uzyskania QALY, zarekomendowały Ministrowi Zdrowia oraz podległym mu organom i zespołom doradczym (AOTMiT, Rada Przejrzystości i Komisja Ekonomiczna), aby do czasu nowelizacji ustawy refundacyjnej we**

¹ Zakres wskazań ujętych w przedłożonych wnioskach refundacyjnych obejmuje dorosłych pacjentów z: - przewlekłą białaczką szpikową (CML) u których występuje oporność na leczenie innymi inhibitorami kinazy tyrozynowej lub zastosowanie innego niż ponatinib inhibitora kinazy tyrozynowej nie jest właściwe z powodów klinicznych; - ostrą białaczką limfoblastyczną z obecnością chromosomu Filadelfia ALL(Ph+) po niepowodzeniu lub nietolerancji dazatynibu, a także u pacjentów z mutacją T315I.

wszystkich przypadkach toczących się i przyszłych procesów administracyjnych o objęcie leków refundacją, wydając decyzję administracyjną o objęciu refundacją i ustaleniu urzędowej ceny zbytu leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, które na podstawie odrębnych przepisów oznaczone zostały, jako sierocy produkt leczniczy dla konkretnego wskazania medycznego lub przeznaczone są do terapii konkretnych wskazań onkologicznych w schyłkowej fazie życia, nie uwzględniając kryterium dotyczącego wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość. Rekomendowane odstępianie od stosowania w/w kryterium dotyczy dotychczas nier refundowanej w Polsce technologii medycznej, w sprawie której złożony został pierwszy wniosek o objęcie refundacją, w danym wskazaniu medycznym, którego zachorowalność nie przekracza więcej niż 1 przypadek na 50 tysięcy mieszkańców lub którym dotknięte jest nie więcej niż 700 osób w kraju.

W ramach uzasadnienia ceny przedstawiono m.in.:

- szczegółową charakterystykę interwencji,
- ocenę efektywności klinicznej interwencji,
- oszacowanie liczebności populacji docelowej dla wnioskowanej technologii medycznej (ponatinib w rozpatrywanym wskazaniu refundacyjnym) w Polsce,
- ocenę ryzyka projektu, w tym niepewność oszacowań i prezentowanych wyników,
- ocenę innowacyjności terapeutycznej ponatinibu stosowanego w rozpatrywanej populacji docelowej,
- propozycję ceny leku oraz informacje o cenach w innych krajach.

Przyjęto, że terapia ponatinibem finansowana będzie przez NFZ w ramach programu lekowego (PL): *Leczenie ponatinibem ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Filadelfia (ALL(Ph+)) (ICD-10 C92.1).*

2. INTERWENCJA

Ponatinib (Iclusig) 15 mg tabletki powlekane [3]

Grupa farmakoterapeutyczna: lek przeciwnowotworowy, inhibitor kinaz białkowych

ATC: L01XE24

Rejestracja

Data pierwszej rejestracji (EMA): 1 lipca 2013 roku

Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: UE/1/13/839/001, EUE/1/13/839/002, EUE/1/13/839/005

Refundacja

Ponatinib (Iclusig) nie jest obecnie refundowany ze środków publicznych w Polsce.

Mechanizm działania

Ponatinib jest silnym inhibitorem kinazy tyrozynowej BCR-ABL, która stymuluje komórki białaczkowe do niekontrolowanych podziałów. Ponatinib hamuje aktywność kinazy tyrozynowej ABL oraz mutacji T315I ABL z wartością IC_{50} wynoszącą, odpowiednio, 0,4 i 2,0 nM.

Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Iclusig jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów z:

- fazą przewlekłą, fazą akceleracji lub fazą przełomu blastycznego przewlekłej białaczki szpikowej (CML) z opornością lub nietolerancją leczenia dazatynibem lub nilotinibem i dla których kolejne leczenie imatinibem nie jest właściwe ze względów klinicznych, lub u pacjentów z mutacją T315I;
- ostrą białaczką limfoblastyczną z obecnością chromosomu Filadelfia z opornością lub nietolerancją leczenia dazatynibem i dla których kolejne leczenie imatinibem nie jest właściwe ze względów klinicznych, lub u pacjentów z mutacją T315I.

Dawkowanie i sposób podania

Leczenie powinno być rozpoczęte przez lekarza z doświadczeniem w rozpoznawaniu i leczeniu pacjentów z białaczką. Podczas leczenia można stosować wspomaganie układu krwiotwórczego

przez przetaczanie płytek krwi i hematopoetycznych czynników wzrostu, jeśli będzie to wskazane klinicznie.

Przed rozpoczęciem leczenia ponatinibem należy ocenić stan układu krążenia pacjenta, wraz z wywiadem i badaniem przedmiotowym, i podjąć czynne działania w celu ograniczenia czynników ryzyka sercowo-naczyniowego. Podczas leczenia ponatinibem należy w dalszym ciągu monitorować stan układu krążenia i odpowiednio dostosowywać leczenie zachowawcze i podtrzymujące w przypadku stanów zwiększających ryzyko sercowo-naczyniowe.

Zalecana dawka początkowa wynosi 45 mg ponatinibu raz na dobę. Dostępne są tabletki powlekane 45 mg umożliwiające podawanie standardowej dawki 45 mg. Leczenie należy kontynuować do stwierdzenia u pacjenta oznak progresji choroby lub niedopuszczalnej toksyczności.

Pacjenci powinni być obserwowani w celu wykrycia odpowiedzi na leczenie zgodnie ze standardowymi wytycznymi klinicznymi.

Należy rozważyć przerwanie leczenia ponatinibem w razie nieosiągnięcia pełnej odpowiedzi hematologicznej w ciągu 3 miesięcy (90 dni).

Ryzyko zdarzeń związanych z niedrożnością naczyń jest najprawdopodobniej zależne od dawki. Nie ma wystarczających danych umożliwiających wydanie oficjalnych zaleceń co do zmniejszenia dawki (przy braku zdarzeń niepożądanych) u pacjentów z fazą przewlekłą (CP) CML, którzy osiągnęli większą odpowiedź cytogenetyczną. W razie rozważania zmniejszenia dawki, w indywidualnej ocenie stosunku korzyści do ryzyka należy wziąć pod uwagę następujące czynniki: ryzyko ze strony układu krążenia, działania niepożądane leczenia ponatinibem, czas do odpowiedzi cytogenetycznej oraz zawartości transkryptów BCR-ABL. W razie zmniejszania dawki zaleca się dokładne monitorowanie odpowiedzi.

U pacjentów, u których działania niepożądane ustąpiły lub zmniejszyło się ich nasilenie, można rozważyć wznowienie podawania produktu Iclusig i stopniowe zwiększenie dawki do dawki dobowej podawanej przed wystąpieniem danego działania niepożądanego, jeśli jest to uzasadnione klinicznie.

Przeciwwskazania

Preparat Iclusig jest przeciwwskazany u pacjentów, u których występuje nadwrażliwość na substancję czynną ponatinib lub na którąkolwiek wymienioną substancję pomocniczą:

- rdzeń tabletki;
- laktoza jednowodna;
- celuloza mikrokrystaliczna;
- karboksymetyloskrobia sodowa;
- krzemionka koloidalna bezwodna;
- stearynian magnezu;

- otoczka tabletki;
- talk;
- makrogol 4000;
- alkohol poliwinylowy;
- dwutlenek tytanu.

Działania niepożądane

Do działań niepożądanych występujących bardzo często ($\geq 1/10$) zaliczamy: zakażenia i zarażenia pasożytnicze górnych dróg oddechowych, niedokrwistość, trombocytopenię, neutropenię, zmniejszenie apetytu, bezsenność, ból i zawroty głowy, nadciśnienie tętnicze, duszność, kaszel, ból jamy brzusznej, biegunkę, wymioty, zaparcia, nudności, zwiększenie stężenia lipazy, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, wysypkę, suchość skóry, ból kości, stawów i mięśni, kurcze mięśni, ból kończyn i pleców, zmęczenie, astenię, obrzęk obwodowy, gorączkę i ból.

Działania niepożądane występujące często ($\geq 1/100$ - $< 1/10$) to: zapalenie płuc, posocznica, zapalenie mieszków włosowych, pancytopenia, gorączka neutropeniczna, leukopenia, odwodnienie, zatrzymanie płynów, hipokalcemia, hiperurykemia, hiperglikemia, hipofosfatemia, hipertriglicerydemia, hipokaliemia, zmniejszenie masy ciała, zdarzenie naczyniowo-mózgowe, udar niedokrwieny mózgu, neuropatia obwodowa, ospałość, migrena, hiperestezja, hipestezja, parastezja, przemijający napad niedokrwieny, nieostre widzenie, suchość oka, obrzęk okołoczołowy, obrzęk powiek, niewydolność serca, zawał mięśnia sercowego, zastoinowa niewydolność serca, choroba niedokrwienna serca, dusznica bolesna, wysięk osierdziowy, migotanie przedsionków, zmniejszenie frakcji wyrzutowej, choroba zarostowa tętnic obwodowych, niedokrwienie obwodowe, stenoza tętnic obwodowych, chromanie przestankowe, zakrzepica żył głębokich, uderzenia gorąca (niekiedy z zaczerwienieniem skóry), zatorowość płucna, wysięk opłucnowy, krwawienie z nosa, dysfonia i nadciśnienie płucne.

Inne działania niepożądane

Wśród innych działań niepożądanych wymienia się:

- mielosupresję,
- niedrożność naczyń,
- zastoinową niewydolność serca,
- zapalenie trzustki i aktywność lipazy w surowicy,
- zaburzenia czynności wątroby,
- krwotok.

Mielosupresja

Stosowanie produktu Iclusig wiąże się z ciężką małopłytkowością, neutropenią i niedokrwistością (stopień 3 lub 4 wg kryteriów NCI CTCAE [The National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, wspólnych kryteriów oceny działań niepożądanych Narodowego Instytutu Raka]). Częstość występowania tych działań jest większa u pacjentów z fazą akceleracji CML (AP-CML) lub fazą przełomu blastycznego CML (BP-CML)/ALL(Ph+) niż z fazą przewlekłą CML (CP-CML). Pełną morfologię krwi należy oznaczać co 2 tygodnie przez pierwsze 3 miesiące, a następnie co miesiąc lub zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. Mielosupresja była generalnie odwracalna i zwykle ustępowała po okresowym odstawieniu produktu Iclusig lub zmniejszeniu jego dawki.

Niedrożność naczyń

U pacjentów leczonych produktem Iclusig występowały przypadki zakrzepicy i niedrożności tętniczej i żyłnej, w tym przypadków zawału mięśnia sercowego zakończonych zgonem, udaru, stenozy dużych naczyń tętniczych w mózgu, ciężkiej choroby tętnic obwodowych i konieczności pilnych zabiegów rewaskularyzacyjnych. Zdarzenia takie występowały u pacjentów z czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego i bez takich czynników, w tym u pacjentów w wieku 50 lat i młodszych. Zdarzenia niepożądane w postaci niedrożności naczyń występowały częściej u starszych pacjentów oraz u pacjentów z niedokrwieniem, nadciśnieniem, cukrzycą lub hiperlipidemią w wywiadzie. Ryzyko zdarzeń związanych z niedrożnością naczyń jest najprawdopodobniej zależne od dawki.

2.1. Status leku sierocego

Preparat Iclusig uzyskał decyzją Komisji Europejskiej status leku sierocego dnia 2 lutego 2010 roku (oznaczenie UE/3/09/716) na podstawie spełnienia poniższych kryteriów EMA:

- technologia jest przeznaczona do leczenia choroby zagrażającej życiu;
- technologia stosowana jest w chorobie rzadkiej, czyli takiej, której częstość występowania nie przekracza 5 przypadków na 10 000 osób w populacji;
- technologia ma małe szanse na generowanie zysków pokrywających bądź przewyższających koszty poniesione na prowadzenie badań nad rozwojem leku (niewielka populacja docelowa).

[4]

3. WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ DLA PONATYNIBU W POLSCE

W ramach BIA oszacowano wielkość populacji docelowej dla PONA, obejmującej w Polsce dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Filadelfia po niepowodzeniu lub nietolerancji dazatynibu, a także pacjentów z obecnością mutacji T315I.

Należy podkreślić, że oszacowanie liczebności chorych kwalifikujących się do terapii PONA było przedmiotem wielokierunkowej analizy. W celu identyfikacji doniesień naukowych pozwalających na oszacowanie liczebności populacji docelowej przeprowadzono przeszukanie bazy Medline (przez PubMed) pod kątem zapadalności i chorobowości na ALL. W ramach przeszukania odnaleziono 4 polskie badania epidemiologiczne dotyczące ALL. W dwóch, spośród odnalezionych badań, opisano „Rejestr Zachorowań na Ostre Białaczki u Osób Dorosłych”, który wydaje się być najbardziej wiarygodnym i kompletnym źródłem danych o epidemiologii ALL w Polsce. Na podstawie danych z Rejestru Zachorowań oszacowano, że łączna liczba dorosłych pacjentów z ALL wynosi rocznie 75-130 osób. Autorzy publikacji, w których opisano rejestr zwracają jednak uwagę, że wartości te mogą być niedoszacowane, ze względu na możliwe braki w rejestracji przypadków ostrych białaczek.

W dalszej części wyszukiwania danych epidemiologicznych przeanalizowano dane raportowane w polskim (KRN [5]) oraz w ogólnosięciowych rejestrach nowotworowych (SEER [6], EURO CARE [7], WHO CMD [8], ECO [9], GLOBOCAN [10]). W żadnym z powyższych rejestrów nie raportowano danych dotyczących ostrej białaczki limfoblastycznej (dostępne dane obejmowały wyłącznie epidemiologię białaczek ogółem lub białaczki limfoblastycznej ogółem).

Szczegółowy opis źródeł i analiza danych epidemiologicznych zamieszczone zostały w BIA.

Finalnie liczebność populacji docelowej określona została w relacji do liczebności populacji pacjentów z ALL leczonych dazatynibem. Jest to terapia, która bezpośrednio poprzedzać będzie zastosowanie ponatinibu u wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów. Dane o liczbie pacjentów stosujących dazatynib w terapii ALL w Polsce uzyskano ze sprawozdania z działalności NFZ za II kwartał 2015 roku [11] oraz z danych NFZ (i przeprowadzonych w oparciu o te dane prognoz AOTMiT) zamieszczonych w analizie weryfikacyjnej dla wniosku o refundację dazatynibu w ramach programu lekowego [12].

Liczebność populacji docelowej został przedstawiona w Tabela 1:

Tabela 1.
Obliczenia – liczebność populacji docelowej – wariant podstawowy

Pacjenci	2017	2018	Opis obliczeń
Leczeni dazatynibem w ciągu roku ^a	50	50	Dane NFZ i Prognoza AOTMiT w oparciu o dane NFZ,
Kwalifikujący się do leczenia ponatinibem	16	16	5/16 (dane ekspertów) x 50 (pacjenci leczeni dazatynibem)

a) Liczebność populacji leczonej DAZA, wynosząca 50 osób w latach 2017-2018 została oszacowana na podstawie: danych NFZ za pierwsze półrocze 2015 r., gdzie świadczenia w programie lekowym (terapia ALL dazatynibem) rozliczono u 25 osób oraz prognoz AOTMiT dotyczących liczby pacjentów leczonych DAZA rocznie (50 osób).

Obliczenia minimalnej i maksymalnej liczebności populacji docelowej przeprowadzone zostały przy wykorzystaniu relacji liczby pacjentów potencjalnie kwalifikujących się do leczenia ponatinibem do liczby pacjentów leczonych dazatynibem w poszczególnych ośrodkach, tj. 2 na 8 pacjentów w ośrodku w Poznaniu i 3 na 8 pacjentów w ośrodku w Krakowie. Zmiana proporcji zastosowanej w obliczeniach podstawowych: 5:16 na proporcje z pojedynczych ośrodków: 2:8 i 3:8 prowadzi do oszacowania wielkości populacji docelowej na poziomie odpowiednio 13 i 19 pacjentów. (Tabela 2)

Tabela 2.
Obliczenia – liczebność populacji docelowej

Pacjenci	Wariant minimalny		Wariant maksymalny	
	2017	2018	2017	2018
Kwalifikujący się do leczenia ponatinibem	13	13	19	19

W analizie przyjmuje się, że pacjenci kwalifikowani będą systematycznie do PL w ciągu roku – co kwartał terapią obejmowanych będzie kolejnych 4 pacjentów (w wariacie podstawowym).

Niezależnie od powyższych obliczeń podjęto dodatkowo próbę oszacowania liczebności pacjentów z mutacją T315I. Zgodnie z kryteriami włączenia do programu lekowego leczenia dazatynibem w 2. linii terapii ostrej białaczki limfoblastycznej u pacjentów Ph+, warunkiem kwalifikacji do terapii (poza przypadkami kontynuacji uprzednio rozpoczętego i przynoszącego odpowiednie efekty leczenia dazatynibem) jest brak odpowiedzi/nietolerancja leczenia 1. linii, którą w przypadku pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną Ph+ jest imatinib. Można zatem przyjąć, że szacowana liczebność populacji leczonej dazatynibem to pacjenci z opornością/brakiem tolerancji na 1. linię leczenia ALL(Ph+). W analizie wpływu na budżet dla dazatynibu szacuje się natomiast, że oporność na terapię imatinibem w 1. linii leczenia pacjentów z ALL(Ph+) dotyczy 4-55 pacjentów rocznie. Przykładając te dane do parametrów częstości występowania mutacji T315I u pacjentów z opornością na TKI (15%-24% pacjentów) uzyskuje się liczebność populacji pacjentów z mutacją T315I wynoszącą 13 osób w ciągu roku (przy maksymalnych oszacowaniach). W związku z powyższym można przyjąć, że pacjenci ci mieszczą się w oszacowanej uprzednio populacji pacjentów kwalifikujących się do leczenia ponatinibem. Na podstawie informacji uzyskanych od ekspertów, wśród 5 pacjentów potencjalnie kwalifikujących się do terapii PONA, u 3 (60%) występuje mutacja T315I.

3.1. Rozpowszechnienie ponatinibu w populacji docelowej

W opracowaniu przyjęto, że rozpowszechnienie ponatinibu w populacji pacjentów potencjalnie kwalifikujących się do rozpatrywanej interwencji wynosić będzie od początku refundacji 100%.

Obecnie w analizowanym wskazaniu refundowana jest wyłącznie chemioterapia (schematy hyper-CVAD oraz FLAM). W związku z tym, iż ponatinib ma znaczną przewagę terapeutyczną nad chemioterapią, w analizie przyjęto, że wszyscy pacjenci, którzy zostaną zakwalifikowani do leczenia w ramach proponowanego programu lekowego, otrzymają terapię PONA.

4. EFEKTYWNOŚĆ KLINICZNA PONATYNIBU WZGLĘDEM KOMPparatorÓW

Zgodnie z wnioskami zawartymi w przeprowadzonej analizie klinicznej [13] należy uznać, że ponatinib jest pierwszą technologią medyczną o udowodnionej efektywności klinicznej w populacji z ALL(Ph+) po niepowodzeniu lub nietolerancji DAZA oraz u pacjentów z mutacją T315I.

W ramach analizy klinicznej przeprowadzono porównanie jakościowe względem BSC (chemioterapia w schemacie hyper-CVAD i FLAM), polegające na tabelarycznym zestawieniu wyników. Szczegółowe wyniki w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa PONA względem komparatorów zaprezentowano w analizie klinicznej. [13]

Zidentyfikowano jedno badanie (PACE) oceniające skuteczność kliniczną ponatinibu u pacjentów z ALL(Ph+) po niepowodzeniu terapii za pomocą innych TKI lub z obecnością mutacji T315I, które spełniało kryteria włączenia do analizy.

PACE to prospektywne, wieloośrodkowe jednoramienne badanie II fazy, w którym wzięło udział 477 pacjentów z białaczką z chromosomem Filadelfia, w tym 32 chorych z ALL(Ph+). Do badania rekrutowano pacjentów z opornością lub brakiem tolerancji na dazatynib/nilotinib lub z obecnością mutacji T315I powstałą w trakcie terapii jakimkolwiek TKI.

W analizie przedstawiono wyniki:

- z publikacji głównej do badania (Cortes 2013), odnoszące się do okresu obserwacji, którego mediana wynosiła 6 mies. dla chorych z ALL(Ph+) (zakres 0,1 do 19);
- z raportu do badania otrzymanego od firmy Angelini, odnoszące się do okresu obserwacji, którego mediana wynosiła 6 mies. (zakres 0,07 do 35,2) dla pacjentów z ALL(Ph+) oraz CML-BP.

W badaniu PACE pierwszorzędnym punktem końcowym dla pacjentów z ALL(Ph+) była odpowiedź hematologiczna większa (*major haematological response*, MaHR) uzyskana do 6. mies. badania. Definicja MaHR obejmowała uzyskanie całkowitej odpowiedzi hematologicznej lub brak dowodów białaczki. Drugorzędowe punkty końcowe zawierały ocenę pełnej lub częściowej odpowiedzi cytogenetycznej oraz potwierdzonej większej odpowiedzi cytogenetycznej (*major cytogenetic response*, MCyR). W przeciwieństwie do I-rzędowego punktu końcowego w publikacji nie określono precyzyjnie czasu, w jakim pozostałe odpowiedzi miały być uzyskane.

Pozostałe punkty końcowe raportowane w badaniu PACE oceniające skuteczność leku to:

- czas do uzyskania odpowiedzi,

- czas trwania odpowiedzi,
- prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego (overall survival, OS),
- prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji (progression free survival, PFS),
- okres przeżycia ogółem,
- okres przeżycia bez progresji choroby.

Szczegółowej analizie poddano również profil bezpieczeństwa leku, jednakże ograniczeniem badania był fakt, że dla analizowanego w niniejszej analizie okresu obserwacji, dane odnośnie działań niepożądanych dla pacjentów z ALL(Ph+) przedstawiono łącznie z wynikami dla chorych z CML w fazie kryzy blastycznej.

Żadne z badań dla komparatorów (chemioterapii w schemacie hyper-CVAD i FLAM) nie odpowiadało populacji docelowej w odniesieniu do wcześniejszej terapii za pomocą TKI (lub występowania mutacji T315I) oraz w odniesieniu do obecności chromosomu Filadelfia. Autorzy AEF zdecydowali się uwzględnić dostępne badania w populacji pacjentów z ALL, leczonych za pomocą chemioterapii w schematach hyper-CVAD lub FLAM po niepowodzeniu wcześniejszych leków przeciwbiałaczkowych.

W analizie klinicznej przyjęto podejście konserwatywne do oceny skuteczności klinicznej chemioterapii - analiza wyników w populacji pacjentów z ALL Ph-. Należy podkreślić, że obecność chromosomu Filadelfia jest istotnym czynnikiem rokowniczym w przebiegu ALL.

Zidentyfikowano tylko jedno badanie dotyczące zastosowania chemioterapii w schemacie hyper-CVAD u chorych z ALL po niepowodzeniu wcześniejszej terapii:

- Koller 1997 [14].

Dla chemioterapii w schemacie FLAM odnaleziono 3 badania kliniczne:

- Giebel 2006 [15],
- Kern 2001 [16],
- Koller 1999 [17].

Praca Giebel 2006 została zaprojektowana jako prospektywna jednoramienna próba kliniczna ukierunkowana na ocenę efektywności klinicznej schematu FLAM u chorych z ALL po niepowodzeniu wcześniejszych terapii. Pierwszorzędownym punktem końcowym była CR. Pozostałe oceniane parametry obejmowały DFS (przeżycie wolne od choroby, *disease free survival*), OS, wczesny zgon, zgon aplastyczny, czas trwania remisji oraz bezpieczeństwo terapii.

Praca Kern 2001 została ukierunkowana na ocenę efektywności klinicznej schematu FLAM u chorych z ostrymi białaczkami (ALL lub AML) po niepowodzeniu dwóch linii intensywnej chemioterapii, które zdefiniowano jako oporność pierwotną lub wystąpienie nawrotu choroby. Badanie zaprojektowano, jako prospektywne, wieloośrodkowe z konsekwentnym doбором próby. Pierwszorzędownym punktem końcowym była CR. Pozostałe oceniane parametry obejmowały: DFS, OS, wczesny zgon, zgon

aplastyczny, czas trwania remisji oraz bezpieczeństwo terapii, przy czym wyniki dotyczące zdarzeń niepożądanych dostępne były tylko dla populacji łącznej.

Pracę Koller 1999 zaprojektowano jako prospektywne, jednośrodkowe badanie fazy I/II, ukierunkowane na ocenę efektywności klinicznej schematu FLAM u chorych z ALL, AML, a także CML w fazie kryzy blastycznej po niepowodzeniu wcześniejszej terapii, zdefiniowanym jako nawrót choroby lub oporność na leczenie. Pierwszorzędownym punktem końcowym była CR. Pozostałe oceniane parametry obejmowały: wczesny zgon, zgon aplastyczny, zgon z 20% naciekiem białaczkowym, czas do osiągnięcia CR oraz bezpieczeństwo terapii, przy czym dane odnośnie bezpieczeństwa raportowano łącznie dla wszystkich pacjentów biorących udział w badaniu, niezależnie od diagnozy.

4.1. Ocena skuteczności klinicznej ponatinibu

4.1.1. Odpowiedź na leczenie

Wyniki dotyczące odpowiedzi na leczenie ponatinibem u chorych z ALL(Ph+) zaprezentowano w Tabeli 3.

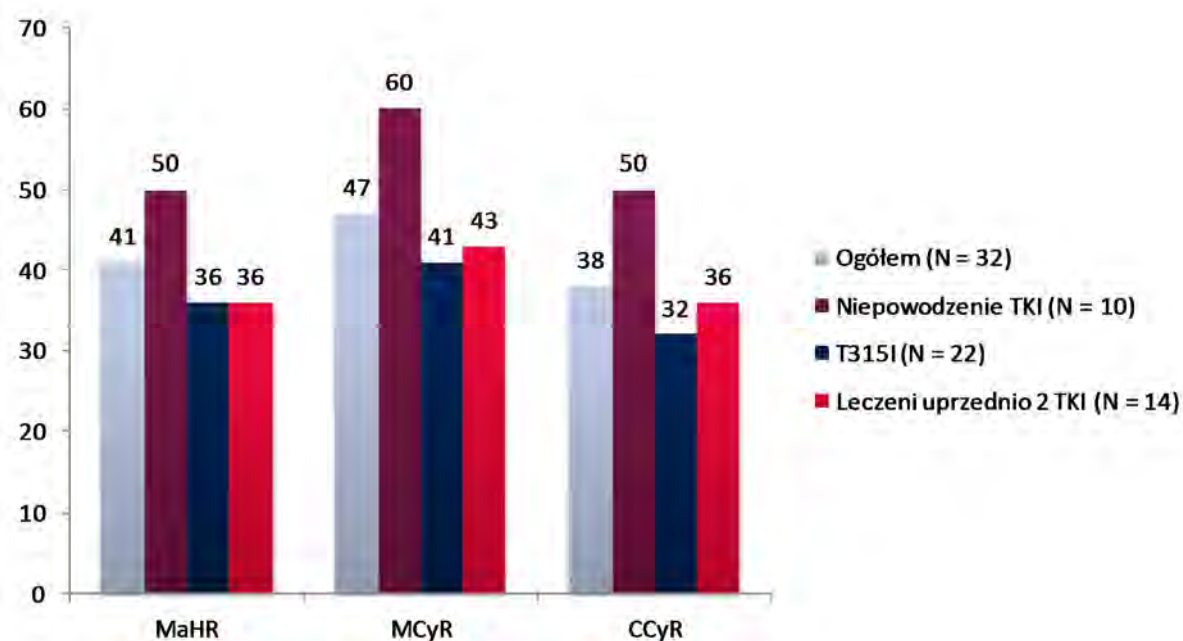
Tabela 3.
Wyniki dotyczące odpowiedzi na leczenie ponatinibem u chorych z ALL(Ph+) w badaniu PACE

Rodzaj odpowiedzi	PK	Uzyskanie odpowiedzi		Utrzymanie odpowiedzi	
		n/N (%)	Czas do odp. ^a	Prawdopodobieństwo ^b	Czas [mies.] ^a
Hematologiczna	MaHR	13/32 (41)	2,9 tyg. (1,6–24)	roczne: 8%	3,0 (2-14)
	MCyR	15/32 (47)	1 mies. (0,9–3,7)	roczne: 32%	3,7 (bd)
Cytogenetyczna	CCyR	12/32 (38)	bd	bd	bd
	PCyR	3/32 (9)	bd	bd	bd

Przedstawione wyniki odnoszą się do mediany okresu obserwacji wynoszącej 6 mies. (0,1-19) a) mediana (zakres); b) estymator Kaplana-Meiera.

W badaniu PACE wyniki dotyczące odpowiedzi na leczenie dostępne były również w podziale na podgrupy pacjentów po niepowodzeniu TKI oraz z obecnością mutacji T315I. W raporcie do badania odnaleziono również wyniki dla chorych, leczonych uprzednio za pomocą 2 TKI, niezależnie od obecności mutacji. W przypadku wszystkich ocenianych rodzajów odpowiedzi nieco lepsze wyniki uzyskano w podgrupie pacjentów po niepowodzeniu terapii TKI, jednakże, z uwagi na bardzo niewielką liczebność próby, wyniki te obciążone są wysokim ryzykiem błędu losowego (Rysunek 1).

Rysunek 1. Odsetek pacjentów z ALL(Ph+) odpowiedzią na leczenie ponatinibem w populacji ogólnej oraz w poszczególnych podgrupach w badaniu PACE



4.1.2. Przeżycie całkowite i przeżycie wolne od progresji

Mediana przeżycia całkowitego wynosiła 8 miesięcy, zaś estymowany na podstawie krzywych Kaplana-Meiera odsetek pacjentów, którzy przeżyli 12 oraz 36 miesięcy wynosił 40% oraz 16% odpowiednio. Roczne przeżycie **wolne od progresji** wynosiło 7% (mediana 3 mies.). PFS zdefiniowano, jako czas od przyjęcia pierwszej dawki leki do zgonu lub progresji choroby, którą stwierdzano w przypadku wzrostu liczby blastów we krwi obwodowej lub w szpiku kostnym w ciągu 4 tygodni (Tabela 4).

Tabela 4. Wyniki dotyczące przeżycia u chorych z ALL(Ph+) leczonych ponatinibem

Punkt końcowy	Horyzont czasowy	Prawdopodobieństwo
OS	roczny	40% ^a
	2-letni	18% ^b
	3-letni	16% ^c
PFS	roczny	7% ^a

Estymator Kaplana-Meiera; a) wyniki dla okresu obserwacji, którego mediana wynosiła 6 mies. dla ALL(Ph+), 15 mies. dla populacji łącznej CML i ALL; b) 27,9 mies. (dla populacji łącznej), c) 34,2 mies.(dla populacji łącznej).

4.1.3. Przerwanie terapii

Dane na temat przerwania terapii odnoszą się do okresu obserwacji, którego mediana w populacji ALL(Ph+) wynosiła 6 mies. (zakres 0,1 do 19). W tym okresie terapię ponatinibem przerwało

31 pacjentów (97%), z czego u 17 chorych (53%) spowodowane to było progresją choroby, u 5 pacjentów (16%) zgonem, u 4 osób (12%) brakiem skuteczności, zaś u pozostałych: wystąpieniem AE (2 pacjentów), decyzją lekarza (1 pacjent), wycofaniem zgody (1 pacjent) oraz innymi przyczynami (1 pacjent).

4.2. Ocena bezpieczeństwa ponatinibu

Wyniki dotyczące zdarzeń niepożądanych dla pacjentów z ALL(Ph+) raportowano łącznie z fazą kryzy blastycznej CML po okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 6 mies. (zakres 0,07 do 35,2).

AE ogółem

AE ogółem wystąpiły u wszystkich pacjentów z ALL leczonych ponatinibem, z czego u 79% były to zdarzenia związane z leczeniem, u 63% zdarzenia prowadzące do redukcji dawki, opóźnienia przyjęcia kolejnej dawki leku lub przerwania terapii. Całkowite zaprzestanie terapii ponatinibem na skutek wystąpienia AE dotyczyło 14% leczonych, natomiast u pozostałych była ona kontynuowana. Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 83% leczonych (Tabela 5).

Tabela 5.
Działania niepożądane ogółem u pacjentów z ALL(Ph+)/CML-BP leczonych ponatinibem (badanie PACE)

Punkt końcowy	ALL(Ph+) / CML-BP
AE ogółem	94/94 (100,0)
AE związane z leczeniem	74/94 (78,7)
SAE ogółem	78/94 (83,0)
SAE związane z leczeniem	25/94 (26,6)
AE prowadzące do opóźnienia przyjęcia dawki, redukcji dawki lub przerwania leczenia	59/94 (62,8)
AE prowadzące do przerwania terapii	13/94 (13,8)
AE zw. z leczeniem prowadzące do przerwania terapii	3/94 (3,2)

Wyniki dla okresu obserwacji, którego mediana wynosiła 15 mies. dla populacji ogólnej oraz 6 mies. dla chorych z ALL(Ph+) oraz CML-BP.

Poszczególne rodzaje AE

Przy klasyfikowaniu poszczególnych rodzajów AE używano klasyfikacji MedRA ver 16.0, natomiast przy określaniu stopnia ciężkości poszczególnych AE opierano się na klasyfikacji NCI CTCAE ver. 4.0.

Pośród pacjentów z ALL(Ph+) oraz CML-BP najczęściej występującymi niehematologicznymi AE w trakcie leczenia były: zaparcia, ból w jamie brzusznej, gorączka, wysypka, nudności i wymioty, ból głowy, zmęczenie oraz sucha skóra. W większości miały one charakter łagodny (stopień 1.) lub umiarkowany (stopień 2.). Najczęściej notowanymi niehematologicznymi AE w stopniu ≥ 3 . były: podwyższony poziom lipazy (11%), nadciśnienie (7%), ból w jamie brzusznej (6%), zapalenie płuc (9%), posocznica (6%) oraz podwyższona aktywność enzymów wątrobowych (5-6%), przy czym tylko

2 spośród wymienionych (zwiększony poziom lipazy oraz ból w jamie brzusznej) określono jako związane z leczeniem. Hematologiczne zdarzenia niepożądane to przede wszystkim trombocytopenia, neutropenia oraz anemia, które w większości przypadków miały charakter ciężki (≥ 3 . stopnia) oraz w przeważającej większości uznane zostały za związane z leczeniem (odpowiednio u 19%, 16% oraz 18% leczonych).

Najczęściej raportowane AE ($>25\%$) oraz AE stopniu ≥ 3 . ($>5\%$) u pacjentów z ALL(Ph+) oraz CML-BP zestawiono poniżej (Tabela 6).

Tabela 6.
Działania niepożądane z uwzględnieniem rodzaju zdarzenia u pacjentów z ALL(Ph+) oraz CML-BP w badaniu PACE

Punkt końcowy	Ogółem	Stopień ≥ 3 .
Niehematologiczne AE		
Zaparcia	34/94 (36,2)	1/94 (1,1)
Ból w jamie brzusznej	31/94 (33,0)	6/94 (6,4) [3,2]*
Gorączka	29/94 (30,9)	2/94 (2,1)
Wysypka	29/94 (30,9)	4/94 (4,3)
Nudności	28/94 (29,8)	1/94 (1,1)
Ból głowy	27/94 (28,7)	2/94 (2,1)
Zmęczenie	24/94 (25,5)	3/94 (3,2)
Sucha skóra	24/94 (25,5)	1/94 (1,1)
Wymioty	24/94 (25,5)	1/94 (1,1)
Nadciśnienie	20/94 (21,3)	7/94 (7,4)
Hipokaliemia	15/94 (16,0)	5/94 (5,3)
Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej	13/94 (13,8)	6/94 (6,4)
Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej	12/94 (12,8)	5/94 (5,3)
Zwiększona aktywność lipazy	12/94 (12,8)	10/94 (10,6) [9,6]*
Zapalenie płuc	12/94 (12,8)	8/94 (8,5)
Posocznica	6/94 (6,4)	6/94 (6,4)
Hematologiczne AE		
Trombocytopenia	31/94 (33,0)	28/94 (29,8) [19,1]*
Neutropenia	29/94 (30,9)	24/94 (25,5) [16,0]*
Anemia	29/94 (30,9)	26/94 (27,7) [18,1]*
Gorączka neutropeniczna	16/94 (17,0)	16/94 (17,0)

Wyniki dla okresu obserwacji, którego mediana wynosiła 27,9 mies. W tabeli przedstawiono AE występujące u $\geq 25\%$ leczonych oraz AE w stopniu ≥ 3 . występujące u co najmniej 5% leczonych. Gwiazdkami oznaczono AE, które u znacznej części pacjentów uznane zostały za związane z leczeniem [% AE związanych z leczeniem]

Działania niepożądane związane z niedrożnością naczyń

Dodatkowo, szczegółowej analizie poddano zdarzenia związane z niedrożnością naczyń, które odnotowano u 23% spośród wszystkich pacjentów biorących udział w badaniu, w tym u 16% chorych

zdarzenia miały charakter ciężki, a u 10% uczestników zdarzenie zostało uznane za związane z leczeniem. Zdarzenia sercowo-naczyniowe obserwowano u 9,6% pacjentów (najczęściej dławica piersiowa, zawał serca oraz choroba niedokrwienna serca); zdarzenia związane z niedrożnością naczyń mózgowych (najczęściej udar) odnotowano u 7,3% chorych; zdarzenia związane z tętnicami obwodowymi u 6,9% pacjentów, zaś zdarzenia żyłne u 5,1% uczestników badania. Dane raportowano łącznie dla CML oraz ALL(Ph+), szczegóły przedstawiono poniżej (Tabela 7).

Przy ocenie ryzyka zdarzeń okluzyjnych uwzględniono także łączny czas ekspozycji na ponatinib, która u pacjentów z ALL(Ph+) wynosiła 12,7 lat. Naczyniowe zdarzenia obserwowano z częstością 39,3/100 pacjento-lat, w tym zdarzenia tętnicze 15,7 a żyłne 23,6 na 100 pacjento-lat. Większość zdarzeń okluzyjnych miała charakter ciężki (Tabela 8).

Tabela 7.
Działania niepożądane związane z niedrożnością naczyń u pacjentów z CML oraz ALL(Ph+) w badaniu PACE

Punkt końcowy	Zdarzenia ogółem		Zdarzenia związane z leczeniem	
	AE	SAE	AE	SAE
Naczyniowe zdarzenia okluzyjne (tętnicze i żyłne)				
Ogółem	101/449 (23)	72/449 (16)	45/449 (10)	33/449 (7)
Zdarzenia sercowo-naczyniowe				
Ogółem	43/449 (9,6)	29/449 (6,5)	16/449 (4)	14/449 (3)
Dławica piersiowa	19/449 (4,2)	6/449 (1,3)	4/449 (0,9)	2/449 (0,4)
Ostry zawał mięśnia sercowego / zawał mięśnia sercowego	16/449 (3,6)	16/449 (3,6)	7/449 (1,6)	7/449 (1,6)
Choroba niedokrwienna serca	11/449 (2,4)	9/449 (2,0)	4/449 (0,9)	4/449 (0,9)
Ostre zespoły wieńcowe	3/449 (0,7)	3/449 (0,7)	2/449 (0,4)	2/449 (0,4)
Zwężenie tętnicy wieńcowej	3/449 (0,7)	2/449 (0,4)	0/449 (0)	0/449 (0)
Dyskomfort w klatce piersiowej	2/449 (0,4)	1/449 (0,2)	1/449 (0,2)	1/449 (0,2)
Kardiomiopatia niedokrwienna	2/449 (0,4)	1/449 (0,2)	1/449 (0,2)	1/449 (0,2)
Niedokrwienie mięśnia sercowego	2/449 (0,4)	0/449 (0)	1/449 (0,2)	0/449 (0)
Zdarzenia związane z naczyniami mózgu				
Ogółem	33/449 (7,3)	23/449 (5,1)	14/449 (3,1)	12/449 (2,7)
Udar mózgu	9/449 (2,0)	9/449 (2,0)	4/449 (0,9)	4/449 (0,9)
Zawał mózgu	5/449 (1,1)	4/449 (0,9)	4/449 (0,9)	4/449 (0,9)
Przemijający atak niedokrwienny	5/449 (1,1)	4/449 (0,9)	1/449 (0,2)	1/449 (0,2)
Zwężenie tętnic szyjnych	4/449 (0,9)	3/449 (0,7)	2/449 (0,4)	1/449 (0,2)
Niedokrwienie mózgu	3/449 (0,7)	2/449 (0,4)	1/449 (0,2)	0/449 (0)
Afazja	2/449 (0,4)	0/449 (0)	0/449 (0)	0/449 (0)
Zwężenie tętnicy mózgowej	2/449 (0,4)	2/449 (0,4)	1/449 (0,2)	1/449 (0,2)

Ponatinib (Iclusig®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfo blastyczną z obecnością chromosomu Filadelfia po niepowodzeniu lub nietolerancji dazatynibu albo z obecnością mutacji T315I w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową, u których występuje oporność na leczenie innymi inhibitorami kinazy tyrozynowej lub zastosowanie innego niż ponatinib inhibitora kinazy tyrozynowej

Punkt końcowy	Zdarzenia ogółem		Zdarzenia związane z leczeniem	
	AE	SAE	AE	SAE
Zdarzenia związane z tętnicami obwodowymi				
Ogółem	31/449 (6,9)	19/449 (4,2)	15/449 (3)	6/449 (1)
Okluzyjna choroba tętnic obwodowych	12/449 (2,7)	7/449 (1,6)	7/449 (1,6)	4/449 (0,9)
Chromanie przestankowe	9/449 (2,0)	1/449 (0,2)	6/449 (1,3)	0/449 (0)
Zwężenie tętnicy obwodowej	6/449 (1,3)	3/449 (0,7)	2/449 (0,4)	1/449 (0,2)
Niedokrwienie naczyń obwodowych	5/449 (1,1)	4/449 (0,9)	1/449 (0,2)	1/449 (0,2)
Martwica kończyn	3/449 (0,7)	1/449 (0,2)	1/449 (0,2)	0/449 (0)
Zaburzenia naczyń obwodowych	2/449 (0,4)	1/449 (0,2)	1/449 (0,2)	0/449 (0)
Zawał śledziony	2/449 (0,4)	1/449 (0,2)	1/449 (0,2)	0/449 (0)
Zdarzenia żyłne				
Ogółem	23/449 (5,1)	14/449 (3,1)	8/449 (1,8)	5/449 (1,1)
Zakrzepica żył głębokich	10/449 (2,2)	5/449 (1,1)	2/449 (0,4)	1/449 (0,2)
Zator płucny	6/449 (1,3)	5/449 (1,1)	2/449 (0,4)	2/449 (0,4)
Zakrzepowe zapalenie żył powierzchniowych	3/449 (0,7)	1/449 (0,2)	0/449 (0)	0/449 (0)
Zakrzep żył siatkówki	2/449 (0,4)	1/449 (0,2)	2/449 (0,4)	1/449 (0,2)

Wyniki dla okresu obserwacji, którego mediana wynosiła 27,9 mies.

Tabela 8.

Liczba zdarzeń niepożądanych związanych z niedrożnością naczyń w przeliczeniu na 100 pacjento-lat u pacjentów z ALL(Ph+) w przeliczeniu na 100 pacjento-lat z badania PACE

Punkt końcowy	Ogółem	SAE
Naczyniowe zdarzenia okluzyjne	39,3	23,6
Tętnicze zdarzenia zakrzepowe	15,7	15,7
Zdarzenia sercowe	7,9	0
Zdarzenia związane z naczyniami mózgu	7,9	7,9
Zdarzenia związane z naczyniami obwodowymi	15,7	15,7
Żyłne zdarzenia zakrzepowe	23,6	7,9

Wyniki dla okresu obserwacji, którego mediana wynosiła 27,9 mies.

4.3. Ocena skuteczności klinicznej komparatorów

4.3.1. Odpowiedź na leczenie

Chemioterapia w schemacie hyper-CVAD

W badaniu Koller 1997 CR uzyskało 44% leczonych, u takiego samego odsetka chorych stwierdzono oporność. W przypadku 10 pacjentów (15%) była to oporność pierwotna, zdefiniowana jako >20% naciek komórek białaczkowych w szpiku w czasie indukcji, podczas gdy u 19 chorych oporność miała charakter wtórny, czyli po początkowym zmniejszeniu nacieku białaczkowego <20%, obserwowano dalszy rozrost komórek nowotworowych. W czasie trwania fazy indukcji zmarło 7 pacjentów (11%), w tym 1 zgon (2%) uznano za wczesny, pozostałe 6 (9%) określono jako zgony aplastyczne, w tym 1 (2%) był zgonem z >20% naciekiem białaczkowym (Tabela 9).

Tabela 9.
Odpowiedź na leczenie u pacjentów z ALL leczonych schematem hyper-CVAD

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	n/N (%)
Wyniki w populacji ogólnej ALL			
Remisja całkowita (CR)			29/66 (44)
Oporność pierwotna		bd	10/66 (15)
Oporność wtórna			19/66 (29)
ogółem	Koller 1997		7/66 (11)
Zgon		Faza indukcji remisji	
wczesny (ED)			1/66 (2)
aplastyczny			6/66 (9)
z > 20% naciekiem białaczkowym			1/66 (2)

Chemioterapie w schemacie FLAM

Wyniki dotyczące odpowiedzi na leczenie raportowano we wszystkich 3 badaniach włączonych do analizy, przy czym tylko w jednym dostępne były osobne dane dla chorych z chromosomem Filadelfia (Giebel 2006).

W badaniu Giebel 2006 CR odnotowano u 57% leczonych z ALL(Ph+). W populacji ogólnej ALL CR obserwowano u 50% pacjentów. Interpretację wyników utrudnia brak definicji CR.

Spośród 25 pacjentów z CR, dla 7 (28%) odnaleziono zgodnego dawcę i przeprowadzono alloSCT, co pozwoliło utrzymać CR u 3 (43%) chorych przez okres obserwacji, którego mediana wynosiła 15 mies. U pozostałych chorych poddanych alloSCT stwierdzono nawrót choroby (2 pacjentów) lub zgon z powodu powikłań po przeszczepie (2 pacjentów).

W pracy Kern 2001 CR odnotowano u 5 spośród 10 leczonych (50%), a mediana czasu do uzyskania CR wynosiła 55 dni. W publikacji tej raportowano również wyniki na temat liczby chorych z odpowiedzią częściową oraz bez odpowiedzi, każdy z tych punktów końcowych obserwowano u jednego pacjenta (10%). U 3 spośród 10 chorych (30%) zaobserwowano wczesny zgon (tj. zgon w ciągu 6 tygodni od rozpoczęcia terapii, bez wystąpienia nawrotu białaczki). Mediana czasu do niepowodzenia leczenia w badaniu Kern 2001 wynosiła 58 dni, przy czym definicji tego punktu końcowego nie określono.

W badaniu Koller 1999 CR osiągnęło 4 spośród 12 leczonych (33%) z ALL. Mediana czasu do uzyskania CR wynosiła 42 dni dla populacji łącznej, obejmującej 55 chorych z ALL, AML oraz CML-BP. Wyniki dotyczące zgonów również raportowano tylko dla populacji łącznej. Zgon aplastyczny stwierdzono u 13 chorych (24%), natomiast zgon wczesny odnotowano u 1 pacjenta (2%).

Podsumowanie wyników dotyczących odpowiedzi na leczenie u chorych z ALL leczonych za pomocą chemioterapii FLAM przedstawiono poniżej (Tabela 10; Tabela 11)

Tabela 10.
Odpowiedź na leczenie u pacjentów z ALL leczonych FLAM

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	n/N (%)	
Wyniki w populacji ALL(Ph+)				
Remisja całkowita (CR)	Giebel 2006	15 mies. ^a	8/14 (57)	
Wyniki w populacji ogólnej ALL				
Remisja całkowita (CR)^b	Kern 2001	bd	5/10 (50)	
	Giebel 2006	15 mies. ^a	25/50 (50)	
	Koller 1999	bd	4/12 (33)	
Remisja częściowa (PR)	Kern 2001	bd	1/10 (10)	
Brak odpowiedzi (NR)	Kern 2001	bd	1/10 (10)	
aplastyczny	Giebel 2006	15 mies. ^a	8/50 (16%)	
	Koller 1999	bd	13/55 (24) ^c	
Zgon	wczesny (ED)	Kern 2001	bd	3/10 (30)
		Koller 1999	bd	1/55 (2) ^c
		z > 20% naciekiem białaczkowym	Koller 1999	bd

a) mediana; b) średnia ważona dla 3 badań wynosiła 47%; c) dane dotyczą pacjentów z ALL/AML/BP CML.

Tabela 11.
Pozostałe punkty końcowe dotyczące odpowiedzi na leczenie u pacjentów z ALL leczonych FLAM

Punkt końcowy	Badanie	N	Okres obserwacji	Mediana (zakres) [dni]
Wyniki w populacji ogólnej ALL				
Czas do uzyskania CR	Kern 2001	26 ^b	bd	55
	Koller 1999	55 ^a	bd	42 dni (21-113) ^a
Czas do porażki leczenia	Kern 2001	10	bd	58

Wyniki dla populacji łącznej badania: pacjenci z ALL/AML/CML-BP (N=55); b) wyniki dla populacji łącznej n=badania: pacjenci z ALL oraz AML (N = 26).

4.3.2. Przeżycie

Chemioterapia w schemacie hyper-CVAD

W badaniu Koller 1997 wyniki dotyczące przeżycia raportowano wyłącznie dla chorych, którzy w momencie rozpoczęcia terapii hyper-CVAD byli po 1. nawrocie choroby (50 spośród 66 leczonych, 76%). Mediana OS wynosiła w tej grupie chorych 42 tyg., zaś mediana DFS oszacowana tylko w grupie chorych z remisją po hyper-CVAD – 52 tyg. (Tabela 12)

Tabela 12.
Przeżywalność u pacjentów z ALL leczonych hyper-CVAD

Punkt końcowy	Badanie	N	Okres obserwacji	Prawdopodobieństwo	Mediana [tyg.]
Wyniki w populacji ogólnej ALL (tylko pacjenci rozpoczynający terapię w 1. nawrocie choroby)					
OS	Koller 1997	50 ^a	bd	bd	42
DFS		bd ^b	bd	bd	52

Wyniki tylko dla pacjentów będących w 1. nawrocie ALL; b) wyniki tylko dla pacjentów będących w 1. nawrocie ALL, którzy uzyskali remisję po zastosowaniu hyper-CVAD.

Chemioterapia w schemacie FLAM

Wyniki dotyczące prawdopodobieństwa przeżycia (OS i DFS) podano w badaniu Giebel 2006, w badaniu Kern 2001 raportowano natomiast dane dotyczące mediany OS i DFS. Dodatkowo we wszystkich badaniach podano informację na temat liczby zgonów.

W badaniu Giebel 2006 2-letnie prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego wynosiło 12%. Wyniki dotyczące DFS raportowano wyłącznie dla grupy 25 chorych uzyskujących CR, dla której 2-letnie prawdopodobieństwo DFS wynosiło 15%.

W pracy Kern 2001 medianę OS oszacowano na 90 dni, natomiast medianę DFS na 40 dni.

Tabela 13.
Przeżywalność u pacjentów z ALL leczonych FLAM

Punkt końcowy	Badanie	N	Horyzont czasowy	Prawdopodobieństwo	Mediana [dni]
Wyniki w populacji ogólnej ALL					
OS	Giebel 2006	50	2-letni	12% (SE: 6%)	bd
	Kern 2001	10	bd	bd	90
DFS	Giebel 2006	25 ^a	2-letni	15% (SE: 8%)	bd
	Kern 2001	5 ^a	bd	bd	40

Wyniki dla chorych z CR

4.4. Ocena bezpieczeństwa komparatorów

Chemioterapia w schemacie hyper-CVAD

W badaniu Koller 1997 nie raportowano pełnych danych dotyczących profilu bezpieczeństwa. Wyników dotyczących AE ogółem nie raportowano w ogóle, natomiast rezultaty dotyczące

poszczególnych rodzajów AE ograniczały się do pierwszego cyklu chemioterapii i kilku wybranych AE: ciężkiej neutropenii (ANC $<0,5 \times 10^9/l$), epizodów gorączkowych (w tym gorączki o nieustalonej etiologii) oraz infekcji. Mediana czasu do wzrostu liczby ANC $0,5 \times 10^9/l$ wynosiła 20 dni (Tabela 14).

Tabela 14.
Poszczególne rodzaje zdarzeń niepożądanych u pacjentów z ALL leczonych hyper-CVAD

Punkt końcowy	n/N (%)	
Neutropenia $<0,5 \times 10^9/l$	60/66 (91)	
Epizody gorączkowe	31/66 (47)	
Gorączka o nieznannej przyczynie	15/66 (23)	
Ogółem	16/66 (24)	
Bakteryjne	11/66 (17)	
Udokumentowane infekcje	Zapalenie płuc	3/66 (5)
	Zapalenie płuc + Sepsa	3/66 (5)
	Grzybicze	0/66 (0)

Chemioterapia w schemacie FLAM

W żadnym z badań ukierunkowanych na ocenę chemioterapii FLAM u chorych z ALL nie raportowano wyników dotyczących AE ogółem. Dane odnoszące się do występowania poszczególnych rodzajów AE przedstawiono we wszystkich 3 badaniach, przy czym tylko w badaniu Giebel 2006 dotyczyły one wyłącznie chorych z ALL, podczas gdy w pozostałych pracach raportowano wyniki w populacji łącznej, obejmującej także pacjentów z AML (Kern 2001, Koller 1999) oraz CML-BP (Koller 1999).

Hematologiczne AE

W badaniach Giebel 2006 oraz Koller 1999 podano informację, że znacząca mielosupresja wystąpiła u wszystkich leczonych. Dodatkowo, we wszystkich badaniach podano wartości mediany czasu do odnowy hematologicznej, które w zależności od badania mieściły się w przedziale od 26 do 47 dni (Tabela 15).

Tabela 15.
Mediana czasu do odnowy hematologicznej u pacjentów z ALL leczonych FLAM

Punkt końcowy	Badanie	N	Mediana (±zakres) [dni]	
Wyniki w populacji ogólnej ALL (tylko pacjenci rozpoczynający terapię w 1. nawrocie choroby)				
ANC $> 0,5 \times 10^9$	Giebel 2006	50	26 (17-55)	
	Kern 2001	10	46 (bd)	
	Koller 1999	Mitoksantron 40 mg/m ²	24	32 (19-44)
		Mitoksantron 60 mg/m ²	11	38 (17-42)
PLT $> 50 \times 10^9$	Giebel 2006	50	29,5 (15-62)	

Ponatinib (Iclusig®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfo blastyczną z obecnością chromosomu Filadelfia po niepowodzeniu lub nietolerancji dazatynibu albo z obecnością mutacji T315IW leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową, u których występuje oporność na leczenie innymi inhibitorami kinazy tyrozynowej lub zastosowanie innego niż ponatinib inhibitora kinazy tyrozynowej

Punkt końcowy	Badanie	N	Mediana (zakres) [dni]	
PLT >30 x 10 ⁹	Koller 1999	Mitoksantron 40 mg/m ²	24	31 (20-50+)
		Mitoksantron 60 mg/m ²	11	47 (25-80+)

Niehematologiczne AE w populacji pacjentów z ALL

W badaniu Giebel 2006 podczas okresu obserwacji (mediana: 15 mies.) do najczęściej raportowanych niehematologicznych AE należały: infekcje (80%), nudności i wymioty (80%), zapalenie błony śluzowej jamy ustnej (58%), krwawienia (50%), biegunka (30%), gorączka związana z leczeniem (30%), a także zaburzenia czynności wątroby (28%). Wśród zdarzeń o nasileniu ciężkim (stopień 3. oraz 4. wg klasyfikacji WHO) najczęściej obserwowano infekcje (46%). Pozostałe AE w stopniu 3. lub 4. obejmowały: nudności i wymioty (10%), zapalenie błony śluzowej jamy ustnej (8%), zaburzenia czynności wątroby (8%), biegunkę (6%), niewydolność serca (6%), krwawienia (4%) oraz pojedyncze przypadki gorączki, zaparcia oraz zaburzeń czynności OUN (Tabela 16).

Tabela 16.
Niehematologiczne zdarzenia niepożądane u pacjentów z ALL leczonych FLAM w badaniu Giebel 2006

Punkt końcowy	n/N (%)		
	Ogółem	Stopień 1. i 2.	Stopień 3. i 4.
Infekcja	40/50 (80)	17/50 (34)	23/50 (46)
Nudności/wymioty	40/50 (80)	35/50 (70)	5/50 (10)
Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej	29/50 (58)	24/50 (48)	4/50 (8)
Zaburzenia czynności wątroby	14/50 (28)	10/50 (20)	4/50 (8)
Biegunka	15/50 (30)	12/50 (24)	3/50 (6)
Niewydolność serca	4/50 (8)	1/50 (2)	3/50 (6)
Krwawienie	25/50 (50)	23/50 (46)	2/50 (4)
Gorączka związana z leczeniem	15/50 (30)	14/50 (28)	1/50 (2)
Zaparcia	5/50 (10)	4/50 (8)	1/50 (2)
Zaburzenia czynności OUN	4/50 (8)	3/50 (6)	1/50 (2)
Ból związany z leczeniem	10/50 (20)	10/50 (20)	-
Arytmia	9/50 (18)	9/50 (18)	-
Alergia	7/50 (14)	7/50 (14)	-
Zaburzenia czynności płuc	3/50 (6)	3/50 (6)	-
Zaburzenia czynności nerek	4/50 (8)	4/50 (8)	-

4.5. Podsumowanie

Ponatinib jest pierwszą technologią medyczną o udowodnionej efektywności klinicznej w populacji z ALL(Ph+) po niepowodzeniu DAZA oraz u pacjentów z mutacją T315I. Obecnie w praktyce klinicznej stosuje się chemioterapię w schemacie hyper-CVAD i FLAM, która nie jest technologią o udowodnionej skuteczności w rozpatrywanym wskazaniu. Zastosowanie ponatinibu w terapii pomostowej zwiększa prawdopodobieństwo (względem BSC) zakwalifikowania do przeszczepu alloSCT, a tym samym, zwiększa szanse chorych na wyleczenie.

5. OCENA INNOWACYJNOŚCI PONATYNIBU

Jednym z elementów stanowiących uzasadnienie ceny dla technologii medycznych stosowanych we wskazaniach rzadkich/ultrazadkich jest innowacyjność. Pod pojęciem innowacji przyjmuje się praktyczne zastosowanie nowej wiedzy lub technologii, lub też wykorzystanie dotychczasowej wiedzy w nowy, korzystny sposób. Innowacyjność z perspektywy procesu to:

- innowacyjność produkcji – wdrożenie nowego sposobu wytwarzania substancji,
- innowacyjność technologiczna – stworzenie produktu charakteryzującego się lepszymi właściwościami lub poprawa jakościowa istniejącego produktu. [18]

W praktyce, z perspektywy producenta innowacyjnością nazywana jest każda nowa technologia, która pozwala na uzyskanie patentu. Innowacyjność może być związana z:

- wprowadzeniem nowej cząsteczki chemicznej,
- wprowadzeniem nowego wskazania terapeutycznego dla istniejącego leku,
- opracowaniem nowej drogi podania lub sposobu dawkowania leku. [18]

Ważnym elementem ustalania i uzasadniania cen technologii medycznych jest innowacyjność terapeutyczna – ocena wartości dodanej, w odniesieniu do efektywności określonej technologii terapeutycznej w stosunku do obecnie stosowanych standardów w danym wskazaniu. Ocena innowacyjności terapeutycznej wymaga analizy skuteczności i profilu bezpieczeństwa nowej terapii w stosunku do najbardziej efektywnej terapii, uznawanej jak dotąd za standard leczenia. Nową technologię określa się mianem innowacyjności terapeutycznej, gdy:

- w danym wskazaniu nie ma technologii medycznej o udowodnionej efektywności klinicznej;
- nowa technologia jest o wiele bardziej skuteczna od stosowanego dotąd standardu. [18]

W odniesieniu do analizowanej interwencji można mówić o innowacyjności terapeutycznej z uwagi na fakt, iż ponatinib (Iclusig) jest pierwszą i obecnie jedyną technologią o udowodnionej efektywności klinicznej w populacji pacjentów z mutacją T315I oraz w populacji pacjentów po niepowodzeniu lub z przeciwwskazaniami do zastosowania DAZA). Rozpatrywana populacja docelowa chorych jest obecnie leczona w Polsce z udziałem chemioterapii (hyper-CVAD lub FLAM). **Finansowanie ponatinibu ze środków publicznych nie tylko poszerza wachlarz terapeutyczny w rozpatrywanej populacji pacjentów, ale przede wszystkim daje rozpatrywanej grupie chorych realną szansę na poprawę stanu zdrowia.**

6. OCENA RYZYKA PROJEKTU I NIEPEWNOŚCI OSZACOWAŃ

Skłonność do podjęcia przez regulatora pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych terapii z zastosowaniem ponatinibu w leczeniu pacjentów z ALL(Ph+) koreluje z rodzajami i zakresem ryzyka wynikającego z niepewności oszacowań dla kluczowych parametrów z raportu HTA oraz innych czynników ryzyka.

Zidentyfikowane w ramach uzasadnienia ceny ryzyka odnoszą się do liczebności populacji docelowej oraz efektywności klinicznej ponatinibu.

6.1. Liczebność populacji docelowej

Główne ryzyko, dotyczące liczebności populacji z ALL(Ph+) leczonej z zastosowaniem ponatinibu, zostało zredukowane poprzez:

- opracowanie precyzyjnych kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów do wnioskowanego programu lekowego (Tabela 17)
- przeprowadzenie **wielokierunkowej analizy** dla oszacowania wielkości populacji docelowej (BIA). Zgodnie z wynikami analizy wpływu na budżet, prognozowana liczba pacjentów leczonych ponatinibem w ramach proponowanego programu lekowego wyniesie 16 osób zarówno w roku 2017, jak i 2018.

Tabela 17.
Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów do wnioskowanego programu lekowego

Program lekowy: Leczenie ponatinibem ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Filadelfia (Ph+) (ICD-10 C91.0)	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci z rozpoznaniem ostrej białaczki limfoblastycznej z udokumentowaną obecnością genu BCR-ABL lub chromosomu Filadelfia (Ph+) w wieku 18 lat i powyżej: <ul style="list-style-type: none"> ○ którzy nie osiągnęli całkowitej remisji hematologicznej lub większej odpowiedzi molekularnej jeżeli nie stosowali wcześniej dazatynibu, ○ którzy uzyskali remisję całkowitą lub odpowiedź molekularną w wyniku leczenia dazatynbem i wymagają leczenia podtrzymującego, ○ u których stwierdzono nawrót lub narastanie minimalnej choroby resztkowej, jeżeli nie stosowali wcześniej dazatyn bu, ○ którym wykonano SCT, przed którym nie uzyskano całkowitej odpowiedzi molekularnej, ○ u których nastąpiła wznowa hematologiczna choroby, jeżeli nie stosowali wcześniej dazatynibu, ○ nietolerujących wcześniejszej terapii imatynibem, ○ z pierwotnym zajęciem OUN, ○ którzy uprzednio byli leczeni dazatynibem w ramach chemioterapii niestandardowej, ○ nowo zdiagnozowani pacjenci, którzy rozpoczęli terapię w okresie od 1 stycznia 2015 r. do 31 marca 2015 r. i rozpoczynając terapię spełniali kryteria kwalifikacji. 	<p>Leczenie należy przerwać w przypadku:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wystąpienia objawów nietolerancji dazatyn bu, • progresji choroby w trakcie leczenia dazatynibem

Badania wykonywane wyłącznie w laboratoriach, które uzyskały certyfikat standaryzacji oznaczania genu BCR/ABL wydawany przez Sekcję Hematologii Molekularnej Polskiego Towarzystwa Genetyki Człowieka

Należy zaznaczyć, że wskazanie do zastosowania ponatinibu w ALL(Ph+) uznaje się za ultrazadkie. Ewentualne niedoszacowanie populacji docelowej i wzrost jej liczebności nie zwiększy istotnie wydatków płatnika publicznego.

Istotną zmienną generującą ryzyko w przypadku rozpatrywanej interwencji jest również dawkowanie leku w rzeczywistej praktyce klinicznej. Zalecana dawka początkowa ponatinibu wynosi 45 mg raz na dobę. U pacjentów, którzy osiągnęli przynajmniej częściową odpowiedź cytogenetyczną można zredukować dawkę PONA aż do osiągnięcia docelowo 15 mg/dobę. W przypadku wystąpienia toksyczności niehematologicznej lub hematologicznej może być konieczne zaprzestanie podawania ponatinibu przez pewien czas lub zmniejszenie podawanej dawki, zgodnie z zaleceniami zawartymi w ChPL.

Narzędziem, które pozwoliłoby na zachowanie dyscypliny finansowanej, a tym samym ograniczenie ryzyka po stronie płatnika publicznego, byłoby zawarcie porozumienia cenowo-wolumenowego (*price-volume agreement*, PVA). Jest to rodzaj porozumienia podziału ryzyka (*risk sharing scheme*, RSS), w ramach którego strony koncentrują się na osiągnięciu określonego poziomu wydatków względem wielkości sprzedaży. [18]

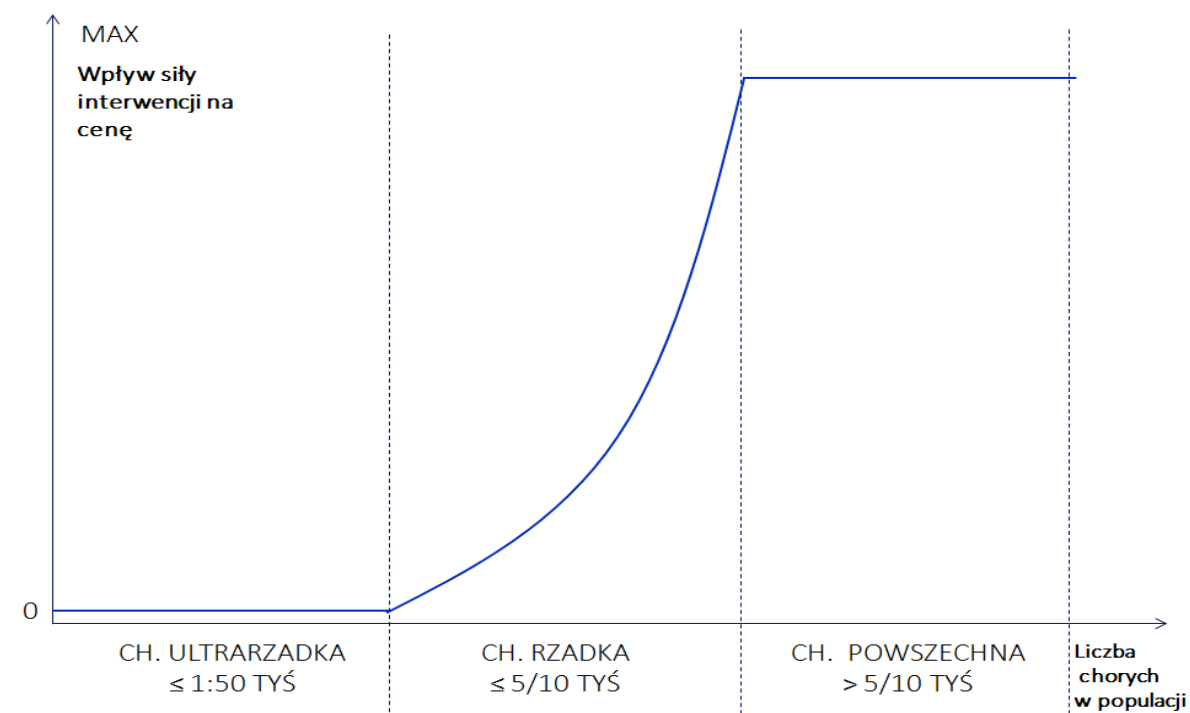
Należy podkreślić, że zastosowanie PVA pozwala nie tylko zredukować ryzyko po stronie płatnika publicznego związane z wielkością populacji leczonej ponatinibem w przyjętym horyzoncie czasowym, ale dodatkowo minimalizuje niepewność związaną z założeniami w zakresie redukcji dawki PONA w toku terapii (istotna dana wejściowa do BIA).

6.2. Efektywność kliniczna PONA

Siła interwencji

Z uwagi na metodykę analizowanych badań, obliczenie parametrów wskazujących na siłę badanej interwencji nie było możliwe. Należy jednak podkreślić, że w przypadku leków sierocych siła interwencji zwykle nie koreluje z ceną. Im większa liczba chorych, tym większy wpływ siły interwencji na cenę. Wpływ siły interwencji na cenę leków stosowanych w chorobach powszechnych, rzadkich i ultraradkich zaprezentowano na Rysunek 2

Rysunek 2.
Wpływ siły interwencji na cenę leków stosowanych w chorobach powszechnych, rzadkich i ultra rzadkich



Wyniki w zakresie efektywności klinicznej PONA

Należy podkreślić, iż wyniki analizy klinicznej wskazują na skuteczność leczenia z zastosowaniem PONA w analizowanej populacji chorych, zwłaszcza w odniesieniu do uzyskanej odpowiedzi na leczenie.

Zgodnie z podejściem FDA, obiektywną odpowiedź na leczenie uznaje się za bezpośrednią miarę aktywności przeciwnowotworowej i zaleca wykorzystanie jej jako punktu końcowego w ocenie leków przeciwnowotworowych opartych na badaniach jednoramiennych. [19]

W analizie klinicznej przygotowano zestawienie odnalezionych wyników dla analizowanej technologii oraz komparatora jednak ma ono charakter w dużej mierze poglądowy i ma na celu wykazanie ogólnego efektu działania interwencji, przy czym wnioskowanie na ich podstawie o różnicach pomiędzy PONA i chemioterapią obarczone jest dużą niepewnością.

Metodyka badania PACE stanowi czynnik obniżający wiarygodność uzyskanych wyników w zakresie efektywności klinicznej PONA. Należy jednak podkreślić, że projektowanie badań klinicznych oceniających efektywność kliniczną leków stosowanych w chorobach rzadkich i ultraradkich przysparza wielu trudności. Przyjęta metodologia powinna z jednej strony pozwalać na uzyskanie wiarygodnych wyników w zakresie skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa leku, z drugiej strony powinna uwzględniać kwestie etyczne. W przypadku dostępności terapii o udowodnionej efektywności klinicznej w danym wskazaniu, nieetyczne i niezgodne z zasadami EBM (*evidence-based medicine*, medycyna oparta na dowodach naukowych) jest projektowanie badania randomizowanego, w ramach którego pacjenci w ramieniu kontrolnym będą otrzymywać placebo lub BSC. Obecnie, obserwuje się ogólnoeuropejski trend odchodzenia od wymogu prowadzenia badań randomizowanych w przypadku pierwszej technologii o udowodnionej skuteczności w danym wskazaniu. W konsekwencji, dopuszcza się do obrotu produkty lecznicze (w ramach programu *early access*) posiadające niższej jakości dowody w zakresie efektywności klinicznej.

Mając powyższe na względzie, należy zauważyć, że **ponatinib, który jest jedyną technologią medyczną o udowodnionej efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu**, otrzymał rejestrację w oparciu o wyniki badania jednoramiennego, II fazy. Pomimo ograniczonych dowodów klinicznych, dostępne wyniki wskazują na przewagę korzyści terapeutycznych nad ryzykiem związanym ze stosowaniem leku. Rejestracja przez FDA została przyznana w grudniu 2012 r. w ramach przyspieszonej procedury rejestracji. Rejestracja przez EMA została przyznana w lipcu 2013 r. w ramach programu wczesnego dostępu do leków innowacyjnych (programy *early access*), przy czym uznano, że jest to lek podlegający procedurze dodatkowego monitorowania.

Produkt leczniczy Iclusig uzyskał pozytywną decyzję rejestracyjną z uwagi na wyjątkowo obiecujące wyniki dostępnych badań klinicznych. Decyzja CHMP o przyspieszonym trybie oceny oraz wydaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dotyczy w szczególności leków innowacyjnych, których stosowanie uważa się za leżące w interesie zdrowia publicznego. Innowacyjność terapeutyczna ponatinibu związana jest z potwierdzoną skutecznością kliniczną leku u pacjentów po niepowodzeniu innych TKI oraz u pacjentów z mutacją T315I. Iclusig stosowany jest u pacjentów, u których wyczerpały się inne możliwości leczenia farmakologicznego. Należy zatem podkreślić, że wdrożenie skutecznego leczenia na tym etapie

choroby umożliwia zakwalifikowanie chorych na ALL(Ph+) do przeszczepu alloSCT, a to z kolei daje chorym realną szansę na wyleczenie.

W kontekście postulowanych zmian w Dyrektywie Przejrzystości (art. 13) należy mieć również na uwadze, że krajowe agencje HTA nie mogą kwestionować efektywności klinicznej leków dopuszczonych do obrotu decyzją EMA w procedurze centralnej rejestracji. [20]

6.3. Podsumowanie

Porozumienie podziału ryzyka powinno odpowiadać na i redukować najważniejsze ryzyka po stronie regulatora. W rozpatrywanym przypadku najważniejsze zidentyfikowane ryzyka odnoszą się do liczebności populacji docelowej oraz efektywności klinicznej PONA.

Z uwagi na fakt, iż ALL(Ph+) jest wskazaniem ultrarazadkim - ewentualny wzrost liczby pacjentów leczonych PONA nie będzie miał istotnego wpływu na wydatki płatnika publicznego.

Rozwiązaniem umożliwiającym redukcję ryzyka po stronie płatnika w głównym obszarze niepewności, jakim jest efektywność kliniczna ponatinibu, wydaje się być przyznanie warunkowej refundacji z możliwością renegotjacji ceny efektywnej leku w oparciu o wyniki w zakresie skuteczności praktycznej leku. Niewątpliwą zaletą omawianego mechanizmu jest przyspieszenie dostępu do innowacyjnej technologii medycznej. Źródłem danych mogą być rejestry pacjentów prowadzone w dłuższym horyzoncie czasowym.

Objęcie finansowaniem ze środków publicznych ponatinibu w omawianej populacji umożliwi wdrożenie skutecznej terapii u pacjentów, u których wyczerpały się inne opcje leczenia farmakologicznego.

7. PROPOZYCJA CENY PONATYNIBU I UZASADNIENIE CENY

Ocena ekonomiczna, w tym ocena zasadności finansowania ze środków publicznych leków stosowanych w chorobach rzadkich i ultrarzadkich, powinna stanowić tylko jeden z elementów procesu decyzyjnego. [18]

Wyznaczone w analizie ekonomicznej wartości współczynników inkrementalnych kosztów-efektywności i kosztów-użyteczności dla leków stosowanych w chorobach rzadkich nie dostarczają w tym przypadku wystarczających informacji, pozwalających podjąć decyzję dotyczącą finansowania danej technologii lekowej ze środków publicznych. Cena większości leków sierocych jest funkcją liczby leczonych chorych, stąd w przypadku technologii stosowanych w chorobach rzadkich i ultrarzadkich w procesie podejmowania decyzji refundacyjnych kluczowe znaczenie mają argumenty przedstawione w uzasadnieniu ceny. [18]

Metodą ustalania ceny produktu leczniczego przy uwzględnieniu jego wartości klinicznej i terapeutycznej jest wycena w oparciu o wartość produktu (*value based pricing, VBP*). VBP odpowiada na pytanie, czy dodatkowe korzyści wynikające z zastosowania danego produktu farmaceutycznego warte są dodatkowych kosztów ponoszonych na technologię innowacyjną, w porównaniu do opcjonalnych sposobów postępowania. [18]

Istotna jest przy tym nie tylko ocena wartości klinicznej, dokonywana z uwzględnieniem miar rozrzutu i innych czynników wpływających na niepewność oszacowań (skuteczność, bezpieczeństwo, jakość życia itd.) ale również wartość postrzegana przez lekarzy, pacjentów i decydentów, która w dużej mierze koresponduje z wartością kliniczną, ale zależy też od specyfiki sytuacji klinicznej (rodzaj wskazania, możliwości terapeutyczne, zainteresowanie środowiska lub społeczeństwa problemem zdrowotnym itd.). [18]

Kluczowymi elementami VBP jest wybór odpowiedniej opcji do porównania oraz określenie wartości produktu (za pomocą odpowiednich mierników). VBP można zastosować w każdej sytuacji, kiedy istnieje komparator, czyli *co najmniej jedna technologia o udowodnionej skuteczności w danym wskazaniu*. W przypadku ustalania ceny dla pierwszej technologii o udowodnionej skuteczności w danym wskazaniu, komparatorem może być leczenie zachowawcze lub dotychczasowa praktyka kliniczna. Dla leków oryginalnych, które można uznać za innowacje (terapeutyczne lub farmakologiczne), komparatorem będzie lek z tej samej grupy terapeutycznej, o ile spełnia zasadę, że w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiony przez ocenianą technologię medyczną. [18]

Obecnie w Polsce, u pacjentów z ALL(Ph+), po niepowodzeniu lub nietolerancji DAZA a także u pacjentów z obecnością mutacji T315I, stosuje się chemioterapię w schemacie hyper-CVAD lub

FLAM (brak dowodów klinicznych potwierdzających efektywność kliniczną ww. chemioterapii w rozpatrywanym wskazaniu). W ramach wnioskowanego programu lekowego, w populacji docelowej stosowany będzie ponatinib. **Należy podkreślić, że ponatinib jest jedyną technologią o udowodnionej skuteczności w rozpatrywanym wskazaniu.** Stąd też szacuje się, że w momencie utworzenia PL dla PONA cała populacja chorych przejdzie z chemioterapii na terapię inhibitorem TKI III generacji.

Ze względu na fakt, że wielkość populacji docelowej sytuje omawiany stan kliniczny (ALL(Ph+)) jako chorobę ultrarzadką, należy oczekiwać, że wielkość sprzedaży produktu Iclusig będzie bardzo ograniczona. **W związku z powyższym cena nowej technologii lekowej powinna zostać ustalona na poziomie umożliwiającym uzyskanie zwrotu z inwestycji poniesionej w fazie badawczo-rozwojowej (return on investment, ROI).** [18]

Kierunki przyjęte na rzecz uzasadnienia ceny ponatinibu obejmują:

- analizę cen produktu leczniczego Iclusig w wybranych krajach europejskich w odniesieniu do proponowanej ceny w Polsce;
- analizę wydatków podmiotu odpowiedzialnego na R&D w kontekście zwrotu kosztów z inwestycji (ROI).

7.1. Cena ponatinibu w Polsce i innych krajach europejskich

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

Ponatinib (Iclusig®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfo blastyczną z obecnością chromosomu Filadelfia po niepowodzeniu lub nietolerancji dasatynibu albo z obecnością mutacji T315I w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową, u których występuje oporność na leczenie innymi inhibitorami kinazy tyrozynowej lub zastosowanie innego niż ponatinib inhibitora kinazy tyrozynowej

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

7.2. Aktywność biznesowa i R&D producenta

Stworzenie innowacyjnego produktu leczniczego wymaga nakładu środków koniecznych do sfinansowania pracy naukowej, wdrożeniowej i produkcyjnej, w długim okresie czasu. Koszty wynikają m.in. z:

- konieczności zatrudnienia naukowców oraz wykwalifikowanych specjalistów, którzy opracowują nową metodę leczenia,
- obowiązku prowadzenia wysokiej jakości badań klinicznych oceniających zarówno skuteczność, jak i bezpieczeństwo terapii,
- konieczności prowadzenia sprawozdawczości,
- prowadzenia rejestrów pacjentów poddawanych leczeniu z udziałem ocenianej interwencji.

Do oceny skuteczności i bezpieczeństwa nowoopracowywanych leków niezbędne są badania kliniczne. Proces rozwoju nowej cząsteczki leku można podzielić na 4 etapy:

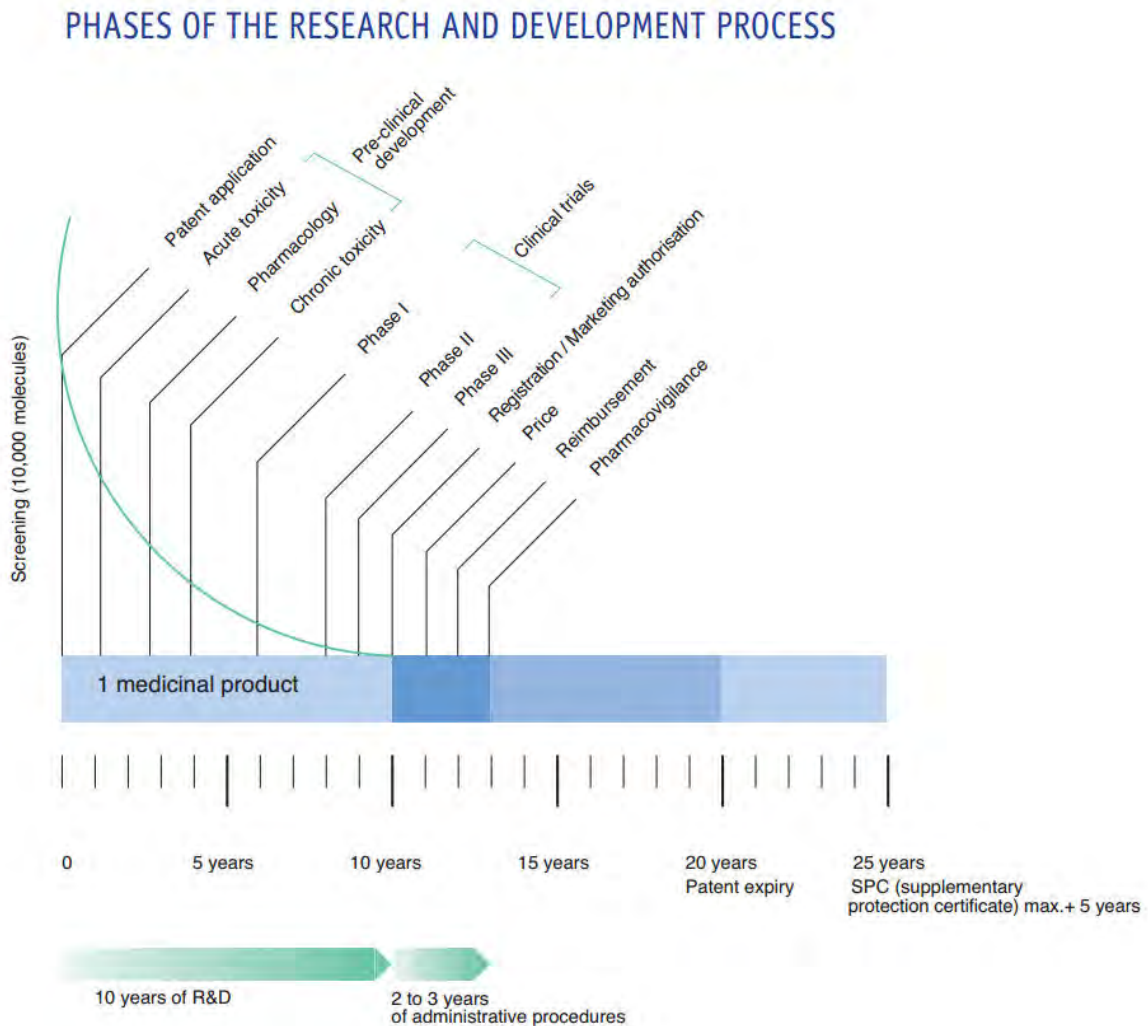
Etap I – trwający od 2 do 10 lat, w czasie którego prowadzone są badania podstawowe;

Etap II – trwający 3 do 6 lat, skupia się na wyłonieniu kilkuset spośród tysięcy cząsteczek, które cechują się relatywnie wyższą skutecznością oraz bezpieczeństwem stosowania. W fazie badań przedklinicznych prowadzonych na zwierzętach testowane jest bezpieczeństwo i wpływ na metabolizm oraz przeprowadzane są badania farmakologiczne i ustalana farmakokinetyka leku. Na tej podstawie do kolejnego etapu kwalifikuje się tylko kilka nowych cząsteczek;

Etap III – trwający przeciętnie 6-7 lat, to faza badań klinicznych, podczas której przeprowadzane są badania na pacjentach. Faza pierwsza dotyczy zwykle stosunkowo małej liczby ochotników, z kolei w fazie trzeciej określa się korzyści terapeutyczne danego leku w stosunku do placebo lub istniejącego standardu leczenia na setkach, a nawet tysiącach pacjentów;

Etap IV – może trwać od 2 do 4 i więcej lat. Po uzyskaniu potwierdzenia efektywności klinicznej produktu w badaniach III fazy, przeprowadzane są badania postmarketingowe (badania IV fazy, *surveillance study*) w celu zbadania wartości produktu, w szczególności jego bezpieczeństwa, w warunkach rzeczywistych. [18] Szczegółowy proces rozwoju cząsteczki przedstawiono na Rysunek 3.

Rysunek 3.
Proces rozwoju cząsteczki [22]



Na każdym z opisanych etapów rozwoju technologii uwzględnia się ocenę wartości produktu dla pacjenta, płatnika i systemu ochrony zdrowia. Zebrane dane przedkliniczne oraz wstępna analiza danych klinicznych umożliwiają zazwyczaj rozpoczęcie procesu ustalania ceny leku. Liczne publikacje uzasadniają wysokie ceny leków, zaliczanych do innowacji terapeutycznych następującymi argumentami:

- opracowanie nowego wysoce skutecznego leku jest złożonym procesem, obciążonym dużym ryzykiem biznesowym. Znaczne nakłady finansowe na badania nad lekami ponoszone są na długo zanim leki pojawią się na rynku i zaczną przynosić dochody;
- wiele nowo wprowadzanych leków charakteryzuje się podobnymi korzyściami dla pacjentów, podobnym profilem działań niepożądanych, wpływem na jakość życia, a opracowanie leku przełomowego jest stosunkowo rzadkie. [18]

Przełomowy lek, będący innowacją terapeutyczną, powinien wypracować zyski na pokrycie kosztów badań nad nowymi technologiami, stanowiąc swoistą nagrodę dla producenta i zachętę do dalszych badań.

Wydatki na badania kliniczne są bezpośrednio związane z budżetami firm farmaceutycznych na badania i rozwój. Według EFPIA (*European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations*) w 2012 roku koszt związany z opracowaniem nowej biologicznej lub chemicznej cząsteczki wynosił ok. 1,17 mld €. Inwestycje w sektorze farmaceutycznym na R&D w Europie wyniosły w 2012 roku 30 mld €. [22]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

8. DYSKUSJA

Substancja czynna ponatinib, decyzją Komisji Europejskiej z 2 lutego 2010 roku, uzyskała status „*orphan drug*” we wskazaniach:

- leczenie dorosłych pacjentów z fazą przewlekłą, fazą akceleracji lub fazą przełomu blastycznego przewlekłej białaczki szpikowej (CML) z opornością lub nietolerancją leczenia dazatynibem lub nilotinibem i dla których kolejne leczenie imatinibem nie jest właściwe ze względów klinicznych, lub u pacjentów z mutacją T315I;
- leczenie dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z obecnością chromosomu Filadelfia z opornością lub nietolerancją leczenia dazatynibem i dla których kolejne leczenie imatinibem nie jest właściwe ze względów klinicznych, lub u pacjentów z mutacją T315I.

Leki sieroce to zwyczajowa nazwa produktów leczniczych stosowanych w leczeniu rzadkich, przewlekłych i zagrażających życiu chorób. Leki te zostały nazwane „sierocymi”, gdyż bardzo mała liczba pacjentów, którzy mogliby je stosować, nie stanowi dla firm farmaceutycznych atrakcyjnego inwestycyjnie obszaru. Producentów zniechęca do prowadzenia badań w tym obszarze przede wszystkim niska stopa zwrotu z inwestycji, która charakteryzuje przedsięwzięcia prowadzone dla niewielkiej potencjalnej grupy odbiorców. Wiele chorób rzadkich i ultraradkich było z tego powodu zaniechanych w działalności badawczo-rozwojowej przemysłu, w związku z tym medycyna nie miała chorym na te schorzenia wiele do zaoferowania. Sytuacja taka jest odmienna od sytuacji osób z chorobami występującymi powszechnie.

Istotnym jest, aby świadczenia zdrowotne finansowane ze środków publicznych charakteryzowały się zarówno skutecznością, jak i wysoką opłacalnością, czyli umożliwiały uzyskanie najlepszych wyników zdrowotnych przy możliwie najniższych kosztach. Przyjęte w Polsce granice efektywności kosztowej (na podstawie rekomendacji WHO) kształtują się na poziomie 3 x PKB (Produktu Krajowego Brutto) na osobę za 1 QALY. [24] Należy jednak zauważyć, że ponatinib jest technologią stosowaną w wąskiej grupie pacjentów, co nie gwarantuje stopy zwrotu z inwestycji przy niskiej cenie. W przypadku leków stosowanych w chorobach rzadkich i ultraradkich, decyzja refundacyjna powinna być podejmowana w oparciu o tzw. podejście egalitarne. Decyzje cenowe i refundacyjne w odniesieniu do technologii ze statusem „*orphan*” również opierają się na wynikach oceny technologii medycznych. Istotnym jest jednak, że od producentów sierocych produktów leczniczych powinno wymagać się przedłożenia uzasadnienia ceny leku (lub analizy ekonomicznej ukierunkowanej na uzasadnienie ceny) zamiast pełnej porównawczej analizy ekonomicznej. Niewielka liczba pacjentów, którzy mogą potencjalnie stosować technologię sierocą, powinna tu stanowić jeden z głównych argumentów uzasadniających wysoką cenę, która w tym przypadku stanowi niejako „nagrodę” dla podmiotu odpowiedzialnego za podjęcie starań, ryzyka i poniesienie nakładów finansowych w procesie opracowania skutecznej technologii sieroczej.

Na chwilę obecną w Polsce nie ma innych zarejestrowanych opcji terapeutycznych w rozpatrywanym wskazaniu. Leczenie ALL(Ph+) w tak zaawansowanym stadium jest bardzo trudne, a niekiedy niemożliwe, dlatego wszelkie nowe sposoby terapii, dające chorym realną szansę na poprawę stanu zdrowia, mają w tym przypadku duże znaczenie.

Zgodnie z przeprowadzonym przeglądem systematycznym oraz argumentami przedstawionymi w niniejszej analizie, ponatinib należy traktować jako innowacyjną pod względem terapeutycznym technologię lekową. Najlepsze dostępne na ten moment dowody naukowe wskazują na przewagę korzyści terapeutycznych nad ryzykiem związanym ze stosowaniem leku.

W kontekście decyzji o objęciu ponatinibu finansowaniem ze środków publicznych, istotna jest minimalizacja ryzyka finansowego po stronie regulatora odnoszącego się do skuteczności ponatinibu w rzeczywistej praktyce klinicznej. Zidentyfikowane ryzyko może zostać zminimalizowane przez zaproponowanie przez podmiot odpowiedzialny RSS, adekwatnego do wpływu tego ryzyka na stabilność wydatków płatnika publicznego.

9. WNIOSKI KOŃCOWE

- Ponatinib jest jedyną technologią lekową, dla której w ramach przeglądu systematycznego odnaleziono dowody naukowe potwierdzające efektywność kliniczną w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Filadelfia u dorosłych pacjentów po niepowodzeniu lub nietolerancji dazatynibu, a także u pacjentów z obecnością mutacji T315I.
- Uzyskanie przez produkt leczniczy Iclusig statusu „*orphan drug*” pociąga za sobą dalsze, istotne konsekwencje dla podejmowania decyzji refundacyjnych i cenowych w krajach członkowskich UE.
- Podejście utylitarne do podejmowania decyzji refundacyjnej i wymaganie klasycznej analizy ekonomicznej jest nieuzasadnione.
- Zasadniczym w tym przypadku jest przedłożenie uzasadnienia ceny preparatu.
- Populacja docelowa dla ponatinibu obejmuje dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Filadelfia (ALL(Ph+)) po niepowodzeniu lub nietolerancji dazatynibu, a także pacjentów z obecnością mutacji T315I.
- Prognozowana liczba pacjentów leczonych ponatinibem w ramach programu lekowego wynosi **16 osób zarówno w 2017, jak i 2018 r.**
- Niewielka liczba pacjentów, którzy mogą potencjalnie stosować produkt leczniczy Iclusig w Polsce, jest głównym argumentem uzasadniającym wysoką cenę, która w tym przypadku zapewni zwrot z inwestycji podmiotu odpowiedzialnego.
- Rozpatrywana populacja docelowa chorych jest obecnie leczona w Polsce za pomocą chemioterapii. Finansowanie ponatinibu ze środków publicznych poszerza możliwości terapeutyczne w rozpatrywanym wskazaniu oraz zwiększa prawdopodobieństwo zakwalifikowania chorych do przeszczepu alloSCT, dając tym samym realną szansę na wyleczenie.
- Wskazanie refundacyjne (ALL(Ph+) i CML) obejmuje zastosowanie PONA w populacjach pacjentów pozbawionych możliwości skutecznego leczenia farmakologicznego. Ponatinib jest pierwszą technologią lekową o udowodnionej efektywności klinicznej w leczeniu rozpatrywanych grup pacjentów³.
- Podmiot odpowiedzialny przedkłada jednolitą propozycję cenową zarówno dla PONA stosowanego w ALL(Ph+) (16 osób leczonych w ramach PL rocznie), jak i PONA w CML (75 osób leczonych w pierwszym roku, 100 osób w drugim roku oraz 111 w trzecim roku obowiązywania PL).

³ Populacja docelowa określona na rzecz przedłożonych wniosków refundacyjnych

10. SPIS TABEL

Tabela 1.	Obliczenia – liczebność populacji docelowej – wariant podstawowy	17
Tabela 2.	Obliczenia – liczebność populacji docelowej	17
Tabela 3.	Wyniki dotyczące odpowiedzi na leczenie ponatinibem u chorych z ALL(Ph+) w badaniu PACE	21
Tabela 4.	Wyniki dotyczące przeżycia u chorych z ALL(Ph+) leczonych ponatinibem	22
Tabela 5.	Działania niepożądane ogółem u pacjentów z ALL(Ph+)/CML-BP leczonych ponatinibem (badanie PACE)	23
Tabela 6.	Działania niepożądane z uwzględnieniem rodzaju zdarzenia u pacjentów z ALL(Ph+) oraz CML-BP w badaniu PACE	24
Tabela 7.	Działania niepożądane związane z niedrożnością naczyń u pacjentów z CML oraz ALL(Ph+) w badaniu PACE	25
Tabela 8.	Liczba zdarzeń niepożądanych związanych z niedrożnością naczyń w przeliczeniu na 100 pacjento-lat u pacjentów z ALL(Ph+) w przeliczeniu na 100 pacjento-lat z badania PACE	26
Tabela 9.	Odpowiedź na leczenie u pacjentów z ALL leczonych schematem hyper-CVAD	27
Tabela 10.	Odpowiedź na leczenie u pacjentów z ALL leczonych FLAM	28
Tabela 11.	Pozostałe punkty końcowe dotyczące odpowiedzi na leczenie u pacjentów z ALL leczonych FLAM	28
Tabela 12.	Przeżywalność u pacjentów z ALL leczonych hyper-CVAD	29
Tabela 13.	Przeżywalność u pacjentów z ALL leczonych FLAM	29
Tabela 14.	Poszczególne rodzaje zdarzeń niepożądanych u pacjentów z ALL leczonych hyper-CVAD	30
Tabela 15.	Mediana czasu do odnowy hematologicznej u pacjentów z ALL leczonych FLAM	30
Tabela 16.	Niehematologiczne zdarzenia niepożądane u pacjentów z ALL leczonych FLAM w badaniu Giebel 2006	31
Tabela 17.	Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów do wnioskowanego programu lekowego	35
		40
		41
		45
Tabela 21.	Charakterystyka wyjściowa modelowanej populacji	68
Tabela 22.	Odpowiedź na leczenie po 6 miesiącach terapii ponatinibem	68
Tabela 23.	Przeżycie pacjentów z ALL leczonych chemioterapią	72
Tabela 24.	Śmiertelność w populacji ogólnej – GUS 2014	74
Tabela 25.	Działania niepożądane uwzględnione w modelu	75
Tabela 26.	Działania niepożądane uwzględnione w modelu występujące w każdym cyklu leczenia ponatinibem	75
Tabela 27.	Wyniki badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia pacjentów z CML	77
Tabela 28.	Wyniki badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia pacjentów po alloSCT	79
Tabela 29.	Użyteczności stanów zdrowia pacjentów z ALL – wartości zastosowane w analizie	79
		80
Tabela 31.	Dawkowanie schematu FLAM i hyper-CVAD	81
Tabela 32.	Ceny jednostkowe chemoterapeutyków uwzględnione w analizie dla schematu hyper-CVAD [zł]	82
Tabela 33.	Ceny jednostkowe chemoterapeutyków uwzględnione w analizie dla schematu FLAM [zł]	85
Tabela 34.	Koszt jednostkowy Mitoxantrone	86
Tabela 35.	Koszty chemioterapii wg schematu FLAM i hyper-CVAD za dawkę w każdym cyklu – analiza podstawowa	87

Tabela 36.	Koszty chemioterapii wg schematu FLAM i hyper-CVAD za dawkę w każdym cyklu – analiza wrażliwości.....	87
Tabela 37.	Koszty hospitalizacji podczas chemioterapii.....	88
Tabela 38.	Koszt transfuzji krwi u pacjentów w trakcie chemioterapii	89
Tabela 39.	Schematy chemioterapii stosowane w ALL(Ph+) po niepowodzeniu dazatynibu – opinie ekspertów.....	89
Tabela 40.	Średnie koszty chemioterapii – analiza podstawowa	90
Tabela 41.	Średnie koszty chemioterapii – analiza wrażliwości (dane NFZ).....	90
Tabela 42.	Całkowite koszty hospitalizacji związane z chemioterapią	91
Tabela 43.	Całkowite koszty transfuzji podczas chemioterapii.....	91
Tabela 44.	Koszty chemioterapii – warianty analizy wrażliwości.....	92
Tabela 45.	Koszty chemioterapii – porównanie przyjętych danych i danych z JGP	92
Tabela 46.	Koszt monitorowania terapii u pacjentów leczonych TKI w ramach programu lekowego	93
Tabela 47.	Średnia miesięczna liczba badań monitorujących wykonywanych u pacjentów z ALL(Ph+) po zakończeniu chemioterapii.....	93
Tabela 48.	Koszt świadczeń specjalistycznych w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej	94
Tabela 49.	Średni miesięczny koszt podstawowych badań laboratoryjnych u pacjentów z ALL(Ph+) po zakończeniu chemioterapii.....	94
Tabela 50.	Koszt badań genetycznych u pacjentów z ALL(Ph+) po zakończeniu chemioterapii.....	95
Tabela 51.	Roczny koszt badań genetycznych u pacjentów z ALL(Ph+) po zakończeniu chemioterapii	95
Tabela 52.	Koszt hospitalizacji dla biopsji szpiku kostnego.....	96
Tabela 53.	Roczny koszt badań monitorujących u pacjentów z ALL(Ph+) po zakończeniu chemioterapii.....	96
Tabela 54.	Długość i częstotliwość hospitalizacji z przyczyn innych niż wystąpienie działań niepożądanych.....	96
Tabela 55.	Grupy JGP przypisane pacjentom hospitalizowanym poza programem lekowym z przyczyn innych niż wystąpienie działań niepożądanych.....	97
Tabela 56.	Koszt hospitalizacji z przyczyn innych niż wystąpienie działań niepożądanych	97
Tabela 57.	Miesięczne koszty hospitalizacji z przyczyn innych niż wystąpienie działań niepożądanych	97
Tabela 58.	Koszty jednostkowe transfuzji krwinek czerwonek oraz krwinek płytkowych.....	98
Tabela 59.	Całkowity miesięczny koszt transfuzji krwi u pacjentów z ALL(Ph+) po zakończeniu chemioterapii.....	98
Tabela 60.	Roczne i 3-miesięczne koszty monitorowania terapii u pacjentów leczonych w ramach programu lekowego oraz pacjentów po zakończeniu chemioterapii.....	99
Tabela 61.	Koszt monitorowania kardiologicznego	99
Tabela 62.	Grupy JGP przypisane pacjentom hospitalizowanym poza programem lekowym w leczeniu chorób jamy brzusznej w stopniu 3/4 WHO	101
Tabela 63.	Koszt leczenia w ramach uwzględnionych grup JGP – ból w jamie brzusznej.....	101
Tabela 64.	Koszt hospitalizacji rozliczanych poza programem lekowym w leczeniu chorób jamy brzusznej w stopniu 3/4 WHO.....	101
Tabela 65.	Koszty leków w leczeniu chorób jamy brzusznej w stopniu 3/4 WHO	102
Tabela 66.	Koszty leczenia chorób jamy brzusznej w stopniu 3/4 WHO.....	102
Tabela 67.	Grupy JGP przypisane pacjentom hospitalizowanym poza programem lekowym w leczeniu trombocytopenii w stopniu 3/4 WHO	103
Tabela 68.	Koszty jednostkowe leczenia w ramach uwzględnionych grup JGP – trombocytopenia	103
Tabela 69.	Koszty leczenia w ramach uwzględnionych grup JGP – trombocytopenia	104
Tabela 70.	Koszty hospitalizacji wielodniowych – trombocytopenia.....	104
Tabela 71.	Koszty jednostkowe transfuzji krwinek czerwonek oraz krwinek płytkowych.....	105
Tabela 72.	Koszty leczenia trombocytopenii – podsumowanie	106
Tabela 73.	Grupy JGP przypisane pacjentom hospitalizowanym poza programem lekowym w leczeniu neutropenii w stopniu 3/4 WHO	106
Tabela 74.	Koszty jednostkowe leczenia w ramach uwzględnionych grup JGP – neutropenia.....	107
Tabela 75.	Koszty leczenia w ramach uwzględnionych grup JGP – neutropenia.....	107
Tabela 76.	Koszty hospitalizacji wielodniowych – neutropenia	108

Tabela 77.	Koszty leczenia neutropenii – podsumowanie.....	108
Tabela 78.	Koszty związane z przetoczeniem koncentratu krwinek czerwonych	109
Tabela 79.	Koszt hospitalizacji związanych z przetoczeniem KKC	109
Tabela 80.	Koszty leczenia epizodu anemii w stopni 3/4 WHO.....	109
Tabela 81.	Grupy JGP przypisane pacjentom hospitalizowanym poza programem lekowym w leczeniu epizodu związanego z żylnymi zaburzeniami zakrzepowo-zatorowymi	110
Tabela 82.	Koszt leczenia w ramach uwzględnionych grup JGP – żyłne zaburzenia zakrzepowo-zatorowymi.....	111
Tabela 83.	Koszt hospitalizacji rozliczanych poza programem lekowym w leczeniu epizodu związanego z żylnymi zaburzeniami zakrzepowo-zatorowymi.....	111
Tabela 84.	Koszty wizyt specjalistycznych – żyłne zaburzenia zakrzepowo-zatorowych.....	112
Tabela 85.	Koszty leczenia epizodu żylnych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych	112
Tabela 86.	Koszty działań niepożądanych uwzględnionych w analizie	112
Tabela 87.	Koszty związane z transplantacją krwiotwórczych komórek macierzystych	113
Tabela 88.	Koszt badania zgodności tkankowej w poszczególnych oddziałach NFZ w 2015 roku	113
Tabela 89.	Koszt związany z transplantacją krwiotwórczych komórek macierzystych (badania zgodności tkankowej i doboru dawcy niespokrewnionego) ponoszony przez MZ.....	114
Tabela 90.	Podział przeszczepów ze względu na rodzaj dawcy	114
Tabela 91.	Średni ważony koszt przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych.....	115
Tabela 92.	Koszt monitorowania pacjentów po przeszczepie krwiotwórczych komórek macierzystych.....	116
Tabela 93.	Koszty wizyt w kolejnych latach po przeszczepie krwiotwórczych komórek macierzystych	116
Tabela 94.	Ceny leków immunosupresyjnych uwzględnione w analizie – cyklosporyna [zł]	116
Tabela 95.	Ceny leków immunosupresyjnych uwzględnione w analizie – mykofenolan mofetylu [zł]	117
Tabela 96.	Ceny leków immunosupresyjnych uwzględnione w analizie – tacrolimus [zł].....	118
Tabela 97.	Ceny leków immunosupresyjnych uwzględnione w analizie – prednisone [zł].....	119
Tabela 98.	Koszty leków immunosupresyjnych po alloSCT	120
Tabela 99.	Liczba dni hospitalizacji po alloSCT – dane z badań.....	121
Tabela 100.	Liczba dni hospitalizacji w pierwszym roku po alloSCT – van Agthoven 2002	123
Tabela 101.	Liczba dni hospitalizacji w pierwszym i drugim roku po alloSCT – van Agthoven 2002	123
Tabela 102.	Rozkład pacjentów z ALL ze względu na rodzaj dawcy szpiku – dane Poltransplantu	124
Tabela 103.	Rozkład pacjentów z ALL otrzymujących przeszczep od spokrewnionego dawcy ze względu na źródło przeszczepu – dane Poltransplantu	124
Tabela 104.	Średnia liczba dni hospitalizacji - van Agthoven 2002.....	124
Tabela 105.	Koszty jednostkowe świadczeń rozliczanych w ramach hospitalizacji po alloSCT (obliczenia na podstawie danych z badań)	124
Tabela 106.	Całkowity koszt hospitalizacji w pierwszym i drugim roku po alloSCT - van Agthoven 2002.....	125
Tabela 107.	Liczba hospitalizacji w kolejnych latach po alloSCT – opinie ekspertów	125
Tabela 108.	Świadczenia hospitalizacyjne po alloSCT (obliczenia na podstawie opinii ekspertów)	126
Tabela 109.	Średnie koszty hospitalizacji w kolejnych latach po alloSCT (obliczenia na podstawie opinii ekspertów).....	126
Tabela 110.	Stopień zużycia zasobów banku krwi zgodnie z Cordonnier 2005	127
Tabela 111.	Liczba przetoczonych jednostek krwi do dnia 100 po transplantacji – Bennett 1999	127
Tabela 112.	Koszt transfuzji krwi u pacjentów po alloSCT (obliczenia na podstawie badań).....	128
Tabela 113.	Liczby transfuzji w kolejnych latach po alloSCT – opinie ekspertów	128
Tabela 114.	Koszt transfuzji krwi u pacjentów po alloSCT (obliczenia na podstawie opinii ekspertów).....	129
Tabela 115.	Koszt przetoczenia limfocytów dawcy u pacjentów po alloSCT (obliczenia na podstawie opinii ekspertów)	129
Tabela 116.	Całkowite koszty monitorowania po alloSCT – porównanie kosztów oszacowanych na podstawie badań i opinii ekspertów.....	130
Tabela 117.	Całkowite koszty monitorowania po alloSCT – koszty przyjęte w analizie	130
Tabela 118.	Koszt leczenia u schyłku życia	131
Tabela 119.	Wyniki oceny klinicznej [QALY].....	133
	133

		134
		134
		134
		135
		135
		135
		136
		136
		136
		136
Tabela 130.	Zestawienie parametrów najbardziej wpływających na wyniki analizy	141
Tabela 131.	Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości	141
		143
		143
Tabela 134.	Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości, perspektywa NFZ + MZ – ceny progowe	144
		145
		145
Tabela 137.	Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości, perspektywa NFZ + MZ + pacjent – ceny progowe	146
Tabela 138.	Porównanie wyników w zakresie QALY niniejszej analizy i innych opublikowanych analiz kosztów-żyteczności	148
Tabela 139.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku	149
Tabela 140.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie PubMed	152
Tabela 141.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w pozostałych bazach informacji medycznej	152
Tabela 142.	Strategia wyszukiwania danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia zastosowana w bazie PubMed	153
Tabela 143.	Strategia wyszukiwania danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia zastosowana w bazie PubMed	156
Tabela 144.	Charakterystyka badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w analizie	158
Tabela 145.	Strategia wyszukiwania danych dotyczących przeżycia całkowitego pacjentów chorych na ALL(Ph+), którzy uzyskali remisję i zostali poddani alloSCT	159
Tabela 146.	Strategia wyszukiwania danych dotyczących monitorowania pacjentów po alloSCT	159
Tabela 147.	Średnia masa ciała i wzrost dorosłych w Polsce	160
Tabela 148.	Średnia masa ciała i wzrost dorosłych w Polsce	161
		166
Tabela 150.	Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego	168

11. SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Odsetek pacjentów z ALL(Ph+) odpowiedzią na leczenie ponatinibem w populacji ogólnej oraz w poszczególnych podgrupach w badaniu PACE	22
Rysunek 2. Wpływ siły interwencji na cenę leków stosowanych w chorobach powszechnych, rzadkich i ultra rzadkich.....	36
Rysunek 3. Proces rozwoju cząsteczki [22]	44
██████████ ██████████	62
Rysunek 5. Schemat QUOROM selekcji badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego dotyczącego analiz ekonomicznych dla leczenia ALL.....	153
Rysunek 6. Schemat QUOROM selekcji badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego dotyczącego użyteczności stanów zdrowia	155
Rysunek 7. Schemat QUOROM selekcji badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego dotyczącego użyteczności stanów zdrowia	157

13. BIBLIOGRAFIA

1. Pochopień M, Baran M, Kostrzevska K, Chirolì S. (2015) Ponatinib (Iclusig®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z obecnością chromosomu Filadelfia po niepowodzeniu lub nietolerancji dazatynibu albo z obecnością mutacji T315I. Analiza wpływu na budżet.
2. Stanowisko Parlamentarnego Zespołu ds. Chorób Rzadkich i Parlamentarnego Zespołu ds. Onkologii w sprawie kryterium wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (cost per QALY) i odnoszenia wyników klasycznej analizy ekonomicznej do progu opłacalności.
3. ChPL Ponatinib. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002695/WC500145646.pdf.
4. European Medicines Agency. Dostęp: <http://www.ema.europa.eu/ema/>.
5. Krajowy Rejestr Nowotworów. Dostęp: <http://onkologia.org.pl/>.
6. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. Dostęp: <http://seer.cancer.gov/>.
7. EUROCORE, European Cancer Registry Based Study on Survival and Care of Cancer Patients. Dostęp: <http://www.eurocare.it/>.
8. WHO Cancer Mortality Database. Dostęp: <http://www-dep.iarc.fr/WHODb/WHODb.htm>.
9. European Cancer Observatory. Dostęp: <http://eco.iarc.fr>.
10. Globocan 2012 - International Agency for Research on Cancer. Dostęp: <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx> (28.8.2015).
11. Uchwała nr 13/2015/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 15 września 2015 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności narodowego funduszu zdrowia za II kwartał 2015 r. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwały-rady-nfz/uchwała-nr-132015iii,6359.html>.
12. Wniosek o objęcie refundacją leku Sprycel (dazatynib) w ramach programu lekowego „Leczenie dazatynibem ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Filadelfia (Ph+) (ICD-10 C91.0)”. Analiza weryfikacyjna. Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/198/AWA/198_AWA_OT_4351_24_Sprycel_ALL_Ph_2014.09.26.pdf.
13. Rogóż-Sitek A, Miranowicz M, Szawara P, Ryś P, Chirolì S, Iannazzo S. (2015) Analiza kliniczna z elementami analizy problemu decyzyjnego. Ponatinib (Iclusig®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z obecnością chromosomu Filadelfia po niepowodzeniu lub nietolerancji dazatynibu albo z obecnością mutacji T315I.
14. Koller CA, Kantarjian HM, Thomas D, O'Brien S, Rios MB, Kornblau S, Murphy S, Keating M. (1997) The hyper-CVAD regimen improves outcome in relapsed acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 11(12):2039–2044.
15. 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. (2006) 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.* 85(10):717–722.
16. Kern W, Schleyer E, Braess J, Wittmer E, Ohnesorge J, Unterhalt M, Wörmann B, Büchner T, Hiddemann W. (2001) Efficacy of fludarabine, intermittent sequential high-dose cytosine arabinoside, and mitoxantrone (FIS-HAM) salvage therapy in highly resistant acute leukemias. *Ann. Hematol.* 80(6):334–339.
17. Koller CA, Kantarjian HM, Feldman EJ, O'Brien S, Rios MB, Estey E, Keating M. (1999) A phase I-II trial of escalating doses of mitoxantrone with fixed doses of cytarabine plus fludarabine as salvage therapy for patients with acute leukemia and the blastic phase of chronic myelogenous leukemia. *Cancer* 86(11):2246–2251.
18. *Pricing: ceny leków refundowanych, negocjacje i podział ryzyka*. Pod red. K. Łandy. Kraków 2009.
19. (2007) Food and Drug Administration, Guidance for Industry: Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. Dostęp: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm071590.pdf>.
20. Amended proposal for a Directive of the European Parliament and of the Council on the transparency of measures regulating the prices of medicinal products for human use and their inclusion in the scope of public health insurance systems. European Commission. Brussels, 20.3.2013.
21. Skóra K. Ograniczenia QALY i sens podejścia utylitarnego w ocenie technologii stosowanych w stanach terminalnych. Fundacja Watch Health Care.
22. European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations. The Pharmaceutical Industry in Figures. Dostęp: http://www.efpia.eu/uploads/figures_2014_Final.pdf.

23. ARIAD Reports Second Quarter 2015 Financial Results and Progress on Strategic Objectives. Dostęp: <http://investor.ariad.com/phoenix.zhtml?c=118422&p=irol-newsArticle&ID=2075920>.
24. WHO. Threshold values for intervention cost-effectiveness by Region. Dostęp: http://www.who.int/choice/costs/CER_levels/en/.
25. 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. Dostęp: <http://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20120000388> (19.1.2015).
26. (2009) AOTMiT. Wytoczne oceny technologii medycznych (HTA). Warszawa. Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/wytoczne_hta/2009/Wytoczne_HTA_pl_MS_29052009.pdf.
27. Krzakowski M, Warzocha K. *Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych - 2013 r.* Tom 2.
28. Obwieszczenie w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2011-2013 na poziomie województw (NTS2) i podregionów (NTS3). Dostęp: <http://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/obwieszczenie-w-sprawie-szacunkow-wartosci-produktu-krajowego-brutto-na-jednego-mieszkanca-w-latach-2011-2013-na-poziomie-wojewodztw-nts2-i-podregionow-nts3,281,2.html> (16.11.2015).
29. Briggs A, Claxton K, Sculpher M. *Decision Modelling for Health Economic Evaluation*. 2006.
30. Cortes JE, Kim D-W, Pinilla-Ibarz J, le Coutre P, Paquette R, Chuah C, Nicolini FE, Apperley JF, Khoury HJ, Talpaz M, DiPersio J, DeAngelo DJ, Abruzzese E, Rea D, Baccarani M, i in. (2013) A phase 2 trial of ponatinib in Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N. Engl. J. Med.* 369(19):1783–1796.
32. PubMed - NCBI. Dostęp: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/> (19.6.2015).
33. Forman SJ, Rowe JM. (2013) The myth of the second remission of acute leukemia in the adult. *Blood* 121(7):1077–1082.
34. Jamieson CHM, Amylon MD, Wong RM, Blume KG. (2003) Allogeneic hematopoietic cell transplantation for patients with high-risk acute lymphoblastic leukemia in first or second complete remission using fractionated total-body irradiation and high-dose etoposide: a 15-year experience. *Exp. Hematol.* 31(10):981–986.
35. Tavernier E, Boiron J-M, Huguet F, Bradstock K, Vey N, Kovacovics T, Delannoy A, Fegueux N, Fenaux P, Stamatoullas A, Tournilhac O, Buzyn A, Reman O, Charrin C, Boucheix C, i in. (2007) Outcome of treatment after first relapse in adults with acute lymphoblastic leukemia initially treated by the LALA-94 trial. *Leukemia* 21(9):1907–1914.
36. Trwanie życia - Baza Demografia - Główny Urząd Statystyczny. Dostęp: <http://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/TrwanieZycia.aspx> (2.7.2015).
37. Morrison VA. (1994) Chronic leukemias. *CA Cancer J Clin* 44(6):353–377.
38. Jain K, Arlin Z, Mertelsmann R, Gee T, Kempin S, Koziner B, Middleton A, Jhanwar S, Chaganti R, Clarkson B. (1983) Philadelphia chromosome and terminal transferase-positive acute leukemia: similarity of terminal phase of chronic myelogenous leukemia and de novo acute presentation. *J. Clin. Oncol.* 1(11):669–676.
39. Imatinib (Meaxin®) w leczeniu pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Philadelphia. Analiza ekonomiczna. HTA Consulting 2014. Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/049/AW/49_AW_OT_4352_2_Meaxin_AE_2014.05.09.pdf.
40. Dalziel K, Round A, Garside R, Stein K. (2005) Cost effectiveness of imatinib compared with interferon-alpha or hydroxycarbamide for first-line treatment of chronic myeloid leukaemia. *Pharmacoeconomics* 23(5):515–526.
41. Gordois A, Scuffham P, Warren E, Ward S. (2003) Cost-utility analysis of imatinib mesilate for the treatment of advanced stage chronic myeloid leukaemia. *Br. J. Cancer* 89(4):634–640.
42. Reed SD, Anstrom KJ, Ludmer JA, Glendenning GA, Schulman KA. (2004) Cost-effectiveness of imatinib versus interferon-alpha plus low-dose cytarabine for patients with newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *Cancer* 101(11):2574–2583.
43. van Agthoven M, Vellenga E, Fibbe WE, Kingma T, Uyl-de Groot CA. (2001) Cost analysis and quality of life assessment comparing patients undergoing autologous peripheral blood stem cell transplantation or autologous bone marrow transplantation for refractory or relapsed non-Hodgkin's lymphoma or Hodgkin's disease. a prospective randomised trial. *Eur. J. Cancer* 37(14):1781–1789.
44. Loveman E, Cooper K, Bryant J, Colquitt JL, Frampton GK, Clegg A. (2012) Dasatinib, high-dose imatinib and nilotinib for the treatment of imatinib-resistant chronic myeloid leukaemia: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 16(23):iii–xiii, 1–137.

45. Szabo SM, Levy AR, Davis C, Holyoake TL, Cortes J. (2010) A multinational study of health state preference values associated with chronic myelogenous leukemia. *Value Health* 13(1):103–111.
46. Guest JF, Naik N, Sladkevicius E, Coombs J, Gray EJ. (2012) Utility values for chronic myelogenous leukemia chronic phase health states from the general public in the United Kingdom. *Leuk. Lymphoma* 53(5):928–933.
47. Guest JF, Gray EJ, Szczudlo T, Magestro M. (2014) Utility values for specific chronic myeloid leukemia chronic phase health states from the general public in the United Kingdom. *Leuk. Lymphoma* 55(8):1870–1875.
48. Lee SJ, Kuntz KM, Horowitz MM, McGlave PB, Goldman JM, Sobocinski KA, Hegland J, Kollman C, Parsons SK, Weinstein MC, Weeks JC, Antin JH. (1997) Unrelated donor bone marrow transplantation for chronic myelogenous leukemia: a decision analysis. *Ann. Intern. Med.* 127(12):1080–1088.
49. Poltransplant - Archiwum Biuletynów. Dostęp: <http://www.poltransplant.org.pl/biuletyny.html> (23.6.2015).
50. Biuletyn Informacyjny Centrum Organizacyjno-Koordynacyjnego ds. Transplantacji „Poltransplant” 2015. Dostęp: http://www.poltransplant.org.pl/biuletyn_2015.html (23.6.2015).
51. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 28 października 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2015 r. Dostęp: <http://www.bip.mz.gov.pl/legislacja/akty-prawne/obwieszczenie-z-dnia-28-pazdziernika-2015-r.-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow,-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-dzien-1-listopada-2015-r.>
52. Zarządzenie Nr 37/2015/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 13 lipca 2015 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-372015dgl,6388.html> (2.9.2015).
53. Zarządzenie Nr 80/2014/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-802014dgl,6343.html> (2.9.2015).
54. IKAR pro. Dostęp: <http://www.ikarpro.pl/pl> (14.7.2015).
55. Zarządzenie Nr 19/2015/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 24 kwietnia 2015 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-192015dgl,6375.html> (13.10.2015).
56. Zarządzenie Nr 81/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-812014dsoz,6344.html> (10.7.2015).
57. Zarządzenie Nr 48/2015/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 sierpnia 2015 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) oraz zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-482015dgl,6398.html> (10.9.2015).
58. 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. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-792014dsoz,6342.html> (10.7.2015).
59. Zarządzenie Nr 93/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 grudnia 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-932014dsoz,6355.html> (10.7.2015).
60. Zarządzenie Nr 51/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 lipca 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-512014dsoz,6245.html> (10.7.2015).
61. Lewandowski G. (2010) Biopsja aspiracyjna cienkoigłowa szpiku kostnego w diagnostyce chorób układu krwiotwórczego – techniczne aspekty prawidłowo wykonanego zabiegu. Wskazania i przeciwwskazania do wykonania procedury zabiegowej. *Diagnostyka Laboratoryjna* 46(2):135–140.
62. Riley RS, Hogan TF, Pavot DR, Forysthe R, Massey D, Smith E, Wright L, Ben-Ezra JM. (2004) A pathologist's perspective on bone marrow aspiration and biopsy: I. Performing a bone marrow examination. *J. Clin. Lab. Anal.* 18(2):70–90.
63. Instytut Hematologii i Transfuzjologii - Dalsze badania diagnostyczne. Dostęp: <http://www.ihit.waw.pl/dalsze-badania-chloniakow-nieziarnicznych.html> (10.7.2015).

64. (2014) Bone Marrow Aspiration and Trepine Biopsy. Queen Elizabeth Hospital Birmingham 2014 Dostęp: <http://www.uhb.nhs.uk/Downloads/pdf/PiBoneMarrowAspirationTrepineBiopsy.pdf>.
65. (2014) Wytyczne w zakresie leczenia krwią i jej składnikami oraz produktami krwiopochodnymi w podmiotach leczniczych. Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie Dostęp: http://www.wim.mil.pl/images/stories/Wydawnictwa/Wytyczne_internet_aktywny_spis_treci.pdf (9.7.2015).
66. Łętowska M, Rosiek A. (2006) Stosowanie komórkowych składników krwi w onkologii. *Onkologia w Praktyce Klinicznej* 2(1):6–17.
67. Lewandowski K. (2013) Postępowanie w przypadku wystąpienia działań niepożądanych u chorych na przewlekłą białaczkę szpikową leczonych inhibitorami kinaz tyrozynowych. *Hematologia* 4(3):206–217.
68. Rosti G, Castagnetti F, Gugliotta G, Palandri F, Baccarani M. (2012) Physician's guide to the clinical management of adverse events on nilotinib therapy for the treatment of CML. *Cancer Treat. Rev.* 38(3):241–248.
69. Carneiro BA, Kaplan JB, Giles FJ. (2015) Tyrosine kinase inhibitor therapy in chronic myeloid leukemia: update on key adverse events. *Expert Rev Hematol* 8(4):457–479.
70. Narodowy Fundusz Zdrowia - katalog grup JGP. Dostęp: <https://prog.nfz.gov.pl/APP-JGP/KatalogJGP.aspx> (6.7.2015).
71. Crémieux PY, Barrett B, Anderson K, Slavin MB. (2000) Cost of outpatient blood transfusion in cancer patients. *J. Clin. Oncol.* 18(14):2755–2761.
72. Schrijvers D. (2011) Management of anemia in cancer patients: transfusions. *Oncologist* 16 Suppl 3:12–18.
74. Biuletyn informacyjny 2011. Poltransplant. Dostęp: http://www.poltransplant.pl/Download/Biuletyn2011/biuletyn_2011_s.pdf.
75. Biuletyn informacyjny 2012. Poltransplant. Dostęp: http://www.poltransplant.pl/Download/Biuletyn2012/Biuletyn_2012.pdf.
76. Biuletyn informacyjny 2013. Poltransplant. Dostęp: http://www.poltransplant.pl/Download/Biuletyn2013/Biuletyn_2013.pdf.
77. Biuletyn informacyjny 2014. Poltransplant. Dostęp: http://www.poltransplant.pl/Download/Biuletyn2014/Biuletyn_2014_web.pdf.
78. Biuletyn informacyjny 2015. Poltransplant. Dostęp: http://www.poltransplant.pl/Download/biuletyn2015_www.pdf.
79. Informator o zawartych umowach - NFZ. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/o-nfz/informator-o-zawartych-umowach/> (26.6.2015).
80. Bennett C, Waters T, Stinson T, Almagor O, Pavletic Z, Tarantolo S, Bishop M. (1999) Valuing clinical strategies early in development: a cost analysis of allogeneic peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 24(5):555–560.
81. Barr R, Furlong W, Henwood J, Feeny D, Wegener J, Walker I, Brain M. (1996) Economic evaluation of allogeneic bone marrow transplantation: a rudimentary model to generate estimates for the timely formulation of clinical policy. *J. Clin. Oncol.* 14(5):1413–1420.
82. Welch HG, Larson EB. (1989) Cost effectiveness of bone marrow transplantation in acute nonlymphocytic leukemia. *N. Engl. J. Med.* 321(12):807–812.
83. Schwarzenbach F, Woronoff-Lemsi MC, Deconinck E, Jacquet M, Herve P, Cahn JY. (2000) Cost analysis of allogeneic bone marrow transplantation. *Hematol Cell Ther* 42(2-3):149–154.
84. Cordonnier C, Maury S, Esperou H, Pautas C, Beaune J, Rodet M, Lagrange J-L, Rouard H, Beaumont J-L, Bassompierre F, Glückman E, Kuentz M, Durand-Zaleski I. (2005) Do minitransplants have minicosts? A cost comparison between myeloablative and nonmyeloablative allogeneic stem cell transplant in patients with acute myeloid leukemia. *Bone Marrow Transplant.* 36(7):649–654.
85. van Agthoven M, Groot MT, Verdonck LF, Löwenberg B, Schattenberg AVMB, Oudshoorn M, Hagenbeek A, Cornelissen JJ, Uyl-de Groot CA, Willemze R. (2002) Cost analysis of HLA-identical sibling and voluntary unrelated allogeneic bone marrow and peripheral blood stem cell transplantation in adults with acute myelocytic leukaemia or acute lymphoblastic leukaemia. *Bone Marrow Transplant.* 30(4):243–251.
86. Piekarska A, Gil L, Prejzner W, Wiśniewski P, Leszczyńska A, Gniot M, Komarnicki M, Hellmann A. (2015) Pretransplantation use of the second-generation tyrosine kinase inhibitors has no negative impact on the HCT outcome. *Ann. Hematol.* 94(11):1891–1897.
87. Zarządzenie Nr 73/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 9 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-732013dsoz,5819.html> (17.8.2015).

88. Gazyvaro® (obinutuzumab) w skojarzeniu z chlorambucylem w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej. Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2015/060/AW/060_AW_OT_4351_17_AE_Gazyvaro_bialaczka.pdf.
89. Votrient® (pazopanib) w II linii leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego. Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/072/AW/072_AW_DS_433_10_VOTRIENT_AE_BIA_RCC_II_LINIA_2012.10.18.pdf.
90. Erbitux® (cetuksymab) w leczeniu uogólnionego raka jelita grubego. Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2010/R24-2010-cetuksymab_Erbitux/OT0289_Erbitux.pdf.
91. Sprawozdanie z działalności Stowarzyszenia Opieki Hospicyjnej Ziemi Częstochowskiej za rok 2013. Dostęp: <http://hospicjum-czestochowa.pl/wp-content/uploads/2014/07/SPRAWOZDANIE-MERYTORYCZNE-2013.pdf>.
92. Sprawozdanie z działalności Towarzystwa Przyjaciół Chorych „Hospicjum im. św. Łazarza” za rok 2013. Dostęp: http://www.hospicjum.krakow.pl/hospicjum/sprawozdania/dzialanosc_2013.pdf.
93. (2014) All Wales Therapeutics and Toxicology Centre. AWMSG Secretariat Assessment Report - Ponatinib (Iclusig®▼) 15 mg and 45 mg film-coated tablets. Reference number: 1163. October 2014. Dostęp: <http://www.awmsg.org/awmsgonline/grabber.jsessionid=c0a0aab06778b27cfd4fa5d7f982?resId=1548>.
94. Professor Johnatan G Fox. (2015) ponatinib 15mg, 45mg film-coated tablets (Iclusig®). SMC No. (1032/15). ARIAD pharmaceuticals, Inc. 6 March 2015. SMC Dostęp: http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/ponatinib_Iclusig_FINAL_March_2015_for_website.pdf.
95. (2015) pan-Canadian Oncology Drug Review Initial Economic Guidance Report. Ponatinib (Iclusig) for Chronic Myeloid Leukemia/ Acute Lymphoblastic Leukemia. Dostęp: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_ponatinib_clusig_cml_all_in_egr.pdf.
96. CEA Registry. Dostęp: <https://research.tufts-nemc.org/cear4/> (19.6.2015).
97. Centre for Reviews and Dissemination, The University of York. Dostęp: <http://www.york.ac.uk/crd/> (19.6.2015).
98. International Society For Pharmacoeconomics and Outcomes Research. Dostęp: <http://www.ispor.org/> (19.6.2015).
99. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Dostęp: <https://www.cadth.ca/> (19.6.2015).
100. The National Institute for Health and Care Excellence. Dostęp: <http://www.nice.org.uk/> (19.6.2015).
101. Scottish Medicines Consortium. Dostęp: <http://www.scottishmedicines.org.uk/Home> (19.6.2015).
102. Australian Government Department of Health. Dostęp: <http://www.health.gov.au/> (19.6.2015).
103. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Dostęp: <http://www.aotm.gov.pl/www/> (19.6.2015).
104. Haycock GB, Schwartz GJ, Wisotsky DH. (1978) Geometric method for measuring body surface area: a height-weight formula validated in infants, children, and adults. *J. Pediatr.* 93(1):62–66.
105. Główny Urząd Statystyczny, Departament Badań Społecznych. (2011) Stan zdrowia ludności Polski w 2009 r. Dostęp: <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/zdrowie/zdrowie/stan-zdrowia-ludnosci-polski-w-2009-r,6,5.html>.
106. Rocznik Demograficzny 2013. GUS. Dostęp: http://stat.gov.pl/cps/rde/xbcr/gus/rs_rocznik_demograficzny_2013.pdf (4.9.2015).
107. (2006) Guidelines for the economic evaluation of health technologies: Canada [3rd Edition]. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2006.

14. ANEKS

W celu spełnienia minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych [25] przeprowadzono analizę ekonomiczną dla ponatinibu w ALL.

Zgodnie z analizą efektywności klinicznej [13] przeprowadzono porównanie ponatinibu z chemioterapią (w schemacie hyper-CVAD lub FLAM).

14.1. Metodyka

14.1.1. Technika analityczna

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności. Koszty oraz efekty zdrowotne dla porównywanych schematów zostały wyznaczone w oparciu o model zbudowany na potrzeby niniejszej analizy, który umożliwia przeprowadzenie symulacji rozwoju choroby w dożywotnym horyzoncie czasowym.

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

Znając ścieżkę życia pacjenta w modelu, możliwe jest wyznaczenie przeżycia skorygowanego o jakość (QALY). Zestawienie wyników kosztowych oraz QALY dla porównywanych interwencji pozwala wyznaczyć inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR, *incremental cost-utility ratio*), będący podstawą do wnioskowania o opłacalności analizowanej interwencji.

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

Oceniany lek zostanie uznany za interwencję opłacalną w porównaniu z komparatorem, jeżeli ICUR przyjmie wartość niższą od progu opłacalności. Im niższa wartość ICUR, tym mniej będzie kosztować uzyskanie dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego przy zastosowaniu ocenianego leku zamiast komparatora. Interwencja oceniana będzie dominować (będzie zdominowana) nad komparatorem, jeżeli jej stosowanie wiązać się będzie z niższymi (wyższymi) kosztami i większymi (mniejszymi) efektami zdrowotnymi – w takim przypadku nie wyznacza się ICUR.

W przypadku, gdy wnioskowanie na podstawie ICUR jest nieuzasadnione, alternatywą do wnioskowania o opłacalności analizowanej interwencji jest współczynnik kosztów-użyteczności (CUR, *cost-utility ratio*):

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

Za opcję najbardziej opłacalną przyjmuje się interwencję, dla której CUR ma najmniejszą wartość. Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia cena progowa w analizie kosztów-użyteczności opartej na wynikach CUR określona jest jako cena zbytu netto 1 mg ocenianego leku, przy której wartości współczynników CUR dla porównywanych schematów terapeutycznych są sobie równe.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

14.1.3. Populacja docelowa

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w populacji dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z udokumentowaną obecnością genu fuzyjnego BCR-ABL lub obecnością chromosomu Filadelfia (Ph+) po niepowodzeniu lub nietolerancji dazatynibu, u których stwierdzono: niepowodzenie lub nietolerancję dazatynibu albo obecność mutacji T315I.

14.1.4. Porównywane interwencje

Opłacalność ponatinibu oceniona została w porównaniu z chemioterapią (w schemacie hyper-CVAD lub FLAM).

Schemat dawkowania i czas trwania terapii dla poszczególnych leków przyjęto na podstawie wytycznych PALG ALL6 [27] oraz badań klinicznych. Szczegóły przedstawiono w rozdziałach 14.2.6.2 i 14.2.2.5.

Zgodnie z opinią ekspertów pacjenci z populacji docelowej stosują chemioterapię w schemacie hyper-CVAD lub FLAM. Udziały poszczególnych schematów zostały określone na podstawie opinii ekspertów. Założono, że pacjenci po chemioterapii nie uzyskują remisji i nie otrzymują alloSCT. Zgodnie z opinią eksperta ok. 50% uzyskuje krótkotrwałą remisję w wyniku stosowania chemioterapii i może zostać zakwalifikowanych do alloSCT. Jednak jedynie 20% pacjentów po alloSCT uzyskuje remisję długotrwałą, u pozostałych następuje wznowa w okresie roku od alloSCT. W konsekwencji nieuwzględnienie alloSCT u pacjentów leczonych chemioterapią można uznać za założenie konserwatywne – efekt terapeutyczny uzyskany w wyniku alloSCT byłby znikomy, natomiast poniesione koszty byłyby wysokie.

Ze względu na fakt, że w analizie nie uwzględniono efektywności chemioterapii (z wyjątkiem przeżycia całkowitego, które jest zbliżone dla schematu FLAM i hyper-CVAD) w analizie podstawowej nie przeprowadzono odrębnych porównań ze schematem FLAM i hyper-CVAD, natomiast przyjęto średni koszt chemioterapii na podstawie udziałów określonych przez ekspertów. W ramach analizy wrażliwości uwzględniono warianty, w których przyjęto koszty FLAM lub koszty hyper-CVAD.

Szczegółowy opis porównywanych interwencji przedstawiono w analizie efektywności klinicznej [13].

14.1.5. Perspektywa analizy

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ + MZ) oraz z łącznej perspektywy płatnika i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki. Ze względu na zakładany sposób finansowania ponatinibu oraz obowiązujący sposób finansowania uwzględnionych interwencji nie dochodzi do współpłacenia pacjentów za rozważane technologie medyczne. W ramach perspektywy płatnika publicznego uwzględniono koszty ponoszone przez Ministerstwo Zdrowia (MZ) związane poszukiwaniem dawcy do alloSCT.

Jedynym kosztem różnicującym wyniki uzyskane z obu założonych w analizie perspektyw są koszty leczenia działań niepożądanych oraz koszty monitorowania po alloSCT (koszty leków immunosupresyjnych).

14.1.6. Horyzont czasowy analizy

Analizę przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym. Założony horyzont czasowy jest zgodny z charakterem analizowanej jednostki chorobowej i pozwoli na ujęcie wszystkich różnic w efektach zdrowotnych i kosztach wynikających z zastosowania uwzględnionych technologii. Podejście to jest zgodne z wytycznymi oceny technologii medycznych [26].

14.1.7. Efekty zdrowotne

Głównym punktem końcowym uwzględnionym w modelu była większa odpowiedź hematologiczna (MaHR). Przyjęto, że MaHR jest wskaźnikiem remisji choroby – pacjenci, którzy uzyskują tę odpowiedź są kwalifikowani do alloSCT.

Dodatkowo w modelu uwzględniono następujące efekty zdrowotne:

- przeżycie całkowite (OS) u pacjentów po alloSCT oraz u pacjentów, którzy nie zostali zakwalifikowani do alloSCT z powodu braku remisji,
- czas trwania terapii,
- wystąpienie działań niepożądanych.

Szczegółowy opis parametrów efektywności uwzględnionych w analizie przedstawiono w rozdziale 14.2.2.

W wyniku przeprowadzonych symulacji uwzględnione efekty zdrowotne mają przełożenie na lata życia skorygowane jakością (QALY). Użyteczności poszczególnych stanów zdrowia uwzględnionych w modelu określono na podstawie przeprowadzonego systematycznego przeszukania baz danych określonych dla populacji docelowej analizy. Szczegółowy opis przeprowadzonych przeszukań przedstawiono w rozdz. 14.9.2.

14.1.8. Koszty

W modelu uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków (ocenianych w analizie),
- koszty alloSCT i monitorowania w kolejnych latach po przeszczepie,
- koszty monitorowania terapii,
- koszty leczenia działań niepożądanych,
- koszty leczenia u schyłku życia.

Szczegółowy opis kosztów uwzględnionych w analizie przedstawiono w rozdziale 14.2.6.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

14.1.10. Dyskontowanie

Horyzont czasowy analizy ekonomicznej przekracza 1 rok, w związku z czym uwzględniono dyskontowanie efektów zdrowotnych i kosztów.

W scenariuszu głównym analizy ekonomicznej przyjęto, że roczne stopy dyskontowe wynoszą 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych, zgodnie z wytycznymi AOTMiT oraz rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych [25].

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

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

14.1.11. Korekta połowy cyklu

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

W modelu wykorzystanym w niniejszej analizie długość cyklu wynosi 3 miesiące, a zatem jest względnie długa, wobec czego uwzględniono korektę połowy cyklu.

14.1.12. Próg opłacalności

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

Wysokość progu opłacalności obowiązująca na dzień zakończenia analizy wynosi 125 955 zł. [28]

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

14.1.13. Analiza wrażliwości

Parametry uwzględnione w modelu mogą podlegać zmianom w zależności od rozrzutu i niepewności oszacowań danych wejściowych. W związku z tym w ramach analizy przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości oraz jednokierunkowe analizy wrażliwości dla parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością.

Probabilistyczna analiza wrażliwości

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości (PSA) przypisano parametrom modelu odpowiednie rozkłady prawdopodobieństwa, a następnie przeprowadzono wielokrotne symulacje dla zestawów parametrów, każdorazowo losowanych z zadanych rozkładów prawdopodobieństwa. Uzyskane wyniki pozwalają na wyznaczenie przedziałów ufności dla wyników klinicznych i ekonomicznych, a także na wyznaczenie krzywych akceptowalności (CEAC) w przypadku analiz kosztów-użyteczności lub kosztów-efektywności.

W probabilistycznej analizie wrażliwości wykonywano po 1 000 symulacji. W ramach każdej symulacji obliczono koszty, QALY oraz inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR). Wyniki przeprowadzonych symulacji (różnica w kosztach, różnica w QALY) umieszczono na płaszczyźnie opłacalności. Każdy punkt zaznaczony na wykresie odpowiada jednej symulacji. Na osi poziomej zaznaczono różnicę w uzyskanych efektach zdrowotnych (QALY), a na osi pionowej różnicę w kosztach pomiędzy porównywanymi terapiami. Dodatkowo, na wykresie zaznaczono wynik analizy deterministycznej (kwadrat).

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

- dla odsetków (odsetek chorych uzyskujących odpowiedź na leczenie, częstość występowania działań niepożądanych), użyteczności stanów zdrowia przyjęto rozkład beta na odcinku [0; 1]; rozkład beta pozwala na określenie niepewności dla zmiennych przyjmujących wartości w ograniczonym przedziale; wymienione zmienne przyjmują wartości od 0 do 1;
- dla parametrów krzywych przeżycia, parametrów kosztowych, czasu trwania terapii przyjęto rozkład gamma; zmienne modelowane przy użyciu tego rozkładu mogą przyjąć wartości od 0 do nieskończoności, rozkład jest ponadto skośny, co uwzględnia sytuacje, w których zdarzają się pojedynczy pacjenci generujący bardzo wysokie koszty. [29]

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Niezależnie od probabilistycznej analizy wrażliwości przetestowano zmienność wyników modelu w zależności od zmiany wartości poszczególnych parametrów. W pierwszej kolejności przeprowadzono analizę wrażliwości na większość parametrów uwzględnionych w analizie uwzględniając dolne i górne zakresy parametrów wyznaczone jako wartość średnia \pm odchylenie standardowe (SD), przy czym odchylenie standardowe wyznaczono na podstawie dostępnych badań lub jako 20% wartości średniej. Następnie na podstawie uzyskanych wyników przeanalizowano trzy najbardziej wpływające na wyniki analizy parametry (o ile dostępne były alternatywne dane). Do najbardziej wpływowych parametrów zaliczają się krzywa przeżycia całkowitego po alloSCT oraz użyteczność w trzecim i kolejnych cyklach po alloSCT. Dodatkowo w jednokierunkowej analizie wrażliwości zbadano wpływ na wyniki założeń dotyczących:

- stóp dyskontowych,
- kosztów leków.

Opis scenariuszy rozważanych w jednokierunkowych analizach wrażliwości, zakres zmienności poszczególnych parametrów oraz uzyskane wyniki przedstawiono w rozdziale 14.5.

14.2. Dane źródłowe

Parametry dotyczące charakterystyk początkowych pacjentów oraz efektywności ponatinibu określono na podstawie badania PACE [30, 31] – wieloośrodkowego, międzynarodowego, jednoramiennego i prospektywnego badania II fazy dla ponatinibu. Szczegółowy opis badania przedstawiono w analizie efektywności klinicznej [13]. Dane z badania PACE dostępne są w publikacji Cortes 2013 [30] [REDACTED]

[REDACTED] W przypadku gdy potrzebne do modelowania parametry dostępne były w publikacji Cortes 2013 wówczas badanie to było uwzględniane jako źródło danych [REDACTED]
[REDACTED]

Pozostałe parametry dotyczące efektywności interwencji oraz użyteczności stanów zdrowia określono na podstawie przeszukań systematycznych baz informacji medycznej.

Koszty związane z leczeniem pacjentów z ALL określono na podstawie obwieszczenia MZ z dnia 28 października 2015, danych NFZ, danych Poltransplantu, opinii dwóch ekspertów klinicznych dot. ALL oraz opinii ekspertów dot. CML.

14.2.1. Charakterystyka populacji

Na potrzeby opracowanej analizy ekonomicznej konieczne było wyznaczenie średniego wieku pacjentów z populacji docelowej. Dane dotyczące tego parametru są niezbędne do określenia maksymalnego czasu trwania symulacji (dożywni horyzont czasowy wymaga określenia wieku

pacjentów). Od wieku początkowego pacjentów zależy również śmiertelność ogólna populacji. Parametr ten nie wpływa w inny sposób na wyniki analizy.

Charakterystykę wyjściową modelowanej populacji przyjęto na podstawie danych z badania PACE [30, 31] (Tabela 21).

Tabela 21.
Charakterystyka wyjściowa modelowanej populacji

Parametr	Wartość	Źródło
Wiek początkowy	61,5	Cortes 2013 (PACE) [30]
Odsetek mężczyzn	██████	██████

14.2.2. Efektywność interwencji

14.2.2.1. Uzyskanie odpowiedzi

Odpowiedź na leczenie modelowano w celu określenia odsetka pacjentów, u których może być wykonany alloSCT. Czynnikiem determinującym stan remisji i kwalifikację do przeszczepu była większa odpowiedź hematologiczna.

Odsetki pacjentów z ALL(Ph+) uzyskujących MaHR w wyniku leczenia ponatinibem określono na podstawie danych z badania PACE [30] opisanych w ramach analizy efektywności klinicznej [13]. MaHR została zdefiniowana jako odsetek pacjentów, którzy uzyskali całkowitą odpowiedź hematologiczną (CHR) lub u których nie stwierdzono objawów ALL(Ph+) po rozpoczęciu leczenia. W ramach analizy przyjęto odsetki dla pacjentów z opornością lub nietolerancją na leczenie dazatynibem lub nilotynibem (w badaniu PACE część włączonych pacjentów stosowała wcześniej nilotynib) lub z mutacją T315I. Zestawienie danych przyjętych w analizie przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 22).

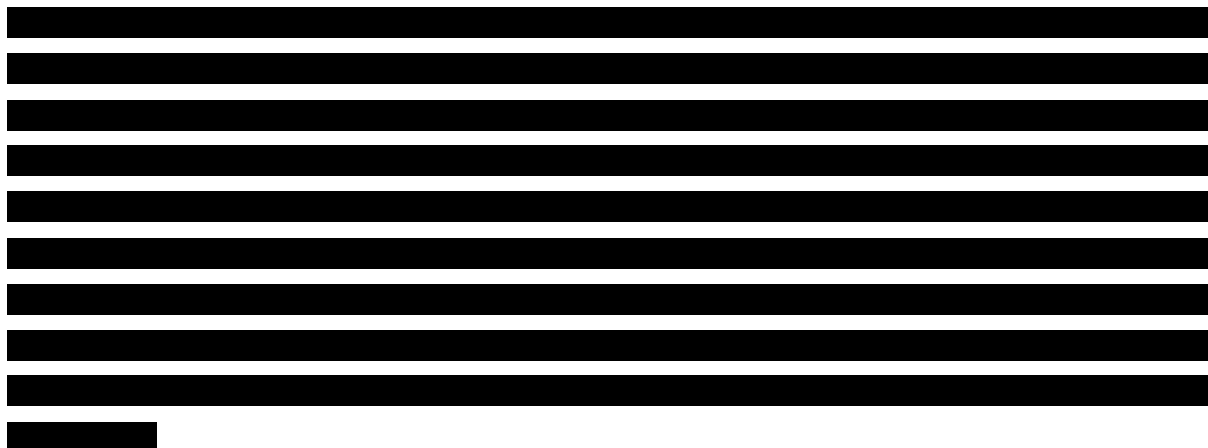
Tabela 22.
Odpowiedź na leczenie po 6 miesiącach terapii ponatinibem

	MaHR
ALL(Ph+)	41,0%

W analizie założono, że odpowiedź jest uzyskiwana natychmiast po rozpoczęciu leczenia ponatinibem. Założenie to jest zgodne z danymi z badania Cortes 2013 [30], w którym raportowano medianę czasu do uzyskania MaHR u pacjentów z ALL – mediana ta wyniosła 2,9 tygodnia. W konsekwencji uzyskanie odpowiedzi i następująca w konsekwencji kwalifikacja do alloSCT jest modelowana w pierwszym cyklu modelu.

Ponatinib (Iclusig®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfo blastyczną z obecnością chromosomu Filadelfia po niepowodzeniu lub nietolerancji dasatynibu albo z obecnością mutacji T315I w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową, u których występuje oporność na leczenie innymi inhibitorami kinazy tyrozynowej lub zastosowanie innego niż ponatinib inhibitora kinazy tyrozynowej

14.2.2.2. Przeżycie całkowite



Wykres 1.
Przeżycie całkowite – pacjenci leczeni ponatinibem z MaHR



14.2.2.3. Przeżycie całkowite u pacjentów po alloSCT

W celu odnalezienia danych dotyczących przeżycia pacjentów chorych na ALL(Ph+), którzy otrzymali przeszczep po uzyskaniu remisji, dokonano przeszukania systematycznego w bazie PubMed [32]. Strategię wyszukiwania przedstawiono w rozdz. 14.9.3.

W wyniku dokonanego przeszukania odnaleziono publikacje Forman 2013 [33], Jamieson 2003 [34] oraz Tavernier 2007 [35].

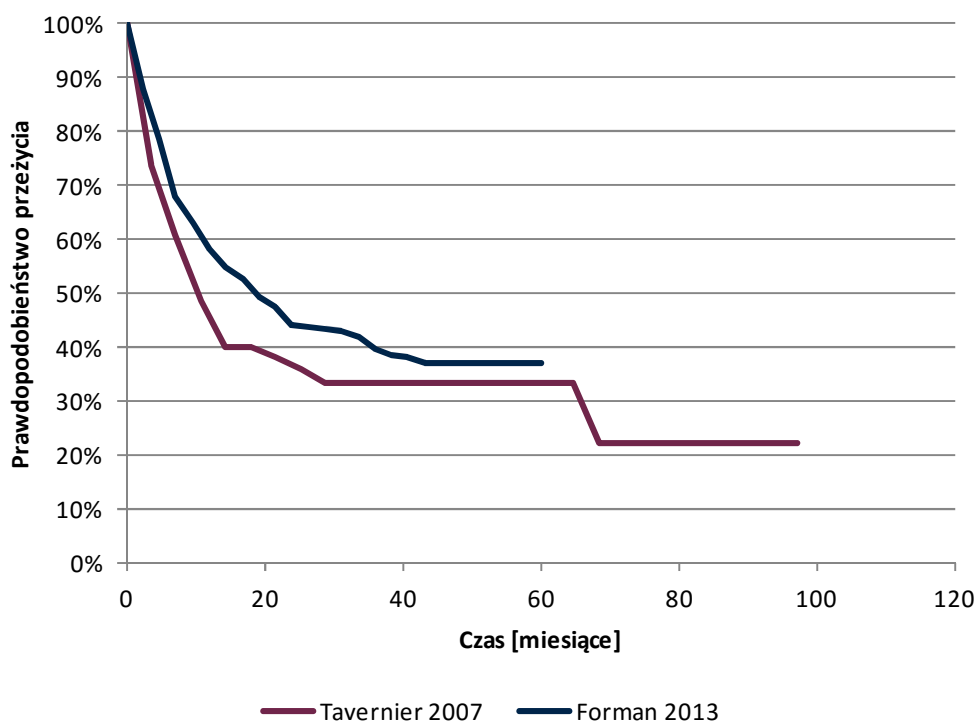
Publikacja Forman 2013 jest badaniem poglądowym i prezentuje dane z CIBMTR (*Center for International Blood and Marrow Transplant Research*) dotyczące pacjentów z ALL w wieku 15 – 50 lat, którzy otrzymali alloSCT po uzyskaniu drugiej remisji (205 pacjentów). W publikacji przedstawiono krzywą Kaplana-Meiera przeżycia całkowitego (OS) dla tej grupy pacjentów.

Publikacja Jamieson 2003 dotyczy 85 pacjentów z ALL w wieku 3 – 42 lat (mediana wyniosła 10 lat), którzy uzyskali pierwszą lub drugą remisję. W publikacji została zaprezentowana krzywa Kaplana-Meiera dla OS dla grupy pacjentów, którzy otrzymali przeszczep allogeniczny po uzyskaniu drugiej remisji (30 pacjentów). Publikacja Jamieson 2003 nie została ostatecznie uwzględniona, ze względu na wiek pacjentów (mediana równa 10 lat), których dotyczyło badanie – w niniejszej analizie średni wiek pacjentów wynosi 61,5 lat.

Publikacja Tavernier 2007 opisuje dane dotyczące 421 pacjentów z ALL (81 z ALL(Ph+)) w wieku 15 – 62 lat (mediana wyniosła 34 lata), którzy doświadczyli nawrotu po terapii pierwszej linii. Publikacja przedstawia krzywą Kaplana-Meiera dla OS dla grupy pacjentów, którzy otrzymali przeszczep allogeniczny po uzyskaniu drugiej remisji (61 pacjentów, mediana OS: 10,4 miesiące) i dla grupy pacjentów, którzy otrzymali alloSCT bezpośrednio po pierwszym nawrocie (14 pacjentów, mediana OS: 4,1 miesiące).

Na poniższym wykresie zestawiono krzywe przeżycia z badań Tavernier 2007 i Forman 2013 (Wykres 3).

Wykres 3.
Przeżycie całkowite pacjentów po alloSCT – dane z badań Tavernier 2007 i Forman 2013



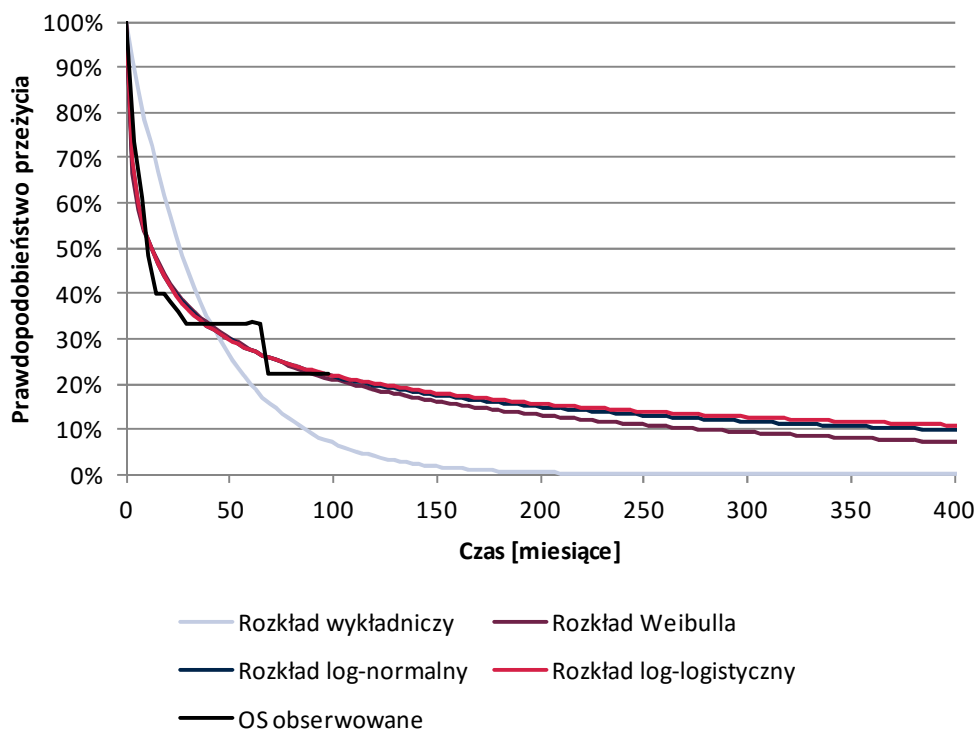
Ostatecznie w analizie wykorzystano dane z publikacji Tavernier 2007. Odrzucono publikację Forman 2013 ze względu na jej poglądowy charakter i niemożność dotarcia do oryginalnego źródła danych na podstawie, których przedstawiono krzywe przeżycia.

Na kolejnym wykresie przedstawiono krzywą przeżycia dla pacjentów po alloSCT w remisji (Wykres 4). Wartości z krzywej sczytano, a następnie wyznaczono parametry funkcji przeżycia uwzględniając rozkład wykładniczy, Weibulla, log-logistyczny oraz log-normalny. Najlepsze dopasowanie dla danych (jako kryterium uwzględniając minimalizację sumy kwadratów błędów) uzyskano dla funkcji log-logistycznej, którą użyto do ekstrapolacji OS po alloSCT. W ramach analizy

wrażliwości uwzględniono alternatywne dopasowanie – krzywą log-normalną, drugą w kolejności według jakości dopasowania mierzonej metodą najmniejszych kwadratów.

Wykres 4.

Przeżycie całkowite pacjentów z ALL(Ph+), którzy uzyskali remisję i zostali poddani alloSCT



14.2.2.4. Przeżycie całkowite u pacjentów leczonych chemioterapią

Dane dotyczące przeżycia całkowitego pacjentów leczonych chemioterapią zidentyfikowano na podstawie badań włączonych do analizy efektywności klinicznej [13]. Mediana czasu przeżycia raportowana była w jednym badaniu dla schematu FLAM (Kern 2001 [16]) oraz w jednym dla schematu hyper-CVAD (Koller 1997 [14]), przy czym w badaniu tym raportowano dane dla pacjentów po niepowodzeniu I linii leczenia (Tabela 23).

Tabela 23.
Przeżycie pacjentów z ALL leczonych chemioterapią

Schemat	Badanie	Wynik
FLAM	Kern 2001	90 dni
Hyper-CVAD	Koller 1997	42 tygodnie ^a

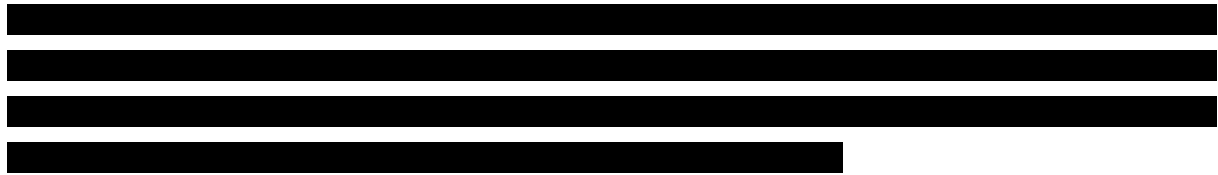
a) dane dotyczą pacjentów z ALL po niepowodzeniu I linii leczenia

Dane raportowane w badaniu Kern 2001 są spójne z opinią eksperta, według którego całkowite przeżycie pacjentów leczonych chemioterapią, po której nie jest przeprowadzany alloSCT wynosi 2-4

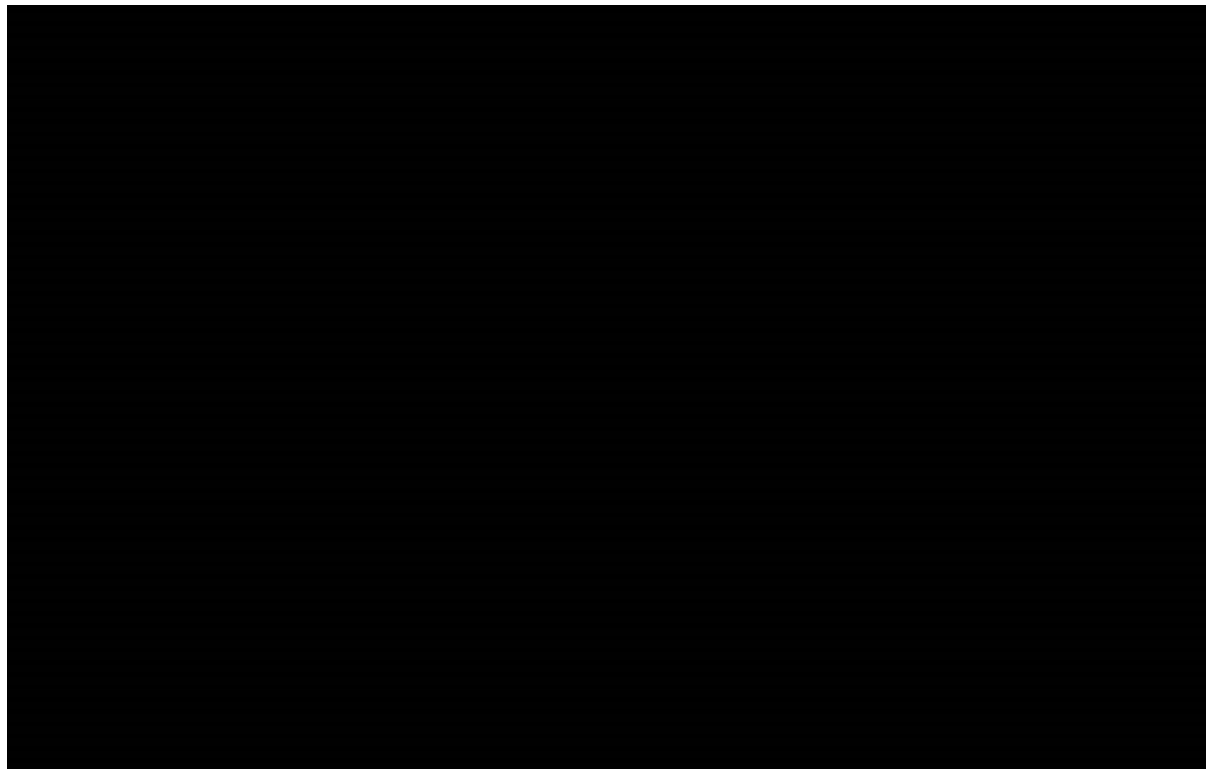
miesiący. W przypadku przeprowadzenia alloSCT u pacjentów z remisją czas przeżycia wydłuża się. Według opinii drugiego eksperta średni czas przeżycia pacjenta leczonego chemioterapią wynosi 6-24 miesiący, przy czym nie sprecyzowano czy czas ten dotyczy pacjentów z alloSCT czy bez alloSCT. Ze względu na stosunkowo wysoką wartość można jednak przypuszczać, że odpowiedź drugiego eksperta dotyczy pacjentów, u których przeprowadzono alloSCT.

Ostatecznie w analizie przyjęto medianę czasu przeżycia równą 3 miesiące (zgodną z wynikami raportowanymi w odnalezionych badaniach) niezależnie do stosowanego schematu chemioterapii.

14.2.2.5. Czas trwania terapii



Wykres 5.
Czas leczenia ponatinibem



W niniejszym modelu założono, że wszyscy pacjenci przerywają leczenie ponatinibem po 3 miesiącach, przy czym pacjenci którzy uzyskują MaHR są kwalifikowani do alloSCT, natomiast pacjenci bez MaHR są leczeni chemioterapią.

W przypadku chemioterapii nie uwzględniono przerywania leczenia.

14.2.3. Śmiertelność naturalna

W każdym z uwzględnionych w modelu stanów zdrowia pacjenci są narażeni na ryzyko zgonu związane zarówno z ALL, jak i przyczynami ogólnymi. Śmiertelność w modelu określono zgodnie z odpowiednimi krzywymi wyznaczonymi na podstawie przeglądu literatury, przy czym oszacowane odsetki porównywano z odsetkami dla populacji ogólnej i uwzględniano większy z nich. Śmiertelność dla populacji ogólnej określono na podstawie tablic trwania życia Głównego Urzędu Statystycznego (GUS) 2014 [36] (Tabela 24).

Tabela 24.
Śmiertelność w populacji ogólnej – GUS 2014

Wiek	Roczne prawdopodobieństwo zgonu		Wiek	Roczne prawdopodobieństwo zgonu	
	Mężczyźni	Kobiety		Mężczyźni	Kobiety
51	0,75%	0,30%	76	5,26%	2,76%
52	0,83%	0,33%	77	5,72%	3,12%
53	0,91%	0,36%	78	6,23%	3,53%
54	1,00%	0,40%	79	6,79%	4,00%
55	1,09%	0,44%	80	7,39%	4,53%
56	1,20%	0,48%	81	8,05%	5,13%
57	1,30%	0,53%	82	8,76%	5,79%
58	1,42%	0,58%	83	9,52%	6,52%
59	1,54%	0,63%	84	10,33%	7,31%
60	1,66%	0,69%	85	11,20%	8,18%
61	1,80%	0,75%	86	12,13%	9,11%
62	1,94%	0,82%	87	13,11%	10,13%
63	2,08%	0,89%	88	14,16%	11,22%
64	2,23%	0,97%	89	15,29%	12,39%
65	2,39%	1,05%	90	16,48%	13,65%
66	2,56%	1,13%	91	17,75%	15,01%
67	2,73%	1,22%	92	19,11%	16,46%
68	2,92%	1,31%	93	20,54%	18,00%
69	3,12%	1,41%	94	22,04%	19,64%
70	3,33%	1,53%	95	23,62%	21,37%
71	3,58%	1,66%	96	25,27%	23,19%
72	3,84%	1,81%	97	26,99%	25,10%
73	4,14%	1,99%	98	28,79%	27,09%
74	4,48%	2,20%	99	30,66%	29,17%

Wiek	Roczne prawdopodobieństwo zgonu		Wiek	Roczne prawdopodobieństwo zgonu	
	Mężczyźni	Kobiety		Mężczyźni	Kobiety
75	4,85%	2,46%	100	32,59%	31,33%

14.2.4. Występowanie działań niepożądanych

Działania niepożądane uwzględnione w modelu, zostały ograniczone do zdarzeń stopnia 3/4 związanych z leczeniem występujących u co najmniej 5% pacjentów w badanej populacji. Nie uwzględniono działań niepożądanych stopnia 1/2 jako, że generują one znacznie niższe koszty, których oszacowanie cechowałoby się ograniczoną wiarygodnością. Częstość występowania działań niepożądanych została określona na podstawie analizy efektywności klinicznej [13].

Działania niepożądane uwzględnione w modelu przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 25). Zgodnie z innymi istniejącymi modelami onkologicznymi, wszystkie poniższe działania niepożądane przypisane zostały do pierwszego cyklu, przy założeniu, że takie zdarzenia następują w krótkim czasie od rozpoczęcia leczenia. Dodatkowo, założono, że każde zdarzenie może wystąpić maksymalnie raz. Dla chemioterapii założono konserwatywnie brak działań niepożądanych.

Tabela 25.
Działania niepożądane uwzględnione w modelu

Zdarzenie	Częstość
Ból w jamie brzusznej	██████
Anemia	██████
Zwiększenie aktywności lipazy	██████
Neutropenia	██████
Trombocytopenia	██████

Oprócz zdarzeń wymienionych w powyższej tabeli (Tabela 25), w analizie zostały uwzględnione wskaźniki ciężkich zdarzeń niepożądanych dla ponatinibu, w oparciu o dwuletnie wskaźniki oszacowane na podstawie danych z badania PACE (przy założeniu, że ryzyko wystąpienia tych zdarzeń jest stałe w czasie). Wartości dla ponatinibu przyjęte w analizie zestawiono w kolejnej tabeli (Tabela 26).

Tabela 26.
Działania niepożądane uwzględnione w modelu występujące w każdym cyklu leczenia ponatinibem

Zdarzenie	Częstość
Żylne zaburzenia zakrzepowo-zatorowe	██████

14.2.5. Użyteczności stanów zdrowia

W celu oszacowania użyteczności stanów zdrowia związanych z ALL(Ph+) przeprowadzono systematyczne przeszukanie bazy PubMed. Dokładna strategia przedstawiona została w rozdz. 14.9.2. Przeprowadzone przeszukanie nie pozwoliło na zidentyfikowanie badań, na podstawie których można by dokonać oceny użyteczności uwzględnionych w niniejszej analizie stanów zdrowia pacjentów z ALL(Ph+).

W scenariuszu podstawowym niniejszej analizy zdecydowano się wykorzystać wyniki badań odnalezionych w przeglądzie systematycznym bazy PubMed dla CML. Założono, że jakość życia pacjentów z ALL jest taka jak jakość życia pacjentów z CML w fazie blastycznej. Za przyjęciem takiego postępowania przemawiają następujące fakty:

- chromosom Philadelphia występuje u około 95% chorych na CML [37],
- faza blastyczna w CML, w której dochodzi do namnażania nieprawidłowych komórek tak szybko, że organizm nie może sobie z tym poradzić może zostać porównana do ALL pod względem jakości życia [38],
- do rozpoznania ALL upoważnia obecność $\geq 20\%$ blastów w szpiku [13], podobnie definiuje się rozpoznanie fazy kryzy blastycznej w CML – liczba blastów $\geq 20\%$ leukocytów krwi obwodowej lub obecność jądrzastych komórek szpiku [27].

Podobne podejście zastosowano w analizie dla imatynibu ocenianej przez AOTMiT [39].

Wykorzystana strategia została przedstawiona w rozdz. 14.9.2. W wyniku przeszukania zidentyfikowano 9 badań, w których raportowano wartości użyteczności stanów zdrowia pacjentów z CML w różnych fazach choroby, z działaniami niepożądanymi i po przeszczepie komórek macierzystych.

Pięć spośród odnalezionych publikacji to analizy ekonomiczne, w których zastosowane użyteczności określone były na podstawie kwestionariusza EQ-5D (Dalziel 2005 [40], Gordois 2003 [41], Reed 2004 [42], van Agthoven 2001 [43], Loveman 2012 [44]). Pozostałe trzy prace opisują użyteczności stanów zdrowia wyznaczone metodą TTO (*time trade-off*) na podstawie ankiety wśród osób z populacji ogólnej (Szabo 2010 [45], Guest 2012 [46], Guest 2014 [47]). Uwzględniono również badanie Lee 1997 [48], gdzie użyteczności oceniali lekarze na podstawie pytań SG (*standard gamble*). Szczegółowa charakterystyka uwzględnionych badań znajduje się w rozdz. 14.9.2 (Tabela 144).

Analiza ekonomiczna Gordois 2003 wykorzystuje użyteczności przyjęte na podstawie kwestionariusza EQ-5D oraz, jeżeli wartość EQ-5D dla któregoś ze stanów zdrowia nie była dostępna, opierając się na opinii ekspertów. Na podstawie prezentowanych wyników badania nie jest możliwe wyodrębnienie wartości użyteczności oszacowanych za pomocą EQ-5D oraz zgodnych z opinią ekspertów. Dlatego wyniki tej analizy nie zostały wykorzystane w oszacowaniu użyteczności stanów zdrowia w niniejszym modelu.

W publikacji Guest 2012 jakość życia pacjentów była raportowana jedynie dla fazy przewlekłej z rozróżnieniem na rodzaj uzyskanej odpowiedzi na leczenie: hematologiczną, cytogenetyczną i molekularną. W badaniu Guest 2014 przedstawiono użyteczności stanów zdrowia dla pacjentów z odpowiedzią molekularną, całkowitą odpowiedzią molekularną oraz dla pacjentów wolnych od choroby. Nie wyróżniono natomiast innych rodzajów odpowiedzi, w szczególności nie uwzględniono całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej. W obu publikacjach metodą wyznaczania użyteczności były TTO i SG.

Wartości użyteczności stanów zdrowia w publikacjach Reed 2004 oraz Dalziel 2005 zostały wyznaczone na podstawie niepublikowanych wyników badania IRIS (*International Randomized Study of Interferon Vs ST1571*). Spośród wszystkich pacjentów biorących udział w tym badaniu, 88% wypełniło kwestionariusz EQ-5D. Publikacja Dalziel 2005 uwzględnia więcej stanów zdrowia niż badanie Reed 2004. Ponadto w pracy Dalziel 2005 użyteczności dla stanów dla fazy akceleracji i blastycznej zostały zaprezentowane osobno, natomiast publikacja Reed 2004 raportuje średnią wartość użyteczności dla pacjenta w tych fazach choroby.

Celem badania Szabo 2010 było wyznaczenie użyteczności stanów zdrowia doświadczanych przez pacjentów z CML na podstawie wagi preferencji osób z populacji ogólnej w czterech rozwiniętych państwach (Australii, Kanadzie, Stanach Zjednoczonych i Wielkiej Brytanii). Publikacja ta uwzględnia użyteczności stanów zdrowia pacjentów z CML w trzech fazach choroby (przewlekłej, akceleracji i blastycznej). Dodatkowo wyodrębniono stan związany z uzyskaniem odpowiedzi na leczenie (zgodnie z definicją podaną w badaniu) lub jej braku, dla każdej fazy. Uwzględniono również stan związany z przerwaniem leczenia ze względu na wystąpienie ciężkich działań niepożądanych. Dorośli respondenci biorący udział w badaniu oceniali każdy z siedmiu stanów zdrowia związanych z CML. Następnie z wykorzystaniem metody TTO, określono użyteczności analizowanych w badaniu stanów zdrowia u pacjentów z CML. W badaniu przedstawiono zarówno wyniki z rozróżnieniem na badane państwa, jak i skumulowane wartości.

Zestawienie wyników z badań uwzględnionych w oszacowaniu użyteczności stanów zdrowia pacjentów z CML przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 27).

Tabela 27.
Wyniki badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia pacjentów z CML

Badanie	Metoda pomiaru	Parametr	Użyteczność średnia (SD) [95%CI]
Dalziel 2005 [40] Reed 2004 [42]	EQ-5D	Faza przewlekła i odpowiedź na leczenie IMA	0,85 (0,1925)
		Faza przewlekła przy leczeniu interferonem	0,71 (0,2658)
		Faza przewlekła przy leczeniu hydroksymocznikiem	0,90 (0,20)
		Odpowiedź na leczenie interferonem	0,71 (0,2658)
		Faza akceleracji	0,73 (0,204)
		Faza blastyczna	0,52 (0,424)

Badanie	Metoda pomiaru	Parametr	Użyteczność średnia (SD) [95%CI]
		Uśredniona faza akceleracji / blastyczna	0,595 (0,077) ^a
Szabo 2010 [45]	TTO	Faza przewlekła z odpowiedzią na leczenie (CR)	0,84 [0,82; 0,86] ^b
		Faza przewlekła bez odpowiedzi na leczenie (CNR)	0,66 [0,63; 0,68] ^b
		Faza akceleracji z odpowiedzią na leczenie (AR)	0,70 [0,67; 0,72] ^b
		Faza akceleracji bez odpowiedzi na leczenie (ANR)	0,44 [0,41; 0,47] ^b
		Faza blastyczna z odpowiedzią na leczenie (BR)	0,46 [0,43; 0,48] ^b
		Faza blastyczna bez odpowiedzi na leczenie (BNR)	0,21 [0,19; 0,23] ^b
		Przerwanie terapii ze względu na ciężkie działania niepożądane (SAE)	0,46 [0,42; 0,49] ^b

a) SE; b) wartości użyteczności wyznaczone wyłącznie w grupie osób z UK wynoszą kolejno: 0,91 (CR), 0,73 (CNR), 0,78 (AR), 0,53 (ANR), 0,56 (BR), 0,29 (BNR) oraz 0,52 (SAE)

Jedynym badaniem prezentującym użyteczności dla fazy blastycznej CML z uwzględnieniem wystąpienia odpowiedzi na leczenie była publikacja Szabo 2010 [45], dlatego w analizie przyjęto użyteczności z tego badania. Również w oryginalnym modelu użyteczności określono na podstawie tego badania.

Adaptowany (w niniejszym opracowaniu) do warunków polskich model uwzględnia stan związany z wystąpieniem działań niepożądanych z zawężeniem do ciężkości w stopniu 3 i 4 (por. rozdz. 14.2.4). Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego ponatinibu [3], w przypadku wystąpienia ciężkich działań niepożądanych należy przerwać terapię ponatinibem. Jedynym badaniem raportującym użyteczności dla stanu związanego z ciężkimi działaniami niepożądanymi było badanie Szabo 2010 [45]. W analizie wykorzystano podaną w nim wartość średnią dla wszystkich rozważanych państw.

Nie odnaleziono badań badających jakość życia pacjentów z CML zaraz po przeszczepie. Dlatego, w celu określenia użyteczności dla pacjentów po alloSCT, skorzystano z badania van Agthoven 2001, które dotyczy jakości życia pacjentów z opornym lub nawrotowym chłoniakiem nieziarniczym lub chłoniakiem Hodgkina. Badanie to raportuje użyteczność pacjentów po przeszczepie komórek macierzystych krwi obwodowej oraz po autologicznym przeszczepie szpiku kostnego. Autorzy badania raportowali wyniki przy użyciu skali EQ-VAS i EQ-5D Index 14 dni po transplantacji i 3 miesiące po transplantacji. W analizie przyjęto wartość użyteczności EQ-5D Index dla okresu 14 dni po transplantacji. Zgodnie z danymi raportowanymi w biuletynach Poltransplantu [49, 50], w ostatnich latach preferowanym źródłem komórek krwiotwórczych do przeszczepu alogenicznego była krew obwodowa, a odsetek wykorzystania szpiku kostnego z każdym rokiem stopniowo maleje. Dlatego w analizie podstawowej przyjęto wartość użyteczności dla pacjentów po przeszczepie komórek macierzystych krwi obwodowej.

Publikacja Loveman 2012, odnaleziona w przeprowadzonym przeszukaniu użyteczności, to analiza kosztów-użyteczności dla stosowania dazatynibu, nilotinibu i wysokiej dawki imatinibu w leczeniu

opornej na imatynib przewlekłej białaczki szpikowej. W analizie tej przypisano użyteczności dla każdej z rozważanych interwencji (dazatynib, nilotynib, imatynib, interferon α , hydroksykarbamid) oraz dla przeszczepu komórek macierzystych. Autorzy publikacji Loveman 2012 dokonali przeglądu wszystkich modeli ekonomicznych zgłoszonych do NICE i przyjęli, że najbardziej odpowiednia długoterminową wartością użyteczności po alloSCT jest 0,71.

W badaniu Lee 1997 [48] odnalezionym w ramach referencji badania Loveman 2012 raportowano użyteczności dla alloSCT bez wystąpienia choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (GVHD) – 0,979 oraz użyteczność dla alloSCT z GVHD – 0,9 określoną przez lekarzy na podstawie pytań SG. Zgodnie z tym badaniem GVHD występuje u 59% pacjentów z SCT.

Wartość użyteczności dla pacjentów w pierwszym cyklu po alloSCT zaczerpnięto z badania van Agthoven 2001 [43] badającego krótkoterminowy wpływ alloSCT na jakość życia pacjentów z chłoniakiem. Przyjęto, iż w kolejnych cyklach jakość życia pacjentów po przeszczepie będzie się poprawiać. Jako wartość użyteczności w trzecim cyklu przyjęto, podobnie jak w oryginalnym modelu, użyteczność dla przeszczepu komórek macierzystych z badania Loveman 2012 [44]. Wartość użyteczności w drugim cyklu po przeszczepie obliczono jako średnią arytmetyczną wartości dla pierwszego i trzeciego cyklu od zabiegu.

Zestawienie wyników z badań uwzględnionych w oszacowaniu użyteczności stanów zdrowia pacjentów po alloSCT przedstawiono poniższej tabeli (Tabela 28).

Tabela 28.
Wyniki badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia pacjentów po alloSCT

Badanie	Metoda pomiaru	Parametr	Użyteczność średnia (SD) [95%CI]
van Agthoven 2001 [43]	EQ-5D	Przeszczep komórek macierzystych krwi obwodowej	0,53
Loveman 2012 [44]	EQ-5D	Przeszczep komórek macierzystych	0,71

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie wartości użyteczności stanów zdrowia zastosowane w modelu dla ALL (Tabela 29). Użyteczności dla fazy blastycznej CML z odpowiedzią przypisano pacjentom z MaHR. W przypadku wystąpienia działań niepożądanych przyjęto niższą spośród wartości użyteczności dla działań niepożądanych oraz dla fazy choroby, której w danym momencie jest pacjent.

Tabela 29.
Użyteczności stanów zdrowia pacjentów z ALL – wartości zastosowane w analizie

Stan zdrowia	Użyteczność	SE	Źródło
ALL, odpowiedź (MaHR)	0,46	0,0128	Szabo 2010 [45]
ALL, brak odpowiedzi (brak MaHR)	0,21	0,0102	

Ponatinib (Iclusig®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfo blastyczną z obecnością chromosomu Filadelfia po niepowodzeniu lub nietolerancji dasatynibu albo z obecnością mutacji T315W w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową, u których występuje oporność na leczenie innymi inhibitorami kinazy tyrozynowej lub zastosowanie innego niż ponatinib inhibitora kinazy tyrozynowej

Stan zdrowia	Użyteczność	SE	Źródło
Działania niepożądane	0,46	0,0179	
AlloSCT – 1. cykl po przeszczepie	0,53	0,1100 ^a	van Agthoven 2001 [43]
AlloSCT – 2. cykl po przeszczepie	0,62	0,1260 ^a	Średnia dla 1. cyklu i kolejnych cykli
AlloSCT – kolejne cykle po przeszczepie	0,71	0,1420 ^a	Loveman 2012 [44]

a) przyjęto 20% wartości użyteczności

14.2.6. Koszty

14.2.6.1. Koszt ponatinibu

Dawkowanie ponatinibu określone zostało na podstawie projektu programu lekowego. Zgodnie z założeniami projektu programu lekowego rekomendowana dawka początkową ponatinibu wynosi 45 mg dziennie, a następnie można rozważyć redukcję dawki. Pacjenci z ALL(Ph+) leczeni są tylko przez jeden cykl, a następnie przerywają terapię (są kwalifikowani do alloSCT lub przerywają ze względu na brak odpowiedzi hematologicznej). W konsekwencji uwzględniono jedynie dawkowanie w pierwszym cyklu – 45 mg dziennie.

Zgodnie z danymi uzyskanymi od Zamawiającego w Polsce zostaną wprowadzone dwa opakowania preparatu Iclusig®:

- dawka 15 mg w opakowaniu po 60 tabletek,
- dawka 45 mg w opakowaniu po 30 tabletek.

Ceny obydwu opakowań uzyskano od Zamawiającego ([redacted]).

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

14.2.6.2. Koszty chemioterapii

W ramach kosztów chemioterapii uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków,
- koszty hospitalizacji związanych z chemioterapią,
- koszty transfuzji podczas chemioterapii.

Założono konserwatywnie, że koszty chemioterapii ponoszone są jedynie w pierwszym cyklu leczenia. W kolejnych cyklach ponoszone są jedynie koszty monitorowania terapii (badania diagnostyczne oraz przetoczenia krwinek czerwonych i płytek krwi).

Koszty leków

Zgodnie z opinią ekspertów pacjenci po niepowodzeniu terapii dazatynibem stosują obecnie chemioterapię – schematy FLAM i hyper-CVAD.

Dawkowanie schematów FLAM i hyper-CVAD określone zostało na podstawie badań włączonych do analizy efektywności klinicznej [13]. Dla schematu FLAM uwzględniono publikację Giebel 2006 [15], natomiast dla hyper-CVAD publikację Koller 1997 [14] (Tabela 31).

Tabela 31.
Dawkowanie schematu FLAM i hyper-CVAD

Schemat leczenia	Lek	Dawkowanie
FLAM	Fludarabina	15 mg/m ² co 12 h w 1., 2., 8. i 9. dniu (30-min infuzje)
	AraC (cytarabina)	100 mg/m ² co 3 h w 1., 2., 8. i 9. dniu (45-min infuzje)
	Mitoxantrone	10 mg/m ² w 3. i 10. dniu (20-min infuzje)
hyper-CVAD	Cyklofosfamid	300 mg/m ² co 12 h (6 dawek) w 1., 2. i 3. dniu (2h infuzje) (w cyklach 1, 3, 5, 7)
	Winkrystyna	2 mg 4. i 11. dniu (dożylnie) (w cyklach 1, 3, 5, 7)
	Doksorubicyna (adriamycyna)	50 mg/m ² w 4. dniu (2h infuzje) (w cyklach 1, 3, 5, 7)
	Deksametazon	40 mg w 1 - 4. i 11 - 14. dniu (dożylnie lub doustnie) (w cyklach 1, 3, 5, 7)
	Metotreksat	1000 mg/m ² w 1. dniu (24h infuzje) (tylko w cyklach 2, 4, 6 i 8)
	Cytarabina	3000 mg/m ² (1000 mg/m ² dla pacjentów > 60 roku życia) co 12h (4 dawki) w 2. i 3. dniu (2h infuzje) (tylko w cyklach 2, 4, 6 i 8)
	Folinian wapnia	Pierwsza dawka 50 mg (48 h po podaniu metotreksatu), następnie 6 x 15 mg co 6 h ^a

a) w publikacji Koller 1997 nie raportowano czasu stosowania folinianu wapnia, więc przyjęto dawkowanie zgodne z protokołem PALG ALL6 [27].

Ceny jednostkowe poszczególnych preparatów używanych w obu schematach określono na podstawie obwieszczenia MZ z dnia 28 października 2015 r. [51] i świadczeń gwarantowanych w zakresie chemioterapii (w przypadku kosztu Mitoxantrone) [52, 53]. W ramach analizy wrażliwości przyjęto koszty wyznaczone na podstawie danych NFZ dotyczących wielkości sprzedaży tych leków w okresie od stycznia do lipca 2015 roku [54].

W obliczeniach przyjęto założenie, że w razie hospitalizacji pacjenta, wycena hospitalizacji obejmuje podawanie wszystkich leków podstawowych (zawartych w części A obwieszczenia MZ). Zatem, z uwagi na niezależne uwzględnienie w analizie kosztów hospitalizacji, zrezygnowano z dodatkowego naliczania kosztów leków podstawowych dla pacjentów przebywających w szpitalu. W kosztach chemioterapii uwzględniono wyłącznie preparaty znajdujące się w części C obwieszczenia MZ oraz dodatkowo koszt Mitoxantrone, którego podanie rozliczane jest w ramach świadczenia szpitalnego. Poniżej przedstawiono koszty jednostkowe leków uwzględnionych w analizie w schemacie chemioterapii (Tabela 32, Tabela 33).

Tabela 32.
Ceny jednostkowe chemoterapeutyków uwzględnione w analizie dla schematu hyper-CVAD [zł]

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Dawka	Liczba dawek w opakowaniu	Koszt za opakowanie	
				Obwieszczenie MZ – wysokość limitu finansowania	Dane NFZ
Cyclophosphamidum	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 200 mg	200 mg	1	15,31	14,85
	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1000 mg	1	57,71	56,28
Vincristini sulfas	Vincristin-Richter, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	1 mg	10	272,16	236,02
	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 mg	1	27,22	25,13
	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	5 mg	1	131,54	129,16
Methotrexatum	Methotrexat - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	5000 mg	1	396,9	393,15
Cytarabinum	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 500 mg	500 mg	1	44,23	43,54
	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 1000 mg	1000 mg	1	88,45	86,33
	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 0,05 g/ml	2000 mg	1	176,9	174,20
	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/5ml	100 mg	1	8,84	8,68
	Cytarabine Kabi, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml	100 mg	1	8,84	8,41
	Cytarabine Kabi, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml	500 mg	1	44,23	44,05

Ponatinib (Iclusig®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfo blastyczną z obecnością chromosomu Filadelfia po niepowodzeniu lub nietolerancji dazatynibu albo z obecnością mutacji T315IW leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową, u których występuje oporność na leczenie innymi inhibitorami kinazy tyrozynowej lub zastosowanie innego niż ponatinib inhibitora kinazy tyrozynowej

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Dawka	Liczba dawek w opakowaniu	Koszt za opakowanie	
				Obwieszczenie MZ – wysokość limitu finansowania	Dane NFZ
	Cytarabine Kabi, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml	1000 mg	1	88,45	48,31
	Cytarabine Kabi, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml	2000 mg	1	176,9	78,58
	Cytosar, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 100 mg	100 mg	1	11,58	9,30
	Cytosar, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 500 mg	500 mg	1	44,23	42,94
	Cytosar, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1000 mg	1	88,45	85,36
	DepoCyte, zawiesina do wstrzykiwań, 50 mg	50 mg	1	6633,9	–
Calcii folinas	Calcium folinate Actavis, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 10 mg/ml	100 mg	1	28,35	17,23
	Calcium folinate Actavis, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 10 mg/ml	100 mg	5	141,75	100,71
	Calciumfolinat-Ebewe, roztwór do wstrzykiwań, 0,01 g/ml	350 mg	1	51,03	38,43
	Calciumfolinat-Ebewe, roztwór do wstrzykiwań, 0,01 g/ml	600 mg	1	74,84	71,72
	Calciumfolinat-Ebewe, roztwór do wstrzykiwań, 30 mg	30 mg	5	28,58	28,32
	Calciumfolinat-Ebewe, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	100 mg	5	85,05	64,00
	Calciumfolinat-Ebewe, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	200 mg	1	34,24	22,90
	Calciumfolinat-Ebewe, kaps. twarde, 15 mg	15 mg	20	22,68	22,51
	Calciumfolinat-Ebewe, roztwór do wstrzykiwań, 0,01 g/ml	1000 mg	1	106,6	103,17
	Leucovorin Ca Teva, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	100 mg	1	21,55	12,83

Ponatinib (Iclusig®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfo blastyczną z obecnością chromosomu Filadelfia po niepowodzeniu lub nietolerancji dazatynibu albo z obecnością mutacji T315W w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową, u których występuje oporność na leczenie innymi inhibitorami kinazy tyrozynowej lub zastosowanie innego niż ponatinib inhibitora kinazy tyrozynowej

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Dawka	Liczba dawek w opakowaniu	Koszt za opakowanie	
				Obwieszczenie MZ – wysokość limitu finansowania	Dane NFZ
Doxorubicinum	Leucovorin Ca Teva, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	200 mg	1	38,56	26,96
	Leucovorin Ca Teva, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	500 mg	1	95,26	72,62
	Leucovorin Ca Teva, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1000 mg	1	171,23	126,77
	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	10 mg	1	8,16	8,33
	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	50 mg	1	38,56	34,25
	Adr blastina R.D., proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 10 mg	10 mg	1	8,16	–
	Adr blastina R.D., proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 50 mg	50 mg	1	38,56	33,13
	Caelyx, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	20 mg	1	1927,8	1506,36
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	10 mg	1	8,16	8,34
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	50 mg	1	40,82	27,67
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	100 mg	1	81,64	66,64
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	200 mg	1	163,28	118,37
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	10 mg	1	8,16	8,50
Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	20 mg	1	16,33	13,74	
Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	50 mg	1	40,82	37,17	

Ponatinib (Iclusig®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfo blastyczną z obecnością chromosomu Filadelfia po niepowodzeniu lub nietolerancji dazatynibu albo z obecnością mutacji T315IW leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową, u których występuje oporność na leczenie innymi inhibitorami kinazy tyrozynowej lub zastosowanie innego niż ponatinib inhibitora kinazy tyrozynowej

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Dawka	Liczba dawek w opakowaniu	Koszt za opakowanie	
				Obwieszczenie MZ – wysokość limitu finansowania	Dane NFZ
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	150 mg	1	108,86	95,41
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	200 mg	1	145,15	116,49
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	10 mg	1	7,71	7,55
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	50 mg	1	34,02	31,19
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	200 mg	1	141,75	102,14
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	20 mg	1	16,33	13,74
	Myocet, proszek, dyspersja i rozpuszczalnik do sporządzania koncentratu dyspersji do infuzji (proszek i składniki do sporządzania koncentratu dyspersji liposomalnej do infuzji), 50 mg	50 mg	2	4422,6	4272,53

Tabela 33.
Ceny jednostkowe chemoterapeutyków uwzględnione w analizie dla schematu FLAM [zł]

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Dawka	Liczba dawek w opakowaniu	Koszt za opakowanie	
				Obwieszczenie MZ – wysokość limitu finansowania	Dane NFZ
Fludarabini phosphas	Fludalym, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji, 50 mg	50 mg	5	426,38	300,60
	Fludarabine Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 25 mg/ml	50 mg	1	306,18	245,57
Cytarabinum	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 500 mg	500 mg	1	44,23	43,54
	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 1000 mg	1000 mg	1	88,45	86,33

Ponatinib (Iclusig®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfo blastyczną z obecnością chromosomu Filadelfia po niepowodzeniu lub nietolerancji dazatynibu albo z obecnością mutacji T315I w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową, u których występuje oporność na leczenie innymi inhibitorami kinazy tyrozynowej lub zastosowanie innego niż ponatinib inhibitora kinazy tyrozynowej

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Dawka	Liczba dawek w opakowaniu	Koszt za opakowanie	
				Obwieszczenie MZ – wysokość limitu finansowania	Dane NFZ
	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 0,05 g/ml	2000 mg	1	176,9	174,20
	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/5ml	100 mg	1	8,84	8,68
	Cytarabine Kabi, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml	100 mg	1	8,84	8,41
	Cytarabine Kabi, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml	500 mg	1	44,23	44,05
	Cytarabine Kabi, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml	1000 mg	1	88,45	48,31
	Cytarabine Kabi, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml	2000 mg	1	176,9	78,58
	Cytosar, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 100 mg	100 mg	1	11,58	9,30
	Cytosar, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 500 mg	500 mg	1	44,23	42,94
	Cytosar, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1000 mg	1	88,45	85,36
	DepoCyte, zawiesina do wstrzykiwań, 50 mg	50 mg	1	6633,9	–

Mitoxantrone nie znajduje się na wykazie leków refundowanych. Jego finansowanie odbywa się w ramach świadczenia „Procedura podania leku zawierającego substancję czynną (Mitoxantronum) - 100 mg” w katalogu substancji czynnych wchodzących w skład leków niedopuszczonych do obrotu na terytorium RP (import docelowy) [52, 53].

Tabela 34.
Koszt jednostkowy Mitoxantrone

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wartość punktu
5.08.05.0000037	Procedura podania leku zawierającego substancję czynną (Mitoxantronum) - 100 mg	64,0519	52 zł

W celu określenia średniej dawki poszczególnych substancji stosowanych w leczeniu pacjentów z ALL(Ph+) przyjęto średnią powierzchnię ciała równą 1,86 m² (por. rozdz. 14.9.3). Ponadto

Ponatinib (Iclusig®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfo blastyczną z obecnością chromosomu Filadelfia po niepowodzeniu lub nietolerancji dazatynibu albo z obecnością mutacji T315W w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową, u których występuje oporność na leczenie innymi inhibitorami kinazy tyrozynowej lub zastosowanie innego niż ponatinib inhibitora kinazy tyrozynowej

w obliczeniach dla każdej substancji uwzględniono te opakowania, dla których dawka leku jest najbardziej zbliżona do dawki uwzględnionej w schematach chemioterapii. Zestawienie przyjętych kosztów przedstawiono w kolejnych tabelach (Tabela 35, Tabela 36).

Tabela 35.
Koszty chemioterapii wg schematu FLAM i hyper-CVAD za dawkę w każdym cyklu – analiza podstawowa

Schemat leczenia	Lek	Dawkowanie	Koszt całkowity
FLAM	Fludarabina	15 mg/m ² co 12 h w 1., 2., 8. i 9. dniu (30-min infuzje)	873,73 zł
	AraC (cytarabina)	100 mg/m ² co 3 h w 1., 2., 8. i 9. dniu (45-min infuzje)	580,52 zł
	Mitoxantrone	10 mg/m ² w 3. i 10. dniu (20-min infuzje)	1 239,02 zł
	Suma		2 693,27 zł
hyper-CVAD	Cyklofosfamid	300 mg/m ² co 12 h (6 dawek) w 1., 2. i 3. dniu (2h infuzje) (w cyklach 1, 3, 5, 7)	256,29 zł
	Winkrystyna	2 mg/m ² w 4. i 11. dniu (dożylnie) (w cyklach 1, 3, 5, 7)	108,87 zł
	Dokсорubicyna (adriamycyna)	50 mg/m ² w 4. dniu (2h infuzje) (w cyklach 1, 3, 5, 7)	75,93 zł
	Deksametazon	40 mg/m ² w 1 - 4. i 11 - 14. dniu (dożylnie lub doustnie) (w cyklach 1, 3, 5, 7)	Uwzględniony w kosztach hospitalizacji
	Suma (w cyklu 1, 3, 5, 7)		441,09 zł
	Metotreksat	1000 mg/m ² w 1. dniu (24h infuzje) (tylko w cyklach 2, 4, 6 i 8)	147,65 zł
	Cytarabina	1000 mg/m ² co 12 h (4 dawki) w 2. i 3. dniu (2h infuzje) (tylko w cyklach 2, 4, 6 i 8)	658,07 zł
	Folinian wapnia	50 mg co 6 h (zaczynając 12 h po zażyciu metotreksatu aż do jego stężenia we krwi 0,1µM)	26,67 zł
	Suma (w cyklu 2, 4, 6, 8)		832,39 zł

Tabela 36.
Koszty chemioterapii wg schematu FLAM i hyper-CVAD za dawkę w każdym cyklu – analiza wrażliwości

Schemat leczenia	Lek	Dawkowanie	Koszt całkowity
FLAM	Fludarabina	15 mg/m ² co 12 h w 1., 2., 8. i 9. dniu (30-min infuzje)	682,30 zł
	AraC (cytarabina)	100 mg/m ² co 3 h w 1., 2., 8. i 9. dniu (45-min infuzje)	523,61 zł
	Mitoxantrone	10 mg/m ² w 3. i 10. dniu (20-min infuzje)	1 239,02 zł
	Suma		2 444,93 zł
hyper-CVAD	Cyklofosfamid	300 mg/m ² co 12 h (6 dawek) w 1., 2. i 3. dniu (2h infuzje) (w cyklach 1, 3, 5, 7)	248,60 zł

Ponatinib (Iclusig®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfo blastyczną z obecnością chromosomu Filadelfia po niepowodzeniu lub nietolerancji dazatynibu albo z obecnością mutacji T315I w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową, u których występuje oporność na leczenie innymi inhibitorami kinazy tyrozynowej lub zastosowanie innego niż ponatinib inhibitora kinazy tyrozynowej

Schemat leczenia	Lek	Dawkowanie	Koszt całkowity
	Winkrystyna	2 mg/m ² w 4. i 11. dniu (dożylnie) (w cyklach 1, 3, 5, 7)	97,73 zł
	Dokсорubicyna (adriamycyna)	50 mg/m ² w 4. dniu (2h infuzje) (w cyklach 1, 3, 5, 7)	61,98 zł
	Deksametazon	40 mg/m ² w 1 - 4. i 11 - 14. dniu (dożylnie lub doustnie) (w cyklach 1, 3, 5, 7)	Uwzględniony w kosztach hospitalizacji
	Suma (w cyklu 1, 3, 5, 7)		408,30 zł
	Metotreksat	1000 mg/m ² w 1. dniu (24h infuzje) (tylko w cyklach 2, 4, 6 i 8)	146,25 zł
	Cytarabina	1000 mg/m ² co 12 h (4 dawki) w 2. i 3. dniu (2h infuzje) (tylko w cyklach 2, 4, 6 i 8)	470,16 zł
	Folinian wapnia	50 mg co 6 h (zaczynając 12 h po zażyciu metotreksatu aż do jego stężenia we krwi 0,1μM)	26,43 zł
	Suma (w cyklu 2, 4, 6, 8)		642,85 zł

Koszty leczenia wspomagającego

Leczenie chemioterapią odbywa się w ramach hospitalizacji. Zgodnie z opinią ekspertów jeden cykl chemioterapii schematem FLAM lub hyper-CVAD wiąże się z 28-dniową hospitalizacją. W analizie założono, że podanie chemioterapii odbywa się w ramach hospitalizacji hematologicznej, której koszty ustalono na podstawie Zarządzenia Nr 19/2015/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 24 kwietnia 2015 [55] (Tabela 37).

Tabela 37.
Koszty hospitalizacji podczas chemioterapii

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt punktu	Koszt za osobodzień	Koszt na cykl chemioterapii (28 dni)
5.08.05.0000170	Hospitalizacja hematologiczna u dorosłych/zakwaterowanie	12	52,00 zł	624,00 zł	17 472,00 zł

Dodatkowo zgodnie z opinią eksperta pacjent podczas stosowania chemioterapii wymaga transfuzji koncentratu krwinek czerwonych i płytek krwi. Koszt transfuzji określono zgodnie z Zarządzeniem Nr 81/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. [56] (Tabela 38).

Ponatinib (Iclusig®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfo blastyczną z obecnością chromosomu Filadelfia po niepowodzeniu lub nietolerancji dazatynibu albo z obecnością mutacji T315IW w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową, u których występuje oporność na leczenie innymi inhibitorami kinazy tyrozynowej lub zastosowanie innego niż ponatinib inhibitora kinazy tyrozynowej

Tabela 38.
Koszt transfuzji krwi u pacjentów w trakcie chemioterapii

Rodzaj transfuzji	Kod produktu	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt punktu	Koszt jednostki	Liczba jednostek na cykl chemioterapii	Koszt transfuzji
Przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych	5.53.01.0001455	Przetoczenie ubogoleukocytar nego koncentratu krwinek czerwonych	5,06	52,00 zł	263,12 zł	4	1 052,48 zł
	5.53.01.0000942	Przetoczenie koncentratu/ ubogoleukocytar nego koncentratu krwinek płytkowych z aferezy	21,37	52,00 zł	1 111,24 zł	45	9 921,60 zł
Przetoczenie koncentratu płytek krwi	5.53.01.0001456	Przetoczenie ubogoleukocytar nego koncentratu krwinek płytkowych z krwi pełnej	4,24	52,00 zł	220,48 zł	9	10 001,16 zł
	Średnia						
Suma							11 013,86 zł

Średnie koszty chemioterapii

W celu oszacowania średnich kosztów chemioterapii uwzględniono opinie ekspertów dotyczące liczby stosowanych cykli poszczególnych schematów chemioterapii oraz odsetków pacjentów stosujących poszczególne schematy (Tabela 39).

Tabela 39.
Schematy chemioterapii stosowane w ALL(Ph+) po niepowodzeniu dazatynibu – opinie ekspertów

Schemat	Odsetek pacjentów	Czas leczenia	Długość hospitalizacji	Kolejna linia
Ekspert 1				
FLAM	77,7%	2 cykle – 8-10 tyg.	3-4 tygodnie na cykl	–
hyper-CVAD	22,2%	4 cykle – 16 tyg.	3-4 tygodnie na cykl	–
Ekspert 2				
FLAM	20%	14 dni	4 tygodnie	HD MTX HD ARA-C
hyper-CVAD	80%	14 dni	4 tygodnie	MA

Średnie koszty chemioterapii oszacowano przy następujących założeniach:

- przyjęto, że kolejna linia leczenia po FLAM w opinii eksperta 2, tj. metotreksat w wysokich dawkach i ARA-C w wysokich dawkach, stosowane są według takiego samego schematu jak w ramach cykli 2, 4, 6 i 8 w schemacie hyper-CVAD,

- przyjęto, że łączna liczba cykli hyper-CVAD w opinii eksperta 2 wynosi tyle samo co w opinii eksperta 1, tj. 4 cykle.

W kolejnej tabeli zestawiono średnie koszty chemioterapii przyjęte w analizie (Tabela 40, Tabela 41).

Tabela 40.
Średnie koszty chemioterapii – analiza podstawowa

Schemat	Koszt cyklu chemioterapii	Liczba cykli	Udział	Suma
Ekspert 1				
FLAM	2 693,27 zł	2	77,7%	5 386,54 zł
hyper-CVAD - cykl 1,3	441,09 zł	4	22,2%	899,06 zł
hyper-CVAD - cykl 2,4	832,39 zł			1 664,78 zł
Średnia				4 755,52 zł
Ekspert 2				
FLAM	2 693,27 zł	1	20%	2 693,27 zł
HD-MTX HD ARA-C	832,39 zł	1		832,39 zł
hyper-CVAD - cykl 1,3	441,09 zł	4	80%	882,17 zł
hyper-CVAD - cykl 2,4	832,39 zł			1 664,78 zł
Średnia				2 742,69 zł
Średnia				3 749,11 zł

Tabela 41.
Średnie koszty chemioterapii – analiza wrażliwości (dane NFZ)

Schemat	Koszt cyklu chemioterapii	Liczba cykli	Udział	Suma
Ekspert 1				
FLAM	2 444,93 zł	2	77,7%	4 889,85 zł
hyper-CVAD - cykl 1,3	408,30 zł	4	22,2%	816,61 zł
hyper-CVAD - cykl 2,4	642,85 zł			1 285,70 zł
Średnia				4 270,40 zł
Ekspert 2				
FLAM	2 444,93 zł	1	20%	2 444,93 zł
HD-MTX HD ARA-C	642,85 zł	1		642,85 zł
hyper-CVAD - cykl 1,3	408,30 zł	4	80%	816,61 zł
hyper-CVAD - cykl 2,4	642,85 zł			1 285,70 zł
Średnia				2 299,40 zł
Średnia				3 284,90 zł

Średnie koszty hospitalizacji i transfuzji określono również na podstawie opinii ekspertów dotyczących liczby cykli chemioterapii oraz udziałów poszczególnych schematów (Tabela 42, Tabela 43).

Tabela 42.
Całkowite koszty hospitalizacji związane z chemioterapią

Schemat	Udział	Liczba cykli	Koszt hospitalizacji
Ekspert 1			
FLAM	77,7%	2	34 944,00 zł
hyper-CVAD - cykl 1,3	22,2%	4	69 888,00 zł
hyper-CVAD - cykl 2,4			
Średnia		2,4	42 709,33 zł
Ekspert 2			
FLAM	20%	1	17 472,00 zł
HD-MTX HD ARA-C		1	17 472,00 zł
hyper-CVAD - cykl 1,3	80%	4	69 888,00 zł
hyper-CVAD - cykl 2,4			
Średnia		3,6	62 899,20 zł
Średnia			52 804,27 zł

Tabela 43.
Całkowite koszty transfuzji podczas chemioterapii

Schemat	Udział	Liczba cykli	Koszt transfuzji
Ekspert 1			
FLAM	77,7%	2	22 027,72 zł
hyper-CVAD - cykl 1,3	22,2%	4	44 055,44 zł
hyper-CVAD - cykl 2,4			
Średnia		2,4	26 292,77 zł
Ekspert 2			
FLAM	20%	1	11 013,86 zł
HD-MTX HD ARA-C		1	11 013,86 zł
hyper-CVAD - cykl 1,3	80%	4	44 055,44 zł
hyper-CVAD - cykl 2,4			
Średnia		3,6	39 649,90 zł
Średnia			33 286,33 zł

Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości uwzględniono warianty, w których:

- wszyscy pacjenci leczeni chemioterapią stosują schemat FLAM (2 cykle)
- wszyscy pacjenci leczeni chemioterapią stosują schemat hyper-CVAD (4 cykle).

Koszty uwzględnione w ramach powyższych analiz wrażliwości przedstawiono w kolejnej tabeli (Tabela 44).

Tabela 44.
Koszty chemioterapii – warianty analizy wrażliwości

Wariant	Liczba cykli	Koszt leków	Koszt hospitalizacji	Koszt transfuzji
FLAM	2	5 386,84 zł	34 944,00 zł	22 027,72 zł
hyper-CVAD	4	2 546,95 zł	69 888,00 zł	44 055,44 zł

Alternatywnie do powyżej opisanej metodologii koszt całkowity hospitalizacji, transfuzji oraz leków dla jednego cyklu chemioterapii można również rozliczyć w ramach grupy JGP S01 Intensywne leczenie ostrych białaczek > 17 r.ż. Wartość hospitalizacji dla tej grupy wyniosła w 2014 roku 49 918,35 zł. Biorąc pod uwagę średnią liczbę cykli chemioterapii wynikającą z opinii ekspertów (3 cykle) całkowity koszt chemioterapii wynosi w konsekwencji 149 755 zł. W świetle powyższych spostrzeżeń przyjęto podejście konserwatywne (por. Tabela 45), z tego względu nie przeprowadzono dodatkowej analizy wrażliwości dla kosztów oszacowanych na podstawie JGP.

Tabela 45.
Koszty chemioterapii – porównanie przyjętych danych i danych z JGP

Wariant	Koszt
Wariant przyjęty w analizie	89 840 zł
JGP S01	149 755 zł

Nie przeprowadzono analiz wrażliwości dla liczby cykli chemioterapii jako, że parametr ten nie ma znaczącego wpływu na wyniki analizy. Ponadto w zakresie kosztów chemioterapii uwzględniono szereg alternatywnych wariantów uzyskując w efekcie wyczerpującą analizę wpływu założeń dotyczących kosztów chemioterapii na wyniki analizy.

14.2.6.3. Koszty monitorowania terapii

Oszacowano koszty monitorowania terapii u pacjentów leczonych ponatinibem w ramach programu lekowego oraz u pacjentów leczonych poza programem lekowym (po zakończeniu chemioterapii).

Na koszty monitorowania terapii składają się:

- koszty badań monitorujących,
- koszty hospitalizacji z przyczyn innych niż wystąpienie działań niepożądanych,
- koszty transfuzji krwi (uwzględnione jedynie u pacjentów leczonych poza programem lekowym).

Koszty monitorowania leczenia poza programem lekowym oraz koszty hospitalizacji rozliczanych poza programem lekowym oszacowano na podstawie ankiet przeprowadzonych wśród ekspertów. Ze

względu na rozbieżności w szacowanej częstości hospitalizacji, transfuzji oraz badań monitorujących uwzględniono dane z ankiety, w której szacowana częstość monitorowania była niższa, co jest podejściem konserwatywnym.

Badania monitorujące

Aktualnie pacjenci z ALL(Ph+) mogą być leczeni w ramach programu lekowego dazatynibem. Monitorowanie terapii w ramach programu lekowego dla dazatynibu odbywa się w ramach świadczenia *Diagnostyka w programie leczenia dazatynibem ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Filadelfia (Ph+)*, którego koszt określono na podstawie Zarządzenia Nr 48/2015/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 sierpnia 2015 r. [57]. Ze względu na zbliżony zakres badań wykonywanych w ramach monitorowania terapii według projektu programu lekowego dla ponatinibu założono, że wycena diagnostyki dla terapii ponatinibem w ramach programu lekowego będzie na takim samym poziomie jak wycena dla terapii dazatynibem.

Tabela 46.
Koszt monitorowania terapii u pacjentów leczonych TKI w ramach programu lekowego

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Ryczałt roczny (punkty)	Koszt punktu	Roczny koszt	Miesięczny koszt
5.08.08.0000073	Diagnostyka w programie leczenia dazatynibem ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Filadelfia (Ph+)	80,29	52,00 zł	4 175,08 zł	347,92 zł

Średnia miesięczna liczba badań monitorujących wykonywanych u pacjentów z ALL(Ph+) po zakończeniu chemioterapii, została określona na podstawie opinii ekspertów (Tabela 47).

Tabela 47.
Średnia miesięczna liczba badań monitorujących wykonywanych u pacjentów z ALL(Ph+) po zakończeniu chemioterapii

Badanie	Średnia liczba badań / miesiąc
Morfologia krwi	2
Rozmaz krwi	1
Badania biochemiczne krwi	1
Badanie cytogenetyczne	1
Pobranie szpiku kostnego (z biopsją)	1
Fluorescencyjna hybrydyzacja in situ	1
Test qRT-PCR	1
Cytometria przepływowa	1
Badanie cytochemiczne	1
Test na obecność mutacji domeny kinazowej BCR-ABL	1

Badanie	Średnia liczba badań / miesiąc
Średnia liczba wizyt	2

W analizie przyjęto, że podstawowe badania laboratoryjne, tj. morfologia krwi, rozmaz krwi i badania biochemiczne krwi, będą rozliczane w ramach ambulatoryjnych świadczeń specjalistycznych, zgodnie z warunkami określonymi w Zarządzeniu Nr 79/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. [58]. Zarówno morfologia, morfologia z rozmazem, jak i badania biochemiczne znajdują się na liście podstawowej W1 podanej w Zarządzeniu Nr 79/2014/DSOZ. Rozliczanie podstawowych badań laboratoryjnych możliwe jest w ramach Świadczenia specjalistycznego 1-go typu lub Świadczenia specjalistycznego 2-go typu (w przypadku co najmniej 3 procedur z listy W1). Koszt wymienionych świadczeń przedstawiono w kolejnej tabeli (Tabela 48).

Tabela 48.
Koszt świadczeń specjalistycznych w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej

Świadczenie	Wartość punktowa	Koszt punktu	Koszt wizyty
W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	3,5	10,00 zł	35,00 zł
W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	7	10,00 zł	70,00 zł

Morfologia krwi wykonywana jest średnio 2 razy w miesiącu. Liczba ta jest taka sama jak średnia liczba wizyt ambulatoryjnych, dlatego przyjęto, że badanie to jest wykonywane w ramach każdej wizyty. Średnia liczba pakietów badań biochemicznych w miesiącu wynosi 1, liczba badań z rozmazem również wynosi 1 w miesiącu. W przypadku wykonywania łącznie morfologii i badań biochemicznych wizyta będzie rozliczana jako Świadczenie specjalistyczne 2-go typu. Uwzględnienie dodatkowo rozmazu polega na wybraniu procedury *Morfologia krwi, z pełnym różnicowaniem granulocytów (leukocytów)* zamiast procedury *Morfologia krwi 8-parametrowa*, co nie wpływa na liczbę rozliczanych procedur i w konsekwencji również na rodzaj wizyty. Średnio 1 raz w miesiącu rozliczane jest Świadczenie specjalistyczne 1-go typu, w ramach którego wykonywana jest tylko morfologia z rozmazem. Miesięczny koszt podstawowych badań laboratoryjnych wykonywanych u pacjentów z ALL(Ph+) po zakończeniu chemioterapii przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 49).

Tabela 49.
Średni miesięczny koszt podstawowych badań laboratoryjnych u pacjentów z ALL(Ph+) po zakończeniu chemioterapii

Badania wykonywane w ramach jednej wizyty	Świadczenie	Wartość punktowa	Koszt punktu	Koszt całkowity	Liczba świadczeń w miesiącu	Koszt świadczeń / rok [zł]
Morfologia + badania biochemiczne +/- rozmaz	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	7	10 zł	70,00 zł	1	70,00 zł

Ponatinib (Iclusig®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfo blastyczną z obecnością chromosomu Filadelfia po niepowodzeniu lub nietolerancji dazatynibu albo z obecnością mutacji T315I w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową, u których występuje oporność na leczenie innymi inhibitorami kinazy tyrozynowej lub zastosowanie innego niż ponatinib inhibitora kinazy tyrozynowej

Morfologia +/- rozmaz	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	3,5	10 zł	35,00 zł	1	35,00 zł
Suma					2	105,00 zł

W analizie przyjęto, iż badania genetyczne u pacjentów z ALL(Ph+) po zakończeniu chemioterapii są realizowane w ramach świadczenia *Kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nowotworowych*, które jest świadczeniem kontraktowanym odrębnie. [59] Koszt świadczenia określono zgodnie z Zarządzeniem Nr 51/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 lipca 2014 [60] (Tabela 50).

Tabela 50.
Koszt badań genetycznych u pacjentów z ALL(Ph+) po zakończeniu chemioterapii

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Jednostka rozliczeniowa	Waga jednostki rozliczeniowej	Koszt punktu	Koszt świadczenia
5.10.00.0000041	Kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nowotworowych	punkt	45	10,00 zł	450,00 zł

Zgodnie z opinią eksperta pacjent wymaga jednorazowego rozliczenia świadczenia kompleksowej diagnostyki genetycznej w miesiącu (Tabela 47). Miesięczny koszt badań genetycznych u pacjentów z ALL(Ph+) po zakończeniu chemioterapii przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 51).

Tabela 51.
Roczny koszt badań genetycznych u pacjentów z ALL(Ph+) po zakończeniu chemioterapii

Rodzaj badania	Koszt badania	Średnia liczba badań w miesiącu	Koszt badań / miesiąc
Badania genetyczne	450,00 zł	1	450,00 zł

Biopsja szpiku kostnego jest zabiegiem zaliczanym do drobnych zabiegów chirurgicznych, bezpiecznych z zastosowaniem znieczulenia miejscowego [61]. W Polsce biopsja szpiku jest finansowana jedynie w ramach hospitalizacji. W przypadku tego badania wystarczająca jest hospitalizacja trwająca nie dłużej niż 1 dzień [61–64]. W analizie przyjęto, iż biopsja szpiku będzie wykonywana w ramach hospitalizacji w ramach grupy JGP S04 *Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego < 2 dni*, której koszt określono na podstawie Zarządzenia Nr 81/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 [56] (Tabela 52).

Ponatinib (Iclusig®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfo blastyczną z obecnością chromosomu Filadelfia po niepowodzeniu lub nietolerancji dazatynibu albo z obecnością mutacji T315I w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową, u których występuje oporność na leczenie innymi inhibitorami kinazy tyrozynowej lub zastosowanie innego niż ponatinib inhibitora kinazy tyrozynowej

Tabela 52.
Koszt hospitalizacji dla biopsji szpiku kostnego

Kod grupy	Kod produktu	Nazwa grupy	Wartość punktowa	Koszt punktu	Koszt całkowity
S04	5.51.01.0016003	Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego < 2 dni	15	52 zł	780 zł

Miesięczny koszt badań monitorujących po zakończeniu chemioterapii przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 53).

Tabela 53.
Roczny koszt badań monitorujących u pacjentów z ALL(Ph+) po zakończeniu chemioterapii

Rodzaj badania	Koszt badania	Średnia liczba badań w miesiącu	Koszt badań / miesiąc
Podstawowe badania laboratoryjne ^a	35,00 zł / 70,00 zł ^b	2	105,00 zł
Badania genetyczne	450,00 zł	1	450,00 zł
Biopsja szpiku	780,00 zł	1	780,00 zł
Razem			1 335,00 zł

a) obejmuje następujące badania: morfologia, badanie biochemiczne, rozmaz; b) w zależności od liczby wykonanych badań (por. Tabela 49)

Hospitalizacje

W analizie uwzględniono również hospitalizacje z przyczyn innych niż wystąpienie działań niepożądanych. Zgodnie z opinią eksperta, 100% takich hospitalizacji u pacjentów leczonych w ramach programu lekowego jest finansowanych poza programem. Średnia długość i częstotliwość hospitalizacji została określona w ramach przeprowadzonej ankiety (Tabela 54).

Tabela 54.
Długość i częstotliwość hospitalizacji z przyczyn innych niż wystąpienie działań niepożądanych

	Pacjenci leczeni TKI w ramach programu lekowego			Pacjenci po zakończeniu chemioterapii (poza programem lekowym)	
	Odsetek hospitalizacji finansowanych poza programem lekowym	Średnia długość hospitalizacji	Średnia liczba hospitalizacji w miesiącu	Średnia długość hospitalizacji	Średnia liczba hospitalizacji w miesiącu
ALL(Ph+)	100%	2 dni	1	2 dni	2

Długość hospitalizacji u pacjentów z ALL(Ph+) wynosi średnio 2 dni. Dlatego w analizie przyjęto, że hospitalizacja pacjentów z ALL(Ph+) będzie rozliczana w ramach grup JGP *Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego* > 1 dnia, których koszt określono zgodnie z Zarządzeniem Nr 81/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r [56] (Tabela 55, Tabela 56).

Ponatinib (Iclusig®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfo blastyczną z obecnością chromosomu Filadelfia po niepowodzeniu lub nietolerancji dazatynibu albo z obecnością mutacji T315I w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową, u których występuje oporność na leczenie innymi inhibitorami kinazy tyrozynowej lub zastosowanie innego niż ponatinib inhibitora kinazy tyrozynowej

Tabela 55.
Grupy JGP przypisane pacjentom hospitalizowanym poza programem lekowym z przyczyn innych niż wystąpienie działań niepożądanych

Kod produktu	Kod JGP	Nazwa JGP	Wartość punktowa hospitalizacji	Liczba dni pobytu finansowana grupą	Wartość punktowa osobodnia ponad ryczałt finansowany grupą
5.51.01.0016003	S03	Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego > 1 dnia	49	4	15

Tabela 56.
Koszt hospitalizacji z przyczyn innych niż wystąpienie działań niepożądanych

	Całkowita wartość punktowa jednej hospitalizacji	Koszt punktu	Całkowity koszt jednej hospitalizacji
Pacjenci leczenia TKI w ramach programu lekowego	49	52 zł	2 548 zł
Pacjenci po zakończeniu chemioterapii (poza programem lekowym)	49	52 zł	2 548 zł

Miesięczny koszt hospitalizacji został określony na podstawie średniej liczby hospitalizacji w roku podanej przez eksperta (Tabela 57).

Tabela 57.
Miesięczne koszty hospitalizacji z przyczyn innych niż wystąpienie działań niepożądanych

	Liczba hospitalizacji / miesiąc	Koszt hospitalizacji / miesiąc
Pacjenci leczenia TKI w ramach programu lekowego	1	2 548 zł
Pacjenci po zakończeniu chemioterapii (poza programem lekowym)	2	5 096 zł

Transfuzje

Oprócz badań monitorujących terapię oraz hospitalizacji, na koszty monitorowania terapii u pacjentów po zakończeniu chemioterapii, składają się również koszty transfuzji krwi.

W analizie uwzględniono koszty przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych oraz koncentratu płytek krwi.

U chorych na nowotwory, u których przewidywane są wielokrotne przetaczania, wskazane jest stosowanie ubogoleukocytarnych koncentratów krwinek czerwonych oraz ubogoleukocytarnych koncentratów krwinek płytkowych [65, 66]. Dlatego w analizie uwzględniono koszty przetoczenia tylko ubogoleukocytarnych koncentratów składników krwi.

Liczbę przetoczeń w ciągu miesiąca oraz liczbę jednostek przetaczanego koncentratu określono na podstawie opinii eksperta. Koszty przetoczeń określono na podstawie Zarządzenia Nr 81/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. [56].

W przypadku krwinek płytkowych dostępne są dwa świadczenia finansowane ze środków publicznych obejmujące przetoczenie ubogoleukocytarnego koncentratu krwinek płytkowych – uzyskanych metodą aferezy lub z krwi pełnej [56]. W analizie przyjęto, że pojedyncza transfuzja koncentratu krwinek płytkowych odbywa się przy wykorzystaniu 10 jednostek koncentratu krwinek płytkowych z krwi pełnej lub 2 koncentratów krwinek płytkowych z aferezy.

Koszty jednostkowe transfuzji uwzględnionych składników krwi przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 58).

Tabela 58.
Koszty jednostkowe transfuzji krwinek czerwonych oraz krwinek płytkowych

Rodzaj transfuzji	Kod produktu	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt punktu	Koszt jednostki
Przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych	5.53.01.0001455	Przetoczenie ubogoleukocytarnego koncentratu krwinek czerwonych	5,06	52,00 zł	263,12 zł
Przetoczenie koncentratu płytek krwi	5.53.01.0000942	Przetoczenie koncentratu/ubogoleukocytarnego koncentratu krwinek płytkowych z aferezy	21,37	52,00 zł	1 111,24 zł
	5.53.01.0001456	Przetoczenie ubogoleukocytarnego koncentratu krwinek płytkowych z krwi pełnej	4,24	52,00 zł	220,48 zł

Nie doliczono dodatkowego kosztu hospitalizacji związanego z transfuzją – założono, że transfuzje odbywają się w ramach uwzględnionych wyżej hospitalizacji (Tabela 57).

Całkowity roczny koszt transfuzji krwi przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 59).

Tabela 59.
Całkowity miesięczny koszt transfuzji krwi u pacjentów z ALL(Ph+) po zakończeniu chemioterapii

Rodzaj transfuzji	Nazwa świadczenia	Koszt jednostki	Liczba transfuzji	Liczba jednostek na transfuzję	Całkowity koszt transfuzji
Przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych	Przetoczenie ubogoleukocytarnego koncentratu krwinek czerwonych	263,12 zł	2	5	2 631,20 zł
Przetoczenie koncentratu płytek krwi	Przetoczenie koncentratu/ubogoleukocytarnego koncentratu krwinek płytkowych z aferezy	1 111,24 zł	2	2	4 444,96 zł

Ponatinib (Iclusig®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfo blastyczną z obecnością chromosomu Filadelfia po niepowodzeniu lub nietolerancji dazatynibu albo z obecnością mutacji T315W w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową, u których występuje oporność na leczenie innymi inhibitorami kinazy tyrozynowej lub zastosowanie innego niż ponatinib inhibitora kinazy tyrozynowej

	Przetoczenie ubogoleukocytarnego koncentratu krwinek płytkowych z krwi pełnej	220,48 zł	10	4 409,60 zł
	Średnia			4 427,28 zł
Suma				7 058,48 zł

Podsumowanie

Przyjęte w analizie koszty monitorowania terapii u pacjentów leczonych w ramach programu lekowego oraz pacjentów po zakończeniu chemioterapii przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 60).

Tabela 60.
Roczne i 3-miesięczne koszty monitorowania terapii u pacjentów leczonych w ramach programu lekowego oraz pacjentów po zakończeniu chemioterapii

Kategoria kosztowa	Koszty miesięczne		Koszty 3-miesięczne	
	Pacjenci leczeni w ramach programu lekowego	Pacjenci po zakończeniu chemioterapii (poza programem lekowym)	Pacjenci leczeni w ramach programu lekowego	Pacjenci po zakończeniu chemioterapii (poza programem lekowym)
Hospitalizacja	2548,00 zł	5 096,00 zł	7 644,00 zł	15 288,00 zł
Badania monitorujące	347,92 zł	1 335,00 zł	1 043,77 zł	4 005,00 zł
Transfuzje krwi poza programem lekowym	–	7 058,48 zł	–	21 175,44 zł
Razem	2 895,92 zł	13 489,48 zł	8 687,77 zł	40 468,44 zł

14.2.6.4. Koszty monitorowania kardiologicznego

Ze względu na możliwość wystąpienia kardiologicznych działań niepożądanych podczas terapii ponatinibem w ramach analizy uwzględniono dodatkowo koszt monitorowania kardiologicznego. Założono, że każdy pacjent leczony ponatinibem odbywa jedną wizytę miesięcznie u kardiologa, podczas której odbywa się badanie echokardiografem. Koszt wizyty oszacowano na podstawie Zarządzenia 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 [58] (Tabela 61).

Tabela 61.
Koszt monitorowania kardiologicznego

Świadczenie	Wartość punktowa	Koszt punktu	Koszt wizyty	Liczba wizyt na cykl	Koszt na cykl
W17 Świadczenie specjalistyczne 7-go typu	10	10,00 zł	100 zł	3	300 zł

14.2.6.5. Koszty badania mutacji T315I

W ramach analizy nie uwzględniono kosztów badania mutacji T315I jako, że brak jest możliwości określenia odsetka pacjentów, u których wykonywane byłoby takie badanie. W przypadku uwzględnienia kosztów badania mutacji T315I wydaje się, że powinny być one rozliczane w ramach świadczenia *Kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nowotworowych*, które jest świadczeniem kontraktowanym odrębnie [59]. Koszt takiego świadczenia wynosi 450 zł i byłby ponoszony jednorazowo u pewnego odsetka pacjentów. Uwzględnienie tak niskiego kosztu miałoby znikomy wpływ na wyniki analizy.

14.2.6.6. Koszty leczenia działań niepożądanych

W celu obliczenia kosztów związanych z leczeniem działań niepożądanych korzystano z Zarządzenia 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 [58], Zarządzenia Nr 81/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne [56] oraz Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 28 października 2015 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2015 roku [51].

Ból w jamie brzusznej w stopniu 3/4 WHO

W celu wyznaczenia kosztu leczenia epizodu bólu w jamie brzusznej w stopniu 3/4 uwzględniono koszty hospitalizacji związanej z tym leczeniem oraz koszty leków.

W analizie nie uwzględniono dodatkowych wizyt ambulatoryjnych, zakładając, że ewentualna diagnostyka tego zdarzenia odbywają się w ramach monitorowania leczenia związanego z programem lekowym.

Hospitalizacje

Wyznaczono koszt hospitalizacji związanej z leczeniem epizodu bólu w jamie brzusznej w 3/4 stopniu WHO. W tym celu wykorzystano dane z badania ankietowego dla CML, do których przypisano następnie koszty odpowiednich grup JGP [56] (Tabela 62, Tabela 63).

Ponatinib (Iclusig®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfo blastyczną z obecnością chromosomu Filadelfia po niepowodzeniu lub nietolerancji dazatynibu albo z obecnością mutacji T315W w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową, u których występuje oporność na leczenie innymi inhibitorami kinazy tyrozynowej lub zastosowanie innego niż ponatinib inhibitora kinazy tyrozynowej

Tabela 62.
Grupy JGP przypisane pacjentom hospitalizowanym poza programem lekowym w leczeniu chorób jamy brzusznej w stopniu 3/4 WHO

Kod produktu	Kod JGP	Nazwa JGP	Wartość punktowa hospitalizacji	Liczba dni pobytu finansowana grupą	Wartość punktowa osobodnia ponad ryczałt finansowany grupą
5.51.01.0006046	F46	Choroby jamy brzusznej	31	15	4

Tabela 63.
Koszt leczenia w ramach uwzględnionych grup JGP – ból w jamie brzusznej

Nazwa JGP	Wartość punktowa hospitalizacji	Wartość punktowa osobodnia ponad ryczałt finansowany grupą	Cena za punkt NFZ	Koszt hospitalizacji rozliczanej grupą JGP	Koszt osobodnia ponad ryczałt finansowany grupą
Choroby jamy brzusznej	31	4	52,00 zł	1 612,00 zł	208 zł

Koszt hospitalizacji oszacowano, wykorzystując informacje na temat liczby hospitalizacji na epizod i średniego czasu trwania pojedynczej hospitalizacji w danym wskazaniu, przekazane przez ankietowanych ekspertów dla CML (Tabela 64).

Tabela 64.
Koszt hospitalizacji rozliczanych poza programem lekowym w leczeniu chorób jamy brzusznej w stopniu 3/4 WHO

Nazwa JGP	Liczba hospitalizacji/epizod	Średni czas trwania pojedynczej hospitalizacji	Średni koszt hospitalizacji/epizod
Choroby jamy brzusznej	1	7-10	1 612,00 zł

Leki

Wyznaczono koszt leków związanych z leczeniem epizodu bólu w jamie brzusznej w 3/4 stopniu WHO. W tym celu wykorzystano dane z badania ankietowego dla CML. Ankietowani eksperci wskazali dwa leki w tym zastosowaniu: inhibitory pompy protonowej oraz domperidon. Domperidon nie jest w Polsce lekiem refundowanym, z tego względu analiza kosztów obejmuje jedynie koszty stosowania inhibitorów pompy protonowej (perspektywa NFZ + MZ + pacjent obejmuje jedynie współpłacenie za leki przez płatnika publicznego i pacjentów). Koszty terapii zostały oszacowane w oparciu o informacje na temat dawkowania pochodzące z ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów dla CML oraz na podstawie obwieszczenia MZ z dnia 28 października 2015 roku [51] z uwzględnieniem danych sprzedażowych [54] (Tabela 65).

Ponatinib (Iclusig®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfo blastyczną z obecnością chromosomu Filadelfia po niepowodzeniu lub nietolerancji dazatynibu albo z obecnością mutacji T315I w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową, u których występuje oporność na leczenie innymi inhibitorami kinazy tyrozynowej lub zastosowanie innego niż ponatinib inhibitora kinazy tyrozynowej

Tabela 65.
Koszty leków w leczeniu chorób jamy brzusznej w stopniu 3/4 WHO

Lek	Dawka	Czas leczenia [dni]	Koszt za 100 mg		Całkowity koszt leków	
			Perspektywa NFZ + MZ	Perspektywa NFZ + MZ + pacjent	Perspektywa NFZ + MZ	Perspektywa NFZ + MZ + pacjent
Inhibitory pompy protonowej	20–40 mg ^a	21–28 ^b	0,79 zł	2,37 zł	5,83 zł	17,41 zł

a) przyjęto środkową wartość (30 mg); b) przyjęto środkową wartość (24,5 dni)

Podsumowanie

W poniższej tabeli (Tabela 66) zestawiono średnie koszty związane z leczeniem epizodu bólu w jamie brzusznej w stopniu 3/4 WHO.

Tabela 66.
Koszty leczenia chorób jamy brzusznej w stopniu 3/4 WHO

Kategoria	Średni koszt leczenia bólu jamy brzusznej	
	Perspektywa NFZ + MZ	Perspektywa NFZ + MZ + pacjent
Hospitalizacje	1 612,00 zł	1 612,00 zł
Leki	5,87 zł	17,42 zł
Łączny koszt	1 617,87 zł	1 629,42 zł

Wzrost aktywności lipazy w stopniu 3/4 WHO

W przypadku powstałego w wyniku terapii ALL wzrostu aktywności lipazy w stopniu 3. i powyżej, zaleca się odstawienie leków do momentu obniżenia stężenia lipazy we krwi [67–69]. Według ankietowanych ekspertów dla CML w leczeniu wzrostu aktywności lipazy nie stosuje się żadnych leków ani hospitalizacji. Z tego względu w niniejszej analizie koszty leczenia wzrostu aktywności lipazy zostały przyjęte na poziomie 0 zł.

Trombocytopenia w stopniu 3/4 WHO

W celu wyznaczenia kosztu leczenia epizodu trombocytopenii w stopniu 3/4 uwzględniono koszt hospitalizacji związanej z tym leczeniem, koszt trepanobiopsji szpiku oraz koszt transfuzji krwinek płytkowych.

Założono, że pacjenci w przypadku wystąpienia trombocytopenii nie stosują żadnych leków (zgodnie z opinią ekspertów). Nie uwzględniono również dodatkowych wizyt ambulatoryjnych, zakładając, że ewentualna diagnostyka tego zdarzenia odbywają się w ramach monitorowania leczenia związanego z programem lekowym.

Hospitalizacje

Wyznaczono koszt hospitalizacji związanej z leczeniem epizodu trombocytopenii w 3/4 stopniu WHO. W tym celu wykorzystano dane z badania ankietowego dla CML, do których przypisano następnie koszty odpowiednich grup JGP [56, 70] (Tabela 67, Tabela 68). Zgodnie z opinią ekspertów, w analizie przyjęto, iż trepanobiopsja szpiku będzie wykonywana w ramach hospitalizacji jednodniowej (grupa JGP S04 *Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego < 2 dni*).

Tabela 67.
Grupy JGP przypisane pacjentom hospitalizowanym poza programem lekowym w leczeniu trombocytopenii w stopniu 3/4 WHO

Kod produktu	Kod JGP	Nazwa JGP	Wartość punktowa hospitalizacji	Liczba dni pobytu finansowana grupą	Wartość punktowa osobodnia ponad ryczałt finansowany grupą
5.51.01.0016004	S04	Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego <2 dni	15	-	-
5.51.01.0016003	S03	Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego > 1 dnia	49	4	15
5.51.01.0016006	S06	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia	11	-	-

Tabela 68.
Koszty jednostkowe leczenia w ramach uwzględnionych grup JGP – trombocytopenia

Nazwa JGP	Wartość punktowa hospitalizacji	Wartość punktowa osobodnia ponad ryczałt finansowany grupą	Cena za punkt NFZ	Koszt hospitalizacji rozliczanej grupą JGP	Koszt osobodnia ponad ryczałt finansowany grupą
Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego < 2 dni	15	-	52,00 zł	780,00 zł	-
Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego > 1 dnia	49	15	52,00 zł	2 548,00 zł	780,00 zł
Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia	11	-	52,00 zł	572,00 zł	-

Koszt hospitalizacji w ramach poszczególnych grup JGP oszacowano, wykorzystując informacje na temat liczby hospitalizacji na epizod i średniego czasu trwania pojedynczej hospitalizacji w danym wskazaniu, przekazane przez ankietowanych ekspertów dla CML (Tabela 69).

Tabela 69.
Koszty leczenia w ramach uwzględnionych grup JGP – trombocytopenia

Nazwa JGP	Liczba hospitalizacji/epizod	Średni czas trwania pojedynczej hospitalizacji ^b	Średni koszt hospitalizacji/epizod
Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego < 2 dni	1	1	780,00 zł
Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego > 1 dnia	1	7-10 ^a	6 058,00 zł
Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia			572,00 zł

a) przyjęto środkową wartość (8,5); b) na podstawie opinii ekspertów

Średni koszt hospitalizacji wielodniowych związanych z leczeniem trombocytopenii oszacowano wykorzystując dane dotyczące liczby hospitalizacji w ciągu roku według katalogu JGP dla danej grupy i rozpoznania związanego z trombocytopenią [70].

Całkowity koszt hospitalizacji wielodniowych związanych z leczeniem trombocytopenii przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 70). Ze względu na możliwość hospitalizacji pacjentów z trombocytopenią w ramach różnych rozpoznań, średni koszt hospitalizacji wyznaczono jako średni ważony koszt z uwzględnionych grup JGP przy uwzględnieniu liczby wszystkich hospitalizacji potencjalnie związanych z trombocytopenią. Należy jednak mieć na uwadze, że:

- pacjenci z rozpoznaniem ALL tylko w niewielkiej części są hospitalizowani z powodu trombocytopenii, zatem średni koszt hospitalizacji jest zawyżony;
- nie wszyscy pacjenci z pozostałymi rozpoznaniami cierpieli z powodu trombocytopenii związanej z leczeniem TKI w ramach ALL, zatem średni koszt hospitalizacji jest zaniżony.

W konsekwencji, ze względu na brak dokładnych danych na temat liczby hospitalizacji związanych bezpośrednio z trombocytopenią jako powikłaniem w leczeniu ALL, wiarygodność oszacowanych kosztów jest ograniczona.

Tabela 70.
Koszty hospitalizacji wielodniowych – trombocytopenia

Nazwa JGP	Rozpoznanie	Liczba hospitalizacji w ciągu roku	Średni koszt hospitalizacji/epizod
Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia	Nieokreślona małopłytkowość	662	572,00 zł
	Samoistna plamica małopłytkowa	597	572,00 zł
	Małopłytkowość wtórna	530	572,00 zł
Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego > 1 dnia	ALL	376	6 058,00 zł
Średni koszt			1 524,76 zł

Transfuzja krwinek płytkowych

W analizie założono, że u 50% pacjentów z trombocytopenią wykonywana jest transfuzja płytek krwi. Nie odnaleziono danych pozwalających na precyzyjne określenie tego odsetka, jednak ma on nieznaczny wpływ na wyniki analizy, zatem nie przeprowadzono analizy wrażliwości ze względu na ten parametr.

U chorych na nowotwory, u których przewidywane są wielokrotne transfuzje, wskazane jest stosowanie ubogoleukocytarnych koncentratów krwinek płytkowych. [65, 66] Dlatego w analizie uwzględniono koszty przetoczenia tylko ubogoleukocytarnych koncentratów tego składnika krwi. Obecnie dostępne są dwa świadczenia finansowane ze środków publicznych obejmujące przetoczenie ubogoleukocytarnego koncentratu krwinek płytkowych – uzyskanych metodą aferezy lub z krwi pełnej. [56] Zgodnie z publikacją Łętowska 2006 [66] oraz *Wytycznymi w zakresie leczenia krwią i jej składnikami oraz produktami krwiopochodnymi w podmiotach leczniczych* [65], zazwyczaj jednorazowo przetacza się 4–6 jednostek koncentratu krwinek płytkowych z krwi pełnej lub 1 koncentrat krwinek płytkowych z aferezy (odpowiadający 5 pojedynczym jednostkom koncentratu krwinek płytkowych). W analizie przyjęto, że pojedyncza transfuzja koncentratu krwinek płytkowych odbywa się przy wykorzystaniu 5 jednostek koncentratu krwinek płytkowych z krwi pełnej lub 1 koncentratu krwinek płytkowych z aferezy.

Koszty jednostkowe transfuzji krwinek płytkowych przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 71). Przyjęto, że transfuzje będą rozliczane w ramach uwzględnionych już hospitalizacji, nie uwzględniono zatem dodatkowego kosztu świadczenia „Hospitalizacja związana z przetoczeniem krwi, produktów krwiopochodnych w tym immunoglobulin”.

Tabela 71.
Koszty jednostkowe transfuzji krwinek czerwonek oraz krwinek płytkowych

Rodzaj transfuzji	Kod produktu	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt punktu	Koszt jednostki	Liczba jednostek	Koszt jednej transfuzji
Przetoczenie koncentratu płytek krwi	5.53.01.0000942	Przetoczenie koncentratu/ubogoleukocytarnego koncentratu krwinek płytkowych z aferezy	21,37	52,00 zł	1 111,24 zł	1,00	1 111,24 zł
	5.53.01.0001456	Przetoczenie ubogoleukocytarnego koncentratu krwinek płytkowych z krwi pełnej	4,24	52,00 zł	220,48 zł	5,00	1 102,40 zł
Średnia							1 106,82 zł

Podsumowanie

W poniższej tabeli zestawiono koszty związane z leczeniem trombocytopenii (Tabela 72).

Tabela 72.
Koszty leczenia trombocytopenii – podsumowanie

Kategoria	Koszt
Trepanobiopsja szpiku – hospitalizacja jednodniowa	780,00 zł
Hospitalizacje wielodniowe	1 524,76 zł
Transfuzja płytek krwi (50% pacjentów)	553,41 zł
Łączny koszt	2 858,17 zł

Neutropenia w stopniu 3/4 WHO

W celu wyznaczenia kosztu leczenia epizodu neutropenii w stopniu 3/4 uwzględniono koszt hospitalizacji związanej z tym leczeniem oraz koszt trepanobiopsji szpiku.

Założono, że pacjenci w przypadku wystąpienia neutropenii nie stosują żadnych leków (zgodnie z opinią ekspertów). Nie uwzględniono również dodatkowych wizyt ambulatoryjnych, zakładając, że ewentualna diagnostyka tego zdarzenia odbywa się w ramach monitorowania związanego z programem lekowym.

Hospitalizacje

Wyznaczono koszt hospitalizacji pacjentów związany z leczeniem epizodu neutropenii w 3/4 stopniu WHO. W tym celu wykorzystano dane z badania ankietowego dla CML, do których przypisano następnie koszty odpowiednich grup JGP [56, 70]. Zgodnie z opinią ekspertów, w analizie przyjęto, iż trepanobiopsja szpiku będzie wykonywana w ramach hospitalizacji jednodniowej (grupa JGP S04 *Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego < 2 dni*).

Tabela 73.
Grupy JGP przypisane pacjentom hospitalizowanym poza programem lekowym w leczeniu neutropenii w stopniu 3/4 WHO

Kod produktu	Kod JGP	Nazwa JGP	Wartość punktowa hospitalizacji	Liczba dni pobytu finansowana grupą	Wartość punktowa osobodnia ponad ryczałt finansowany grupą
5.51.01.0016004	S04	Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego <2 dni	15	-	-
5.51.01.0016003	S03	Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego > 1 dnia	49	4	15
5.51.01.0016006	S06	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia	11	-	-
5.51.01.0016052	S52	Niedobory odporności inne niż HIV/ AIDS	49	16	6

Ponatinib (Iclusig®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfo blastyczną z obecnością chromosomu Filadelfia po niepowodzeniu lub nietolerancji dazatynibu albo z obecnością mutacji T315W w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową, u których występuje oporność na leczenie innymi inhibitorami kinazy tyrozynowej lub zastosowanie innego niż ponatinib inhibitora kinazy tyrozynowej

Tabela 74.
Koszty jednostkowe leczenia w ramach uwzględnionych grup JGP – neutropenia

Nazwa JGP	Wartość punktowa hospitalizacji	Wartość punktowa osobodnia ponad ryczałt finansowany grupą	Cena za punkt NFZ	Koszt hospitalizacji rozliczanej grupą JGP	Koszt osobodnia ponad ryczałt finansowany grupą
Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego < 2 dni	15	-	52,00 zł	780,00 zł	-
Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego > 1 dnia	49	15	52,00 zł	2 548,00 zł	780,00 zł
Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia	11	-	52,00 zł	572,00 zł	-
Niedobory odporności inne niż HIV/ AIDS	49	6	52,00 zł	2 548,00 zł	312,00 zł

Koszt hospitalizacji w ramach poszczególnych grup JGP oszacowano, wykorzystując informacje na temat liczby hospitalizacji na epizod i średniego czasu trwania pojedynczej hospitalizacji w danym wskazaniu, przekazane przez ankietowanych ekspertów dla CML (Tabela 75).

Tabela 75.
Koszty leczenia w ramach uwzględnionych grup JGP – neutropenia

Nazwa JGP	Liczba hospitalizacji/epizod ^b	Średni czas trwania pojedynczej hospitalizacji ^b	Średni koszt hospitalizacji/epizod
Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego < 2 dni	1	1	780,00 zł
Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego > 1 dnia			6 058,00 zł
Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia	1	7-10 ^a	572,00 zł
Niedobory odporności inne niż HIV/ AIDS			2 548,00 zł

a) przyjęto środkową wartość (8,5); b) na podstawie opinii ekspertów

Średni koszt hospitalizacji wielodniowych związanych z leczeniem neutropenii oszacowano wykorzystując dane dotyczące liczby hospitalizacji w ciągu roku według katalogu JGP dla danej grupy i rozpoznania związanego z neutropenią [70].

Całkowity koszt hospitalizacji wielodniowych związanych z leczeniem neutropenii przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 70). Ze względu na możliwość hospitalizacji pacjentów z neutropenią w ramach różnych rozpoznań, średni koszt hospitalizacji wyznaczono jako średni ważony koszt z uwzględnionych grup JGP przy uwzględnieniu liczby wszystkich hospitalizacji potencjalnie związanych z neutropenią. Należy jednak mieć na uwadze, że:

- pacjenci z rozpoznaniem ALL tylko w niewielkiej części są hospitalizowani z powodu neutropenii, zatem średni koszt hospitalizacji jest zawyżony;
- nie wszyscy pacjenci z pozostałymi rozpoznaniem cierpieli z powodu neutropenii związanej z leczeniem TKI w ramach ALL, zatem średni koszt hospitalizacji jest zaniżony.

W konsekwencji, ze względu na brak dokładnych danych na temat liczby hospitalizacji związanych bezpośrednio z neutropenią jako powikłaniem w leczeniu ALL, wiarygodność oszacowanych kosztów jest ograniczona.

Tabela 76.
Koszty hospitalizacji wielodniowych – neutropenia

Nazwa JGP	Rozpoznanie	Liczba hospitalizacji w ciągu roku	Średni koszt hospitalizacji/epizod
Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego > 1 dnia	ALL	376	6 058,00 zł
Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia	Agranulocytoza	440	572,00 zł
Niedobory odporności inne niż HIV/AIDS	Nieokreślony niedobór odporności	1520	2 548,00 zł
Niedobory odporności inne niż HIV/AIDS	Inne określone niedobory odporności	815	2 548,00 zł
Średni koszt			2 690,91 zł

W poniższej tabeli zestawiono koszty związane z leczeniem neutropenii (Tabela 77).

Tabela 77.
Koszty leczenia neutropenii – podsumowanie

Kategoria	Koszt
Trepanobiopsja szpiku – hospitalizacja jednodniowa	780,00 zł
Hospitalizacje wielodniowe	2 690,91 zł
Łączny koszt	3 470,91 zł

Anemia w stopniu 3/4 WHO

W celu wyznaczenia kosztu leczenia epizodu anemii w stopniu 3/4 WHO uwzględniono koszt przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych (KKC) oraz koszt związanej z nim hospitalizacji – zgodnie z opinią ekspertów w przypadku ostrej anemii, gdy konieczna jest transfuzja krwi niezbędna jest 3-dniowa hospitalizacja.

Założenie, że pacjenci w przypadku wystąpienia anemii nie stosują żadnych leków (zgodnie z opinią ekspertów). Nie uwzględniono również dodatkowych wizyt ambulatoryjnych, zakładając, że

ewentualna diagnostyka tego zdarzenia odbywa się w ramach monitorowania związanego z programem lekowym.

Przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych (KKC)

U chorych na nowotwory wskazane jest stosowanie ubogoleukocytarnego koncentratu krwinek czerwonych [65]. Przyjęto, że liczba przetoczonych jednostek to 2 jednostki [71, 72]. Koszt przetoczenia krwinek czerwonych określono na podstawie Zarządzenia Nr 81/2014/DSOZ [56]. Szczegółowe dane zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 78).

Tabela 78.
Koszty związane z przetoczeniem koncentratu krwinek czerwonych

Kod produktu	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Cena punktu NFZ	Koszt świadczenia
5.53.01.0001455	Przetoczenie ubogoleukocytarnego koncentratu krwinek czerwonych	5,06	52,00 zł	263,12 zł
Koszt przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych (2 jednostki)				526,24 zł

Hospitalizacje

Zgodnie z opinią ekspertów uwzględniono jedynie hospitalizacje związane z przetoczeniem KKC – rozliczone jako *Hospitalizacja związana z przetoczeniem krwi, produktów krwiopochodnych w tym immunoglobulin* na podstawie Zarządzenia Nr 81/2014/DSOZ [56] (Tabela 79).

Tabela 79.
Koszt hospitalizacji związanych z przetoczeniem KKC

Kod produktu	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Cena za punkt	Koszt świadczenia
5.52.01.0001464	Hospitalizacja związana z przetoczeniem krwi, produktów krwiopochodnych w tym immunoglobulin	5	52,00 zł	260,00 zł

Podsumowanie

W poniższej tabeli (Tabela 80) zestawiono średnie koszty związane z leczeniem epizodu anemii w stopniu 3/4 WHO.

Tabela 80.
Koszty leczenia epizodu anemii w stopniu 3/4 WHO

Kategoria	Średni koszt przypadający na epizod anemii
Przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych	526,24 zł
Hospitalizacje	260,00 zł
Łączny koszt	786,24 zł

Żyłne zaburzenia zakrzepowo-zatorowe

W celu wyznaczenia kosztu leczenia epizodu związanego z żyłnymi zaburzeniami zakrzepowo-zatorowymi uwzględniono następujące elementy:

- koszt hospitalizacji,
- koszt dodatkowych wizyt ambulatoryjnych.

W analizie nie uwzględniono kosztów leków, ponieważ żaden lek nie został wskazany przez ankietowanych ekspertów dla CML. Ponadto szeroki zakres żylnych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych uniemożliwia szczegółowe określenie stosownych leków oraz ich dawkowania, a co za tym idzie, wiarygodne wyznaczenie ich kosztów.

Koszty dodatkowych procedur diagnostycznych są uwzględnione w koszcie hospitalizacji lub koszcie dodatkowych wizyt ambulatoryjnych, nie zostały więc uwzględnione oddzielnie.

Hospitalizacje

W celu określenia kosztu hospitalizacji wykorzystano dane z badania ankietowego dla CML, do których przypisano następnie koszty odpowiednich grup JGP [56, 70]. W badaniu PACE [73] wśród żylnych zaburzenia zakrzepowo-zatorowe jako najczęściej występujące raportowano:

- zakrzepice żył głębokich,
- zatorowość płucną,
- zakrzepowe zapalenie żył powierzchniowych,
- zakrzep żył siatkówki.

W poniższych tabelach zestawiono grupy JGP, które przypisano pacjentom w ramach niniejszej analizy (Tabela 81, Tabela 82).

Tabela 81.
Grupy JGP przypisane pacjentom hospitalizowanym poza programem lekowym w leczeniu epizodu związanego z żyłnymi zaburzeniami zakrzepowo-zatorowymi

Kod produktu	Kod JGP	Nazwa JGP	Wartość punktowa hospitalizacji	Liczba dni pobytu finansowana grupą	Wartość punktowa osobodnia ponad ryczałt finansowany grupą
5.51.01.0005055	E55	Zakrzepica żył głębokich	40	17	3
5.51.01.0004016	D16	Zator płucny	80	26	5
5.51.01.0015066	Q66	Choroby naczyń	48	21	3
5.51.01.0002098	B98	Leczenie zachowawcze okulistyczne	42	13	5

Tabela 82.
Koszt leczenia w ramach uwzględnionych grup JGP – żyłne zaburzenia zakrzepowo-zatorowymi

Nazwa JGP	Wartość punktowa hospitalizacji	Wartość punktowa osobodnia ponad ryczałt finansowany grupą	Cena za punkt NFZ	Koszt hospitalizacji rozliczanej grupą JGP	Koszt osobodnia ponad ryczałt finansowany grupą
Zakrzepica żył głębokich	40	3	52,00 zł	2 080,00 zł	156,00 zł
Zator płucny	80	5	52,00 zł	4 160,00 zł	260,00 zł
Choroby naczyń	48	3	52,00 zł	2 496,00 zł	156,00 zł
Leczenie zachowawcze okulistyczne	42	5	52,00 zł	2 184,00 zł	260,00 zł

Koszt hospitalizacji oszacowano na podstawie opinii ekspertów dotyczących liczby hospitalizacji i średniego czasu trwania pojedynczej hospitalizacji oraz na podstawie danych z badania PACE (stan na 6 stycznia 2014) dotyczących częstości występowania poszczególnych żylnych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych (Tabela 83).

Tabela 83.
Koszt hospitalizacji rozliczanych poza programem lekowym w leczeniu epizodu związanego z żylnymi zaburzeniami zakrzepowo-zatorowymi

Nazwa JGP	Liczba hospitalizacji/epizod	Średni czas trwania pojedynczej hospitalizacji	Średni koszt hospitalizacji/epizod	Odsetek pacjentów
Zakrzepica żył głębokich	1	7	2 080,00 zł	■
Zator płucny	1	7	4 160,00 zł	■
Choroby naczyń	1	7	2 496,00 zł	■
Leczenie zachowawcze okulistyczne	1	7	2 184,00 zł	■
Średnia			2 990 zł	

Dodatkowe wizyty ambulatoryjne związane z leczeniem żylnych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych

W kolejnym etapie wyznaczono koszt związany z dodatkowymi wizytami specjalistycznymi. Według ekspertów żyłne zaburzenia zakrzepowo-zatorowe wymagają czterech wizyt ambulatoryjnych. Założono, że wizyty te mogą zostać rozliczone jako świadczenie pohospitalizacyjne [58], obejmujące ocenę przebiegu procesu leczenia po zakończeniu hospitalizacji w wynikającym z niej zakresie (Tabela 84).

Ponatinib (Iclusig®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfo blastyczną z obecnością chromosomu Filadelfia po niepowodzeniu lub nietolerancji dazatynibu albo z obecnością mutacji T315W w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową, u których występuje oporność na leczenie innymi inhibitorami kinazy tyrozynowej lub zastosowanie innego niż ponatinib inhibitora kinazy tyrozynowej

Tabela 84.
Koszty wizyt specjalistycznych – żyłne zaburzenia zakrzepowo-zatorowych

Kod produktu	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Cena za punkt NFZ	Koszt świadczenia
5.30.00.0000001	Świadczenie pohospitalizacyjne	4,0	10,00 zł	40,00 zł
Koszt świadczenia obejmujący wszystkie potrzebne wizyty				160,00 zł

Podsumowanie

W tabeli poniżej (Tabela 85) zestawiono średnie koszty związane z leczeniem żylnych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych.

Tabela 85.
Koszty leczenia epizodu żylnych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych

Kategoria	Średni koszt przypadający na epizod żylnych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych
Hospitalizacje	2 990,00 zł
Dodatkowe wizyty ambulatoryjne	160,00 zł
Łączny koszt	3 150,00 zł

Podsumowanie

Uwzględnione w analizie koszty leczenia działań niepożądanych związanych z zastosowaniem ponatinibu zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 86).

Tabela 86.
Koszty działań niepożądanych uwzględnionych w analizie

Zdarzenie niepożądane	Perspektywa	
	NFZ + MZ	NFZ + MZ + pacjent
Ból w jamie brzusznej	1 617,87 zł	1 629,42 zł
Wzrost aktywności lipazy	0,00 zł	0,00 zł
Trombocytopenia	2 858,17 zł	2 858,17 zł
Neutropenia	3 470,91 zł	3 470,91 zł
Anemia	786,24 zł	786,24 zł
Żyłne zaburzenia zakrzepowo-zatorowe	3 150,00 zł	3 150,00 zł

14.2.6.7. Koszty allogenicznej transplantacji komórek hematopoetycznych

Przeszczep

W celu oszacowania średniego kosztu przeszczepu krwiotwórczych komórek szpiku przeanalizowano dane NFZ [56, 58] oraz dane Poltransplantu [74–78].

W katalogu świadczeń gwarantowanych publikowanym w Zarządzeniach Prezesa NFZ, występują dwie zależne od rodzaju dawcy procedury wyceny allogenicznego przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych [56]. Koszty związane z transplantacją w zależności od każdej z tych procedur przedstawiono poniżej (Tabela 87).

Tabela 87.
Koszty związane z transplantacją krwiotwórczych komórek macierzystych

Kod	Nazwa świadczenia	Ryczałt roczny (pkt)	Cena za pkt NFZ	Koszt roczny
5.51.01.0016022	Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od rodzeństwa identycznego w HLA ^a	2 353	52 zł	122 356 zł
5.51.01.0016023	Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od dawcy alternatywnego	4 705	52 zł	244 660 zł

a) główny układ zgodności tkankowej (*Human Leukocyte Antigens*)

Na podstawie umów podpisanych z NFZ przez świadczeniodawców w 2015 roku [79] wyznaczono średni koszt świadczenia obejmującego badanie zgodności tkankowej (Tabela 88).

Tabela 88.
Koszt badania zgodności tkankowej w poszczególnych oddziałach NFZ w 2015 roku

Oddział NFZ	Ośrodek	Cena
Dolnośląski	Dolnośląskie Centrum Transplantacji Komórkowych z Krajowym Bankiem Dawców Szpiku	540,00 zł
Kujawsko-Pomorski	Brak	-
Lubelski	Uniwersytecki Szpital Dziecięcy w Lublinie	580,00 zł
Lubuski	Brak	-
Łódzki	Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. M. Kopernika w Łodzi	600,00 zł
Małopolski	Uniwersytecki Szpital Dziecięcy W Krakowie	590,00 zł
Mazowiecki	Samodzielny Publiczny Centralny Szpital Kliniczny	520,00 zł
	Instytut Hematologii i Transfuzjologii	520,00 zł
	Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej "Medigen Diagnostyka Molekularna"	520,00 zł
	Szpital Kliniczny Dzieciątka Jezus	520,00 zł
	Wojskowy Instytut Medyczny	520,00 zł
	Instytut "Pomnik - Centrum Zdrowia Dziecka" w Warszawie	520,00 zł
Opolski	Brak	-

Ponatinib (Iclusig®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfo blastyczną z obecnością chromosomu Filadelfia po niepowodzeniu lub nietolerancji dasytynibu albo z obecnością mutacji T315W w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową, u których występuje oporność na leczenie innymi inhibitorami kinazy tyrozynowej lub zastosowanie innego niż ponatinib inhibitora kinazy tyrozynowej

Oddział NFZ	Ośrodek	Cena
Podkarpacki	Brak	-
Podlaski	Podlaska Służba Krwi	560,00 zł
Pomorski	Uniwersyteckie Centrum Kliniczne	666,00 zł
Śląski	Regionalne Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa	585,00 zł
Świętokrzyski	Regionalne Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa w Kielcach	520,00 zł
Warmińsko-Mazurski	Brak	-
Wielkopolski	Regionalne Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa	550,00 zł
Zachodniopomorski	Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 2 Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego	522,00 zł
Średnia		552,06 zł

Na podstawie biuletynu Poltransplantu z 2015 roku [78] oszacowano również koszt związany z poszukiwaniem dawcy niespokrewnionego ponoszony przez Ministerstwo Zdrowia (MZ). Koszty związane z transplantacją krwiotwórczych komórek macierzystych zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 89).

Tabela 89.

Koszt związany z transplantacją krwiotwórczych komórek macierzystych (badania zgodności tankowej i doboru dawcy niespokrewnionego) ponoszony przez MZ

Parametr	Koszt
Koszt procedury doboru niespokrewnionych dawców szpiku	20 000,00 zł

W rejestrze Poltransplantu [74–78] odnaleziono dane dotyczące podziału przeszczepów wykonywanych u pacjentów ze względu na rodzaj dawcy potrzebne do oszacowania kosztów alloSCT. Na tej podstawie oszacowano odsetki pacjentów, którzy otrzymali przeszczep od dawcy rodzinnego oraz od dawcy niespokrewnionego w latach 2010–2015 (Tabela 90). Do dalszych obliczeń wykorzystano dane dotyczące pacjentów z alloSCT w ALL, ponieważ liczba przeprowadzonych przeszczepów w ALL raportowana w analizowanym rejestrze jest na tyle duża aby uzyskany na jej podstawie szacunek był wiarygodny. Wartości rozkładu ze względu na rodzaj dawcy wszystkich alloSCT uzyskane z danych Poltransplantu są stabilne w czasie. Ze względu na to ostatecznie w analizie zastosowano dane z 2014 roku (najbardziej aktualne).

Tabela 90.

Podział przeszczepów ze względu na rodzaj dawcy

Parametr	Liczba pacjentów		Rozkład procentowy	
	Dawca rodzinny	Dawca niespokrewniony	Dawca rodzinny	Dawca niespokrewniony
Dane Poltransplantu				
ALL 2014 ^a	27	89	23,28%	76,72%

Ponatinib (Iclusig®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfo blastyczną z obecnością chromosomu Filadelfia po niepowodzeniu lub nietolerancji dazatynibu albo z obecnością mutacji T315W w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową, u których występuje oporność na leczenie innymi inhibitorami kinazy tyrozynowej lub zastosowanie innego niż ponatinib inhibitora kinazy tyrozynowej

Parametr	Liczba pacjentów		Rozkład procentowy	
	Dawca rodzinny	Dawca niespokrewniony	Dawca rodzinny	Dawca niespokrewniony
Wszystkie alloSCT 2014	162	368	30,57%	69,43%
ALL 2013	41	63	39,42%	60,58%
Wszystkie alloSCT 2013	160	294	35,24%	64,76%
ALL 2012	31	63	32,98%	67,02%
Wszystkie alloSCT 2012	170	246	40,87%	59,13%
ALL 2011	33	56	37,08%	62,92%
Wszystkie alloSCT 2011	135	214	38,68%	62,92%
Wszystkie alloSCT 2010^p	146	233	38,52%	61,48%

a) brak dostępnych danych dotyczących liczby przeszczepów rodzinnych / od dawców niespokrewnionych we wskazaniu ALL w roku 2014 bez retransplantacji (przyjęto transplantacje ogółem)

b) brak dostępnych danych dotyczących liczby przeszczepów rodzinnych / od dawców niespokrewnionych we wskazaniu ALL w roku 2010

Średni koszt przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych z rozróżnieniem na średni koszt poniesiony wyłącznie przez NFZ oraz średni łączny koszt NFZ i MZ (Tabela 91) wyznaczono na podstawie danych zamieszczonych w powyższych tabelach. W analizie przyjęto koszt z perspektywy NFZ + MZ.

Tabela 91.
Średni ważony koszt przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych

Rodzaj przeszczepu	Odsetek	NFZ	NFZ + MZ
Dawca spokrewniony	23,28%	122 908,06 zł	122 908,06 zł
Dawca niespokrewniony	76,72%	245 212,06 zł	265 212,06 zł
Łącznie		216 739,69 zł	232 083,69 zł

Monitorowanie po przeszczepie

Na koszty monitorowania po alloSCT składają się:

- koszty wizyt ambulatoryjnych,
- koszty leków immunosupresyjnych,
- koszty hospitalizacji,
- koszty transfuzji krwi.

Wizyty ambulatoryjne

Monitorowanie pacjentów, u których przeprowadzony zostanie przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych można rozliczyć w ramach świadczenia *Monitorowanie skutków leczenia u chorego po przeszczepie szpiku lub wątroby lub serca i/lub płuca lub trzustki*. Koszt powyższego świadczenia oszacowano w oparciu o Zarządzenie Nr 79/2014/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 5 grudnia 2014 roku

Ponatinib (Iclusig®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfo blastyczną z obecnością chromosomu Filadelfia po niepowodzeniu lub nietolerancji dasatinibu albo z obecnością mutacji T315W w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową, u których występuje oporność na leczenie innymi inhibitorami kinazy tyrozynowej lub zastosowanie innego niż ponatinib inhibitora kinazy tyrozynowej

w sprawie określania warunków i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna [58] (Tabela 92).

Tabela 92.
Koszt monitorowania pacjentów po przeszczepie krwiotwórczych komórek macierzystych

Kod	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Cena za pkt NFZ	Koszt wizyty diagnostycznej
5.05.00.0000048	Monitorowanie skutków leczenia u chorego po przeszczepie szp ku lub wątroby lub serca i/lub płuca lub trzustki	29	10 zł	290 zł

Częstość wizyt w kolejnych latach po alloSCT określono na podstawie opinii ekspertów (Tabela 93).

Tabela 93.
Koszty wizyt w kolejnych latach po przeszczepie krwiotwórczych komórek macierzystych

Kategoria	1. rok po alloSCT	2. rok po alloSCT	Kolejne lata po alloSCT
Koszt wizyty diagnostycznej	290,00 zł	290,00 zł	290,00 zł
Roczna częstość wizyt	18 - 34	12 - 18	4 – 12
Sredni koszt wizyt	7 540,00 zł	4 350,00 zł	2 320,00 zł

Leki immunosupresyjne

Oprócz badań diagnostycznych monitorujących skutki alloSCT, pacjent po przeszczepie musi stosować leki immunosupresyjne aby zapobiec odrzuceniu przeszczepu. Koszty terapii immunosupresyjnej zostały oszacowane w oparciu o informacje na temat dawkowania na podstawie opinii ekspertów zebranych w ramach przeprowadzonej ankiety oraz na podstawie obwieszczenia MZ z dnia 28 października 2015 [51] (Tabela 94, Tabela 95, Tabela 96, Tabela 97, Tabela 98)

Tabela 94.
Ceny leków immunosupresyjnych uwzględnione w analizie – cyklosporyna [zł]

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Cena detaliczna	Koszt 100 mg z perspektywy NFZ	Koszt 100 mg z perspektywy pacjenta
Ciclosporinum	Cyclaid, kaps. miękkie, 25 mg	50 kaps.	54,00	56,70	67,18	5,11	0,27
Ciclosporinum	Cyclaid, kaps. miękkie, 50 mg	50 kaps.	113,94	119,64	134,12	5,24	0,13
Ciclosporinum	Cyclaid, kaps. miękkie, 100 mg	50 kaps.	238,68	250,61	269,09	5,30	0,08
Ciclosporinum	Equoral, kaps. elastyczne, 25 mg	50 kaps. (5 blist.po 10 szt.)	54,00	56,70	67,18	5,11	0,27
Ciclosporinum	Equoral, kaps. elastyczne, 50 mg	50 kaps. (5 blist.po 10 szt.)	113,94	119,64	134,12	5,24	0,13

Ponatinib (Iclusig®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfo blastyczną z obecnością chromosomu Filadelfia po niepowodzeniu lub nietolerancji dazatynibu albo z obecnością mutacji T315W w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową, u których występuje oporność na leczenie innymi inhibitorami kinazy tyrozynowej lub zastosowanie innego niż ponatinib inhibitora kinazy tyrozynowej

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Cena detaliczna	Koszt 100 mg z perspektywy NFZ	Koszt 100 mg z perspektywy pacjenta
Ciclosporinum	Equoral, kaps. elastyczne, 100 mg	50 kaps. (5 blist.po 10 szt.)	238,68	250,61	269,09	5,30	0,08
Ciclosporinum	Equoral, roztwór doustny, 100 mg/ml	50 ml	277,61	291,49	311,28	6,16	0,06
Ciclosporinum	Sandimmun Neoral, kaps. elastyczne, 25 mg	50 kaps.	101,12	106,18	116,65	5,11	4,22
Ciclosporinum	Sandimmun Neoral, kaps. elastyczne, 50 mg	50 kaps.	171,43	180,00	194,48	5,24	2,54
Ciclosporinum	Sandimmun Neoral, kaps. elastyczne, 100 mg	50 kaps.	343,44	360,61	379,09	5,30	2,28
Ciclosporinum	Sandimmun Neoral, roztwór doustny, 100 mg/ml	50 ml	362,66	380,79	400,58	6,16	1,85
Ciclosporinum	Sandimmun Neoral, kaps. elastyczne, 10 mg	60 kaps.	46,72	49,06	55,87	4,83	4,48

Tabela 95.

Ceny leków immunosupresyjnych uwzględnione w analizie – mykofenolan mofetylu [zł]

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Cena detaliczna	Koszt 100 mg z perspektywy NFZ	Koszt 100 mg z perspektywy pacjenta
Mycophenolas mofetil	CellCept, tabl., 500 mg	50 tabl.	275,40	289,17	308,90	1,22	0,01
Mycophenolas mofetil	CellCept, kaps. twarde, 250 mg	100 kaps.	275,40	289,17	308,90	1,22	0,01
Mycophenolas mofetil	CellCept, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 1 g/5 ml	110 g (175 ml)	385,50	404,78	427,40	0,39	0,00
Mycophenolas mofetil	Mycophenolate Mofetil Accord, tabl. powł., 500 mg	50 szt.	108,00	113,40	133,13	0,52	0,01
Mycophenolas mofetil	Mycophenolate Mofetil Accord, kaps. twarde, 250 mg	100 szt.	108,00	113,40	133,13	0,52	0,01

Ponatinib (Iclusig®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfo blastyczną z obecnością chromosomu Filadelfia po niepowodzeniu lub nietolerancji dazatynibu albo z obecnością mutacji T315W w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową, u których występuje oporność na leczenie innymi inhibitorami kinazy tyrozynowej lub zastosowanie innego niż ponatinib inhibitora kinazy tyrozynowej

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Cena detaliczna	Koszt 100 mg z perspektywy NFZ	Koszt 100 mg z perspektywy pacjenta
Mycophenolas mofetil	Mycophenolate mofetil Apotex, kaps., 250 mg	100 kaps.	275,40	289,17	308,90	1,22	0,01
Mycophenolas mofetil	Mycophenolate mofetil Apotex, tabl. powł., 500 mg	50 tabl. (5 blist.po 10 szt.)	275,40	289,17	308,90	1,22	0,01
Mycophenolas mofetil	Mycophenolate mofetil Sandoz 500, tabl. powł., 500 mg	50 tabl. (5 blist.po 10 szt.)	140,40	147,42	167,15	0,66	0,01
Mycophenolas mofetil	Mycophenolate mofetil Stada, kaps., 250 mg	100 kaps.	137,16	144,02	163,75	0,64	0,01
Mycophenolas mofetil	Mycophenolate mofetil Stada, tabl. powł., 500 mg	50 tabl.	137,16	144,02	163,75	0,64	0,01
Mycophenolas mofetil	Myfenax, kaps. twarde, 250 mg	100 kaps.	275,40	289,17	308,90	1,22	0,01
Mycophenolas mofetil	Myfenax, tabl. powł., 500 mg	50 tabl.	275,40	289,17	308,90	1,22	0,01

Tabela 96.
Ceny leków immunosupresyjnych uwzględnione w analizie – tacrolimus [zł]

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Cena detaliczna	Koszt 100 mg z perspektywy NFZ	Koszt 100 mg z perspektywy pacjenta
Tacrolimusum	Advagraf, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 0,5 mg	30 kaps.	74,41	78,13	90,31	544,33	57,73
Tacrolimusum	Advagraf, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 1 mg	30 kaps.	146,20	153,51	169,69	554,97	10,67
Tacrolimusum	Advagraf, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 5 mg	30 kaps.	743,64	780,82	812,51	539,54	2,13
Tacrolimusum	Advagraf, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 3 mg	30 kaps.	438,60	460,53	484,54	534,82	3,56
Tacrolimusum	Cidimus, kaps. twarde, 0,5 mg	30 kaps.	74,41	78,13	90,31	544,33	57,73
Tacrolimusum	Cidimus, kaps. twarde, 5 mg	30 kaps.	729,00	765,45	797,14	529,29	2,13
Tacrolimusum	Cidimus, kaps. twarde, 1 mg	30 kaps.	140,40	147,42	163,60	534,67	10,67

Ponatinib (Iclusig®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfo blastyczną z obecnością chromosomu Filadelfia po niepowodzeniu lub nietolerancji dazatynibu albo z obecnością mutacji T315W w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową, u których występuje oporność na leczenie innymi inhibitorami kinazy tyrozynowej lub zastosowanie innego niż ponatinib inhibitora kinazy tyrozynowej

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Cena detaliczna	Koszt 100 mg z perspektywy NFZ	Koszt 100 mg z perspektywy pacjenta
Tacrolimusum	Prograf, kaps. twarde, 1 mg	30 kaps. (3 blist.po 10 szt.)	146,20	153,51	169,69	554,97	10,67
Tacrolimusum	Prograf, kaps. twarde, 5 mg	30 kaps. (3 blist.po 10 szt.)	743,64	780,82	812,51	539,54	2,13
Tacrolimusum	Prograf, kaps. twarde, 0,5 mg	30 kaps. (3 blist.po 10 szt.)	74,41	78,13	90,31	544,33	57,73
Tacrolimusum	Tacni, kaps. twarde, 0,5 mg	30 kaps.	66,96	70,31	82,49	528,60	21,33
Tacrolimusum	Tacni, kaps. twarde, 1 mg	30 kaps.	133,92	140,62	156,80	512,00	10,67
Tacrolimusum	Tacni, kaps. twarde, 5 mg	30 kaps.	669,60	703,08	734,77	487,71	2,13
Tacrolimusum	Taliximun, kaps. twarde, 0,5 mg	30 kaps. (3 blist.po 10 szt.)	58,86	61,80	73,98	471,87	21,33
Tacrolimusum	Taliximun, kaps. twarde, 1 mg	30 kaps. (3 blist.po 10 szt.)	111,78	117,37	133,55	434,50	10,67
Tacrolimusum	Taliximun, kaps. twarde, 5 mg	30 kaps. (3 blist.po 10 szt.)	538,92	565,87	597,56	396,24	2,13

Tabela 97.
Ceny leków immunosupresyjnych uwzględnione w analizie – prednisono [zł]

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Cena detaliczna	Koszt 100 mg z perspektywy NFZ	Koszt 100 mg z perspektywy pacjenta
Prednisonum	Encorton, tabl., 1 mg	20 tabl.	7,56	7,94	8,32	0,00	41,600
Prednisonum	Encorton, tabl., 5 mg	20 tabl.	9,72	10,21	12,1	2,72	9,380
Prednisonum	Encorton, tabl., 5 mg	100 tabl.	22,46	23,58	29,62	4,86	1,066
Prednisonum	Encorton, tabl., 10 mg	20 szt.	16,2	17,01	20,34	4,33	5,845
Prednisonum	Encorton, tabl., 20 mg	20 szt.	21,6	22,68	27,95	4,86	2,130

Tabela 98.
Koszty leków immunosupresyjnych po alloSCT

Lek	Dawkowanie (dziennie)	Czas leczenia [dni]	Odsetek pacjentów stosujących lek	Perspektywa NFZ + MZ		Perspektywa NFZ + MZ + pacjent	
				Koszt za 100 mg	Całkowity koszt terapii	Koszt za 100 mg	Całkowity koszt terapii
Cyklosporyna	2x 75 mg lub 200 mg ^a	120 – 180 ^b	70% – 90% ^c	5,28 zł	1 109,71 zł	5,63 zł	1 182,30 zł
Mykofenolan mofetylu	2x 500 mg lub 2000 mg ^a	90 – 120 ^b	10% – 30% ^c	1,20 zł	376,52 zł	1,21 zł	380,48 zł
Tacrolimus	2 x 1 mg lub 6 mg ^a	120 – 180 ^b	10% – 20% ^c	547,74 zł	492,96 zł	558,28 zł	502,45 zł
Prednisone	60 mg	180	10%	4,36 zł	47,10 zł	8,60 zł	92,82 zł
Suma					2 026,30 zł		2 158,06 zł

a) przyjęto średnią dawkę / dzień; b) przyjęto średni czas leczenia; c) przyjęto średni odsetek pacjentów stosujących dany lek;

Hospitalizacje

Koszty hospitalizacji określono równoległe dwiema metodami:

- na podstawie przeglądu systematycznego i niesystematycznego badań kosztowych dot. alloSCT,
- na podstawie badania ankietowego przeprowadzonego wśród ekspertów.

W celu odnalezienia danych dotyczących czasu hospitalizacji pacjentów po przeszczepie szpiku, został przeprowadzony przegląd systematyczny bazy Pubmed [32]. Strategia wyszukiwania została przedstawiona w rozdz. 14.9.4. Dokonano również dodatkowego niesystematycznego przeszukania sieci Internet.

W wyniku przeszukania 6 publikacji raportujących liczbę dni hospitalizacji u pacjentów z białaczką po alloSCT zostało włączonych do analizy (Tabela 99).

Publikacja Bennet 1999 [80] dotyczyła pacjentów z CML i raportowała medianę liczby dni pobytu w szpitalu w okresie do 100 dni po przeszczepie (dane dla pacjentów z przeszczepieniem komórek macierzystych z krwi obwodowej [PBSCT] i przeszczepem szpiku kostnego [BMT]). Ponieważ publikacja ta podawała mediany zamiast średnich, została ona wykluczona z analizy.

Dwa spośród odnalezionych artykułów prezentowały liczbę dni hospitalizacji w okresie 5 lat po przeszczepie (Barr 1996 [81], Welch 1989 [82]), bez podania rocznych wartości, dlatego one również nie zostały uwzględnione (w niniejszym modelu wyróżniono koszty w pierwszym, drugim i kolejnych latach po alloSCT).

Badanie Schwarzenbach 2000 [83] raportuje liczbę dni hospitalizacji w pierwszych sześciu miesiącach i w pierwszym roku po alloSCT.

Publikacja Cordonnier 2005 [84] podaje długość hospitalizacji dla pacjentów z ostrą białaczką szpikową (AML), poddawanych kondycjonowaniu mieloablacyjnemu lub niemieloablacyjnemu, z podziałem na pierwotną hospitalizację (przeszczep) i kolejne hospitalizacje (dane zbierane przez 12 miesięcy po przeszczepie lub do śmierci). Kondycjonowanie mieloablacyjne polega na przygotowaniu pacjenta do przeszczepu poprzez całkowite zniszczenie hematopoezy biorcy za pomocą chemioterapii lub radioterapii. Kondycjonowanie niemieloablacyjne polega na przygotowaniu do przeszczepu przy zastosowaniu leków immunosupresyjnych i jest stosowane najczęściej u starszych pacjentów.

Badaniem van Agthoven 2002 [85] objęto dorosłych pacjentów z AML lub ALL. W badaniu tym raportowano średnią liczbę dni hospitalizacji w zależności od typu przeszczepu w czterech okresach: bezpośrednio po transplantacji, od momentu wypisu po transplantacji do 6 miesięcy po transplantacji, 6–12 miesięcy po transplantacji oraz 12–24 miesięcy po transplantacji.

Tabela 99.
Liczba dni hospitalizacji po alloSCT – dane z badań

Publikacja	Populacja	Subpopulacja	N	Okres obserwacji	Średnia / mediana	Liczba dni hospitalizacji po alloSCT	
						bez proceduryz alloSCT	z włączeniem procedury alloSCT
Bennett 1999 [80]	Dorośli pacjenci z nowotworami układu krwiotwórczego (w tym CML)	PBSCT	21	100 dni po przeszczepie	Mediana	17	–
	Dorośli pacjenci z nowotworami układu krwiotwórczego (w tym CML)	BMT	13		Mediana	22	–
Schwarzenbach 2000 [83]	pacjenci z AML w pierwszej całkowitej remisji	BMT	10	Pierwsze 6 miesięcy	Średnia	–	80,5
	pacjenci z AML w pierwszej całkowitej remisji	BMT	10	Pierwszy rok	Średnia	–	104,3

Ponatinib (Iclusig®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfo blastyczną z obecnością chromosomu Filadelfia po niepowodzeniu lub nietolerancji dazatynibu albo z obecnością mutacji T315W w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową, u których występuje oporność na leczenie innymi inhibitorami kinazy tyrozynowej lub zastosowanie innego niż ponatinib inhibitora kinazy tyrozynowej

Publikacja	Populacja	Subpopulacja	N	Okres obserwacji	Średnia / mediana	Liczba dni hospitalizacji po alloSCT			
						bez proceduryz alloSCT	z włączeniem procedury alloSCT		
Cordonnier 2005 [84]	AML	Kondycjonowanie mieloablacyjne	12	Pierwsza hospitalizacja	Średnia	–	48		
	AML	Kondycjonowanie niemieloablacyjne	11		Średnia	–	22		
	AML	Kondycjonowanie mieloablacyjne	12	Kolejna hospitalizacja (dane zbierane przez 12 miesięcy po przeszczepie lub do śmierci)	Średnia	16	–		
	AML	Kondycjonowanie niemieloablacyjne	11		Średnia	34	–		
Welch 1989 [82]	AML	BMT	17	5 lat	Średnia	–	130,2		
Barr 1996 [81]	AML	BMT	5	5 lat	Średnia	–	60,6		
	ALL	BMT	5	5 lat	Średnia	–	53,4		
van Agthoven 2002 [85]	dorośli pacjenci z AML lub ALL	BMT (rodzeństwo zgodne w HLA)	47	Faza transplantacji	Średnia	–	39,74		
	dorośli pacjenci z AML lub ALL	MUD (BMT lub PBSCT, dawca niespokrewniony)	29		Średnia	–	43,1		
	dorośli pacjenci z AML lub ALL	PBSCT (rodzeństwo zgodne w HLA)	21		Średnia	–	43,33		
	dorośli pacjenci z AML lub ALL	BMT (rodzeństwo zgodne w HLA)	47		od momentu wypisu po transplantacji do 6 miesięcy po transplantacji	Średnia	19,43	–	
	dorośli pacjenci z AML lub ALL	MUD (BMT lub PBSCT, dawca niespokrewniony)	29			Średnia	28,19	–	
	dorośli pacjenci z AML lub ALL	PBSCT (rodzeństwo zgodne w HLA)	21			Średnia	13,2	–	
	dorośli pacjenci z AML lub ALL	BMT (rodzeństwo zgodne w HLA)	47			Średnia	12,79	–	
	dorośli pacjenci z AML lub ALL	MUD (BMT lub PBSCT, dawca niespokrewniony)	29			6–12 miesięcy po transplantacji	Średnia	18,79	–
	dorośli pacjenci z AML lub ALL	PBSCT (rodzeństwo zgodne w HLA)	21				Średnia	9,94	–
	dorośli pacjenci z AML lub ALL	BMT (rodzeństwo zgodne w HLA)	47		12–24 miesięcy po transplantacji	Średnia	12,53	–	
	dorośli pacjenci z AML lub ALL	MUD (BMT lub PBSCT, dawca niespokrewniony)	29			Średnia	18	–	
	dorośli pacjenci z AML lub ALL	PBSCT (rodzeństwo zgodne w HLA)	21			Średnia	6,82	–	

Najbardziej adekwatnym źródłem danych dotyczących liczby dni hospitalizacji po przeszczepie jest publikacja Agthoven 2002 (Tabela 100). Ponieważ czas trwania fazy transplantacji w tej publikacji był dłuższy niż hospitalizacja związana z przeszczepem w Polsce (39,7–43,3 vs 30 dni), całkowita liczba dni hospitalizacji związanej z alloSCT w pierwszym roku została obliczona jako suma liczby dni z fazy transplantacji oraz od momentu wypisu po transplantacji do 6 miesięcy po transplantacji oraz 6–12 miesięcy po transplantacji. Następnie została ona pomniejszona o 30 dni w celu wyznaczenia liczby dni hospitalizacji związanej z monitorowaniem po przeszczepie. Liczbę dni hospitalizacji po alloSCT w pierwszym i drugim roku ze względu na typ przeszczepu przedstawiono w kolejnej tabeli (Tabela 101).

Tabela 100.
Liczba dni hospitalizacji w pierwszym roku po alloSCT – van Agthoven 2002

Okres obserwacji	Rodzaj przeszczepu	Liczba dni hospitalizacji
Faza transplantacji	BMT (rodzeństwo zgodne w HLA)	39,74
	MUD (BMT lub PBSCT, dawca niespokrewniony)	43,1
	PBSCT (rodzeństwo zgodne w HLA)	43,33
Od momentu wypisu po transplantacji do 6 miesięcy po transplantacji	BMT (rodzeństwo zgodne w HLA)	19,43
	MUD (BMT lub PBSCT, dawca niespokrewniony)	28,19
	PBSCT (rodzeństwo zgodne w HLA)	13,2
6–12 miesięcy po transplantacji	BMT (rodzeństwo zgodne w HLA)	12,79
	MUD (BMT lub PBSCT, dawca niespokrewniony)	18,79
	PBSCT (rodzeństwo zgodne w HLA)	9,94
Od transplantacji do 12 miesięcy po transplantacji	BMT (rodzeństwo zgodne w HLA)	71,96
	MUD (BMT lub PBSCT, dawca niespokrewniony)	90,08
	PBSCT (rodzeństwo zgodne w HLA)	66,47
Całkowita liczba dni hospitalizacji w pierwszym roku pomniejszona o 30 dni związane z procedurą przeszczepu szpiku	BMT (rodzeństwo zgodne w HLA)	41,96
	MUD (BMT lub PBSCT, dawca niespokrewniony)	60,08
	PBSCT (rodzeństwo zgodne w HLA)	36,47

Tabela 101.
Liczba dni hospitalizacji w pierwszym i drugim roku po alloSCT – van Agthoven 2002

Rodzaj przeszczepu	I rok	II rok
BMT (rodzeństwo zgodne w HLA)	41,96	12,53
MUD (BMT lub PBSCT, dawca niespokrewniony)	60,08	18,00
PBSCT (rodzeństwo zgodne w HLA)	36,47	6,82

W celu wyznaczenia średniej liczby dni hospitalizacji bez względu na typ przeszczepu, wykorzystano dane Poltransplantu [78] (Tabela 102, Tabela 103).

Tabela 102.
Rozkład pacjentów z ALL ze względu na rodzaj dawcy szpiku – dane Poltransplantu

Dawca	Rozkład pacjentów z CML
Spokrewniony	23,28%
Niespokrewniony	76,72%

Tabela 103.
Rozkład pacjentów z ALL otrzymujących przeszczep od spokrewnionego dawcy ze względu na źródło przeszczepu – dane Poltransplantu

Typ przeszczepu	Liczba pacjentów	Odsetek pacjentów
BMT	29	16,57%
PBSCT	146	83,43%

W tabeli poniżej przedstawiono wyznaczoną średnią liczbę dni hospitalizacji w pierwszym i drugim roku po alloSCT (Tabela 104).

Tabela 104.
Średnia liczba dni hospitalizacji - van Agthoven 2002

	1. rok po alloSCT	2. rok po alloSCT
Średnia liczba dni hospitalizacji	54,80	15,62

W analizie przyjęto, że hospitalizacja pacjentów z ALL po przeszczepie będzie rozliczana w ramach grup JGP *Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego > 1 dnia* oraz *Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego > 10 dni*, których koszt określono zgodnie z Zarządzeniem Nr 81/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 [56] (Tabela 105).

Tabela 105.
Koszty jednostkowe świadczeń rozliczanych w ramach hospitalizacji po alloSCT (obliczenia na podstawie danych z badań)

Kod produktu, Grupa JGP	Wartość punktowa hospitalizacji	Liczba dni pobytu finansowana grupą	Wartość punktowa osobodnia ponad ryczałt finansowany grupą	Koszt hospitalizacji	Koszt dnia ponad ryczałt
5.51.01.0016003 S03 Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego > 1 dnia	49	4	15	2 548,00 zł	780,00 zł
5.51.01.0016002 S02 Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego > 10	190	16	15	9 880,00 zł	780,00 zł

Ponatinib (Iclusig®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfo blastyczną z obecnością chromosomu Filadelfia po niepowodzeniu lub nietolerancji dazatynibu albo z obecnością mutacji T315W w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową, u których występuje oporność na leczenie innymi inhibitorami kinazy tyrozynowej lub zastosowanie innego niż ponatinib inhibitora kinazy tyrozynowej

Kod produktu, Grupa JGP	Wartość punktowa hospitalizacji	Liczba dni pobytu finansowana grupą	Wartość punktowa osobodnia ponad ryczałt finansowany grupą	Koszt hospitalizacji	Koszt dnia ponad ryczałt
		dni			

Publikacja van Agthoven 2002 nie precyzuje w ramach ilu hospitalizacji realizowana jest raportowana liczba dni. Założono zatem najbardziej konserwatywne podejście, polegające na wyborze możliwie jak najdłuższych hospitalizacji (Tabela 106).

Tabela 106.
Całkowity koszt hospitalizacji w pierwszym i drugim roku po alloSCT - van Agthoven 2002

	1. rok	2. rok
Liczba dni	54,80	15,62
Liczba hospitalizacji	3 x S02 (3 x 16 dni) + 1 x S03 (1 x 4 dni) + 2,80 dni ponad limit finansowany grupą	1 x hospitalizacja S02
Całkowity koszt hospitalizacji	34 368,40 zł	9 880,00 zł

Dodatkowo oszacowano koszty na podstawie przeprowadzonego badania ankietowego. W ramach ankiet eksperci wskazali średnią liczbę hospitalizacji w kolejnych latach związanych z ostrą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi (GVHD), przewlekłą GVHD oraz innymi infekcjami w tym infekcją cytomegalowirusem (CMV). Roczne liczby hospitalizacji oszacowano jako średnie liczby z dwóch przeprowadzonych ankiet (Tabela 107) z następującymi wyjątkami:

- Dla trzeciego i kolejnych lat po alloSCT założono, że hospitalizacje nie są wymagane, zgodnie z opinią eksperta pracującego w ośrodku z większą liczbą przeprowadzanych przeszczepów
- Przyjęto częstość hospitalizacji w związku z CMV na podstawie opinii eksperta pracującego w ośrodku z większą liczbą przeprowadzanych przeszczepów. Konstrukcja ankiety nie pozwala określić przyczyny braku informacji o hospitalizacjach związanych z CMV w ankiecie drugiego eksperta.

Tabela 107.
Liczba hospitalizacji w kolejnych latach po alloSCT – opinie ekspertów

Przyczyna	Źródło	1.rok po alloSCT	2.rok po alloSCT	Kolejne lata po alloSCT
Ostre GVHD	Ekspert 1	1	0	0
	Ekspert 2	5	4	2
	Liczba przyjęta w analizie	3	2	0
Przewlekłe GVHD	Ekspert 1	1	1	0
	Ekspert 2	3	2	2
	Liczba przyjęta w analizie	2	1,5	0

Ponatinib (Iclusig®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfo blastyczną z obecnością chromosomu Filadelfia po niepowodzeniu lub nietolerancji dazatynibu albo z obecnością mutacji T315IW leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową, u których występuje oporność na leczenie innymi inhibitorami kinazy tyrozynowej lub zastosowanie innego niż ponatinib inhibitora kinazy tyrozynowej

Inne infekcje (w tym CMV)	Ekspert 1	1	1	0
	Ekspert 2	–	–	–
	Liczba przyjęta w analizie	1	1	0

Koszty hospitalizacji określono zgodnie z Zarządzeniem Nr 81/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 [56] (Tabela 108).

Tabela 108.
Świadczenia hospitalizacyjne po alloSCT (obliczenia na podstawie opinii ekspertów)

Przyczyna	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa hospitalizacji	Koszt hospitalizacji	Udział	Średni koszt
Przewlekłe GVHD	Przewlekłe odrzucanie przeszczepu lub przewlekła choroba przeszczep przeciw gospodarzowi - diagnostyka, leczenie (diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia po wykonaniu przeszczepu)	60	3 120 zł	-	3 120,00
	Ostre odrzucanie przeszczepu lub ostra choroba przeszczep przeciw gospodarzowi - diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia od wykonania przeszczepu	370	19 240 zł	65% ^a	20 550,40
Ostre GVHD	Ostre sterydooporne odrzucanie przeszczepu lub ostra choroba przeszczep przeciw gospodarzowi - diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia od wykonania przeszczepu	442	22 984 zł	35% ^a	
Inne infekcje (w tym CMV)	Powikłania infekcyjne u chorego po przeszczepieniu narządu lub szpiku - diagnostyka, leczenie (diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia po wykonaniu przeszczepu) > 3 dni	218	11 336 zł	56% ^b	18 362,55
	Ciężkie powikłania infekcyjne u chorego po przeszczepieniu narządu lub szpiku, wymagające intensywnego leczenia przeciwwirusowego i/lub przeciwwirusowego - diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia po wykonaniu przeszczepu > 3 dni	458	23 816 zł	44% ^b	

a) na podstawie opinii eksperta; b) na podstawie danych ze statystyk JGP [70]

W celu określenia odsetka pacjentów, u których występują uwzględnione powikłania po alloSCT wykorzystano dane z badania Piekarska 2015 [86] oraz opinii eksperta. W kolejnej tabeli przedstawiono średnie koszty hospitalizacji w kolejnych latach po alloSCT (Tabela 109).

Tabela 109.
Średnie koszty hospitalizacji w kolejnych latach po alloSCT (obliczenia na podstawie opinii ekspertów)

Przyczyna	Odsetek pacjentów	Liczba hospitalizacji			Koszt pojedynczej hospitalizacji	Koszty hospitalizacji		
		1.rok	2.rok	Kolejne lata		1.rok po alloSCT	2.rok po alloSCT	Kolejne lata po alloSCT
Ostre GVHD	26% ^a	3	2	0	20 550,40	15 983,64	10 655,76	0,00

Ponatinib (Iclusig®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfo blastyczną z obecnością chromosomu Filadelfia po niepowodzeniu lub nietolerancji dazatynibu albo z obecnością mutacji T315W w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową, u których występuje oporność na leczenie innymi inhibitorami kinazy tyrozynowej lub zastosowanie innego niż ponatinib inhibitora kinazy tyrozynowej

Przyczyna	Odsetek pacjentów	Liczba hospitalizacji			Koszt pojedynczej hospitalizacji	Koszty hospitalizacji		
		1.rok	2.rok	Kolejne lata		1.rok po alloSCT	2.rok po alloSCT	Kolejne lata po alloSCT
Przewłokłe GVHD	43% ^a	2	1,5	0	3 120,00	2 674,29	2 005,71	0,00
Inne infekcje (w tym CMV)	40% ^b	1	1	0	18 362,55	7 345,02	7 345,02	0,00
Suma						26 002,95	20 006,50	0,00

a) na podstawie Piekarska 2015; b) na podstawie opinii eksperta

Transfuzje krwi

Podobnie jak koszty hospitalizacji, koszty transfuzji określono równoległe dwiema metodami:

- na podstawie przeglądu systematycznego i niesystematycznego badań kosztowych dot. alloSCT,
- na podstawie badania ankietowego przeprowadzonego wśród ekspertów.

Dwie spośród odnalezionych publikacji raportowały zużycie zasobów dotyczące transfuzji krwi w pierwszym roku po alloSCT. Cordonnier 2005 [84] prezentował stopień zużycia zasobów banku krwi od dnia -8 (8 dni przed alloSCT) do 179 oraz od dnia 180 do 365 (Tabela 110). Z powodu braku rozróżnienia na liczbę otrzymanych jednostek krwinek czerwony i płytkowych oraz okres obserwacji obejmujący czas przed przeszczepem, dane z tej publikacji nie zostały uwzględnione w obliczeniach.

Tabela 110.
Stopień zużycia zasobów banku krwi zgodnie z Cordonnier 2005

	Kondycjonowanie mieloablacyjne	Kondycjonowanie niemieloablacyjne
Stopień zużycia zasobów banku krwi od dnia -8 do 179	6,6	2,96
Stopień zużycia zasobów banku krwi od dnia 180 do 365	0	6,09

a) 8 dni przed alloSCT

Publikacja Bennett 1999 [80] prezentowała medianę liczby otrzymanych jednostek krwinek czerwonych oraz płytek krwi w ciągu 100 dni po alloSCT (Tabela 111). Ze względu na brak innych danych, wartości z tej publikacji zostały uwzględnione w analizie. Zgodnie z danymi raportowanymi w biuletynach Poltransplantu [49, 50], w ostatnich latach preferowanym źródłem komórek krwiotwórczych do przeszczepienia alogenicznego była krew obwodowa, dlatego przyjęto zużycie jednostek raportowane dla PBSCT.

Tabela 111.
Liczba przetoczonych jednostek krwi do dnia 100 po transplantacji – Bennett 1999

	PBSCT	BMT
Krwinki czerwone (jednostki, mediana)	4	8

Ponatinib (Iclusig®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfo blastyczną z obecnością chromosomu Filadelfia po niepowodzeniu lub nietolerancji dazatynibu albo z obecnością mutacji T315W w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową, u których występuje oporność na leczenie innymi inhibitorami kinazy tyrozynowej lub zastosowanie innego niż ponatinib inhibitora kinazy tyrozynowej

	PBSCT	BMT
Płytki krwi (jednostki, mediana)	8	14

Koszt transfuzji określono zgodnie z Zarządzeniem Nr 81/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r [56] (Tabela 112). Przyjęto, że przetoczenie krwi będzie odbywać się w ramach uwzględnionej już hospitalizacji (Tabela 106).

Tabela 112.
Koszt transfuzji krwi u pacjentów po alloSCT (obliczenia na podstawie badań)

Rodzaj transfuzji	Kod produktu	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt punktu	koszt jednostki	Liczba jednostek	Koszt transfuzji
Przetoczenie krwinek czerwonych	5.53.01.0001455	Przetoczenie ubogoleukocytarnego koncentratu krwinek czerwonych	5,06	52 zł	263,12 zł	4,00	1 052,48 zł
Przetoczenie płytek krwi	5.53.01.0001456	Przetoczenie ubogoleukocytarnego koncentratu krwinek płytkowych z krwi pełnej	4,24	52 zł	220,48 zł	8,00	1 763,84 zł
Całkowity koszt transfuzji							2 816,32 zł

Dodatkowo oszacowano koszty na podstawie przeprowadzonego badania ankietowego. W ramach ankiet eksperci wskazali średnią liczbę transfuzji w kolejnych latach. Roczne liczby transfuzji oszacowano jako średnie liczby z dwóch przeprowadzonych ankiet (Tabela 113).

Tabela 113.
Liczby transfuzji w kolejnych latach po alloSCT – opinie ekspertów

Przyczyna	Źródło	Liczba jednostek na 1 transfuzję	1.rok po alloSCT	2.rok po alloSCT	Kolejne lata po alloSCT
Przetoczenie krwinek czerwonych	Ekspert 1	2	2	1	0
	Ekspert 2	2	0-1 / miesięcznie	0	0
	Liczba przyjęta w analizie	2	4	0,5	0
Przetoczenie płytek krwi	Ekspert 1	10	3	1	0
	Ekspert 2	5	0-1 / miesięcznie	0	0
	Liczba przyjęta w analizie	7,5	4,5	0,5	0
Przetoczenie limfocytów dawcy	Ekspert 1	–	1-3	1	0
	Ekspert 2	–	2	2	0
	Liczba przyjęta w analizie	–	2	1,5	0

Koszt transfuzji określono zgodnie z Zarządzeniem Nr 81/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r [56] (Tabela 114, Tabela 115). Uwzględniono przy tym

Ponatinib (Iclusig®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfo blastyczną z obecnością chromosomu Filadelfia po niepowodzeniu lub nietolerancji dazatynibu albo z obecnością mutacji T315W w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową, u których występuje oporność na leczenie innymi inhibitorami kinazy tyrozynowej lub zastosowanie innego niż ponatinib inhibitora kinazy tyrozynowej

odsetki pacjentów wymagających transfuzji zgodnie z opinią eksperta. Przyjęto, że przetoczenie krwinek czerwonych i płytek krwi będzie odbywać się w ramach uwzględnionej już hospitalizacji (Tabela 109).

Tabela 114.
Koszt transfuzji krwi u pacjentów po alloSCT (obliczenia na podstawie opinii ekspertów)

Rodzaj transfuzji	Nazwa świadczenia	Koszt jednostki	Odsetek pacjentów	Koszt transfuzji		
				1.rok po alloSCT	2.rok po alloSCT	Kolejne lata po alloSCT
Przetoczenie krwinek czerwonych	Przetoczenie ubogoleukocytarnego koncentratu krwinek czerwonych	263,12 zł	50%	1 052,48 zł	131,56 zł	0,00 zł
Przetoczenie płytek krwi	Przetoczenie ubogoleukocytarnego koncentratu krwinek płytkowych z krwi pełnej	220,48 zł	50%	3 735,52 zł	415,06 zł	0,00 zł
	Przetoczenie koncentratu/ubogoleukocytarnego koncentratu krwinek płytkowych z aferezy	1 111,24 zł				
Suma				4 788,00 zł	546,62 zł	0,00 zł

Tabela 115.
Koszt przetoczenia limfocytów dawcy u pacjentów po alloSCT (obliczenia na podstawie opinii ekspertów)

Rodzaj transfuzji	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt punktu	Koszt świadczenia	Odsetek pacjentów	Koszty przetoczeń		
						1.rok po alloSCT	2.rok po alloSCT	Kolejne lata po alloSCT
Przetoczenie limfocytów dawcy	Pobranie i przetoczenie limfocytów dawcy (DLI)	29	52 zł	1 508 zł	25%	754,00 zł	565,50 zł	0,00 zł

Podsumowanie

Porównanie całkowitych kosztów monitorowania w pierwszym, drugim i kolejnych latach po alloSCT zawierające koszt wizyt ambulatoryjnych, leków immunosupresyjnych, hospitalizacji oraz transfuzji krwi oszacowane na podstawie różnych źródeł zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 117).

Tabela 116.
Całkowite koszty monitorowania po alloSCT – porównanie kosztów oszacowanych na podstawie badań i opinii ekspertów

Kategoria	Całkowite koszty monitorowania		
	1. rok po alloSCT	2. rok po alloSCT	Kolejne lata po alloSCT
Leki immunosupresyjne (NFZ + MZ)	2 026 zł	0 zł	0 zł
Leki immunosupresyjne (NFZ + MZ + pacjenci)	2 158 zł	0 zł	0 zł
Wizyty ambulatoryjne	7 540 zł	4 350 zł	2 320 zł
Koszty hospitalizacji i transfuzji na podstawie badań kosztowych			
Hospitalizacje	34 368 zł	9 880 zł	0 zł
Przetoczenia krwi i płytek	2 816 zł	0 zł	0 zł
Przetoczenie limfocytów dawcy	0 zł	0 zł	0 zł
Suma (NFZ + MZ)	46 751 zł	14 230 zł	2 320 zł
Suma (NFZ + MZ + pacjenci)	46 883 zł	14 230 zł	2 320 zł
Koszty hospitalizacji i transfuzji na podstawie opinii ekspertów			
Hospitalizacje	26 003 zł	20 006 zł	0 zł
Przetoczenia krwi i płytek	4 788 zł	547 zł	0 zł
Przetoczenie limfocytów dawcy	754 zł	566 zł	0 zł
Suma (NFZ + MZ)	41 111 zł	25 469 zł	2 320 zł
Suma (NFZ + MZ + pacjenci)	41 243 zł	25 469 zł	2 320 zł

Summaryczne koszty w pierwszym roku po alloSCT są zbliżone dla obydwu uwzględnionych wariantów. Koszty w drugim roku są wyższe w przypadku uwzględnienia opinii ekspertów. Ostatecznie w analizie uwzględniono koszty oszacowane na podstawie opinii ekspertów ze względu na fakt, że lepiej odzwierciedlają one polską praktykę leczenia powikłań po alloSCT oraz związane z nim zużycie zasobów. Koszty przyjęte w analizie zestawiono w kolejnej tabeli (Tabela 117).

Tabela 117.
Całkowite koszty monitorowania po alloSCT – koszty przyjęte w analizie

Perspektywa	Całkowite koszty monitorowania		
	1. rok po alloSCT	2. rok po alloSCT	Kolejne lata po alloSCT
Koszty roczne			
NFZ + MZ	41 111 zł	25 469 zł	2 320 zł
NFZ + MZ + pacjenci	41 243 zł	25 469 zł	2 320 zł
Koszty na cykl			
NFZ + MZ	10 278 zł	6 367 zł	580 zł
NFZ + MZ + pacjenci	10 311 zł	6 367 zł	580 zł

14.2.6.8. Koszty leczenia u schyłku życia

U wszystkich pacjentów, którzy zmarli w analizowanym horyzoncie czasowym analizy, naliczany jest jednorazowo koszt opieki paliatywnej prowadzonej w ostatnim etapie życia chorego. Koszt ten jest niezależny od stosowanej opcji leczenia.

Na podstawie Zarządzenia Nr 73/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 9 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna [87], przyjęto, iż opieka paliatywna pacjentów będzie odbywać się w ramach świadczeń *świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym* lub *świadczenia w hospicjum domowym*. Średni koszt osobodnia tych świadczeń został określony na podstawie umów podpisanych z NFZ przez świadczeniodawców [79]. Na podstawie analizy ekonomicznej do zlecenia AOTMiT 60/2015 [88] dotyczącej przewlekłej białaczki limfocytowej, przyjęto, że średni pobyt w hospicjum stacjonarnym wynosi 19,0 dni, a średnia długość leczenia w hospicjum domowym to 56,2 dni. Takie same wartości założono w dwóch innych analizach ekonomicznych dotyczących chorób nowotworowych [89, 90]. Określenie odsetka pacjentów leczonych w poszczególnych typach ośrodków jest utrudnione, w poszczególnych regionach liczba pacjentów pod opieką hospicjów stacjonarnych i domowych jest zróżnicowana [91, 92]. W obliczeniach przyjęto, że 1/3 pacjentów pozostaje pod opieką hospicjów stacjonarnych, a 2/3 chorych korzysta ze świadczeń w hospicjum domowym. Oszacowany w ten sposób koszt leczenia pacjentów u schyłku życia przedstawiono poniżej (Tabela 118).

Tabela 118.
Koszt leczenia u schyłku życia

	Świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym	Świadczenia w hospicjum domowym	Źródło
Koszt osobodnia	215,59 zł	41,67 zł	Informator o umowach NFZ przez świadczeniodawców w 2015 roku [79]
Liczba dni pobytu	19,0	56,2	Analiza kosztów efektywności dla Gazyvaro (przewlekła białaczka limfocytowa) [88]
Koszt całkowity pobytu	4 096,19 zł	2 342,06 zł	–
Rozkład pacjentów	33%	67%	Założenie
Średni koszt leczenia u schyłku życia	2 920,92 zł		–

14.3. Charakterystyka modelu

14.3.1. Założenia

- W celu przeprowadzenia obliczeń zaimplementowano model Markowa.

- Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (MZ + NFZ) oraz z łącznej perspektywy płatnika publicznego i pacjentów. Jedynym kosztem różnicującym wyniki uzyskane z obu założonych w analizie perspektyw są koszty leczenia działań niepożądanych oraz koszty monitorowania po alloSCT (koszty leków immunosupresyjnych).
- Populację docelową w analizie stanowią dorośli pacjenci z ostrą białaczką limfoblastyczną z udokumentowaną obecnością genu fuzyjnego BCR-ABL lub obecnością chromosomu Filadelfia (Ph+) po niepowodzeniu lub nietolerancji dazatynibu, u których stwierdzono: niepowodzenie lub nietolerancję dazatynibu albo obecność mutacji T315I.
- Interwencją ocenianą jest ponatinib. Schemat leczenia przyjęty w analizie ustalono na podstawie projektu programu lekowego.
- Jedynym uwzględnionym komparatorem jest chemioterapia. Schematy chemioterapii określono na podstawie opinii ekspertów, badań klinicznych i wytycznych PALG ALL6.
- Założono, że pacjenci po chemioterapii nie uzyskują remisji i nie otrzymują alloSCT.
- Założono, że pacjenci są leczeni ponatinibem przez 3 miesiące (1 cykl), w przypadku uzyskania większej odpowiedzi hematologicznej kwalifikowani są do przeszczepu, w przypadku braku odpowiedzi są leczeni chemioterapią (schemat FLAM lub hyper-CVAD).
- Modelowanie efektywności leczenia TKI oparto na danych klinicznych dotyczących:
 - uzyskanej odpowiedzi (MaHR),
 - czasu trwania terapii,
 - wystąpienia działań niepożądanych,
 - przeżycia całkowitego po alloSCT,
 - przeżycia całkowitego u pacjentów, którzy nie zostali zakwalifikowani do alloSCT z powodu braku remisji.
- Parametry dotyczące skuteczności oraz dawkowania ponatinibu określono na podstawie danych z badania PACE. Parametry dotyczące skuteczności komparatora określono na podstawie badań zidentyfikowanych w ramach analizy klinicznej.
- Użyteczności stanów zdrowia oszacowano na podstawie badań odnalezionych w ramach przeszukania systematycznego baz informacji medycznej. Uwzględniono użyteczności zależne od uzyskanej odpowiedzi, a także użyteczności stanów po przeszczepie i działań niepożądanych.
- W modelu uwzględniono następujące kategorie kosztowe:
 - koszty leków (ocenianych w analizie),
 - koszty alloSCT i monitorowania w kolejnych latach po przeszczepie,
 - koszty monitorowania terapii,
 - koszty leczenia działań niepożądanych,
 - koszty leczenia u schyłku życia.

14.3.2. Zasada działania

W analizie wykorzystano model kosztów-efektywności dostarczony przez Zamawiającego. Zasady działania modelu wraz ze schematem przedstawiono w rozdziale 14.1.2.

14.4. Wyniki

W celu wyboru chemioterapii jako komparatora w modelu należy wybrać opcję „BSC”.

14.4.1. Wyniki w zakresie efektów zdrowotnych

Oszacowana dla populacji docelowej średnia QALY w przyjętym horyzoncie czasowym wynosi: 1,79 QALY dla PONA oraz 0,08 QALY dla CHEM. Oszacowana różnica w QALY między analizowaną interwencją a CHEM wynosi 1,71 QALY.

Zestawienie wyników oceny klinicznej przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 119).

Tabela 119.
Wyniki oceny klinicznej [QALY]

	PONA	CHEM	PONA vs CHEM
Wartości bezwzględne	1,79	0,08	1,71

14.4.2. Wyniki ekonomiczne – perspektywa NFZ + MZ

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

Ponatinib (Iclusig®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfo blastyczną z obecnością chromosomu Filadelfia po niepowodzeniu lub nietolerancji dasatynibu albo z obecnością mutacji T315I/W leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową, u których występuje oporność na leczenie innymi inhibitorami kinazy tyrozynowej lub zastosowanie innego niż ponatinib inhibitora kinazy tyrozynowej

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

14.4.3. Wyniki ekonomiczne – perspektywa NFZ + MZ + pacjent

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

Ponatinib (Iclusig®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfo blastyczną z obecnością chromosomu Filadelfia po niepowodzeniu lub nietolerancji dasatynibu albo z obecnością mutacji T315I w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową, u których występuje oporność na leczenie innymi inhibitorami kinazy tyrozynowej lub zastosowanie innego niż ponatinib inhibitora kinazy tyrozynowej

14.4.4. Analiza PSA

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

14.5. Analiza wrażliwości

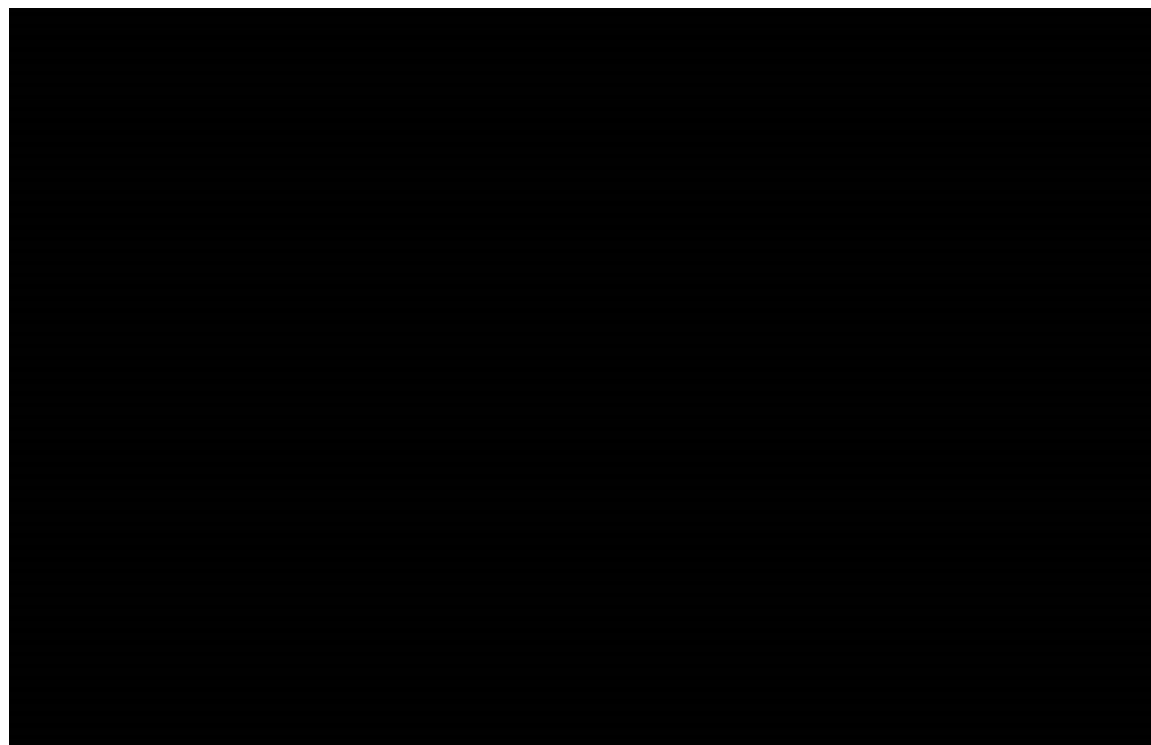
14.5.1. Jednokierunkowa analiza wrażliwości dla zakresów parametrów uwzględnionych w modelu

W pierwszej kolejności przeprowadzono analizę wrażliwości na większość parametrów uwzględnionych w analizie uwzględniając dolne i górne zakresy parametrów, określone jako wartość średnia \pm 20%. Następnie na podstawie uzyskanych wyników przeanalizowano trzy najbardziej wpływające na wyniki analizy parametry (o ile dostępne były alternatywne dane).

Analizę przeprowadzono jedynie dla perspektywy płatnika publicznego bez uwzględnienia RSS. Wpływ poszczególnych parametrów na wyniki z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów oraz z uwzględnieniem RSS byłby analogiczny, zatem w celu określenia parametrów mających największy wpływ na wyniki analizy wystarczające jest przedstawienie wyżej wymienionych wyników.

Wyniki analiz wrażliwości zestawiono w postaci wykresu typu „tornado” (*tornado diagram*, ).





Największy wpływ na wyniki analizy mają następujące parametry:

- parametr skali dla krzywej OS dla pacjentów bez odpowiedzi na terapię ponatinibem,

- parametr skali dla krzywej OS po alloSCT,
- użyteczność po alloSCT w trzecim i kolejnych cyklach.

W poniższej tabeli przedstawiono parametry najbardziej wpływające na wyniki analizy wraz z alternatywnymi źródłami danych (Tabela 130).

Tabela 130.
Zestawienie parametrów najbardziej wpływających na wyniki analizy

Parametr	Wartość domyślna	Wartość alternatywna
Parametr skali dla krzywej OS dla pacjentów bez odpowiedzi na terapię ponatinibem	Dopasowanie na podstawie badania PACE	Brak alternatywnego źródła danych. Krzywa może być uznane za wiarygodną.
Parametr skali dla krzywej OS po alloSCT	Dopasowanie na podstawie badania Tavernier 2007	Dopasowanie na podstawie badania Forman 2013
Użyteczność po alloSCT w trzecim i kolejnych cyklach	Wartość z publikacji Loveman 2012	Wartość użyteczności jak dla fazy przewlekłej w CML z odpowiedzią w badaniu Szabo 2010 (0,84) z odpowiedzią pomniejszona o wartość z publikacji Lee 1997 (0,079) u 59% pacjentów, u których raportowano GVHD. Uzyskana w ten sposób użyteczność wynosi 0,79.

14.5.2. Jednokierunkowa analiza wrażliwości

14.5.2.1. Scenariusze analizy wrażliwości

Tabela 131.
Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Uzasadnienie
1a		5% dla kosztów i 5% dla efektów zdrowotnych	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT i minimalnymi wymaganiami dot. analizy ekonomicznej
1b	Dyskontowanie (5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych)	0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych	
1c		5% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych	
2	Koszt komparatora zgodne z aktualnym Obwieszczeniem MZ (Tabela 40)	Koszty komparatorów zgodne z aktualnym komunikatem NFZ o wielkości kwoty refundacji i liczby zrefundowanych opakowań (Tabela 41)	Rzeczywiste ceny leków stosowanych w programie lekowym mogą się różnić od tych podawanych w Obwieszczeniu MZ
3a		Koszt schematu hyper-CVAD (Tabela 44)	Ze względu na uwzględnienie w analizie efektywności klinicznej schematów FLAM i hyper-CVAD jako oddzielnych komparatorów przeprowadzono dodatkowo oddzielne porównania (por. rozdz. 14.1.4).
3b	Koszt komparatora (uwzględniony schemat chemioterapii) (Tabela 40)	Koszt schematu FLAM (Tabela 44)	

Ponatinib (Iclusig®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfo blastyczną z obecnością chromosomu Filadelfia po niepowodzeniu lub nietolerancji dazatynibu albo z obecnością mutacji T315I w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową, u których występuje oporność na leczenie innymi inhibitorami kinazy tyrozynowej lub zastosowanie innego niż ponatinib inhibitora kinazy tyrozynowej

Scenariusz	Zmiany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Uzasadnienie
4	Użyteczność po alloSCT w trzecim i kolejnych cyklach (0,71, Tabela 29)	0,79 (rozd. 14.2.5, 14.5.1)	Parametry, które zostały ocenione jako najbardziej wpływające na wyniki analizy (por. rozdz. 14.5.1)
5	Krzywa OS po alloSCT (Tavernier 2007, Wykres 4)	Forman 2013 (Wykres 3)	
6	Krzywa OS dla pacjentów z MaHR – krzywa log-normalna (rozd. 14.2.2.2)	Krzywa log-logistyczna (rozd. 14.2.2.2)	Alternatywne dopasowanie w celu analizy wpływu doboru krzywej na wyniki analizy.
7	Krzywa OS dla pacjentów bez MaHR – krzywa Weibulla (rozd. 14.2.2.2)	Krzywa wykładnicza (rozd. 14.2.2.2)	
8	Krzywa OS po alloSCT (krzywa log-logistyczna, Wykres 4)	Krzywa log-normalna (rozd. 14.2.2.3)	

14.5.2.2. Wyniki

Terapia	Kategoria	Scenariusz analizy											
		Podst.	1a	1b	1c	2	3a	3b	4	5	6	7	8
PONA	Koszty [zł]	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
	Koszty PONA [zł]	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
	QALY	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██
	CUR	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
CHEM	Koszty [zł]	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
	Koszty PONA [zł]	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
	QALY	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██
	CUR	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
PONA vs CHEM	Koszty [zł]	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
	Koszty PONA [zł]	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
	QALY	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██
	ICUR	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████

Terapia	Kategoria	Scenariusz analizy											
		Podst.	1a	1b	1c	2	3a	3b	4	5	6	7	8
PONA	Koszty [zł]	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
	Koszty PONA [zł]	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████

Ponatinib (Iclusig®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfo blastyczną z obecnością chromosomu Filadelfia po niepowodzeniu lub nietolerancji dazatynibu albo z obecnością mutacji T315IW leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową, u których występuje oporność na leczenie innymi inhibitorami kinazy tyrozynowej lub zastosowanie innego niż ponatinib inhibitora kinazy tyrozynowej

Terapia	Kategoria	Opakowanie	Scenariusz analizy											
			Podst.	1a	1b	1c	2	3a	3b	4	5	6	7	8
	QALY	15 mg	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	CUR	45 mg	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
CHEM	Koszty [zł]	15 mg	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	Koszty PONA [zł]	45 mg	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	QALY	15 mg	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	CUR	45 mg	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
PONA vs CHEM	Koszty [zł]	15 mg	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	Koszty PONA [zł]	45 mg	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	QALY	15 mg	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	ICUR	45 mg	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Tabela 134.
Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości, perspektywa NFZ + MZ – ceny progowe

Terapia	Kategoria	Opakowanie	Scenariusz analizy											
			Podst.	1a	1b	1c	2	3a	3b	4	5	6	7	8
PONA vs CHEM	Cena progowa (ICUR)	15 mg	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
		45 mg	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	Cena progowa (CUR)	15 mg	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
		45 mg	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Terapia	Kategoria	Scenariusz analizy											
		Podst.	1a	1b	1c	2	3a	3b	4	5	6	7	8
PONA	Koszty [zł]	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
	Koszty PONA [zł]	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
	QALY	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██
	CUR	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
CHEM	Koszty [zł]	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
	Koszty PONA [zł]	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
	QALY	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██
	CUR	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
PONA vs CHEM	Koszty [zł]	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
	Koszty PONA [zł]	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
	QALY	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██
	ICUR	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████

Terapia	Kategoria	Scenariusz analizy											
		Podst.	1a	1b	1c	2	3a	3b	4	5	6	7	8
PONA	Koszty [zł]	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
	Koszty PONA [zł]	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
	QALY	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██
	CUR	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████

Ponatinib (Iclusig®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfo blastyczną z obecnością chromosomu Filadelfia po niepowodzeniu lub nietolerancji dazatynibu albo z obecnością mutacji T315IW leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową, u których występuje oporność na leczenie innymi inhibitorami kinazy tyrozynowej lub zastosowanie innego niż ponatinib inhibitora kinazy tyrozynowej

Terapia	Kategoria	Scenariusz analizy											
		Podst.	1a	1b	1c	2	3a	3b	4	5	6	7	8
CHEM	Koszty [zł]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	Koszty PONA [zł]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	QALY	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	CUR	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
PONA vs CHEM	Koszty [zł]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	Koszty PONA [zł]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	QALY	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	ICUR	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Tabela 137.
Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości, perspektywa NFZ + MZ + pacjent – ceny progowe

Terapia	Kategoria	Opakowanie	Scenariusz analizy											
			Podst.	1a	1b	1c	2	3a	3b	4	5	6	7	8
PONA vs CHEM	Cena progowa (ICUR)	15 mg	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
		45 mg	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	Cena progowa (CUR)	15 mg	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
		45 mg	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

14.5.2.3. Podsumowanie

[Redacted content]

14.6. Walidacja

Niniejsza analiza została opracowana przez dostosowanie modelu farmakoekonomicznego dostarczonego przez Zamawiającego. Model został zaprojektowany jako model globalny z możliwością dostosowania do danych lokalnych. Model ten był oceniany przez agencje HTA w innych państwach, m.in. w Kanadzie, Walii i Szkocji. Podczas adaptacji modelu do warunków polskich nie ingerowano w oryginalną strukturę modelu i obliczenia. Walidacja modelu została przeprowadzona przez jego twórców.

Walidacja konwergencji

W celu dokonania walidacji konwergencji modelu porównano wyniki przeprowadzonej analizy z wynikami innych analiz ekonomicznych odnalezionych w ramach systematycznego przeszukania baz informacji medycznych. Szczegóły przeprowadzonego przeszukania (zastosowane strategie, wyniki przeszukania, opis procesu selekcji badań) znajduje się w rozdz. 14.9.1.

W wyniku przeprowadzonego przeszukania odnaleziono 3 analizy ekonomiczne dla ponatinibu wykorzystywanego w ramach rozważanego problemu zdrowotnego [93–95]. Wszystkie odnalezione zostały przeprowadzone w formie analizy kosztów-użyteczności. Szczegółowe wyniki wszystkich odnalezionych analiz ekonomicznych znajdują się w rozdz. 14.12.

Zgromadzone analizy kosztów-użyteczności przeanalizowano pod kątem zgodności definicji ocenianych populacji, porównanych interwencji i sposobu prezentacji wyników. Wszystkie odnalezione analizy zostały przeprowadzone na tym samym modelu co niniejsza analiza.

W odnalezionych analizach komparator został określony jako BSC (najlepsza terapia podtrzymująca, *best supportive care*). Komparator ten odpowiada komparatorowi przyjętemu w niniejszej analizie (chemioterapia) jako, że BSC rozumiane było jako chemioterapia bez możliwości przeprowadzenia alloSCT.

Zestawienie uzyskanych wyników przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 138).

Tabela 138.
Porównanie wyników w zakresie QALY niniejszej analizy i innych opublikowanych analiz kosztów-użyteczności

Porównanie	ΔQALY (dyskontowanie 3,5%)			ΔQALY (dyskontowanie 5%)	
	Niniejsza analiza	AWMSG 2014	SMC 2015	Niniejsza analiza	pCODR 2015
PONA vs CHEM	■	0,35 ^a	0,35	1,52	1,85

a) na podstawie porównania bez uwzględnienia alloSCT

14.7. Ograniczenia analizy ekonomicznej

- Analiza ekonomiczna została przeprowadzona na podstawie wyników analizy efektywności klinicznej, w związku z czym wszystkie ograniczenia analizy klinicznej mają zastosowanie także w niniejszej analizie.
- Ze względu na niewielką liczbę pacjentów po niepowodzeniu lub z nietolerancją TKI drugiej generacji, brak jest wiarygodnych danych dotyczących tej populacji. Z tego względu uwzględniono dane dotyczące pacjentów z nietolerancją lub opornością na terapię dazatynibem lub nilotinibem.
- Założono, że pacjenci po chemioterapii nie uzyskują remisji i nie otrzymują alloSCT. Zgodnie z opinią eksperta ok. 50% uzyskuje krótkotrwałą remisję w wyniku stosowania chemioterapii i może zostać zakwalifikowanych do alloSCT. Jednak jedynie 20% pacjentów po alloSCT uzyskuje remisję długotrwałą, u pozostałych następuje wznowa w okresie roku od alloSCT. W konsekwencji nieuwzględnienie alloSCT u pacjentów leczonych chemioterapią można uznać za założenie konserwatywne – efekt terapeutyczny uzyskany w wyniku alloSCT byłby znikomy, natomiast poniesione koszty byłyby wysokie.
- Parametry modelowane przez krzywe przeżycia dostępne były jedynie w ograniczonym horyzoncie czasowym. Z tego względu konieczna była ekstrapolacja danych na dłuższy horyzont.
- Nie uwzględniono występowania działań niepożądanych w przypadku chemioterapii. Podejście takie jest konserwatywne.
- Koszty monitorowania terapii, koszty po alloSCT oraz koszty działań niepożądanych oszacowano na podstawie opinii ekspertów dotyczących zużycia zasobów w ramach leczenia ALL i CML. Nie

odnaleziono opublikowanych analiz kosztowych ani szczegółowych statystyk pozwalających na bardziej wiarygodne oszacowanie.

- Nie zidentyfikowano polskich źródeł danych pozwalających na określenie wartości użyteczności poszczególnych stanów zdrowia. W analizie zastosowano wartości z badań zagranicznych.
- Nie zidentyfikowano danych dotyczących użyteczności dla ALL. Wykorzystano dane dotyczące fazy blastycznej w CML przyjmując, że jakość życia pacjentów w tych stanach jest zbliżona.

14.8. Zgodność z minimalnymi wymaganiami

Tabela 139.

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

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
§ 2.	
Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Dane w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania ocenianych technologii są aktualne na dzień złożenia wniosku.
§ 5.1 Analiza ekonomiczna zawiera:	
1. analizę podstawową	Rozdz. 14.4
2. analizę wrażliwości	Rozdz. 14.4.3, 14.5
3. przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (...)	Rozdz. 14.9.1, 14.12
§ 5.2 Analiza podstawowa zawiera:	
1. zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych (...)	Rozdz. 14.4
2. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	
3. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią – w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2;	Rozdz. 14.4
4. oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy;	
5. zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdz. 14, 14.2
6. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdz. 14, 14.2, 14.3.1
7. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań stanowi załącznik do niniejszej analizy.	Dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań stanowi załącznik do niniejszej analizy.
§ 5.3	

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (...)	-
§ 5.4	
Dopuszcza się przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4.	-
§ 5.5	
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...) oszacowania i kalkulacje (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	<p>8. z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka</p> <hr/> <p>9. bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka</p>
§ 5.6	
Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:	<p>10. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia</p> <hr/> <p>11. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (...)</p>
	<p>12. kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.</p>
§ 5.7	
Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania (...) powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.	Rozdz. 14.1.10
§ 5.8	
Jeżeli wartości (...) obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia (...).	Rozdz. 14.9.2
§ 5.9 Analiza wrażliwości zawiera:	
określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań	Rozdz. 14.5.2.1
uzasadnienie zakresów zmienności	Rozdz. 14.5.2.1, 14.1.13
oszacowania (...) uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (...) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej	Rozdz. 14.5, 14.4.3
§ 5.10 Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	
13. z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	Rozdz. 14.1.5
14. z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
§ 5.11	
Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.	Rozdz. 14.1.6
§ 5.12	
Do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, stosuje się przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4.	Rozdz. 14.9.1, 14.9.2
§ 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:	
15. dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;	Rozdz. 13
16. wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	

14.9. Strategie wyszukiwania

14.9.1. Analizy ekonomiczne

W celu odnalezienia analiz ekonomicznych, porównujących koszty oraz efekty zdrowotne stosowania leku ponatinib u pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z kosztami i efektami leków opcjonalnych, przeszukano następujące bazy danych:

- PubMed [32] ,
- CEAR (*Cost-Effectiveness Analysis Registry* - rejestr analiz ekonomicznych) [96],
- DARE (*Database of Abstracts of Review of Effects*) [97],
- ISPOR (*International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*) [98],
- CADTH (*The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) [99],
- NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) [100],
- SMC (*Scottish Medicine Consortium*) [101],
- PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*) [102],
- AOTMiT (Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji) [103] .

Przeszukania przeprowadzono w dniu 10 sierpnia 2015 roku. Szczegółowy opis zaimplementowanych strategii oraz wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach przedstawiono w poniższych tabelach (Tabela 140, Tabela 141).

Ponatinib (Iclusig®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfo blastyczną z obecnością chromosomu Filadelfia po niepowodzeniu lub nietolerancji dazatynibu albo z obecnością mutacji T315W w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową, u których występuje oporność na leczenie innymi inhibitorami kinazy tyrozynowej lub zastosowanie innego niż ponatinib inhibitora kinazy tyrozynowej

Tabela 140.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie PubMed

L.p.	Zapytanie / słowo kluczowe	Liczba wyników
#4	#1 AND #2 AND #3	0
#3	ponatinib OR 3-(2-(imidazo(1,2-b)pyridazin-3-yl)ethynyl)-4-methyl-N-((4-methylpiperazin-1-yl)methyl)-3-(trifluoromethyl)phenyl)benzamide OR ponatinib hydrochloride OR AP24534 OR AP-24534 OR AP 24534 OR Iclusig	223
#2	economic* OR economical OR economics OR economic OR cost-benefit OR "cost benefit" OR cost-consequences OR "cost consequences" OR cost-minimisation OR "cost minimisation" OR cost-minimization OR "cost minimization" OR cost-effectiveness OR "cost effectiveness" OR cost-utility OR "cost utility" OR "decision tree" OR "Markov model" OR "DES" OR "discrete event simulation" OR "discrete-event simulation" OR "economic review" OR "cost analysis" OR "costs analysis" OR "pharmacoeconomic evaluation" OR "pharmacoeconomic model" OR "pharmacoeconomic models"	931 386
#1	("ALL" OR acut* AND (leukem* OR leukaem*) AND (lymphoblast* OR lymphoid* OR lymphocyt* OR lymphat* OR limfoblastic*))	46 898

Data wyszukania: 10 sierpnia 2015 roku

Tabela 141.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w pozostałych bazach informacji medycznej

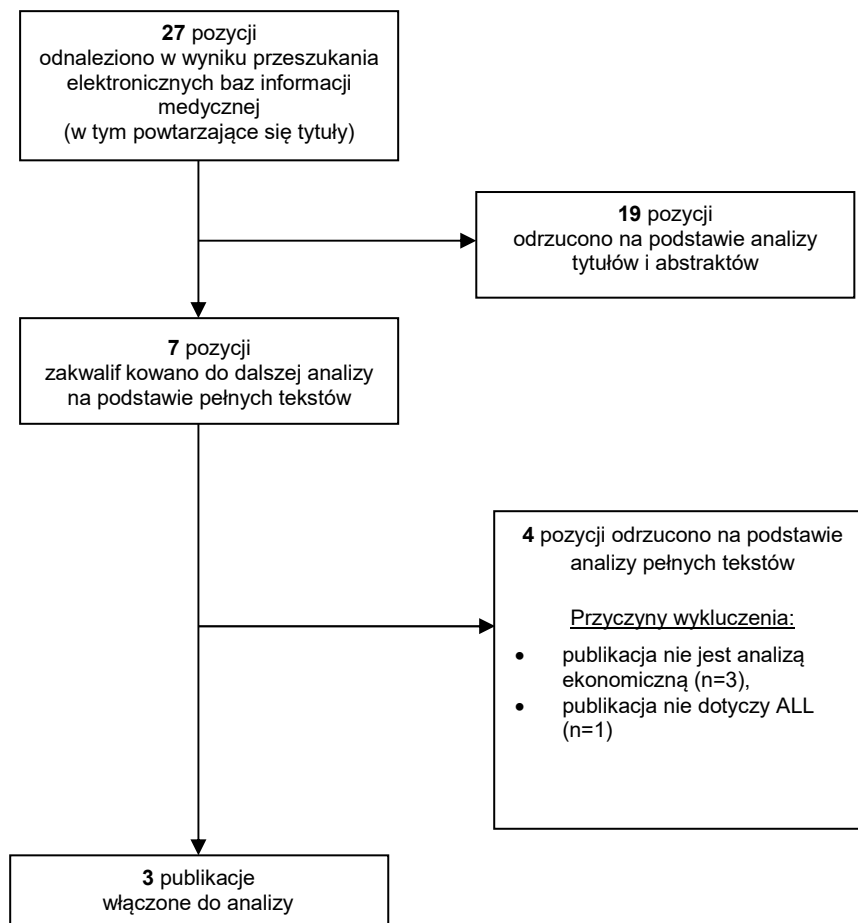
L.p.	Zapytanie / słowo kluczowe	Liczba wyników							
		NICE	PBAC	SMC	DARE	CEAR	ISPOR	CADTH	AOTMI
#1	ponatinib	1	2	1	4	0	6	4	0
#2	Iclusig	0	2	1	2	0	0	4	0

Data wyszukania: 10 sierpnia 2015 roku

W wyniku przeprowadzonego przeszukania wspomnianych baz danych odnaleziono łącznie 27 publikacji (razem z powtarzającymi się tytułami). Po dokonaniu wstępnej selekcji odnalezionych doniesień naukowych na podstawie tytułów i abstraktów, do analizy pełnych tekstów zakwalifikowano łącznie 7 pozycji.

Selekcja na poziomie pełnych tekstów odnalezionych w ramach przeprowadzonego przeszukania publikacji pozwoliła na wyodrębnienie 3 analiz. Na poniższym rysunku (Rysunek 5) przedstawiono dokładny schemat selekcji odnalezionych prac.

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



14.9.2. Użyteczności

14.9.2.1. ALL

W celu odnalezienia danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną przeprowadzono przeszukanie bazy PubMed [32]. W tabeli poniżej (Tabela 142) przedstawiono zastosowaną strategię wyszukiwania oraz liczbę uzyskanych wyników. Przeszukanie zostało przeprowadzone 11 sierpnia 2015 roku.

Tabela 142. Strategia wyszukiwania danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia zastosowana w bazie PubMed

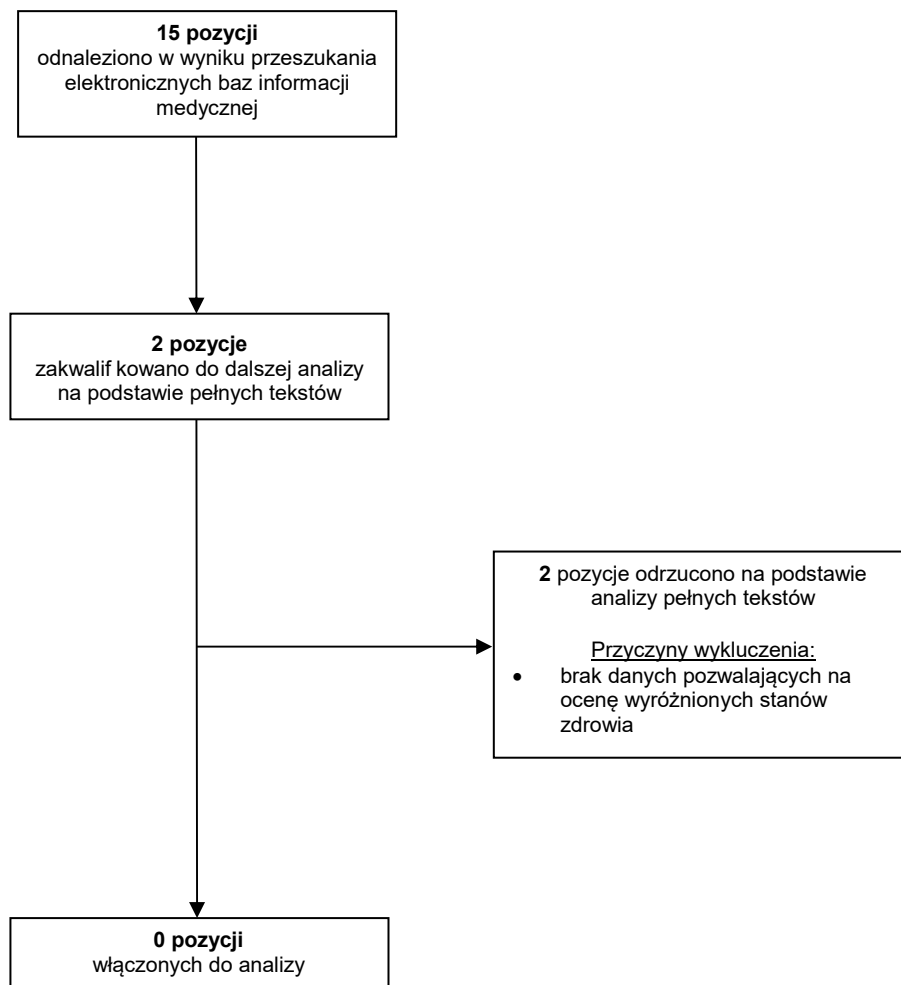
Lp.	Zapytanie / słowo kluczowe	Liczba wyników
#1	("ALL" OR (acut* AND (leukem* OR leukaem*) AND (lymphoblast* OR lymphoid* OR lymphocyt* OR lymphat* OR limfoblastic*)))	46 899

Ponatinib (Iclusig®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfo blastyczną z obecnością chromosomu Filadelfia po niepowodzeniu lub nietolerancji dazatynibu albo z obecnością mutacji T315I w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową, u których występuje oporność na leczenie innymi inhibitorami kinazy tyrozynowej lub zastosowanie innego niż ponatinib inhibitora kinazy tyrozynowej

Lp.	Zapytanie / słowo kluczowe	Liczba wyników
#2	(Ph-positive OR Philadelphia-positive OR Philadelphia NEAR/3 positive OR Ph+ALL OR „Ph+” OR bcr-abl OR Bcr/abl OR Bcr-abl* OR Bcr-abl positive OR „Ph1 positive” OR „Ph 1 positive” OR „Philadelphia 1 chromosome” OR "Philadelphia chromosome-positive" OR "Philadelphia Chromosome"[Mesh])	377 522
#3	(QoL OR "quality of life" OR Quality-of-Life OR QALY OR QUALY OR "quality adjusted life years")	251 701
#4	#1 AND #2 AND #3	15
Data wyszukania: 11 sierpnia 2015		

W wyniku zastosowanej strategii odnaleziono 15 publikacji. Przeprowadzono wstępną selekcję odnalezionych doniesień naukowych w oparciu o tytuły i abstrakty, w wyniku której wyodrębniono 2 pozycje. Następnie przeprowadzono selekcję w oparciu o pełne teksty badań. Przeprowadzone przeszukanie nie wyodrębniło żadnej publikacji, na podstawie której można by dokonać oceny użyteczności uwzględnionych w niniejszej analizie stanów zdrowia pacjentów z ALL(Ph+). Poniżej (Rysunek 6) przedstawiono dokładny schemat selekcji artykułów.

Rysunek 6. Schemat QUOROM selekcji badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego dotyczącego użyteczności stanów zdrowia



W celu odnalezienia danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia dla ostrej białaczki limfoblastycznej, przeszukano również bazę CEA Registry [96]. Po wprowadzeniu frazy „acute lymphoblastic leukemia” nie otrzymano żadnych wyników.

14.9.2.2. CML

W celu odnalezienia danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową przeprowadzono przeszukanie bazy PubMed [32]. W tabeli poniżej (Tabela 142) przedstawiono zastosowaną strategię wyszukania oraz liczbę uzyskanych wyników. Przeszukanie zostało przeprowadzone 16 czerwca 2015 roku.

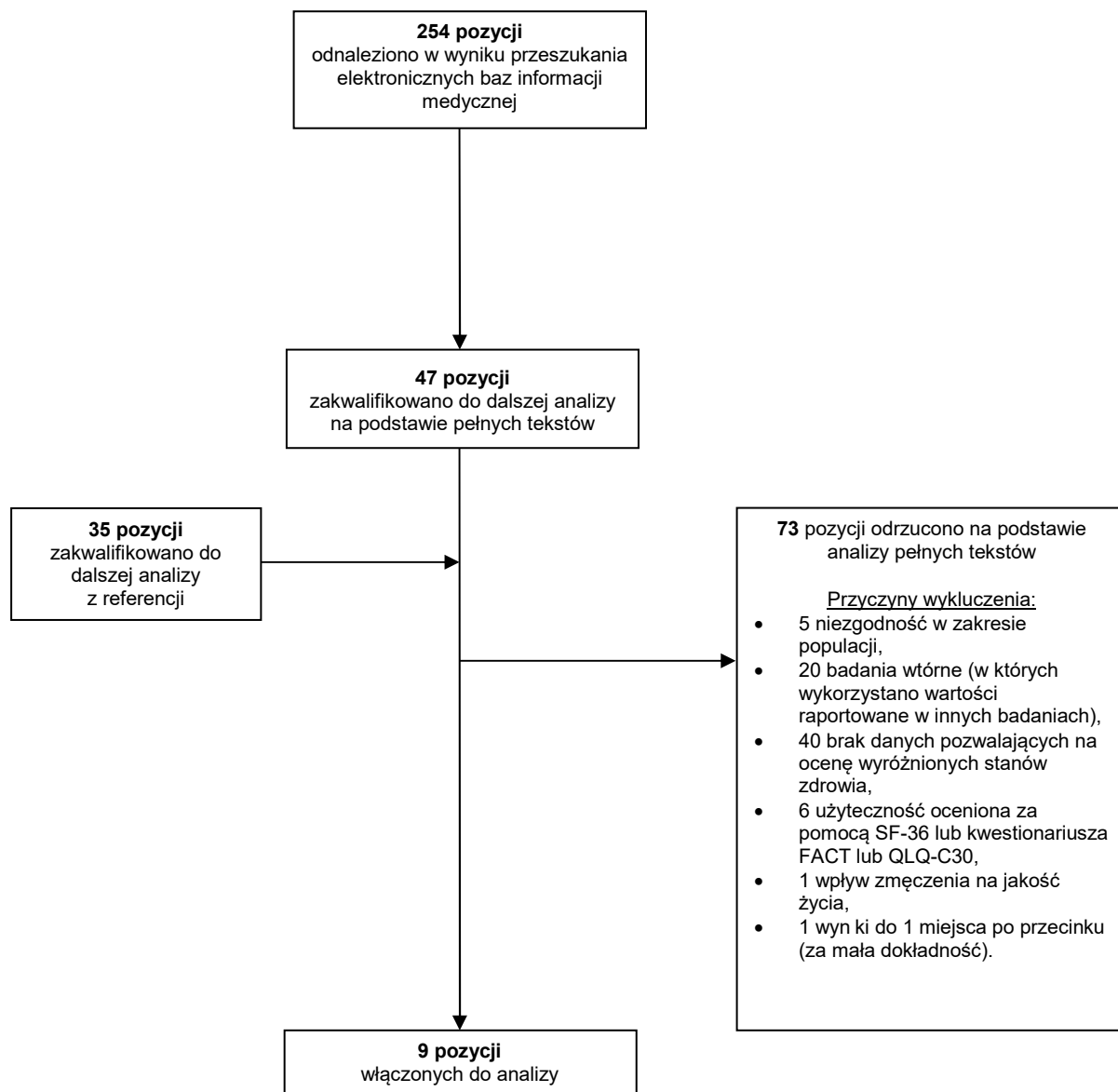
Tabela 143.
Strategia wyszukiwania danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia zastosowana w bazie PubMed

Lp.	Zapytanie / słowo kluczowe	Liczba wyników
#1	(("CGL" OR "PBSz" OR ("chronic" AND ("myelocytic" OR "myelogenous" OR "myeloid" OR "granulocytic" OR Ph-positive OR Philadelphia-positive OR Philadelphia NEAR/3 positive OR Ph+ALL OR „Ph+” OR bcr-abl OR Bcr/abl OR Bcr-abl* OR Bcr-abl positive OR „Ph1 positive” OR „Ph 1 positive” OR „Philadelphia 1 chromosome” OR "Philadelphia chromosome-positive" OR "Philadelphia Chromosome"[Mesh]) AND (leukem* OR leukaem*)))	30 334
#2	(QoL OR "quality of life" OR Quality-of-Life OR QALY OR QUALY OR "quality adjusted life years")	247 689
#3	#1 AND #2	254

Data wyszukiwania: 16 czerwca 2015

W wyniku zastosowanej strategii odnaleziono 254 publikacji. Przeprowadzono wstępną selekcję odnalezionych doniesień naukowych w oparciu o tytuły i abstrakty, w wyniku której wyodrębniono 46 pozycji. Następnie przeprowadzono selekcję w oparciu o pełne teksty badań. Na tym etapie przeprowadzono również doszukanie w oparciu o referencje podane we wcześniej odnalezionych publikacjach. Łącznie do analizy pełnych tekstów włączono 82 publikacji. W wyniku analizy pełnych tekstów publikacji, zostało włączonych 8 pozycji, na podstawie których zostały wyznaczone użyteczności uwzględnionych w analizie stanów zdrowia pacjentów z CML. Poniżej (Rysunek 7) przedstawiono dokładny schemat selekcji odnalezionych prac. W kolejnej tabeli (Tabela 144) opisano charakterystykę badań uwzględnionych w analizie.

Rysunek 7.
Schemat QUOROM selekcji badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego dotyczącego użyteczności stanów zdrowia



Ponatinib (Iclusig®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfo blastyczną z obecnością chromosomu Filadelfia po niepowodzeniu lub nietolerancji dazatynibu albo z obecnością mutacji T315W w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową, u których występuje oporność na leczenie innymi inhibitorami kinazy tyrozynowej lub zastosowanie innego niż ponatinib inhibitora kinazy tyrozynowej

Tabela 144.
Charakterystyka badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w analizie

Publikacja	Sposób pomiaru	Liczebność próby	Państwo	Charakterystyka	Czy badanie uwzględniono w obliczeniach analizy?
Lee 1997 [48]	SG, opinia lekarzy	bd	USA	Cel badania: Porównanie wpływu wczesnej transplantacji, opóźnionej transplantacji oraz braku transplantacji u pacjentów w fazie CP na podstawie dyskontowanego QALY Populacja: pacjenci z CML	Badanie zostało uwzględnione w obliczeniach analizy na podstawie referencji z publikacji Loveman 2012
van Agthoven 2001 [43]	EQ-5D	PBSCT ^a : 62 ABMT ^b : 29	Holandia	Cel badania: analiza kosztów-użyteczności dla autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych krwi obwodowej lub autologicznego przeszczepu szpiku kostnego. Populacja: pacjenci z opornym lub nawrotowym chłoniakiem nieziarnicznym lub chłoniakiem Hodgkina	Badanie zostało uwzględnione w obliczeniach analizy.
Dalziel 2005 [40]	EQ-5D	bd	UK	Cel badania: analiza ekonomiczna porównująca stosowanie IMA z IFN α w pierwszej linii leczenia. Populacja: pacjenci z CML.	Badanie zostało uwzględnione w obliczeniach analizy. Uwaga: Badania Dalziel 2005 oraz Reed 2004 przedstawiają wartości użyteczności dla tej samej grupy pacjentów z tą różnicą, że uwzględniono różne możliwe stany zdrowia.
Reed 2004 [42]	EQ-5D	bd	UK	Cel badania: analiza kosztów-efektywności porównująca stosowanie IMA z IFN α nowo zdiagnozowanych pacjentów z CML. Populacja: pacjenci z CML.	
Gordois 2003 [41]	EQ-5D, opinia ekspertów w	bd	UK	Cel badania: analiza kosztów-użyteczności dla stosowania IMA. Populacja: pacjenci z zaawansowanym CML.	Analiza nie została uwzględniona w obliczeniach ze względu na metody pomiaru (brakujące dane dotyczące różnych stanów zdrowia uzupełnione zostały o wartości podane przez ekspertów).
Szabo 2010 [45]	TTO, SG	339	Australia, UK, Kanada, USA	Cel badania: określenie użyteczności stanów zdrowia doświadczanych przez pacjentów z CML. Populacja: populacja ogólna.	Badanie zostało uwzględnione w obliczeniach analizy.
Loveman 2012 [44]	EQ-5D	bd	UK	Cel badania: analiza kosztów-użyteczności dla stosowania dazatynibu, nilotynibu i wysokiej dawki IMA Populacja: pacjenci z CML oporni na imatynib	Badanie zostało uwzględnione w obliczeniach analizy.
Guest 2012 [46]	TTO, SG	241	UK	Cel badania: określenie użyteczności stanów zdrowia doświadczanych przez pacjentów z CML. Populacja: populacja ogólna.	Badanie zostało uwzględnione w obliczeniach analizy.
Guest 2014 [47]	TTO, SG	235	UK	Cel badania: określenie użyteczności stanów zdrowia doświadczanych przez pacjentów z CML. Populacja: populacja ogólna.	Badania nie uwzględniono w obliczeniach analizy ze względu na brak możliwości wyróżnienia wartości użyteczności dla wszystkich rodzajów odpowiedzi na leczenie oraz wszystkich stanów zdrowia uwzględnionych w modelu.

a) PBSCT – przeszczep komórek macierzystych krwi obwodowej; b) ABMT – autologiczny przeszczep szpiku kostnego

14.9.3. Przeżycie całkowite u pacjentów po alloSCT

W celu odnalezienia danych dotyczących przeżycia pacjentów chorych na ALL (Ph+), którzy otrzymali przeszczep po uzyskaniu remisji, dokonano przeszukania w bazie PubMed [32]. Zastosowaną strategię przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 145).

Tabela 145.

Strategia wyszukiwania danych dotyczących przeżycia całkowitego pacjentów chorych na ALL(Ph+), którzy uzyskali remisję i zostali poddani alloSCT

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#7	#5 Filters: English, Polish	195
#6	#1 AND #2 AND #3	211
#3	"first relapse" OR "second relapse" OR "second remission" OR "third remission" OR "third line" OR "third-line" OR "second-line" OR "second line"	18 011
#2	Allo-HSCT OR AlloSCT OR Allogeneic stem cell transplantation OR Allogeneic transplantation OR Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation	99 422
#1	"ALL" OR (acut* AND (leukem* OR leukaem*)) AND (lymphoblast* OR lymphoid* OR lymphocyt* OR lymphat* OR limfoblastic*)	47 055
Data przeszukania: 03 września 2015		

W wyniku dokonanego przeszukania odnaleziono publikacje Forman 2013 [33], Jamieson 2003 [34] oraz Tavernier 2007 [35].

14.9.4. Monitorowanie po przeszczepie

W celu odnalezienia danych dotyczących hospitalizacji pacjentów po przeszczepie szpiku, został przeprowadzony przegląd systematyczny bazy Pubmed [32]. dodatkowego niesystematycznego przeszukania sieci Internet.

Zastosowaną strategię wyszukiwania przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 146).

Tabela 146.

Strategia wyszukiwania danych dotyczących monitorowania pacjentów po alloSCT

Lp.	Zapytanie / słowa kluczowe	Wynik
#6	#4 AND #5	54
#5	review	2 476 172
#4	#1 AND #2 AND #3	234
#3	HSCT OR SCT OR "haematopoietic transplantation" OR "hematopoietic transplantation" OR "allogeneic transplantation" OR "bone marrow transplantation" OR alloSCT OR allo-HSCT OR "allogeneic stem cell transplantation" OR "allogeneic haematopoietic stem cell transplantation" OR "allogeneic hematopoietic stem cell transplantation"	93 925
#2	("Chronic Myeloid Leukemia" OR CML OR ((leukemia OR leukemia) AND (Myeloid OR Myelocytic OR Myelogenous OR granulocytic OR "Philadelphia-Positive" OR "Philadelphia Positive" OR "Ph1 Positive" OR "Ph1-Positive" OR chronic)))	122 650

Lp.	Zapytanie / słowa kluczowe	Wynik
#1	economic* OR economical OR economics OR economic OR cost-benefit OR "cost benefit" OR cost-consequences OR "cost consequences" OR cost-minimisation OR "cost minimisation" OR cost-minimization OR "cost minimization" OR cost-effectiveness OR "cost effectiveness" OR cost-utility OR "cost utility" OR "decision tree" OR "Markov model" OR "DES" OR "discrete event simulation" OR "discrete-event simulation" OR "economic review" OR "cost analysis" OR "costs analysis" OR "pharmacoeconomic evaluation" OR "pharmacoeconomic model" OR "pharmacoeconomic models"	932 497
Data przeszukania: 19 sierpnia 2015		

W wyniku dokonanego przeszukania do analizy włączono 6 publikacji przedstawiających liczbę hospitalizacji pacjentów z białaczką po alloSCT (Bennett 1999 [80], Schwarzenbach 2000 [83], Cordonnier 2005 [84], Welch 1989 [82], Barr 1996 [81], van Agthoven 2002 [85]).

14.10. Powierzchnia ciała

Dawkowanie substancji stosowanych w ramach chemioterapii określone jest na podstawie powierzchni ciała pacjentów. W ramach analizy średnią powierzchnię ciała oszacowano na podstawie wzoru Haycocka [104]:

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

gdzie:

S – powierzchnia ciała osób w danym roku życia,

L – średni wzrost osób w danym roku życia,

M – średnia masa ciała osób w danym roku życia.

W celu określenia średniego wzrostu i średniej masy ciała dorosłych wykorzystano dane GUS dotyczące populacji Polski „Stan zdrowia ludności Polski w 2009 roku” [105]. Średni wzrost publikowany jest bezpośrednio, natomiast średnią masę ciała wyznaczono na podstawie danych dotyczących średniego wzrostu oraz danych dotyczących BMI (wskaźnik masy ciała, (*Body Mass Index*)). Uzyskane wartości przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 147).

Tabela 147.
Średnia masa ciała i wzrost dorosłych w Polsce

Wiek	Średnia masa ciała [kg]	Średni wzrost [cm]
18–19	63,60 ^a	172
20–29	68,96	172
30–39	73,28	172
40–49	75,05	170
50–59	75,13	168

Ponatinib (Iclusig®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfo blastyczną z obecnością chromosomu Filadelfia po niepowodzeniu lub nietolerancji dasatynibu albo z obecnością mutacji T315I w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową, u których występuje oporność na leczenie innymi inhibitorami kinazy tyrozynowej lub zastosowanie innego niż ponatinib inhibitora kinazy tyrozynowej

Wiek	Średnia masa ciała [kg]	Średni wzrost [cm]
60–69	75,85	167
70–79	73,17	165
ponad 80	68,50	162

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

Uzyskane wyniki przedstawiono w poniższej tabeli. Wartość średnią uzyskano przy uwzględnieniu liczby osób w poszczególnych grupach wiekowych (uzyskanej z rocznika demograficznego z 2013 roku [106]).

Tabela 148.
Średnia masa ciała i wzrost dorosłych w Polsce

Wiek	Powierzchnia ciała [m ²]	Liczba osób
18–19	1,74	948 508
20–29	1,82	5 854 195
30–39	1,88	6 123 509
40–49	1,90	4 838 436
50–59	1,89	5 656 651
60–69	1,89	4 171 206
70–79	1,85	2 430 712
ponad 80	1,77	1 443 314
Średnia	1,86	

14.11. Szablon ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów

Ze względu na udział w pracach nad analizą przedstawicieli ARIAD Pharmaceuticals ankieta przeprowadzona została w języku angielskim.

Treatment patterns

- How many Ph+ ALL patients have received an SCT in your clinic in the last 12 months?
- Thinking of the patients with Ph+ ALL in the last 12 months where imatinib and dasatinib failed and were in a condition of second relapse, what was your treatment approach (percentages must add up to 100%)?
 - Achieve remission with a chemotherapeutic regimen (please, specify below the chemotherapeutic regimen) followed by allo-SCT
 - Allo-SCT in absence of remission
 - Other (specify)

3. Thinking of the patients with Ph+ ALL, after failure of dasatinib, would you agree that ponatinib would be used to achieve a remission and as “bridge” to allo-SCT when suitable?

If **YES** – would this approach depend on age of the patient? (How?)

4. Is there any age limit to receive an SCT in Ph+ ALL in Poland?

If **YES**, what is the limit?

If **YES**, thinking of the patients with Ph+ ALL who are not eligible for allo-SCT despite achievement the response on TKI treatment, what is the treatment pattern?

If **YES**, thinking of the patients with Ph+ ALL who are not eligible for allo-SCT, how long would they be treated with ponatinib?

5. Thinking of the patients with Ph+ ALL, who are not candidate to SCT and do not respond to Ponatinib, what do you use as Best Supportive Care and in what % (percentages must add up to 100%)?

Drug	Percentage	Duration of treatment	Duration of hospitalization	Following treatment
FLAM				
hyperCVAD				
Other (specify)				
.....				
.....				

6. Considering a patient with Ph+ ALL who is receiving Best Supportive Care, can you give an estimate of the expected overall survival?

7. Considering a patient with Ph+ ALL who is receiving Best Supportive Care, can you give an estimate of the number of days this patient would spend in hospital before death?

Treatment with SCT

- 8.

a. How many hospitalizations are in average required for patients after allo-SCT?

Reason	1 st year after SCT	2 nd year after SCT	≥ 3 years after SCT
Acute GVHD	Number of hospitalizations		
	Total average length of hospitalizations		
Chronic GVHD	Number of hospitalizations		
	Total average length of hospitalizations		
Other reasons [specify]	Number of hospitalizations		
	Total average length of hospitalizations		

b. What immunosuppressive drugs are used **after leaving the hospital** after allo-SCT?

Drug	Average dose	Average number of days of therapy	Percentage of patients using the drug

c. How many follow-up visits are necessary (per year) after allo-SCT?

	1 st year after SCT	2 nd year after SCT	≥ 3 years after SCT
Number of visits			

d. What tests/interventions are necessary in patients after SCT **after leaving the hospital**?

Test / intervention	Frequency		
	1 st year after SCT	2 nd year after SCT	≥ 3 years after SCT
Blood transfusion			
Donor lymphocyte transfusion			
Platelet transfusion			
Other (specify)			

Monitoring of treatment

9. How frequently patients with Ph+ ALL are hospitalized because of reasons other than adverse events? (please, provide number of hospitalizations in each group; per month)? What percentage of hospitalization is financed outside the drug program? What is the average duration of single hospitalization?

	During treatment in drug program			Treated with BSC outside the drug program	
	Number of hospitalizations [per month]	Percentage financed outside the program	Average duration of single hospitalization	Number of hospitalizations [per month]	Average duration of single hospitalization

Ph+ ALL

10. What ICD-10 codes are used in case of hospitalizations financed outside the drug program? What ICD-9 procedures codes are used?

	During treatment in drug program		Treated with BSC outside the drug program	
	Diagnosis (ICD-10)	Procedures (ICD-9)	Diagnosis (ICD-10)	Procedures (ICD-9)

Ph+ ALL	1.	1.	1.	1.
	2.	2.	2.	2.
	3.	3.	3.	3.
	4.	4.	4.	4.

11. Please list and specify frequency of tests and outpatient visits in patients with Ph+ ALL during BSC treatment (outside the program).

	Number (per month)
Average number of outpatient visits	
Average number of tests:	
Complete blood count	
Cytogenic analysis	
Bone marrow aspiration (with biopsy)	
FISH	
RQ-PCR	
Flow Cytometry	
Cytochemistry analysis	
Blood film exam	
Blood chemistry	
Kinase domain mutation	
Other (specify)	
Average number of interventions:	

Ponatinib (Iclusig®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfo blastyczną z obecnością chromosomu Filadelfia po niepowodzeniu lub nietolerancji dazatynibu albo z obecnością mutacji T315I w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową, u których występuje oporność na leczenie innymi inhibitorami kinazy tyrozynowej lub zastosowanie innego niż ponatinib inhibitora kinazy tyrozynowej

Number (per month)
Blood transfusion
Platelet transfusion
Other (specify)
Other (specify)
Other (specify)

14.12. Parametry modelu

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

Ponatinib (Iclusig®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z obecnością chromosomu Filadelfia po niepowodzeniu lub nietolerancji dazatynibu albo z obecnością mutacji T315IW leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową, u których występuje oporność na leczenie innymi inhibitorami kinazy tyrozynowej lub zastosowanie innego niż ponatinib inhibitora kinazy tyrozynowej

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

Ponatinib (Iclusig®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfo blastyczną z obecnością chromosomu Filadelfia po niepowodzeniu lub nietolerancji dazatynibu albo z obecnością mutacji T315IW leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową, u których występuje oporność na leczenie innymi inhibitorami kinazy tyrozynowej lub zastosowanie innego niż ponatinib inhibitora kinazy tyrozynowej

14.13. Odnalezione analizy ekonomiczne

Tabela 150.
Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego

Autor, rok	Populacja	Interwencja	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy, długość cyklu	Państwo, Perspektywa analizy	Wyniki		Stopa dyskontowa
						QALY (alloSCT)	QALY (bez alloSCT)	
AWMSG 2014 [93]	Dorośli pacjenci ALL(Ph+)	Ponatin b vs 1. AlloSCT 2. BSC	Model Markowa, analiza kosztów- użyteczności	Dożywotni, 3 msc	UK/Walia, płatnik publiczny	Ponatinib: 0,74 alloSCT: 0,39	Ponatinib: 0,52 BSC: 0,17	Koszty i efekty zdrowotne - 3,5%
						KOSZTY (£) (alloSCT)	KOSZTY (£) (bez alloSCT)	
						Ponatinib: 78 097 alloSCT: 129 192	Ponatinib: 36 452 BSC: 27 576	
						ICER (£/QALY) (alloSCT)	ICER (£/QALY) (bez alloSCT)	
						Dominacja Ponatinibu	25 182	

Ponatinib (Iclusig®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfo blastyczną z obecnością chromosomu Filadelfia po niepowodzeniu lub nietolerancji dazatynibu albo z obecnością mutacji T315IW leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową, u których występuje oporność na leczenie innymi inhibitorami kinazy tyrozynowej lub zastosowanie innego niż ponatinib inhibitora kinazy tyrozynowej

Autor, rok	Populacja	Interwencja	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy, długość cyklu	Państwo, Perspektywa analizy	Wyniki	Stopa dyskontowa	
SMC 2015 [94]	Dorośli pacjenci ALL(Ph+)	Ponatin b vs 1. AlloSCT 2. BSC	Model Markowa, analiza kosztów-użyteczności	Dożywotni	UK/Szkocja, płatnik publiczny	Różnica w QALY (SCT)		-
						1.	0,35	
						2.	0,35	
						Różnica w kosztach (£) (SCT)		
						1.	-51 204	
						2.	8 767	
ICER (£/QALY) (SCT)								
1.	Dominacja Ponatinibu							
2.	24 870							
pCODR 2015 [95]	Pacjenci z ALL(Ph+)	Ponatin b vs 1. AlloSCT 2. BSC	Analiza kosztów-użyteczności	-	Kanada	Różnica w QALY (SCT)		5% ^a
						1.	1,18	
						2.	1,85	
						Różnica w kosztach (£) (SCT)		
						1.	- 15 591	
						2.	115 732	
ICER (£/QALY) (SCT)								
1.	Dominacja Ponatinibu							
2.	62 574							

BSC – najlepsza terapia podtrzymująca (*best supportive care*)

a) stopa dyskontowa nie była raportowana w publikacji, zgodnie z kanadyjskimi wytycznymi stosuje się stopę 5% dla kosztów i efektów zdrowotnych [107]