



IGNORANTIA NOCET

Blinicyto[®] (blinatumomab) w leczeniu dorosłych chorych na nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczkę limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu *Philadelphia*

Analiza ekonomiczna
Wersja 1.2

Wykonawca:

MAHTA Sp. z o.o.
ul. Rejtana 17/5
02 - 516 Warszawa
Tel. 22 542 41 54
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:

Amgen Sp. z o.o.

Warszawa, 1 czerwca 2016 r.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

W związku z odnalezionym w rejestrze www.clinicaltrials.gov badaniem *TOWER* bezpośrednio porównującym blinatumomab i leczenie standardowe, analitycy zwrócili się do Zamawiającego z prośbą o udostępnienie danych z tego badania (Zamawiający dostarczył 1 abstrakt konferencyjny). Analiza została uzupełniona o dane z badania *TOWER* 1 czerwca 2016 roku. Ponadto 20 października 2016 roku analiza została zmieniona w związku z uwagami zawartymi w piśmie PLR.4600.860.2016.4.MKR. Pierwotnie analiza została zakończona 1 czerwca 2016 roku.

Autorzy	Wykonywane zadania
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Koncepcja analizy; ⊗ Kontrola jakości
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Wnioski i dyskusja; ⊗ Gromadzenie i opracowanie danych wejściowych do modelu; ⊗ Analiza wrażliwości; ⊗ Opracowanie wyników; ⊗ Identyfikacja i opracowanie ograniczeń analizy; ⊗ Przegląd systematyczny do jakości życia i innych analiz ekonomicznych
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Koncepcja analizy; ⊗ Kontrola jakości; ⊗ Przegląd systematyczny do jakości życia i innych analiz ekonomicznych
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia i innych analiz ekonomicznych

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez [REDAKTOWANE]

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Amgen Sp. z o.o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	6
Streszczenie	8
1. Cel i zakres analizy ekonomicznej.....	14
2. Strategia analityczna.....	15
3. Perspektywa	15
4. Horyzont czasowy	16
5. Ocena wyników zdrowotnych.....	16
5.1. Skuteczność kliniczna	17
5.2. Profil bezpieczeństwa	21
6. Technika analityczna.....	24
7. Analiza kosztów.....	25
7.1. Koszt leków.....	27
7.1.1. Dawkowanie leków.....	27
7.1.2. Ceny leków	32
7.2. Koszt hospitalizacji.....	35
7.3. Koszt monitorowania	36
7.4. Koszty dodatkowe związane z leczeniem.....	37
7.5. Koszty związane z przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych.....	38
7.6. Koszty opieki paliatywnej	43
7.7. Podsumowanie kosztów.....	47

8. Modelowanie	48
8.1. Struktura modelu.....	49
8.2. Komparator	51
8.3. Skuteczność.....	52
8.3.1. Przeżycie całkowite	53
8.3.2. Jakość życia w stanach uwzględnianych w modelu.....	55
8.3.3. Czas spędzony w stanach PD, CR/CRh lub CRsg	57
8.4. Założenia i dane wejściowe.....	58
8.5. Dyskontowanie.....	59
8.6. Walidacja modelu.....	59
9. Wyniki analizy	60
9.1. Analiza kosztów-użyteczności	60
9.2. Zestawianie kosztów i konsekwencji	62
10. Jednokierunkowa analiza wrażliwości	65
10.1. Analiza wartości skrajnych	65
11. Analiza progowa	79
12. Ograniczenia i założenia	84
13. Podsumowanie i wnioski końcowe	85
14. Dyskusja	87
15. Załączniki	90
15.1. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych	90

15.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych	90
15.1.2. Strategia wyszukiwania	90
15.1.3. Selekcja badań.....	91
15.1.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy	93
15.1.5. Metodyka włączonego badania do oceny jakości życia chorych.....	93
15.2. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą	95
15.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych.....	95
15.2.2. Strategia wyszukiwania	96
15.2.3. Selekcja badań.....	97
15.2.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy	99
15.2.5. Metodyka włączonej publikacji prezentującej wyniki innych analiz ekonomicznych.....	99
15.3. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej.	100
15.4. Ceny leków	100
15.5. Działania niepożądane	108
15.6. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań.....	112
16. Spis tabel	115
17. Spis rysunków	119
18. Bibliografia.....	120

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ALL	ang. <i>acute lymphoblastic leukemia</i> - ostra białaczka limfoblastyczna
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
AW	analiza wrażliwości
BLI	blinatumomab
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> – Kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
CCA	ang. <i>cost-consequences analysis</i> – analiza kosztów-konsekwencji
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
CEAR	ang. <i>Cost-Effectiveness Analysis Registry</i> – baza danych dotyczących analiz kosztów-efektywności
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CR	ang. <i>complete remission</i> – całkowita remisja
CRh*	ang. <i>complete remission with partial haematological recovery</i> – remisja całkowita z częściową regeneracją hematopoezy
CRsg	ang. <i>complete remission by study group</i> – remisja całkowita, w zależności od grupy badawczej
CUA	ang. <i>cost-utility analysis</i> – analiza kosztów-użyteczności
EQ-5D	ang. <i>European Quality of Life-5 Dimensions</i> – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 aspektach
FLAM	schemat chemioterapii zawierający fludarabinę, cytarabinę i mitoksantron
GUS	Główny Urząd Statystyczny
GVHD	ang. <i>graft versus host disease</i> - choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi
HLA	ang. <i>human leukocyte antigens</i> – ludzkie antygeny leukocytarne
HSCT	ang. <i>hematopoietic stem cell transplantation</i> - przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych
Hyper-CVAD	schemat chemioterapii składający się z: cyklofosfamidu, doksorubicyny, winkrystyny, L-asparaginazy, deksametazonu, stosowanych naprzemiennie z metotreksatem i cytarabiną
ICUR	ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
IS	istotność statystyczna
i.v.	łac. <i>intravenous</i> – dożylnie
mini-FLAM	leki stosowane w ramach schematu FLAM, ale podawane przez mniejszą liczbę dni w cyklu
MZ	Minister Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – Brytyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
OS	ang. <i>overall survival</i> – czas przeżycia całkowitego

Streszczenie

CEL I ZAKRES ANALIZY

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce Blinicyto[®] (blinatumomab) w leczeniu dorosłych chorych na nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczkę limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu *Philadelphia* w Wykazie leków refundowanych w kategorii dostępności refundacyjnej: lek stosowany w Programie Lekowym: leczenie blinatumomabem ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek prekursorowych limfocytów B bez chromosomu *Philadelphia* w przypadku wznowy lub oporności na wcześniejszą terapię (ICD-10 C91.0).

METODYKA ANALIZY SPEŁNIAJĄCEJ WYMOGI FORMALNE

Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, dalej zwana Ustawą o refundacji) oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań (zwanym dalej Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań) nie czynią obecnie wyjątków dla technologii lekowych stosowanych w chorobach rzadkich oraz ultra-rzadkich i nie zwalniają w tym przypadku z konieczności przedstawienia pełnej analizy ekonomicznej. W związku z tym, aby pozostać w zgodzie z formalnymi wymaganiami przedstawiono ocenę opłacalności stosowania blinatumomabu. Jej wyniki nie powinny być jednak jedyną podstawą do podejmowania decyzji refundacyjnej. Wskazują na to między innymi przykłady leków sierocych, które pomimo inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności (ICUR), zapewne przekraczających wartość progu opłacalności, otrzymały pozytywną decyzję refundacyjną. Udowodnienie opłacalności przy uwzględnieniu progów opłacalności zdefiniowanych dla chorób „powszechnych” (na poziomie trzykrotności Produktu Krajowego Brutto na jednego mieszkańca) jest rzeczą mało prawdopodobną w przypadku leków sierocych. W związku z licznymi wątpliwościami odnośnie zasadności przedstawiania klasycznej analizy ekonomicznej w chorobach ultra-rzadkich, wykonano ją jedynie dodatkowo, w celu spełnienia wymogów prawnych. Przeprowadzoną natomiast analizę uzasadnienia ceny uznano za główną analizę, która jest najbardziej zasadna w przypadku chorób ultra-rzadkich. Takie podejście wydaje się być słuszne, co potwierdza aktualnie prowadzona dyskusja w sprawie wytycznych w przypadku refundacji chorób rzadkich. Na konferencji poświęconej chorobom rzadkim 23.02.2016 r. wiceminister Krzysztof Łanda poinformował, że w Polsce obecnie jest przygotowywany

Narodowy Plan dla Chorób Rzadkich, którego prace mają się zakończyć w drugiej połowie roku. Będzie on zbliżony do narodowych planów przygotowanych przez inne państwa członkowskie Unii Europejskiej. Wiceminister podkreślił, że osią planu będą potrzeby pacjentów z chorobami rzadkimi. Zapowiedział inne podejście do refundacji leków sierocych. Poinformował o wprowadzeniu podejścia egalitarnego, które zamiast klasycznej analizy ekonomicznej wymaga do oceny zasadności refundacji przedstawienia właśnie analizy uzasadnienia ceny. Takie podejście ma na celu uniknięcie konkurencji leków sierocych z lekami stosowanymi w chorobach powszechnie występujących. Konkurencja taka często bywa niesprawiedliwa, gdyż producent leku przeznaczonego do terapii chorób „powszechnych” inwestując w badania i rozwój korzysta z efektu skali. W związku z tym ma on szansę na szybszą realizację zysku i zwrot poniesionych nakładów, podczas gdy producent leku sierociego nie ma takiej możliwości. Dlatego też skłonność do akceptowania wyższego poziomu cen leków sierocych powinna być większa niż w przypadku leków przeznaczonych do terapii chorób „powszechnych”.

Analizę spełniającą wymogi formalne przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Różnice w wynikach pomiędzy perspektywą wspólną (obejmującą perspektywę płatnika publicznego i pacjenta) a perspektywą płatnika publicznego są nieznaczące. Wobec powyższego zrezygnowano z przedstawiania wyników w obu perspektywach. Wyniki w niniejszej analizie przedstawiono zatem jedynie w perspektywie płatnika publicznego, która jest przybliżeniem wyników w perspektywie wspólnej.

W analizie porównano blinatumomab z komparatorem, wybranym zgodnie z *Ustawą o refundacji* oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, tj. standardowym leczeniem.

Z uwagi na wykazane różnice pomiędzy ocenianym schematem postępowania terapeutycznego a komparatorem oraz możliwość wyrażenia wyników zdrowotnych porównywanych terapii w jednostkach QALY (ang. *quality-adjusted life years*), w analizie ekonomicznej oszacowano inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR, ang. *incremental cost-utility ratio*), tj. oszacowano koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (PLN/QALY). Zastosowanie takiego podejścia analitycznego należy uznać za zgodne ze sposobem postępowania wskazanym w *Ustawie o refundacji* oraz *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań*. Zgodnie z wymogami określonymi w ww. *Rozporządzeniu* oraz *Wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych*

i Taryfikacji (zwanymi dalej *Wytycznymi AOTMiT*) dodatkowo opracowano analizę kosztów - konsekwencji.

W ramach przeglądu systematycznego badań klinicznych, przeprowadzonego w ramach *Analizy klinicznej* odnaleziono badanie jednoramienne *MT103-211* dla blinatumomabu (BLI) (publikacja *Topp 2015*). Od Zamawiającego otrzymano najbardziej aktualne dane do tego badania. Do analizy włączono również historyczne badanie *20120310* oraz publikację *EMA 2015*, zawierającą dodatkowe wyniki do badania *MT103-211*. W publikacji *EMA 2015* odnaleziono także dane dla badania *20120310* (analiza retrospektywna), w którym oceniano schematy chemioterapii w populacji zbliżonej do populacji z *Badania MT103-211*. Dodatkowo od Zamawiającego otrzymano protokół oraz wyniki do badania *20120310*. Po dacie zamknięcia baz otrzymano również abstrakt konferencyjny (*Topp 2016*) do badania *TOWER*, bezpośrednio porównującego blinatumomab z wybranym komparatorem.

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych (QALY) posłużono się modelem uzyskanym od Zamawiającego. W modelu dostosowano dane kosztowe oraz komparatory do warunków polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia. Za miarę korzyści zdrowotnych w tym modelu przyjęto: czas przeżycia całkowitego (OS, ang. *overall survival*), lata życia skorygowane jakością (QALY). Zużycie zasobów opieki zdrowotnej przypadające na przeciętnego pacjenta (tj. średni koszt leczenia chorych) oszacowano na podstawie danych z badania *Topp 2015* oraz badania ankietowego przeprowadzonego wśród ekspertów klinicznych. Wycenę zasobów opieki zdrowotnej (kosztów jednostkowych) przeprowadzono na podstawie zarządzeń Prezesa NFZ oraz *Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 lutego 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2016 r.*, zwanego dalej *Obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu leków refundowanych*. Cenę jednostkową blinatumomabu uzyskano od Zamawiającego.

W analizie w celu oceny obciążenia finansowego związanego z chorobą uwzględniono wszystkie istotne rodzaje kosztów tj. koszty bezpośrednie medyczne (uwzględniono

wyłącznie kategorie kosztów różniących). W analizie uwzględniono i oceniano następujące kategorie kosztów:

1. koszty leków, 2. koszty przepisania i podania leków, 3. koszty monitorowania i oceny skuteczności leczenia, 4. koszty dodatkowych procedur związanych z leczeniem 5. koszty przeszczepień, 6. koszty opieki paliatywnej, 7. koszty hospitalizacji.

W ramach analizy przeprowadzono analizę wrażliwości w zakresie parametrów związanych z największym błędem oszacowania lub największą niepewnością.

W analizie przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla efektów zdrowotnych.

W związku z licznymi wątpliwościami odnośnie zasadności przedstawiania ICUR w chorobach ultra-rzadkich analizę ekonomiczną wykonano jedynie dodatkowo, w celu spełnienia wymogów prawnych. Przeprowadzoną analizę uzasadnienia ceny uznano za główną analizę, która jest najbardziej zasadna w przypadku chorób ultra-rzadkich.

WYNIKI ANALIZY SPEŁNIAJĄCEJ WYMOGI FORMALNE

[Redacted content]

Wyniki przeprowadzonej jednokierunkowej analizy wrażliwości wskazują, że największy wpływ na wyniki porównania BLI z leczeniem standardowym mają: wartości stóp dyskonta dla kosztów i efektów zdrowotnych, liczba zużytych fiolek leku Blinicyto[®] oraz współczynnik prawdopodobieństw przeżycia.

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

W przeprowadzonej analizie wykazano, że stosowanie BLI zamiast leczenia standardowego generuje wyższe koszty, co wynika przede wszystkim z różnic w kosztach leków, jak również z dłuższego czasu wolnego od progresji wygenerowanego dla BLI.

W analizie wykazano, że przy uwzględnieniu proponowanego przez Podmiot odpowiedzialny instrumentu podziału ryzyka koszty dodatkowego roku życia skorygowanego jakością uzyskane przy zastosowaniu BLI zamiast leczenia standardowego są wyższe od obowiązującego progu opłacalności (ustalonego na poziomie 125 955 PLN). Biorąc pod uwagę ograniczenia QALY w wyrażeniu korzyści zdrowotnych wynikających z zastosowania terapii onkologicznych, szczególnie w odniesieniu do zaawansowanej postaci choroby nowotworowej oraz sposób podejścia do ich oceny efektywności kosztowej, prowadzony przez NICE (ang. *National Institute for Health and Care Excellence* – Brytyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych), PBAC (ang. *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* – Australijska Agencja Oceny Technologii Medycznych), CADTH (ang. *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* – Kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych) nieuwzględniający sztywnego progu opłacalności na poziomie trzykrotnego PKB – należy stwierdzić, że zastosowanie BLI zamiast leczenia standardowego jest opcją terapeutyczną przynoszącą wyższe korzyści zdrowotne w zakresie wydłużenia przeżycia skorygowanego jakością.

Finansowanie BLI w leczeniu dorosłych chorych na nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczkę limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu *Philadelphia* w ramach *Programu Lekowego* przyczyni się do wprowadzenia nowego standardu postępowania terapeutycznego w leczeniu białaczki. Ponadto, finansowanie BLI wpłynie na wydłużenie przeżycia oraz przyczyni się do poprawy zależnej od zdrowia jakości życia

chorych z nowotworem złośliwym, co jest jednym z priorytetów zdrowotnych Ministerstwa Zdrowia.

[Redacted content]

1. Cel i zakres analizy ekonomicznej

Analiza została przygotowana w celu określenia opłacalności stosowania w Polsce Blinicyto[®] (blinatumomab) w leczeniu dorosłych chorych na nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczkę limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu *Philadelphia* w Wykazie leków refundowanych w kategorii dostępności refundacyjnej: lek stosowany w programie lekowym. Obecnie blinatumomab nie jest finansowany przez płatnika publicznego.

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

Populacja:

- ⊕ dorośli chorych na nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczkę limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu *Philadelphia*.

Interwencja:

- ⊕ blinatumomab (BLI).

Komparator:

- ⊕ leczenie standardowe (schematy chemioterapeutyczne).

Wyniki:

- ⊕ koszty interwencji medycznych wyrażone w polskich złotych (PLN);
- ⊕ efekty zdrowotne mierzono za pomocą:
 - ⊗ odpowiedź na leczenie,
 - ⊗ lata życia skorygowane o jakość.

Analiza ekonomiczna została oparta na wynikach przeglądu systematycznego i danych przedstawionych w *Analizie klinicznej*, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych interwencji w leczeniu dorosłych chorych na nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczkę limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu *Philadelphia* [35].

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów oraz pełną charakterystykę ocenianych interwencji przedstawiono w *Analizie klinicznej* [35]. W *Analizie klinicznej* jako komparator dla blinatumomabu wskazano leczenie standardowe.

2. Strategia analityczna

Analiza ekonomiczna opiera się na modelu dostarczonym przez Zamawiającego, dostosowanym do warunków polskiej praktyki klinicznej, w którym uwzględniono wyniki porównania blinatumomabu względem leczenia standardowego stosowanych w Polsce w leczeniu dorosłych chorych na nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczkę limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu *Philadelphia*. Za miarę korzyści zdrowotnych w modelu przyjęto: czas przeżycia całkowitego (OS), lata życia skorygowane jakością (QALY). Obliczenia oparto na badaniach zaprezentowanych w ramach *Analizy klinicznej* [35] oraz badaniach odnalezionych w przeglądzie do jakości życia.

Wyniki opłacalności w oparciu o model zaprezentowano jako analizę podstawową, dla której następnie wykonano analizę wrażliwości. Dla wyników wszelkich wariantów analizy podstawowej oraz analiz wrażliwości wyznaczono cenę progową technologii wnioskowanej (gwarantującą opłacalność kosztową).

3. Perspektywa

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnym wymagań (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)*, dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy ekonomiczne, analiza została przeprowadzona:

- ⊕ z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (zgodnie z art. 14 *Ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych* jest nim płatnik publiczny, czyli Narodowy Fundusz Zdrowia [68]).

Ze względu na nieznaczące różnice pomiędzy perspektywą wspólną i płatnika publicznego, odstąpiono od dodatkowego pokazywania wyników w perspektywie wspólnej. Koszt ponoszony przez chorego występuje bowiem jedynie w wycenie terapii immunosupresyjnej i stanowi około 0,01% kosztów całkowitych terapii BLI oraz około 0,06% kosztów terapii leczenia standardowego.

4. Horyzont czasowy

Zgodnie w *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)* oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena wszystkich istotnych różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. W przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien zamykać się w momencie zgonu pacjenta [1,53].

W związku z tym, że w analizie uwzględniono punkt końcowy w postaci czasu przeżycia całkowitego w analizie ekonomicznej przyjęto dożywotni horyzont czasowy. Na podstawie analizy danych dotyczących przeżycia całkowitego chorych przyjęto, że około 9-letni (106 miesięcy) horyzont czasowy odpowiada dożywotniemu horyzontowi czasowemu w uwzględnianej populacji docelowej – rozdział 8.3.1.

5. Ocena wyników zdrowotnych

Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania blinatumomabu oraz komparatora oceniono odpowiednio na podstawie jednoramiennego badania eksperymentalnego oraz analizy danych historycznych. W takiej sytuacji nie jest możliwe wykonanie żadnych obliczeń i stwierdzenie istotności statystycznej różnic w wynikach. Danych tych nie należy ze sobą bezpośrednio porównywać ze względu na różnice w okresach obserwacji, a zestawienie wyników ma charakter poglądowy, przy czym należy podkreślić, że charakterystyki chorych uczestniczących w badaniach oceniających blinatumomab oraz leczenie standardowe są możliwie najbardziej zbliżone. Dodatkowo należy podkreślić, że w przypadku wyników przedstawionych jako mediany (np. czas przeżycia całkowitego), różnice w okresach obserwacji nie stanowią znacznego ograniczenia. Podobne wnioski można wyciągnąć w przypadku uzyskania odpowiedzi na leczenie, gdyż odpowiedź ocenia się zwykle po

zakończeniu pewnego etapu leczenia, np. po dwóch cyklach (a okres leczenia uzależniony jest od danej terapii). W związku z tym można uznać, że również w tym przypadku różnice w okresach obserwacji nie powinny stanowić istotnego ograniczenia.

W ramach analizy porównawczej wyników z badań jednoramiennych wyniki o charakterze dychotomicznym (np. częstość zgonów) przedstawiano jako liczby chorych, u których wystąpiło zdarzenie wraz z odpowiednimi odsetkami (lub przedziałami ufności). Dla zmiennych o charakterze ciągłym (np. czas przeżycia całkowitego) dane przedstawiono jako medianę i przedział ufności (CI, ang. *confidence interval*) [35].

Oszacowanie efektów zdrowotnych badanych interwencji oparto na wynikach przeglądu systematycznego badań klinicznych, przeprowadzonego w ramach *Analizy klinicznej*. Odnaleziono badanie jednoramienne *MT103-211* (*Topp 2015* [65]). Od Zamawiającego otrzymano dodatkowe dane do tego badania (*Amgen 2016* [6]), natomiast na podstawie referencji włączono ponadto publikację *EMA 2015* [24] zawierającą dodatkowe wyniki do *Badania MT103-211*. W publikacji *EMA 2015* odnaleziono także dane dla *Badania 20120310* (analiza retrospektywna), w którym oceniano schematy chemioterapii w populacji zbliżonej do populacji z *Badania MT103-211*. Nie odnaleziono natomiast badań, w których dokonano bezpośredniego porównania blinatumomab vs. leczenie standardowe. W związku z tym, że w ramach przeglądu systematycznego nie odnaleziono odpowiedniego badania, które umożliwiłoby porównanie skuteczności i bezpieczeństwa schematów chemioterapii z blinatumomabem, postanowiono uwzględnić dane ze wspomnianego, nieopublikowanego jeszcze *Badania 20120310* [3]. Dodatkowo od Zamawiającego otrzymano protokół oraz wyniki do *Badania 20120310* (publikacja *Amgen 2014* [3]).

5.1. Skuteczność kliniczna

Do analizy włączono dwa badania jednoramienne, wielośrodkowe: *Badanie MT103-211* (badanie eksperymentalne) oraz *Badanie 20120310* (retrospektywne – zbiorcza analiza danych historycznych). W obu badaniach włączano dorosłych chorych na nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczkę limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu *Philadelphia*, przy czym w *Badaniu MT103-211* oceniano skuteczność i bezpieczeństwo blinatumomabu, natomiast w *Badaniu 20120310* oceniano skuteczność i bezpieczeństwo opcji terapeutycznych stosowanych od 1990 roku. Po dacie zamknięcia

baz otrzymano również abstrakt konferencyjny (*Topp 2016* [64]) do badania *TOWER*, bezpośrednio porównującego blinatumomab z wybranym komparatorem.

W *Badaniu MT103-211* podawano blinatumomab w postaci ciągłej infuzji w dawce docelowej 28 µg/dobę przez 4 tyg., następnie odstawiano leczenie na 2 tyg. (jak w przypadku 1. cyklu). W czasie pierwszego cyklu leczenia dawka wynosiła 9 µg/dobę przez pierwsze 7 dni, następnie dawkę zwiększano do 28 µg/dobę przez pozostałe 3 tyg. cyklu i w czasie kolejnych cykli. Nie określono szczegółowo stosowanego leczenia w przypadku *Badania 20120310*.

W *Badaniu 20120310* populacja została dopasowana do populacji chorych biorących udział w *Badaniu MT103-211*. Liczebność populacji w *Badaniu 20120310* była bardzo wysoka i wynosiła 1 139 chorych, natomiast w *Badaniu MT103-211* udział wzięło 189 chorych.

Mimo odmiennej metodyki oraz braku szczegółowych informacji na temat okresu obserwacji w *Badaniu 20120310*, homogeniczność *Badania MT103-211* i *Badania 20120310* należy uznać za stosunkowo wysoką. Jak wcześniej wspomniano, *Badanie 20120310* zostało zaprojektowane tak, aby jak najlepiej pasowało to populacji chorych włączonych do *Badania MT103-211*. Ostra białaczka limfoblastyczna u dorosłych uznawana jest za chorobę rzadką, a zatem przeprowadzenie badania (szczególnie z grupą kontrolną) w takiej populacji jest znacznie utrudnione. W ramach analizy przygotowano zestawienie wyników dla ocenianej technologii i komparatora, które ma charakter poglądowy, a jego celem jest wykazanie ogólnego efektu działania blinatumomabu i standardowego leczenia. Dodatkowo należy podkreślić, że w przypadku wyników przedstawionych jako mediany (np. czas przeżycia całkowitego), różnice w okresach obserwacji nie stanowią znacznego ograniczenia. Zbliżone wnioski można wyciągnąć w przypadku uzyskania odpowiedzi na leczenie, gdyż odpowiedź ocenia się zwykle po zakończeniu określonego etapu leczenia, np. po dwóch cyklach (a okres leczenia uzależniony jest od danej terapii). W związku z tym można uznać, że również w tym przypadku różnice w okresach obserwacji nie powinny stanowić istotnego ograniczenia. Mimo że wnioskowanie na podstawie tego porównania jest obarczone określoną niepewnością, należy uznać, że zostało ono opracowane na podstawie najlepszych dostępnych danych.

Leczenie blinatumomabem przyczyniło się do znacznej poprawy wyników w odniesieniu do remisji oraz czasu przeżycia całkowitego u chorych w porównaniu z wynikami leczenia intensywną chemioterapią w grupie historycznej (*Badanie 20120310*). Chorzy, którzy

uzyskali remisję w skutek leczenia blinatumomabem w *Badaniu MT103-211* stanowią większy odsetek niż chorzy, [REDAKTOWANE], [REDAKTOWANE], odpowiednio CR/CRh wynosiła 43% (95%CI: 36; 50) i CRsg wynosiła [REDAKTOWANE]

Mediana czasu przeżycia całkowitego była niemal dwukrotnie większa u chorych leczonych blinatumomabem [REDAKTOWANE] (odpowiednio 6,1 miesiąca¹ i [REDAKTOWANE]). Również mediana czasu wolnego od nawrotu choroby była dłuższa u chorych leczonych blinatumomabem w [REDAKTOWANE] (odpowiednio 5,9 i [REDAKTOWANE])

Prawdopodobieństwo 6-miesięcznego i 12-miesięcznego przeżycia całkowitego wynosiło w grupie leczonej blinatumomabem odpowiednio 50% i 28%. [REDAKTOWANE]

Dane dla przeżycia całkowitego z *Badania MT103-211* nie są jeszcze pełne (planowany czas zakończenia badania to czerwiec 2017), jednak oszacowano 5-letni czas przeżycia całkowitego. Na podstawie szacunków można wnioskować, że 12% chorych leczonych blinatumomabem będzie żyło po 5 latach i spełni kryterium kwalifikacji jako wyleczonych. [REDAKTOWANE]

Odsetek chorych, u których przeprowadzono allo-HSCT w czasie remisji całkowitej był wyższy u chorych leczonych blinatumomabem [REDAKTOWANE], tj. odpowiednio 17% i [REDAKTOWANE]

Dodatkowo należy zauważyć, że odsetek chorych w pierwszej linii leczenia ratunkowego był znacznie wyższy w *Badaniu 20120310* niż w *Badaniu MT103-211* (odpowiednio 67% i 20%), co oznacza, że chorzy leczeni blinatumomabem mogli mieć wyższe ryzyko uzyskania niekorzystnych wyników w porównaniu z grupą historyczną.

¹ dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji wynosiła 6,5 miesiąca

Tabela 1.
Podsumowanie wyników z *Badania MT103-211* oraz *Badania 20120310*

	<i>Badanie MT103-211</i> (Topp 2015)		<i>Badanie 20120310</i> (EMA 2015, Amgen 2014)	
Punkt końcowy	Mediana (95% CI) [mies.]	N	Mediana (95% CI) [mies.]	N
Mediana OS	6,1 (4,2; 7,5)***	189	██████████	██████
Punkt końcowy	Współczynnik OS (95% CI)	N	Współczynnik OS (95% CI)	N
6-mies. OS	0,50 (0,43; 0,57)	189	██████████	██████
12-mies. OS	0,28 (0,20; 0,36)	189	0,15 (0,13; 0,18)	1112
36-mies. OS	b/d	189	██████████	██████
Punkt końcowy	n (%) [95% CI]	N	n (%) [95% CI]	N
CRsg**	n/d		186 (24) [20; 27]*	694
CR/CRh po 2 pierwszych cyklach leczenia	81 (42,9) [35,7; 50,2]	189	n/d	
CR po 2 pierwszych cyklach leczenia	63 (33,3) [26,7; 40,5]	189		
CRh po 2 pierwszych cyklach leczenia	18 (9,5) [5,7; 14,6]	189		
Punkt końcowy	Mediana (95% CI) [mies.]	N	Mediana (95% CI) [mies.]	N
Mediana RFS u chorych z CR/CRh/CRsg	5,9 (4,8; 8,3)	82	██████████	██████
Punkt końcowy	% [95% CI]	N	% [95% CI]	N
Odsetek chorych, u których przeprowadzono allo-HSCT w czasie CR	0,17 (b/d)^	81	██████████	██████

**pierwszorzędownym punktem końcowym w *Badaniu 20120310* była CRsg po nawrocie choroby lub po terapii ratunkowej. CRsg była różnie definiowana w zależności od grupy, w niektórych bazach danych jako chorych z odpowiedzią klasyfikowano chorych z częściową poprawą hematologiczną lub jedynie z odpowiedzią szpiku kostnego; CRsg nie może być bezpośrednio odniesione do CR/CRh, gdyż uwzględnia chorych z CR z niepełną odpowiedzią hematologiczną i CR z niedostateczną odnową liczby płytek krwi, a w przypadku niektórych chorych może również uwzględniać chorych z odpowiedzią szpiku kostnego bez normalizacji obrazu krwi obwodowej

^32 ze 189 chorych

Dodatkowo analizę zaktualizowano o dane z abstraktu konferencyjnego do badania *TOWER* [64], które nie zostało jeszcze opublikowane, w związku z czym nie jest możliwe dokonanie pełnej charakterystyki tego badania. Do badania *TOWER* zrandomizowano dorosłych chorych na nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczkę limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu *Philadelphia* w stosunku 2:1 odpowiednio do grup leczonych blinatumomabem i terapią standardową (1 z 4 schematów leczenia, wybrany przez badacza). Leczenie podawano w sposób niezaślepiony. Randomizację

przeprowadzono ze stratyfikacją w zależności od wieku, wcześniejszego leczenia ratunkowego oraz uprzednio wykonanego allo-HSCT. Blinatumomab w postaci ciągłej infuzji w 6-tygodniowych cyklach (9 µg/dobę przez pierwsze 7 dni pierwszego cyklu, następnie dawkę zwiększano do 28 µg/dobę), w których przez 2 tygodnie nie podawano leczenia. Po uzyskaniu remisji w 2. cyklu, chorzy kontynuowali terapię do czasu wystąpienia nawrotu. Pierwszorzędownym punktem końcowym był czas przeżycia całkowitego. Drugorzędownymi punktami końcowymi były remisja całkowita, remisja całkowita z częściową lub niepełną regeneracją hematopoezy. Do badania włączono 405 chorych (271 chorych w grupie badanej i 134 w grupie kontrolnej). Dane demograficzne w obu grupach były zbliżone: mediana wieku wynosiła w grupach 37 lat, odsetek komórek blastycznych w szpiku kostnym wynosił 80% i 79%, terapię ratunkową przeprowadzono u 56% i 52% chorych, a allo-HSCT u 35% i 34%, odpowiednio w grupie badanej i kontrolnej.

5.2. Profil bezpieczeństwa

Ocena bezpieczeństwa blinatumomabu

Wnioski z badania randomizowanego

Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem występowały istotnie statystycznie częściej w grupie leczonej blinatumomabem (62%) niż w grupie leczonej terapią standardową (45%). Należy jednak zauważyć, że w przeliczeniu na 100 pacjentomiesięcy, zdarzenia te występowały rzadziej w grupie badanej. Nie odnotowano jednak istotnych statystycznie różnic w przypadku ciężkich zakażeń, ciężkich zaburzeń krwi i układu chłonnego, ciężkich zaburzeń układu nerwowego oraz zespołu uwalniania cytokin. Zdarzenia niepożądane ogółem odnotowano u niemal wszystkich chorych (99%) w obu grupach. Ze zbliżoną częstością w obu grupach występowały także zdarzenia niepożądane w 3. i 5. stopniu nasilenia oraz zakażenia w 5. stopniu nasilenia. Natomiast w grupie przyjmującej blinatumomab zdarzenia niepożądane w 4. stopniu nasilenia występowały istotnie statystycznie rzadziej niż w grupie leczonej terapią standardową.

Wnioski z badania jednoramiennego

W czasie głównej części badania odnotowano 3 zgony (niecałe 2%) spowodowane działaniami niepożądanymi. Zgon spowodowany zdarzeniami niepożądanymi odnotowano

u 13,2% chorych. Ciężkie działania niepożądane odnotowano u 37% chorych, natomiast działania niepożądane związane z leczeniem wystąpiły u 88% chorych, z czego najczęstszymi zdarzeniami (niezależnie od stopnia nasilenia) były reakcje związane z wlewem blinatumomabu (67%), gorączka (60%), zakażenie nieznanym patogenem (43%), ból głowy (34%), gorączka neutropeniczna (28%), obrzęk obwodowy (26%), hipokaliemia (24%), nudności (24%), zakażenie bakteryjne (21%), zaparcia (21%) oraz niedokrwistość (20%). Ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano u 64% chorych, natomiast zdarzenia niepożądane wystąpiły u niemal wszystkich chorych (99,5%). Do najczęstszych kategorii zdarzeń niepożądanych (niezależnie od stopnia nasilenia) zaliczono zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (85%), zaburzenia żołądka i jelit (66%), zaburzenia układu nerwowego (64%), zakażenia i zarażenia pasożytnicze (63%), zaburzenia krwi i układu chłonnego (61%), zaburzenia metabolizmu i odżywiania (55%), zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej (53%). Zespół uwalniania cytokin w 3. stopniu nasilenia (zdarzenie szczególnego zainteresowania) wystąpił u 2% chorych.

Ocena bezpieczeństwa leczenia standardowego

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w czasie leczenia chemioterapią zaliczono zaburzenia hematologiczne. Z wyjątkiem dwóch badań, w których zaburzenia hematologiczne nie były oceniane szczegółowo, u wszystkich chorych stosujących standardową chemioterapię skojarzoną wystąpiła cytopenia (w dowolnym stopniu nasilenia). Ze stosowaniem chemioterapii skojarzonej związane były także zaburzenia żołądka i jelit, (najczęściej zaburzenia w obrębie jamy ustnej i błony śluzowej, nudności oraz wymioty). Częstość występowania zaburzeń w obrębie jamy ustnej i błony śluzowej w 1-2. stopniu nasilenia w przypadku schematów zawierających cytarabinę wynosiła od 15% do 65%, natomiast w 3-4. stopniu nasilenia od 5% do 13%. Zakażenia były często opisywanymi zdarzeniami niepożądanymi występującymi w przebiegu leczenia. W badaniach dotyczących amsakryny, cytarabiny i etopozydu, zakażenia w dowolnym stopniu nasilenia wystąpiły u 100% chorych. Podsumowując, częstość występowania zakażeń w stopniu 3. lub 4. wynosiła od 0% do 56%. Można przyjąć, że BLI w porównaniu z leczeniem standardowym rzadziej powoduje zaburzenia hematologiczne i zakażenia bakteryjne.

Do analizy bezpieczeństwa wykonanej dla populacji z *Badania MT103-211*, uwzględniono także zbiorczą analizę dla chorych biorących udział w badaniach *MT103-211* (N=189) oraz

MT103-206 (N=36) [5]. W poniższej tabeli przedstawiono zbiorczo występowanie zdarzeń niepożądanych w badanej populacji.

Na podstawie zbiorczej analizy można stwierdzić, że podawanie blinatumomabu zostało całkowicie przerwane u 19,6% chorych, ze względu na występujące działania niepożądane, spośród których najczęściej zgłaszana była encefalopatia (2,2% chorych) i posocznica (1,8% chorych).

Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu (powstałe w czasie leczenia, tj. do 30 dni od ostatniej dawki blinatumomabu) odnotowano u 15,1% chorych (34/225). Wszystkie zgony (oprócz jednego, który nastąpił w wyniku zakażenia/wstrząsu septycznego po allo-HSCT) wystąpiły u chorych z aktywną chorobą. Najczęstszym zdarzeniem niepożądanym prowadzącym do zgonu była posocznica, progresja choroby oraz zapalenie płuc. Wszystkie odnotowane przypadki zgonów z powodu zdarzeń niepożądanych są typowe w przypadku chorych na nowotwory hematologiczne.

W poniższej tabeli przedstawiono zbiorcze przedstawienie zdarzeń niepożądanych z *Badania MT103-211* i *Badania MT103-206* [5].

Tabela 2
Zbiorcze przedstawienie zdarzeń niepożądanych obserwowanych w badanej populacji

Zdarzenia niepożądane	<i>Badanie MT103-211</i>	<i>Badanie MT103-206</i>				Suma
	9/28 µg/d (N=189)	15 µg/m ² /d (N=7)	5/15 µg/m ² /d (N=23)	5/15/30 µg/m ² /d (N=6)	Suma (N=36)	(N=225)
Zdarzenia niepożądane						
Zdarzenia niepożądane powstałe w czasie leczenia ogółem, n (%)	188 (99,5)	7 (100,0)	23 (100,0)	6 (100,0)	36 (100,0)	224 (99,6)
Stopień nasilenia ≥ 3	155 (82,0)	7 (100,0)	15 (65,2)	5 (83,3)	27 (75,0)	182 (80,9)
Stopień nasilenia ≥ 4	84 (44,4)	6 (85,7)	9 (39,1)	2 (33,3)	17 (47,2)	101 (44,9)
Ciężkie zdarzenia niepożądane	121 (64,0)	6 (85,7)	14 (60,9)	5 (83,3)	25 (69,4)	146 (64,9)
Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu	28 (14,8)	1 (14,3)	4 (17,4)	1 (16,7)	6 (16,7)	34 (15,1)
Zdarzenia prowadzące do całkowitego przerwania leczenia						
Zdarzenia niepożądane prowadzące do całkowitego przerwania leczenia	34 (18,0)	4 (57,1)	5 (21,7)	1 (16,7)	10 (27,8)	44 (19,6)
Ciężkie zdarzenia niepożądane	27 (14,3)	4 (57,1)	4 (17,4)	1 (16,7)	9 (25,0)	36 (16,0)

Zdarzenia niepożądane	Badanie MT103-211	Badanie MT103-206				Suma
	9/28 µg/d (N=189)	15 µg/m ² /d (N=7)	5/15 µg/m ² /d (N=23)	5/15/30 µg/m ² /d (N=6)	Suma (N=36)	(N=225)
Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu	10 (5,3)	0 (0,0)	1 (4,3)	1 (16,7)	2 (5,6)	12 (5,3)
Zdarzenia prowadzące do zawieszenia leczenia						
Zdarzenia niepożądane prowadzące do zawieszenia leczenia	63 (33,3)	3 (42,9)	6 (26,1)	3 (50,0)	12 (33,3)	75 (33,3)
Ciężkie zdarzenia niepożądane	47 (24,9)	2 (28,6)	5 (21,7)	3 (50,0)	10 (27,8)	57 (25,3)
Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)
Działania niepożądane						
Działania niepożądane powstałe w czasie leczenia ogółem, n (%)	166 (87,8)	7 (100,0)	23 (100,0)	6 (100,0)	36 (100,0)	202 (89,8)
Stopień nasilenia ≥ 3	105 (55,6)	7 (100,0)	12 (52,2)	4 (66,7)	23 (63,9)	128 (56,9)
Stopień nasilenia ≥ 4	42 (22,2)	5 (71,4)	6 (26,1)	1 (16,7)	12 (33,3)	54 (24,0)
Ciężkie działania niepożądane	69 (36,5)	4 (57,1)	9 (39,1)	4 (66,7)	17 (47,2)	86 (38,2)
Działania niepożądane prowadzące do zgonu	3 (1,6)	0 (0,0)	1 (4,3)	0 (0,0)	1 (2,8)	4 (1,8)
Działania niepożądane prowadzące do całkowitego przerwania leczenia						
Działania niepożądane prowadzące do całkowitego przerwania leczenia	18 (9,5)	2 (28,6)	3 (13,0)	0 (0,0)	5 (13,9)	23 (10,2)
Ciężkie działania niepożądane	15 (7,9)	2 (28,6)	3 (13,0)	0 (0,0)	5 (13,9)	20 (8,9)
Działania niepożądane prowadzące do zgonu	2 (1,1)	0 (0,0)	1 (4,3)	0 (0,0)	1 (2,8)	3 (1,3)
Działania niepożądane prowadzące do zawieszenia leczenia						
Działania niepożądane prowadzące do zawieszenia leczenia	43 (22,8)	2 (28,6)	5 (21,7)	3 (50,0)	10 (27,8)	53 (23,6)
Ciężkie działania niepożądane	29 (15,3)	1 (14,3)	4 (17,4)	3 (50,0)	8 (22,2)	37 (16,4)
Działania niepożądane prowadzące do zgonu	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

6. Technika analityczna

Z uwagi na wykazane istotne statystycznie różnice pomiędzy ocenianym schematem postępowania terapeutycznego a komparatorami oraz możliwość wyrażenia wyników

zdrowotnych porównywanych terapii w latach życia (LY) w analizie ekonomicznej zastosowana została technika analityczna kosztów-efektywności (CEA, ang. *cost-effectiveness analysis*). W ramach analizy oszacowano inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ICER), tj. oszacowano koszt uzyskania dodatkowego roku (PLN/LY). Jednakże z uwagi na możliwość wyrażenia wyników zdrowotnych porównywanych terapii w latach życia skorygowanych o jakość (QALY) w podstawowej analizie ekonomicznej zastosowana została technika analityczna **kosztów-użyteczności** (CUA, ang. *cost-utility analysis*). W ramach analizy oszacowano inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR), tj. oszacowano koszt uzyskania dodatkowego roku skorygowanego o jakość (PLN/QALY). Przyjęcie takiego podejścia analitycznego należy uznać za zgodne ze sposobem postępowania wskazanym w *Ustawie z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych*² (Dz. U. Nr 122, poz. 696) oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* [53, 66].

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* oraz *Wytycznymi AOTMiT* [1, 53], przeprowadzona została również analiza **kosztów i konsekwencji** (CCA, ang. *cost-consequences analysis*).

7. Analiza kosztów

W zależności od zastosowanej perspektywy badawczej, w analizie uwzględniono koszty, odpowiadające zużyciu wszystkich istotnych zasobów wynikających z zastosowania się pacjenta do aktualnie obowiązującej praktyki klinicznej w Polsce.

W analizie, w celu oceny rzeczywistego obciążenia finansowego związanego z chorobą uwzględniono wszystkie istotne rodzaje kosztów (tj. koszty bezpośrednie medyczne).

W analizie ekonomicznej rozważano uwzględnienie następujących kategorii kosztowych, jako potencjalnie najistotniejszych z punktu widzenia oceny opłacalności stosowania technologii medycznych: koszt leku, koszt podania leku, koszt kwalifikacji chorego do *Programu Lekowego*, koszt monitorowania i oceny skuteczności leczenia, koszty

² Zwanej dalej *Ustawą o refundacji*

hospitalizacji koszty związane z dodatkowymi badaniami, koszty związane z przeszczepieniem.

Po dokładnym przeanalizowaniu wyników *Analizy klinicznej* oraz przestudiowaniu aktualnej praktyki klinicznej leczenia (w tym *Programu lekowego*), w analizie uwzględniono i oceniano następujące kategorie kosztów bezpośrednich medycznych:

- ⊗ koszty leków;
- ⊗ koszty hospitalizacji (w ramach hospitalizacji koszty przepisania i podania leku);
- ⊗ koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia,
- ⊗ koszty dodatkowe związane z leczeniem (parametry biochemiczne, morfologia, mielogram),
- ⊗ koszty związane z przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych,
- ⊗ koszty opieki paliatywnej.

Wymienione kategorie kosztowe stanowią całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne. Uwzględnione koszty różniące pokrywane będą przede wszystkim przez płatnika publicznego. Różnice w wynikach pomiędzy perspektywą wspólną a perspektywą płatnika publicznego są nieznaczące. Wobec powyższego zrezygnowano z przedstawiania wyników w obu perspektywach. Wyniki w niniejszej analizie przedstawiono zatem jedynie w perspektywie płatnika publicznego.

Koszty związane z leczeniem działań niepożądanych zostały wliczone w koszty hospitalizacji, stąd nie są uwzględniane jako osobna kategoria kosztowa.

Zużycie zasobów opieki zdrowotnej przypadające na przeciętnego pacjenta (tj. średni koszt leczenia chorego) oszacowano na podstawie danych pochodzących z: badania *Topp 2015* [65] oraz badania ankietowego przeprowadzone wśród ekspertów klinicznych [35].

Wycenę zasobów opieki zdrowotnej (kosztów jednostkowych) przeprowadzono na podstawie odpowiednich zarządzeń Prezesa NFZ oraz *Obwieszczenie MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [71, 74, 77, 45]. Cenę jednostkową blinatumomabu uzyskano od Zamawiającego [18].

7.1. Koszt leków

7.1.1. Dawkowanie leków

BLINATUMOMAB

Do obliczenia kosztu stosowania uwzględnianych technologii medycznych konieczne było wyznaczenie dawki leku. Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Blinicyto®* [16] określono, że w leczeniu dorosłych chorych na nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczkę limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu *Philadelphia* blinatumomab podawany jest w przedstawionym poniżej schemacie.

Chorzy mogą otrzymać 2 cykle leczenia. Jeden cykl leczenia składa się z 4 tygodni podawania leku w ciągłej infuzji. Poszczególne cykle oddzielone są 2-tygodniowym okresem bez leczenia. Pacjentom, u których po 2 cyklach leczenia uzyskano całkowitą remisję (ang. *complete remission/complete remission with partial haematological recovery, CR/CRh**), można podać maksymalnie 3 dodatkowe cykle terapii konsolidacyjnej produktem Blinicyto® w zależności od wyników indywidualnej oceny stosunku korzyści do ryzyka. W pierwszym cyklu początkowa zalecana dawka w dniach 1-7 to 9 mikrogramów na dobę w ciągłej infuzji, następnie w dniach 8-28 to 28 mikrogramów/dobę, w drugim i ewentualnych kolejnych cyklach dobową dawkę wynosi 28 mikrogramów w ciągłej infuzji [16]. Dawkowanie to jest zgodne ze schematem dawkowania zamieszczonym w *Programie Lekowym* [52].

Dawka ta była również stosowana u chorych w badaniu odnalezionym w przebiegu przeglądu systematycznego *Analizy klinicznej*.

W niniejszej analizie przyjęto na podstawie badania *Topp 2015* [65], że w terapii, jeden chory zużywa średnio 42 fiołki leku Blinicyto® (1,64 cykle terapii BLI).

KOMPARATOR

Komparatorem w podanym wskazaniu jest leczenie standardowe. Na podstawie zebranych informacji wśród ekspertów klinicznych, określono stosowany obecnie standard terapii w rozpatrywanej populacji docelowej - schematy chemioterapii: Hyper-CVAD, R-hyper-CVAD, FLAM, mini-FLAM. Charakterystykę schematów chemioterapii przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3.
Charakterystyka komparatora

Komparator, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania*	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
FLAM / mini-FLAM**				
Fludarabina Kod ATC: L01B B05	Np. Fludarabine Teva Podmiot odpowiedzialny: Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12 grudnia 2007	Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej B-komórkowej u chorych z wystarczającą rezerwą szpiku kostnego. Leczenie pierwszego rzutu fludarabiną należy podejmować tylko w przypadkach zaawansowanej choroby w III/IV stopniu wg klasyfikacji Rai (C wg klasyfikacji Bineta) lub I/II stopniu wg klasyfikacji Rai (A/B wg klasyfikacji Bineta), jeśli u chorego występują objawy zależne od choroby lub cechy progresji choroby.	Dawkowanie: 2 x 15 mg/m ² (dni 36, 37, 43, 44 lub dni 1, 2, 8, 9). Sposób podania: dożylnie	Katalog C (refundowane wskazania w załączniku C.25, m.in. ostra białaczka limfoblastyczna)
Cytarabina Kod ATC: L01B C01	Np. Alexan Podmiot odpowiedzialny: EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28 maja 1999	W monoterapii i skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami w leczeniu początkowym oraz podtrzymującym: ostrych białaczek limfoblastycznych, ostrych białaczek szpikowych, nacieków białaczkowych w ośrodkowym układzie nerwowym; złośliwych chłoniaków nieziarnicznych) Dużymi dawkami cytarabiny wskazane jest leczenie opornych na leczenie chłoniaków nieziarnicznych, opornych na leczenie ostrych białaczek szpikowych i limfoblastycznych oraz przełomu blastycznego w przewlekłej białaczkę szpikowej.	Dawkowanie: 8 x 100 mg/m ² (dni 36, 37, 43, 44 lub dni 1, 2, 8, 9). Sposób podania: dożylnie (w postaci infuzji lub wstrzykiwań), jak i podskórnie.	Katalog C (refundowane wskazania w załączniku C.14 oraz C.15, m.in. ostra białaczka limfoblastyczna)
Mitoksantron Kod ATC: L01D B07	Mitoxantron- Ebewe Podmiot odpowiedzialny: EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg.KG Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 8 października 2012	Mitoksantron wskazany jest w leczeniu raka piersi z przerzutami, chłoniaka nieziarnicznego (typu non-Hodgkin), ostrej białaczki nielimfocytowej u dorosłych, w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi oraz wtórej postępującej lub nawracająco-ustępującej postaci stwardnienia rozsianego.	Dawkowanie: 10 mg/m ² (dni 38, 45 lub dni 3, 10). Sposób podania: dożylnie	Katalog C (refundowane wskazania w załączniku C.77 nie obejmuje ostrej białaczki limfoblastycznej)
Hyper-CVAD, R-hyper-CVAD				

Komparator, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania*	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
<p>Cyklofosfamid Kod ATC: L01A A01</p>	<p>Endoxan Podmiot odpowiedzialny: Baxter Polska Sp. z o.o. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 1 września 1993</p>	<p>W monoterapii i w leczeniu skojarzonym w następujących wskazaniach: białaczki (w tym ostra lub przewlekła białaczka limfoblastyczna/limfocytowa i białaczka szpikowa); chłoniaki złośliwe (ziarnica złośliwa, chłoniak niezziarniczny, szpiczak mnogi); złośliwe guzy lite z przerzutami lub bez przerzutów (rak jajnika, rak piersi, drobnokomórkowy rak płuc, neuroblastoma, mięsak Ewinga, mięśniakomięsak prążkowy u dzieci, kostniakomięsak, ziarniniak Wegenera); leczenie immunosupresyjne w przeszczepach organów; leczenie kondycjonujące poprzedzające allogeniczne przeszczepienie szpiku kostnego (ciężka anemia aplastyczna, ostra białaczka szpikowa i ostra białaczka limfoblastyczna, przewlekła białaczka szpikowa).</p>	<p>Dawkowanie: 2 x 300 mg/m² (dni 1, 2, 3) Sposób podania: dożylnie</p>	<p>Katalog C – w tabletkach i do wstrzykiwań (refundowane wskazania w załączniku C.13 m.in. ostra białaczka limfoblastyczna) Katalog A1. – w tabletkach (we wskazaniu „Nowotwory złośliwe / We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji”)</p>
<p>Winkrystyna Kod ATC: L01C A02</p>	<p>Np. Vincristin-Richter Podmiot odpowiedzialny: Gedeon Richter Plc. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28 kwietnia 1999</p>	<p>W monoterapii lub jako jeden ze składników skojarzonego leczenia cytostatycznego w następujących przypadkach: ostra białaczka limfoblastyczna, choroba Hodgkina (ziarnica złośliwa), wszystkie histopatologiczne podtypy i stadia kliniczne chłoniaka niezziarnicznego, mięśniakomięsak prążkowy (rhabdomyosarcoma), mięsaki kości i tkanek miękkich, mięsak Ewinga, nerwiak niedojrzały (neuroblastoma), guz Wilmsa, rak sutka, rak drobnokomórkowy płuc, większość guzów litych u dorosłych w chemioterapii skojarzonej</p>	<p>Dawkowanie: 2 mg (dni 4, 11) Sposób podania: dożylnie</p>	<p>Katalog C (refundowane wskazania w załączniku C.61, m.in. ostra białaczka limfoblastyczna)</p>

Komparator, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania*	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
<p>Doksorubicyna (inaczej adriamycyna) Kod ATC: L01D B01</p>	<p>Np. Doxorubicin medac Podmiot odpowiedzialny: medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20 kwietnia 2011</p>	<p>Stosowana w monoterapii lub skojarzeniu w następujących stanach nowotworowych: ostra białaczka limfatyczna; ostra białaczka mieloblastyczna; choroba Hodgkina; chłoniak nieziarniczy; zaawansowany szpiczak mnogi; drobnokomórkowy rak płuca; rak piersi; nawrót raka jajnika; leczenie ogólnoustrojowe miejscowo zaawansowanego lub rozlanego raka pęcherza moczowego; podawanie dopęcherzowe w profilaktyce powierzchownego raka pęcherza moczowego po resekcji przezcewkowej; leczenie neoadjuwantowe i adjuwantowe kostniakomięsa; zaawansowane mięsaki tkanek miękkich u dorosłych; mięsak Ewinga; zaawansowany rak endometrium lub nawrót tego raka; guz Wilmsa; zaawansowany rak brodawkowy lub pęcherzykowy tarczycy; rak anaplastyczny tarczycy; zaawansowany nerwiak zarodkowy (neuroblastoma)</p>	<p>Dawkowanie: 50 mg/m² (dzień 4) Sposób podania: dożylnie</p>	<p>Katalog C (refundowane wskazania w załączniku C.20, C21a, C21b i C22, m.in. ostra białaczka limfoblastyczna)</p>
<p>Deksametazon Kod ATC: H02 AB</p>	<p>Pabi-Dexamethason Podmiot odpowiedzialny: Pabianickie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20 grudnia 1972</p>	<p>Choroby reagujące na leczenie glikokortykosteroidami, pomocniczo w kontroli obrzęku mózgu.</p>	<p>Dawkowanie: 40 mg (dni 1-4, 11-14) Sposób podania: dożylnie lub doustnie</p>	<p>Katalog A1, (we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji oraz poza rejestracyjnie w nowotworach złośliwych – w leczeniu wspomagającym; w nowotworach złośliwych – w premedykacji)</p>

Komparator, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania*	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
Metotreksat Kod ATC: L01BA01 Lub L04A X03	Np. Ebetrexat Podmiot odpowiedzialny: Ebewe Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 7 października 2009	Czynne reumatoidalne zapalenie stawów u dorosłych chorych; ciężka, oporna na leczenie, prowadząca do niesprawności łuszczyca, u dorosłych chorych z niewystarczającą odpowiedzią na inne rodzaje leczenia, takie jak fototerapia, fotochemioterapia i retinoidy; ciężka łuszczyca stawowa (łuszczycowe zapalenie stawów); wielostawowe postacie ciężkiego czynnego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, jeśli leczenie niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi okazało się nieskuteczne.	Dawkowanie: 1 g/m ² (dzień 1); 15 mg (dzień 7) Sposób podania: dożylnie/ dooponowo	Katalog C w postaci do infuzji oraz tabletki, (refundowane wskazania w załączniku C.41 m.in. ostra białaczka limfoblastyczna) Katalog A1 w postaci do wstrzykiwań lub tabletek. (Postaci do wstrzykiwań refundowane są m.in. we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji (nieobejmujących białaczki). Postaci w tabletkach refundowane są w wyszczególnieniu również w nowotworach złośliwych.)
Cytarabina Kod ATC: L01BC01	Tak jak w FLAM	Tak jak w FLAM	Dawkowanie: 3 g/m ² x 2 (dni 2, 3) Sposób podania: dożylnie	Tak jak w FLAM
W przypadku R-hyper-CVAD – dodatkowo do wyżej wymienionych				
Rytuksymab Kod ATC: L01X C02	MabThera Podmiot odpowiedzialny: Roche Registration Limited Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2 czerwca 1998	Rytuksymab stosuje się u dorosłych w następujących wskazaniach: chłoniaki nieziarnicze; przewlekła białaczka limfocytowa; reumatoidalne zapalenie stawów; ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń i mikroskopowe zapalenie naczyń	Dawkowanie: 375 mg/m ² (dni 1, 11, 2, 8) Sposób podania: dożylnie	Katalog C (refundowane wskazania w załączniku C.51, m.in. ostra białaczka limfoblastyczna)

*opisano dawkowanie dla analizowanego wskazania na podstawie informacji uzyskanych w czasie badania ankietowego

**dawkowanie miniFLAM: fludarabina 2 × 15 mg/m² w dniach 1., 2.; cytarabina i.v. 8 × 100 mg/m² w dniach 1., 2.; mitoksantron i.v. 10 mg/m² w dniu 3.

W poniżej tabeli znajduje się dokładny opis dawkowania substancji w każdym ze schematów chemioterapii uwzględniony w niniejszej analizie.

Tabela 4.
Dawkowanie leków uwzględnione w analizie

Nazwa	Substancja	Dawkowanie	Liczba podań w cyklu	Średnia długość cyklu (dni)
hyper-CVAD	Cyklofosfamid	2*300 mg/m ²	3	14
	Doksorubicyna	30 mg/m ²	1	
	Metotreksat	1000 mg/m ²	1	
	Cytarabina	2*3000 mg/m ²	2	
	Winkrystyna	2 mg	2	
	Deksametazon	40 mg	8	
R-hyper-CVAD	Cyklofosfamid	2*300 mg/m ²	3	29
	Doksorubicyna	30 mg/m ²	1	
	Metotreksat	1000 mg/m ²	1	
	Cytarabina	2*3000 mg/m ²	2	
	Winkrystyna	2 mg	2	
	Deksametazon	40 mg	8	
	Rytuksymab	375 mg/m ²	2	
FLAM	Fludarabina	2*15 mg/m ²	4	27
	Cytarabina	8*100 mg/m ²	4	
	Mitoksantron	10 mg/m ²	2	
mini-FLAM	Fludarabina	2*15 mg/m ²	2	3
	Cytarabina	8*100 mg/m ²	2	
	Mitoksantron	10 mg/m ²	1	

*Uwzględniono powierzchnię ciała równą 1,7 m² [50] (zgodnie ze źródłem: średnie BSA (powierzchnia ciała, ang. *body surface area*): "Normal" BSA: 1,7 m²)

7.1.2. Ceny leków

BLINATUMOMAB

Obecnie lek nie jest finansowany w analizowanym wskazaniu. Niniejsza analiza dotyczy opłacalności stosowania blinatumomabu w leczeniu dorosłych chorych na nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczkę limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu *Philadelphia* stosowanego w ramach *Programu lekowego*. W analizie

uwzględniono finansowanie leku w oddzielnej grupie limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 15.3. Rozważono poziom odpłatności leku, zgodny z zapisami *Ustawy o refundacji*, tj. lek wydawany jest bezpłatnie w ramach programu lekowego [66].

[REDACTED]

Wartości poszczególnych cen leku prezentuje tabela poniżej (Tabela 5.).

Tabela 5.
Ceny wnioskowanej technologii uwzględnione w analizie (PLN)

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

W analizie założono na podstawie badania *Topp 2015* [65], że w terapii, jeden chory zużywa średnio 42 fiołki leku Blinicyto®, czyli otrzymuje 1,64 cyklu terapii. Stąd oszacowano ostateczny koszt terapii blinatumomabem uwzględniany w analizie.

Tabela 6.
Koszt terapii blinatumomabem (PLN)

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

KOMPARATOR

Komparator, którym jest leczenie standardowe obejmuje zgodnie z opinią ekspertów klinicznych schematy chemioterapii. W celu wyznaczenia kosztów uwzględnionych schematów, wykorzystano dawkowanie substancji odpowiednie w poszczególnych schematach (Tabela 4) oraz ceny substancji na podstawie aktualnego Obwieszczenia MZ [45]. Dla każdej substancji wyznaczono cenę za miligram, jako średnią ważoną liczbą zrefundowanych miligramów poszczególnych prezentacji (liczby zrefundowanych miligramów na podstawie danych refundacyjnych z okresu od stycznia do grudnia 2015 roku [20]). Ceny uwzględnionych substancji na podstawie Obwieszczenia MZ przedstawiono w tabeli w załącznikach (rozdział 15.4, Tabela 49).

Wyceny poszczególnych schematów chemioterapii znajdują się w poniższej tabeli. Koszt substancji deksametazon wliczono w koszt hospitalizacji, ponieważ nie znajduje się ona w *Wykazie leków refundowanych w chemioterapii* (lista C).

Tabela 7.
Koszt poszczególnych schematów chemioterapii uwzględnionych w analizie oraz średnia liczba cykli ich stosowania

Nazwa	Substancja	Koszt za cykl (PLN)	Średnia liczba cykli	Koszt sumaryczny (PLN)
hyper-CVAD	Cyklofosfamid	181,72	1,5	2 272,81
	Doksorubicyna	39,27		
	Metotreksat	134,95		
	Cytarabina	1 808,83		
	Winkrystyna	108,05		
	Deksametazon	Lek podawany w ramach hospitalizacji		
R-hyper-CVAD	Cyklofosfamid	181,72	1,5	18 639,10
	Doksorubicyna	39,27		
	Metotreksat	134,95		
	Cytarabina	1 808,83		
	Winkrystyna	108,05		
	Deksametazon	jw.		
	Rytuksymab	1 6366,28		
FLAM	Fludarabina	1 429,81	1	2 635,09
	Cytarabina	482,35		
	Mitoksantron	722,93		
mini-FLAM	Fludarabina	714,90	1	1 317,54

Nazwa	Substancja	Koszt za cykl (PLN)	Średnia liczba cykli	Koszt sumaryczny (PLN)
	Cytarabina	241,18		
	Mitoksantron	361,46		

Na podstawie opinii ekspertów określono udziały stosowania podanych chemioterapii. Uwzględniając udziały oraz oszacowane koszty poszczególnych schematów oszacowano średni całkowity koszt stosowania chemioterapii.

Tabela 8.
Koszt chemioterapii w analizowanym wskazaniu, brany pod uwagę w analizie (PLN)

7.2. Koszt hospitalizacji

W trakcie aktywnej terapii blinatumomabem oraz w trakcie przyjmowania chemioterapii chory będzie cały czas hospitalizowany (założenie na podstawie opinii ekspertów klinicznych, zgodne z projektem programu lekowego). Ponieważ z badania *Topp 2015* [65] chorzy dostają średnio 1,64 cyklu Blinicyto® oraz zostają podczas 14 dni przerwy między cyklami w szpitalu, to całkowity czas hospitalizacji wynosi 60 dni. Koszt hospitalizacji w trakcie terapii blinatumomabem przyjęto na podstawie Załącznika 1 do zarządzenia nr 71/2015/DGL Prezesa NFZ [71]. Uwzględniono, iż dzienny koszt hospitalizacji związanej z wykonaniem programu wynosi 468 PLN. Ponieważ chory przebywa w szpitalu średnio 60 dni, to sumaryczny koszt wynosi 28 080 PLN.

Tabela 9.
Koszt hospitalizacji w trakcie przyjmowania terapii blinatumomabem

Świadczenie	Wycena punktowa	Wartość jednego punktu (PLN)	Koszt dnia hospitalizacji (PLN)	Liczba dni hospitalizacji	Koszt w czasie całej terapii (PLN)
Hospitalizacja związana z wykonaniem programu	9	52,00	468,00	60	28 080,00

W przypadku chorych przyjmujących chemioterapię, średnio chory jest hospitalizowany przez 44 dni. Na podstawie Załącznika 1 do zarządzenia Nr 81/2014/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 5 grudnia 2014 r. [77], wyceniono koszt hospitalizacji zgodnie z grupą S01 Intensywne leczenie ostrych białaczek > 17 r.ż., wartość punktowa hospitalizacji wynosi 550 punktów i pokrywa koszt 45 dni pobytu chorego w szpitalu. Ponieważ koszt jednego punktu to 52 PLN [31], to sumaryczny koszt to 28 600 PLN.

Tabela 10.
Koszt hospitalizacji w trakcie przyjmowania chemioterapii

Świadczenie	Wycena punktowa	Wartość jednego punktu (PLN)	Koszt całej terapii (PLN)
Hospitalizacja związana z intensywnym leczeniem ostrych białaczek	550	52,00	28 600,00

7.3. Koszt monitorowania

Terapia blinatumomabem zostanie objęta programem lekowym, w związku z tym w niniejszej analizie przyjęto, iż koszt monitorowania będzie naliczany tylko w momencie aktywnej terapii. Założono, że koszt będzie adekwatny do kosztu programu lekowego: Leczenie dazatynibem ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem *Philadelphia* (Ph+) (ICD-10 C91.0). Na podstawie Zarządzenia nr 71/2014/DGL Prezesa NFZ ryczałt roczny za diagnostykę dla wskazanego wyżej programu wynosi 80,29 punktów. Biorąc pod uwagę koszt jednego punktu równy 52 PLN oszacowano, iż roczny ryczałt diagnostyki i monitorowania w programie wynosi 4 175,08 PLN. Koszt miesięczny oszacowano zatem na 347,92 PLN. Ponieważ terapia blinatumomabem trwa 60 dni, to przyjęto, iż średni koszt za monitorowanie jest równy 686,69 PLN.

Tabela 11.
Koszt monitorowania terapii blinatumomabem

Świadczenie	Koszt miesięczny (PLN)	Czas trwania terapii (dni)	Koszt monitorowania terapii (PLN)
Monitorowanie Programu Lekowego	347,92	60	686,69

Monitorowanie chemioterapii przyjęto, że będzie się odbywać po każdym cyklu terapii w ramach okresowej oceny skuteczności chemioterapii. Wycenę punktową jednego świadczenia zaczerpnięto z Załącznika 1j do zarządzenia 80/2014/DGL Prezesa NZF [76], a wartość jednego punktu z Informatora o umowach [31].

Poniżej w tabeli znajduje się dokładny sposób wyceny monitorowania chemioterapii.

Tabela 12.
Koszt monitorowania chemioterapii

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	■	■	■	■	■

7.4. Koszty dodatkowe związane z leczeniem

Dodatkowymi procedurami związanymi z leczeniem dorosłych chorych na nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczkę limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu *Philadelphia* jest pełna morfologia krwi z parametrami biologicznymi oraz mielogram.

Wyceny powyższych świadczeń oszacowano na podstawie Załączników 5a, 7 do zarządzenia nr 79/2014/DSOZ Prezesa NFZ [74], zakładając, że poza morfologią krwi zostanie wykonane badanie co najmniej dwóch parametrów biochemicznych z listy W1. Dla morfologii krwi z parametrami biochemicznymi przyjęto wycenę punktową świadczenia W12 *Świadczenie specjalistyczne 2-go typu*, natomiast dla mielogramu łącznie z morfologią oraz parametrami biochemicznymi wycenę punktową świadczenia W14 *Świadczenie specjalistyczne 4-go typu* oraz koszty punktu na podstawie Informatora o umowach NFZ [31]. Częstość wykonywania badań przyjęto na podstawie ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów klinicznych [35]. W tabeli poniżej przedstawiono uwzględnione dane kosztowe dla wskazanych świadczeń.

Tabela 13.
Koszty dodatkowe związane z leczeniem

Badania	Świadczenie	Wycena punktowa	Koszt punktu* (PLN)	Koszt jednorazowy (PLN)	Liczba badań w ciągu roku	Koszt roczny (PLN)
Morfologia krwi z parametrami biochemicznymi	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	7	9	63,00	■	■
Mielogram + morfologia z parametrami biochemicznymi	W14 Świadczenie specjalistyczne 4-go typu	17	9	153,00	■	■

* Koszt punktu oszacowano jako średnią arytmetyczną wycen punktu losowo wybranych świadczeniodawców (wybrano losowo po jednym świadczeniodawcy z trzech różnych województw)

7.5. Koszty związane z przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych

Koszty związane z przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT, *hematopoietic stem cell transplantation*) zostały podzielone na koszty związane z leczeniem początkowym oraz na późniejsze koszty po przeszczepie. Na podstawie statystyk JGP z 2014 roku dla grup S22 przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od rodzeństwa identycznego w HLA i S23 przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od dawcy alternatywnego, stwierdzono przeprowadzenie 151 przeszczepień od rodzeństwa oraz 395 od niespokrewnionego dawcy. Stąd założono, że 28% przeszczepów będzie rozliczane jako przeszczep od rodzeństwa, a 72% od dawcy alternatywnego. Koszt przeprowadzenia przeszczepienia określono korzystając z Załączników 1, 2, 3 do Zarządzenia nr 81/2014/DSOZ Prezesa NFZ [77]. Dodatkowo oszacowano koszt diagnostyki potencjalnego dawcy oraz koszt terapii immunosupresyjnej. Wycena świadczeń znajduje się w tabeli poniżej.

Tabela 14.
Wycena świadczeń związanych z przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych

Świadczenie	Wartość punktowa	Wartość jednego punktu (PLN/pkt)	Koszt świadczenia (PLN)	Odsetek stosujących	Koszt ważony odsetkami stosujących (PLN)
Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od rodzeństwa identycznego w HLA	2 353	52,00	122 356,00	0,28	33 838,38
Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od dawcy alternatywnego*	4 705		244 660,00	0,72	176 997,62
Diagnostyka potencjalnego dawcy narządów bez pobrania - kategoria I	33		1 716,00	1,00	1 716,00

Do kosztów związanych z przeszczepieniem należy również koszt terapii immunosupresyjnej. Na podstawie publikacji *Ruutu 1997* [55] i *Bolwell 2004* [11] określono różne schematy terapii najczęściej stosowane w profilaktyce immunosupresyjnej: cyklosporyna, cyklosporyna+metotreksat oraz cyklosporyna+ mykofenolan mofetylu oraz ustalono ich dawkowanie i czas stosowania w dniach. Z uwagi na fakt, że w badaniu *Ruutu 1997* analizowano schematy immunosupresyjne w ponad 80 ośrodkach na całym świecie, dla każdego ze schematów postanowiono przyjąć jednakowe dawkowanie cyklosporyny niezależnie od stosowanego schematu leczenia (w modelu zaimplementowano medianę dawki cyklosporyny w ośrodkach wynoszącą 10 mg/kg). Dodatkowo przyjęto, że cyklosporyna podawana jest w postaci wlewu dożylnego przez pierwsze 20 dni po przeszczepie (mediana w badaniu *Ruutu 1997*), następnie chorzy przyjmują taką samą dawkę w postaci tabletek. Koszty za miligram substancji wyznaczono jako średnią ważoną cen za miligram poszczególnych prezentacji danej substancji, określonych na podstawie aktualnego *Obwieszczenia MZ* [45] (ceny za miligram ważone liczbą zrefundowanych miligramów w okresie od stycznia do grudnia 2015 roku [20]). Ceny uwzględnionych prezentacji leków zamieszczono w tabeli w załącznikach (rozdział 15.4, Tabela 50).

Szczegółowe dane dotyczące wyceny terapii immunosupresyjnej znajdują w tabeli poniżej.

Tabela 15.
Wycena terapii immunosupresyjnej

Schemat	Substancja	Dawka na dobę	Średnia dawka dzienna (mg)	Dni dawkowania	Koszt/mg (PLN)	Koszt (PLN)	Koszt łączny (PLN)	Koszt uśredniony (PLN)
---------	------------	---------------	----------------------------	----------------	----------------	-------------	--------------------	------------------------

Schemat	Substancja	Dawka na dobę	Średnia dawka dzienna (mg)	Dni dawkowania	Koszt/mg (PLN)	Koszt (PLN)	Koszt łączny (PLN)	Koszt uśredniony (PLN)
Cyklosporyna	Cyklosporyna	10 mg/kg	725	160	0,05	6 098,66	6 098,89	6 590,12
Cyklosporyna + metotreksat	Cyklosporyna	10 mg/kg	725	160	0,05	6 098,66	6 098,89	
	Metotreksat	11,25 mg/m ²	19,13	4	podanie w hospitalizacji			
Cyklosporyna + mykofenolan mofetylu	Cyklosporyna	10 mg/kg	725	160	0,05	6 098,66	7 573,51	
	Mycophenola s mofetil	3x500 mg	1500	100	0,01	1 474,39		

*Przyjęto średnią masę ciała równą 72,5 kg na podstawie wyników badania dotyczących wagi Polaków [23] oraz powierzchnię ciała równą 1,7 [50] (zgodnie ze źródłem: średnie BSA (powierzchnia ciała, ang. *body surface area*): "Normal" BSA: 1,7 m²)

W przypadku naliczania kosztów po przeszczepie, w okresie 0-6 miesięcy po przeszczepieniu naliczono koszt choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (ang. *graft versus host disease* – GVHD). Koszt leczenia GVHD zależy od jej typu. Na podstawie katalogu świadczeń odrębnych do Zarządzenia nr 81/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia wyróżniono trzy typy świadczeń dedykowane leczeniu GVHD [77]. Informacje o typach choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi wraz z wyceną ich leczenia przedstawiono w poniższej tabeli. Przyjęto koszt punktu na poziomie 52 PLN [31]. Na podstawie opinii ekspertów przyjęto, że 65% chorych wymaga leczenia GVHD oraz równy udział pomiędzy trzema wymienionymi wcześniej typami świadczeń.

Tabela 16.

Koszty leczenia działań niepożądanych po wykonaniu przeszczepu - choroba GVHD

Świadczenie	Wycena punktowa	Koszt świadczenia (PLN)
Przewlekłe odrzucanie przeszczepu lub przewlekła choroba przeszczep przeciw gospodarzowi - diagnostyka, leczenie (diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia po wykonaniu przeszczepu)	60	3 120,00
Ostre odrzucanie przeszczepu lub ostra choroba przeszczep przeciw gospodarzowi - diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia od wykonania przeszczepu (obejmuje: diagnostykę i leczenie sterydowrażliwego odrzucania przeszczepu)	370	19 240,00
Ostre sterydooporne odrzucanie przeszczepu lub ostra choroba przeszczep przeciw gospodarzowi - diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia od wykonania przeszczepu	442	22 984,00

W okresie 7-12 miesięcy po wykonaniu przeszczepu u 20% chorych (bazując na opinii ekspertów klinicznych) stosuje się przetoczenie limfocytów dawcy. W przypadku

konieczności pobrania i przetoczenia limfocytów dawcy, procedura ta rozliczona zostanie w ramach świadczenia opisanego w poniższej tabeli.

Tabela 17.
Koszt pobrania i przetoczenia limfocytów dawcy

Świadczenie	Wartość punktowa	Koszt jednorazowy (PLN)
Pobranie i przetoczenie limfocytów dawcy (DLI)	29	1 508,00

Założono na podstawie informacji uzyskanych od ekspertów klinicznych, że w okresie 13-24 miesięcy po przeszczepie 10% osób będzie wymagało ponownego przeszczepienia. Koszty naliczono analogicznie jak w przypadku pierwszego przeszczepu. Oszacowanie kosztów znajduje się w tabeli (Tabela 18).

Tabela 18.
Wycena świadczeń związana z ponownym przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych

Świadczenie	Wartość punktowa	Wartość jednego punktu (PLN/pkt)	Koszt świadczenia (PLN)	Odsetek stosujących	Koszt ważony odsetkami stosujących (PLN)
Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od rodzeństwa identycznego w HLA	2 353	52,00	122 356,00	0,03	3 383,84
Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od dawcy alternatywnego	4 705		244 660,00	0,07	17 699,76
Diagnostyka potencjalnego dawcy narządów bez pobrania - kategoria I	33		1 716,00	0,10	171,60

Wszystkie uwzględnione koszty zostały przemnożone przez odsetek chorych pozostających przy życiu w danym okresie po HSCT. Odsetki oszacowano wyliczając średnią z odpowiedzi ekspertów.

Tabela 19.
Wycena świadczeń związana z HSCT uwzględniająca odsetek przeżycia chorych

Świadczenie	Koszt świadczenia (PLN)	Odsetek stosujących	Odsetek przeżycia chorych	Koszt ważony odsetkami stosujących (PLN)
Początkowe leczenie				
Przeszczenie allogenicznych komórek krwiotwórczych od rodzeństwa identycznego w HLA	122 356,00	0,28	1,00	33 838,38
Przeszczenie allogenicznych komórek krwiotwórczych od dawcy alternatywnego	244 660,00	0,72	1,00	176 997,62
Diagnostyka potencjalnego dawcy narządów bez pobrania - kategoria I	1 716,00	1,00	1,00	1 719,00
Immunoterapia	6 590,12	1,00	1,00	6 590,12
Koszty w okresie 0-6 miesięcy po przeszczepieniu				
Przewlekłe odrzucanie przeszczepu lub przewlekła choroba przeszczep przeciw gospodarzowi	3 120,00	0,22	0,85	574,60
Ostre odrzucanie przeszczepu lub ostra choroba przeszczep przeciw gospodarzowi	19 240,00	0,22	0,85	3 543,37
Ostre sterydooporne odrzucanie przeszczepu lub ostra choroba przeszczep przeciw gospodarzowi	22 984,00	0,22	0,85	4 232,89
Koszty w okresie 7-12 miesięcy po przeszczepieniu				
Pobranie i przetoczenie limfocytów dawcy (DLI)	1 508,00	0,20	0,44	132,70
Koszty w okresie 13-24 miesięcy po przeszczepieniu				
Przeszczenie allogenicznych komórek krwiotwórczych od rodzeństwa identycznego w HLA	122 356,00	0,03	0,26	862,88
Przeszczenie allogenicznych komórek krwiotwórczych od dawcy alternatywnego	244 660,00	0,07	0,26	4 513,44
Diagnostyka potencjalnego dawcy narządów bez pobrania - kategoria I	1 716,00	0,10	0,26	43,76

Podsumowując, całkowity koszt uwzględniony w analizie związany z przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych uwzględniający odsetki stosujących i przeżycie chorych zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 20.
Koszty związane z HSCT uwzględnione w analizie

Świadczenie	Koszt niezdyskontowany(PLN)	Koszt zdyskontowany(PLN)
Początkowe leczenia	219 142,12	219 142,12
Koszty w okresie 0-6 miesięcy po przeszczepieniu	8 350,85	8 350,85
Koszty w okresie 7-12 miesięcy po przeszczepieniu	132,70	132,70
Koszty w okresie 13-24 miesięcy po przeszczepieniu	5 420,08	5 161,98
Suma	233 045,76	232 787,66

7.6. Koszty opieki paliatywnej

Koszty opieki paliatywnej zostały naliczone jednorazowo wszystkim chorym, oprócz podgrupy, która została uznana za „long term survivors” (chorzy, u których zgodnie z modelem ekonomicznym nie wystąpił zgon w okresie do 60 miesiąca od rozpoczęcia terapii). W przypadku terapii Blinicyto[®] koszt opieki paliatywnej dotyczy to 87,5% chorych, oraz 94,6% w ramieniu komparatora. Na podstawie opinii ekspertów określono stosowane świadczenia, czas leczenia oraz odsetek chorych wymagających danego leczenia. Kategorie kosztowe uwzględnione w ramach opieki paliatywnej, to:

- ⊗ świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym,
- ⊗ kompletne żywienie pozajelitowe,
- ⊗ teleradioterapia paliatywna,
- ⊗ leczenie bólu,
- ⊗ rehabilitacja,
- ⊗ opieka psychologa.

Na podstawie odpowiedzi ekspertów-klinicystów oszacowano, że w analizowanej populacji średni czas trwania stanu paliatywnego wynosi ok. 9 tygodni. W czasie jego trwania chory może przebywać w hospicjum (około miesiąca). W tabeli poniżej zaprezentowano jakie świadczenia i technologie medyczne stosuje chory w stanie paliatywnym wraz z podaniem liczby dni i odsetków chorych, którzy je stosują. Uwzględniono średnie wartości wskazane przez ekspertów, na podstawie badania ankietowego [35].

Tabela 21.
Świadczenia związane z opieką paliatywną

* Uwzględniono czas stosowania równy długości stanu paliatywnego (średnia wartości wskazanej przez ekspertów).

KOSZT ZWIĄZANY Z POBYTEM W HOSPICJUM

W analizie uwzględniono koszt pobytu w hospicjum biorąc pod uwagę świadczenie w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym. Koszt za osobodzień oszacowano na podstawie Informatora o umowach NFZ [31] oraz Zarządzenia NFZ 73/2013/DSOZ [72]. W tabeli poniżej przedstawiono koszt uwzględnionego świadczenia.

Tabela 22.
Koszt pobytu w hospicjum stacjonarnym

Kod zakresu świadczeń	Nazwa świadczenia	Koszt za osobodzień* (PLN)
15.4180.021.04	osobodzień w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym	217,13

* Koszt za osobodzień oszacowano jako średnią arytmetyczną wycen punktu losowo wybranych świadczeniodawców (wybrano losowo po jednym świadczeniodawcy z trzech różnych województw)

LECZENIE ŻYWIENIOWE

W wycenie leczenia żywieniowego uwzględniono żywienie pozajelitowe (przyjęto wycenę świadczenia – kompletne żywienie pozajelitowe). W przypadku kompletnego żywienia

pozajelitowego wycenę punktową świadczenia określono na podstawie Załącznika 3 do zarządzenia nr 81/2014/DSOZ Prezesa NFZ [77], a koszt punktu na podstawie Informatora o umowach NFZ. Koszt uwzględnionego świadczenia przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 23.
Koszt leczenia żywieniowego

Kod produktu	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu (PLN)	Koszt świadczenia/ za dzień żywienia (PLN)
5.53.01.0001468	Kompletne żywienie pozajelitowe	4	52	208

RADIOTERAPIA PALIATYWNA

W analizie uwzględniono koszt teleradioterapii paliatywnej. Wycenę punktową teleradioterapii paliatywnej określono na podstawie Załącznika 4 do zarządzenia nr 81/2014/DSOZ Prezesa NFZ, a koszt punktu na podstawie Informatora o umowach NFZ. W tabeli poniżej przedstawiono uwzględnione koszty.

Tabela 24.
Koszt teleradioterapii paliatywnej

Kod produktu	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu (PLN)	Koszt świadczenia (PLN)
5.07.01.000002	Teleradioterapia paliatywna	52,00	52,00	2 704,00

LECZENIE PRZECIWBÓLOWE

Zgodnie z zaleceniami Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, ang. *World Health Organization*) u chorych na nowotwór szczególnie w fazie terminalnej stosowane są opioidy. W przypadku leczenia bólu, w niniejszej analizie uwzględniono stosowanie morfiny. Przy wyznaczaniu kosztu terapii leczenia bólu założono, że średnie dawkowanie morfiny to 130 mg dziennie oraz terapia będzie stosowana u 55% chorych (średnia z opinii dwóch ekspertów) przez cały okres stanu paliatywnego. Do oszacowania kosztów terapii bólu przyjęto, z aktualnego Obwieszczenia MZ [45], podstawę limitu w grupie limitowej: 149.1, Opioidowe leki przeciwbólowe - morfina do podawania doustnego - postaci o przedłużonym uwalnianiu, tj. Dolgard®, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 30 mg, kod EAN: 5909990724918. W tabeli poniżej przedstawiono uwzględnione w analizie koszty leczenia przeciwbólowego.

Tabela 25.
Koszt leczenia przeciwbólowego

Substancja	Nazwa handlowa	Zawartość opakowania	Limit finansowania (PLN)	Koszt NFZ/mg (PLN)	Koszt dobowy (PLN)
Morfina	Doltard®, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 30 mg	20 tabl. (2 blist.po 10 szt.)	17,11	0,03	3,71

KOSZT OPIEKI PSYCHOLOGA

W tabeli poniżej przedstawiono uwzględniony w niniejszej analizie koszt jednej sesji psychoterapii indywidualnej wyceniony zgodnie z Zarządzeniem NFZ 79/2013/DSOZ [73].

Tabela 26.
Koszt jednej sesji psychoterapii indywidualnej

Kod zakresu świadczeń kontraktowanych	Nazwa świadczeń jednostkowych	Wartość punktowa	Wycena punktu* (PLN)	Koszt świadczenia (PLN)
04.1700.001.02	sesja psychoterapii indywidualnej - wykonywana przez psychoterapeutę	14	8,57	119,98

* Koszt punktu oszacowano jako średnią arytmetyczną wycen punktu losowo wybranych świadczeniodawców (wybrano losowo po jednym świadczeniodawcy z trzech różnych województw)

KOSZT REHABILITACJI

W tabeli poniżej przedstawiono koszt rehabilitacji wyceniony zgodnie z Zarządzeniem NFZ 80/2013/DSOZ [75].

Tabela 27.
Koszt rehabilitacji

Kod zakresu świadczeń kontraktowanych	Nazwa świadczeń jednostkowych	Wartość punktowa	Wycena punktu* (PLN)	Koszt świadczenia (PLN)
5.11.04.0000073	indywidualna praca z pacjentem (np. ćwiczenia bierne, czynno-bierne, ćwiczenia według metod neurofizjologicznych, metody reedukacji nerwowo-mięśniowej, ćwiczenia specjalne, mobilizacje i manipulacje) - nie mniej niż 30 min.	50	1,05	52,50

* Koszt punktu oszacowano jako średnią arytmetyczną wycen punktu losowo wybranych świadczeniodawców (wybrano losowo po jednym świadczeniodawcy z trzech różnych województw)

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

8. Modelowanie

W celu porównania opłacalności stosowania BLI vs leczenie standardowe w rozpatrywanym wskazaniu wykorzystano model uzyskany od Zamawiającego.

Model kosztów-efektywności został stworzony by porównać terapię Blinicyto® ze standardową opieką w leczeniu dorosłych chorych na nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczkę limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu *Philadelphia*. Model ten zbudowano zgodnie z następującymi wytycznymi: National Institute for Health and Care Excellence (*NICE 2013* [44]), the NICE Decision Support Unit (*Kaltenthaler 2011* [32]; *Latimer 2013* [38]; *Papaioannou 2010* [48]), polską Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (*AOTMiT 2009* [1]) oraz międzynarodową dobrą praktyką modelowania (*Briggs 2012* [12]; *Caro 2012* [14]; *Eddy 2012* [22]). Powyższe metody były wcześniej wykorzystane przy ocenach technologii medycznych w Polsce i są akceptowane jako odpowiednie metody analizy danych uwzględnionych w niniejszym wniosku.

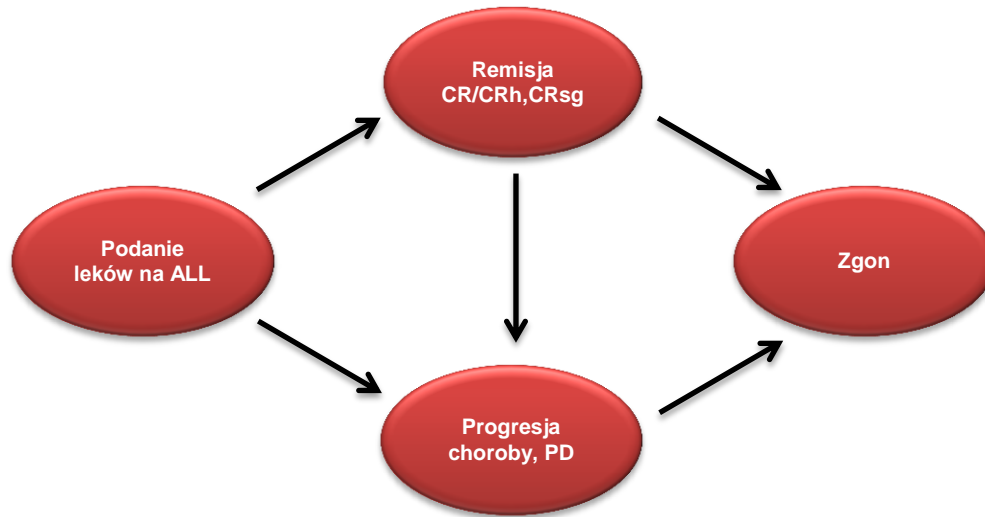
Głównym celem modelu była ocena opłacalności Blinicyto® w porównaniu z opieką standardową w leczeniu dorosłych chorych na nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczkę limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu *Philadelphia*.

8.1. Struktura modelu

Wytyczne AOTMiT wskazują, że struktura modelu wykorzystywanego w analizie ekonomicznej powinna być prosta, ale jednocześnie model musi odpowiadać problemowi zdrowotnemu i musi być zgodny z ogólnie akceptowaną wiedzą na temat przebiegu modelowanej choroby [1]. W modelu uwzględnić należy wszystkie komparatory dla ocenianej interwencji (alternatywne technologie medyczne stosowane w danym wskazaniu).

Niniejszy model jest decyzyjnym modelem analitycznym (ang. *decision analytic model*), który wykorzystuje metodę pola pod krzywą, aby oszacować całkowity czas przeżycia (OS, ang. *overall survival*). W celu oszacowania jakości życia, kosztów i QALY, model uwzględnia poniższe stany zdrowotne (Rysunek 1). Możliwe przejścia chorych pomiędzy stanami prezentuje rysunek poniżej.

Rysunek 1
Model zastosowany w analizie



Chorzy mogą znaleźć się w trzech stanach zdrowia:

- ⊕ **remisja:** całkowita remisja (CR, ang. *complete remission*), całkowita remisja z częściową poprawą hematologiczną (CRh, ang. *complete remission with partial hematological recovery*) lub całkowita remisja w grupie badawczej, zdefiniowana jak w badaniu historycznym (CRsg, ang. *complete remission by study group*);
- ⊕ **progresja choroby:** choroba progresywna (PD, ang. *progressive disease*), częściowa remisja (PR, ang. *partial remission*) lub aplastyczne zmiany w szpiku kostnym (ABM, ang. *aplastic bone marrow*);
- ⊕ **zgon.**

Model wykonano w dożywotnim horyzoncie czasowym. Oceniono, że krzywa przeżycia jest wygasająca dla długości projekcji bliskiej 106 miesiącom. Przyjęto więc czas modelowania równy 106 miesięcy, co przekłada się na około 9-letni horyzont czasowy. W ramieniu BLI przeżycie po tym okresie wyniosło ok. 2,6%, w ramieniu komparatora 1,1%. W *Analizie klinicznej* [35] wskazano, że odsetek pięcioletniego przeżycia dla osób poniżej 60 roku życia z białaczką B-komórkową wynosi 30-40%, powyżej 60 roku życia 15%, a u chorych powyżej 70 roku życia mniej niż 5%. Przemawia to za wysoką wiarygodnością przyjętego czasu modelowania.

W modelu uwzględniono dożywni horyzont czasowy używając metody powierzchni pod krzywą przeżycia. Modelowanie zakłada, że w momencie rozpoczęcia leczenia chorzy mają 40 lat. Odpowiedź na leczenie (CR/CRh) oraz dane przeżycia dla interwencji zostały zaczerpnięte z jednoramiennego badania *MT103-211*, natomiast dane dla komparatora, zostały uwzględnione z badania historycznego (które powstało przez połączenie historycznych danych klinicznych dla chorych leczonych chemioterapią – chorzy z interwencji kontrolnej mieli cechy podobne do chorych uczestniczących w badaniu *MT103-211*). Czas obserwacji w badaniu *MT103-211* kończy się na 25 miesiącu, stąd do 60 miesiąca dane zostały ekstrapolowane w oparciu o trendy obserwowane w wynikach badania historycznego. Po 60 miesiącu od rozpoczęcia leczenia przyjęto, że chorzy dożywający do tego czasu mają takie samo prawdopodobieństwo przeżycia jak populacja generalna Polski. W modelu do analizy przeżycia chorych, którzy dożyli do 60 miesiąca wykorzystano tablice przeżycia w populacji generalnej Polski z Głównego Urzędu Statystycznego.

8.2. Komparator

Najczęściej stosowane leczenie wśród chorych na nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczkę limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu *Philadelphia* zawiera różne kombinacje schematów chemioterapii. Wybór chemioterapeutyków zależy od wielu czynników, w tym: odpowiedzi na wcześniejsze leczenie, czas trwania remisji, profilu działań niepożądanych, chorób współistniejących, stanu ogólnego pacjenta, lokalnych wytycznych i preferencji lekarza prowadzącego. Wśród aktualnych metod leczenia brak wyraźnie skuteczniejszego schematu chemioterapii.

Ponieważ nie zdefiniowano wyraźnego standardu postępowania oraz nie ma dowodów na istnienie różnic w wynikach klinicznych obecnie stosowanych schematów leczenia, w modelu jako komparator uwzględniono schematy chemioterapii wskazane przez ekspertów klinicznych: Hyper-CVAD, R-hyper-CVAD, FLAM i mini-FLAM. Na podstawie danych zebranych wśród ekspertów klinicznych są to najczęściej stosowane schematy leczenia w Polsce.

Należy podkreślić, że koszt komparatora została oszacowany jako średnia ważona schematów chemioterapii wskazanych przez ekspertów, ale dane dotyczące skuteczności komparatora pod względem szybkości reakcji i całkowitego przeżycia są oparte na danych z badania historycznego, które nie uwzględniają różnic między schematami chemioterapii.

W analizie wrażliwości przetestowano różne warianty kosztu chemioterapii, w zależności od liczby przyjętych cykli leczenia poszczególnymi schematami chemioterapii.

8.3. Skuteczność

W celu lepszej interpretacji wyników z jednoramiennego badania *MT103-211* potrzebne było wykorzystanie danych historycznych dla ramienia komparatora. Przegląd opublikowanej literatury ujawnił ograniczenia uniemożliwiające budowę porównywalnej populacji opartej na literaturze. Przykładowo, niektóre badania włączały chorych na ALL z komórek T i B, niektóre włączały chorych z chromosomem *Philadelphia*, albo miały inne definicje niż w badaniu *MT103-211*.

Populacja uczestnicząca w badaniu *MT103-211*, w ramieniu Blincyto® została szczegółowo wyselekcjonowana, co daje możliwość porównania chorych z podobną charakterystyką. Niewielka liczba zachorowań oraz fakt, że chorzy są leczeni w specjalistycznych ośrodkach również potwierdza słuszność wykorzystania danych historycznych w ramieniu komparatora, w celu porównania efektów z terapią Blincyto®.

Ramię komparatora powstało poprzez połączenie wcześniej zebranych danych klinicznych od chorych z podobną charakterystyką do tych w badaniu *MT103-211*. Dane zebrano z doświadczonych grup badawczych w Unii Europejskiej (Niemcy, Francja, Hiszpania, Włochy, Polska, Wielka Brytania, Czechy) i USA (MD Anderson Cancer Center, Cleveland Clinic i Dana-Farber Cancer Institute).

Pomimo porównywalnych kryteriów włączenia chorych do badań, odsetki chorych z poszczególnymi cechami różnią się na przestrzeni przeprowadzonych badań. Przykładowo odsetek chorych poniżej 35 roku, którzy otrzymali wcześniej przeszczep HSCT [REDACTED] a w badaniu historycznym to 6,9%. Utworzono 6 podgrup w zależności od wieku i wcześniejszych linii leczenia. Wyniki z badania historycznego przedstawiono dla każdej podgrupy, skąd później oszacowano końcowy wynik używając średniej ważonej.

Tabela 30.
Podgrupy chorych wraz z ich odsetkami w obu badaniach

Nr podgrupy	Wiek w momencie leczenia	Poprzednie linie leczenia	[REDACTED]	Odsetek chorych w badaniu historycznym
1	<35	HSCT	[REDACTED]	6,9%

Nr podgrupy	Wiek w momencie leczenia	Poprzednie linie leczenia		Odsetek chorych w badaniu historycznym
2	<35	Brak chemioterapii		17,1%
3	<35	Jedna chemioterapia		21,6%
4	≥35	HSCT		5,9%
5	≥35	Brak chemioterapii		26,9%
6	≥35	Jedna chemioterapia		21,5%

Wielkość próby w badaniu historycznym (n = 1 139) jest największym kiedykolwiek przeprowadzonym badaniem przeprowadzonym w USA i UE wśród dorosłych chorych na nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczkę limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu *Philadelphia*. Ponadto, czas obserwacji był wystarczający, aby zaobserwować naturalną progresję choroby,

8.3.1. Przeżycie całkowite

Krzywe przeżycia Kaplana-Meiera (KM) dla całkowitego przeżycia, dla grupy Blinicyto® uzyskano z badania *MT103-211*, natomiast dla komparatora z badania historycznego (*Amgen 2014*). Prawdopodobieństwa przeżycia w poszczególnych miesiącach terapii zostały dostarczone wraz z modelem przez Zamawiającego. Całkowite przeżycie oszacowano w dwóch krokach:

- ⊗ oszacowano pole pod krzywą KM od 0 do 60 miesięcy,
- ⊗ następnie od 60 miesiące zastosowano tablice trwania życia. Założono, że chorzy, którzy są przy życiu po 60 miesiącach są zdrowi, a ich prawdopodobieństwo przeżycia jest takie same jak dla populacji generalnej Polski.

W ramieniu komparatora średni czas przeżycia w pierwszych 60 miesiącach został oszacowany na poziomie 8,26 miesięcy (0,69 lat). Na końcu okresu obserwacji, tj. w 60 miesiącu 5,4% chorych była żywa i uznana za wyleczoną.

W ramieniu interwencji krzywa KM kończy się na 25. miesiącu terapii, ze względu na to konieczna była ekstrapolacja do 60. miesiąca w oparciu o prawdopodobieństwo w miesiącach 25-60 z danych historycznych Do oszacowani wykorzystano następujący wzór:

$$y_i = y_{i-1} \cdot \frac{x_i}{x_{i-1}},$$

gdzie: y_i – oznacza prawdopodobieństwo przeżycia w ramieniu blinatumomabu w i-tym miesiącu, x_i – prawdopodobieństwo przeżycia w ramieniu komparatora w i-tym miesiącu, i – miesiąc od rozpoczęcia terapii.

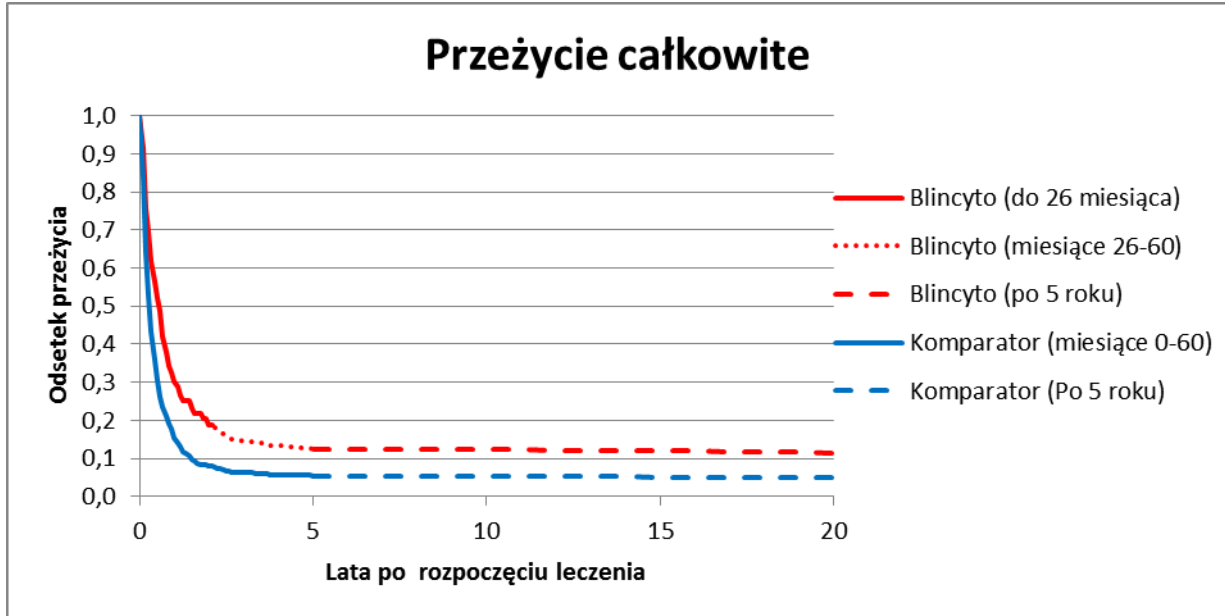
Stąd szacuje się, że 12,5% chorych żyło w 60 miesiącu terapii blinatumomabem, czyli zostało uznanych za wyleczonych. Średni czas przeżycia całkowitego w pierwszych 60 miesiącach oszacowano na poziomie 14,74 miesięcy (1,23 lat).

Chorzy, którzy dożywają do 60. miesiąca terapii zostali uznani za wyleczonych i ich prawdopodobieństwo przeżycia jest takie same jak dla generalnej populacji Polski. Takie założenie wydaje się słuszne, ponieważ to mało prawdopodobne, aby chorzy po tym czasie mieli nadal aktywną chorobę oraz jednocześnie byli wolni od jej nawrotu przez 5 lat. Takie stanowisko potwierdza również kształt krzywej KM, a dokładniej jej płaski ogon.

Średnia długość przeżycia w 45. roku życia (ponieważ początek modelowania rozpoczyna się w 40. roku życia chorego, a obserwacja trwa 5 lat) na podstawie danych z GUS, wynosi w Polsce 34,39 lat (w tym 31,04 dla mężczyzn i 37,73 dla kobiet). W ramieniu komparatora przewidywalny całkowity czas przeżycia po 60 miesiącach wynosi 1,86 lat (5,4%*34,39). W związku z tym suma średniego całkowitego przeżycia w przypadku chemioterapii wynosi 2,55 lat (1,86+0,69). W ramieniu Blinicyto[®] całkowite przeżycie po 60 miesiącach wynosi 4,32 lata (12,5%*34,39). Suma średniego całkowitego przeżycia przy terapii Blinicyto[®] wynosi 5,55 lat (4,32+1,23).

Rysunek 2

Wykres przeżycia całkowitego u chorych na R/R ALL Ph (-) w ramieniu interwencji i komparatora



8.3.2. Jakość życia w stanach uwzględnianych w modelu

Stany uwzględnione w modelu, wykorzystanym w analizie, wskazano w rozdziale 8.1. Dla poszczególnych stanów konieczne było określenie jakości życia chorych, w związku z koniecznością wyrażenia efektów zdrowotnych w postaci lat życia skorygowanych o jakość (w związku z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*).

Jedynymi odnalezionymi w literaturze wartościami użyteczności dla dorosłych chorych na nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczkę limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu *Philadelphia* były dane zawarte w publikacji *Aristides 2015* [7], badaniu przeprowadzonym w Wielkiej Brytanii. Dane w badaniu zebrano metodą handlowania czasem (TTO, ang. *time trade off*). W poniższej tabeli znajdują się wyniki badania dla wyszczególnionych stanów.

Tabela 31.
Wartości TTO z badania *Aristides 2015*

Stan	Średnia wartość TTO	Błąd standardowy średniej TTO
CR	0,86	0,01
CRh	0,75	0,02
ABM	0,59	0,02
PR	0,50	0,03
PD	0,30	0,04

*CR - całkowita remisja (ang. *complete remission*); CRh - całkowita remisja z częściową poprawą hematologiczną (ang. *complete remission with partial hematological recovery*); PD - choroba progresywna (ang. *progressive disease*), PR - częściowa remisja (ang. *partial remission*); ABM - aplastyczne zmiany w szpiku kostnym (ang. *aplastic bone marrow*)

Aby oszacować wartości użyteczności dla stanów użytych w modelu, określono proporcje populacji na podstawie badania historycznego i *MT103-211*. Dokładne wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 32.
Proporcja populacji w poszczególnych stanach

Stan	Procent z populacji (95% CI)	Relatywna proporcja populacji
BLI		
CR/CRh	42,9% (35,7%-50,2%)	
W tym: CR	33,3% (26,7%-40,5%)	CR/(CR+CRh): 33.3/42.9 = 0.778
W tym: CRh	9,5% (5,7%-14,6%)	CRh/(CR+CRh): 9.5/42.9 = 0.222
ABM	9,0% (5,3%-14,0%)	ABM/(ABM+PR+PD): 9/57.1 = 0.16
PR	2,6% (0,9%-6,1%)	PR/(ABM+PR+PD): 2.6/57.1 = 0.04
PD	45,5%	PD/(ABM+PR+PD): 45.5/57.1 = 0.80

Na podstawie informacji z powyższych dwóch tabel (Tabela 31, Tabela 32) wyliczono średnią ważoną wartości użyteczności dla stanów w modelu.

Tabela 33.
Wartości użyteczności dla stanów w modelu

Stan	Wartość TTO	Relatywna proporcja populacji	Średnia ważona wartości użyteczności
Stan remisji			
CR	0,86	77,8%	0,84
CRh	0,75	22,2%	
Stan progresji			
ABM	0,59	16,0%	0,35
PR	0,50	4,0%	
PD	0,30	80,0%	

Przyjęto w modelu, że wartości użyteczności będą takie same w ramieniu interwencji i komparatora oraz w przypadku chorych dożywających do 60 miesiąca od rozpoczęcia terapii wartość użyteczności będzie taka, jak w przypadku CR, tj. 0,86 aż do śmierci chorego.

8.3.3. Czas spędzony w stanach PD, CR/CRh lub CRsg

W celu oszacowania QALY poza wartościami użyteczności potrzebne jest określenie czasu spędzonego w każdym ze stanów zdrowia. Rozróżniono trzy wykluczające się grupy do których należą chorzy:

- ⊗ **Grupa 1:** Chorzy osiągający remisję bez żadnego nawrotu w okresie pierwszych 60 miesięcy terapii, czyli pozostający cały czas w stanie CR/CRh/CRsg;
- ⊗ **Grupa 2:** Chorzy osiągający remisję oraz nawrót przed 60 miesiącem terapii, czyli będący w stanie CR/CRh/CRsg do momentu nawrotu, a następnie pozostający w stanie PD;
- ⊗ **Grupa 3:** Chorzy, którzy nigdy nie osiągnęli remisji, pozostający cały czas w stanie PD.

Dla chorych przyjmujących blinatumomab czas spędzony w stanie PD został oszacowany jako średnia ważona czasu spędzonego w stanie PD dla każdej z trzech grup chorych wskazanych powyżej. Stąd czas spędzony w stanie CR/CRh obliczono poprzez odjęcie czasu spędzonego w stanie PD od całkowitego czasu przeżycia 60 miesięcy terapii. Obliczenia zaprezentowano w tabeli poniżej.

W badaniu historycznym istnieją ograniczenia niepozwalające na analogiczne podejście w przypadku komparatora (ograniczenia nie pozwalają na podział danych czasu przeżycia całkowitego między czas w stanie PD oraz w stanie CRsg). Dlatego też, oszacowano czas w stanie PD wykorzystując dane dla blinatumomabu dla grup 2 i 3. Obliczenia zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 34.
Wartości użyteczności dla stanów w modelu

Parametr	Odsetek chorych	Czas w stanie PD (miesiące)	Średni czas w PD (miesiące)	Średnia czas przeżycia do 60 miesiąca terapii (miesiące)	Średni czas w stanie remisji (miesiące)
BLI					
Grupa 3	0,570	4,6	4,51	14,74	10,23
Grupa 2	0,305	6,23			
Grupa 1	0,125	0			
Leczenie standardowe					
Grupa 3	0,760	4,6	4,65	8,26	3,61
Grupa 2	0,186	6,23			
Grupa 1	0,054	0			

8.4. Założenia i dane wejściowe

W modelu wykorzystano najlepsze dostępne dane. Dla kluczowych parametrów przeprowadzono analizę wrażliwości. Dane wejściowe do modelu oraz przyjęte założenia zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 35.
Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia

Parametr	Wartość	Źródło
██████████	██████████	██████████
Średnia liczba zużytych fiolek Blinicyto® w terapii	42	<i>Topp 2015</i> [65]
Koszt hospitalizacji	Rozdział 7.2	<i>Oszacowanie własne na podstawie Zarządzeń Prezesa NFZ</i> [71], [77] oraz <i>Informatora o umowach NFZ</i> [31]
Koszt monitorowania	Rozdział 7.3	<i>Oszacowanie własne na podstawie Zarządzeń Prezesa NFZ</i> [23], [76] oraz <i>Informatora o umowach NFZ</i> [31]

Parametr	Wartość	Źródło
Koszty dodatkowe związane z leczeniem	Rozdział 7.4	Oszacowanie własne na podstawie Zarządzeń Prezesa NFZ [74] oraz Informatora o umowach NFZ [31]
Koszty związane z przeszczepieniem	Rozdział 7.5	Oszacowanie własne na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ [77], Obwieszczenia MZ [45] oraz Informatora o umowach NFZ [31]
Koszty opieki paliatywnej	Rozdział 7.6	Oszacowanie własne na podstawie Zarządzeń Prezesa NFZ [23], [76], Obwieszczenia MZ [45] oraz Informatora o umowach NFZ [31]
Udział schematów chemioterapii	Tabela 8	Badanie ankietowe [35]
Stopa dyskonta wyniku zdrowotnego	0,035	Wytyczne AOTMiT [1]
Stopa dyskonta kosztów	0,05	Wytyczne AOTMiT [1]
Horyzont czasowy	Dożywotni	Założenie
Wartości użyteczności	Rozdział 8.3.2	Aristides 2015 [7]

8.5. Dyskontowanie

W decyzji odnośnie do finansowania danej technologii medycznej należy uwzględnić koszty i efekty kliniczne jakie będzie ona generowała w określonym horyzoncie czasowym. Zgodnie z teorią ekonomii, wartości przyszłe ponoszonych kosztów (i uzyskiwanych efektów zdrowotnych) nie są równe wartościom kosztów (ani uzyskiwanym efektom zdrowotnym) ponoszonych w chwili obecnej. W celu uniknięcia błędów, wartości przyszłe należy wyrazić w wartościach teraźniejszych, czemu służy dyskontowanie.

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* w analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych [1].

8.6. Walidacja modelu

W celu ujawnienia ewentualnych błędów przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu. Każdą zmienną wprowadzaną do modelu analizowano pod kątem poprawności

generowanych wyników. Sprawdzano również, czy wprowadzenie skrajnych wartości dla uwzględnianych w modelu zmiennych nie powodowało błędów. Dodatkowym elementem walidacji wewnętrznej modelu była również analiza wrażliwości, której wyniki przedstawiono w rozdziale 10.

W celu dokonania walidacji zewnętrznej podjęto próbę odnalezienia innych analiz ekonomicznych, dotyczących omawianego problemu zdrowotnego. Do wyników tych analiz odniesiono się w dyskusji.

Zamawiający dostarczył abstrakt konferencyjny do badania *TOWER* [64] bezpośrednio porównującego blinatumomab ze schematami chemioterapii. Wyniki uzyskane w tym badaniu potwierdzają wyniki uzyskane w badaniach jednoramiennych (tj. dwukrotne wydłużenie mediany czasu przeżycia całkowitego, niemal dwukrotne wydłużenie odsetka odpowiedzi w porównaniu z komparatorem).

9. Wyniki analizy

9.1. Analiza kosztów-użyteczności

W przypadku analizy kosztów-użyteczności brano pod uwagę punkt końcowy zdefiniowany jako lata życia skorygowane o jakość (QALY). Łączne wartości QALY dla analizowanych technologii medycznych przedstawiono w poniższej tabeli. W tabeli przedstawiono również koszty związane z leczeniem chorych w analizowanym wskazaniu, uwzględniane w niniejszej analizie. [REDACTED]

Tabela 36.
Wyniki zdrowotne oraz koszty leczenia chorych w analizowanym wskazaniu

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

[Redacted content]

Tabela 38.
Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania technologii wnioskowanej z technologią opcjonalną

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

10. Jednokierunkowa analiza wrażliwości

10.1. Analiza wartości skrajnych

Jednokierunkową analizę wrażliwości przeprowadzono dla parametrów, które w największym stopniu obarczone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki. Dla parametrów tych przeprowadzono analizę wartości skrajnych (ang. *extreme value analysis*), która ocenia wpływ przyjęcia przez te parametry wartości ekstremalnych, a więc zakłada pesymistyczne oraz optymistyczne scenariusze.

Parametry użyte w analizie wrażliwości, wraz z zakresem zmienności, źródłem danych oraz uzasadnieniem zakresów zmienności wskazano w poniższej tabeli.

Tabela 39.
Parametry użyte w analizie wrażliwości wraz z zakresem zmienności i źródłem danych

█	█	█	█	█	
█	█	█			█
		█			
		█			
█	█	█	█	█	█
	█	█	█		
█	█	█	█	█	█
	█	█	█		
█	█	█	█	█	█
	█	█	█		
█	█	█	█	█	█
	█	█	█		

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

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	■	■	■	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	■	■	■	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	■	■	■	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	■	■	■	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			
[REDACTED]	■	■	■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	[REDACTED]	■
[REDACTED]	■	■	■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	[REDACTED]	■
[REDACTED]	■	■	■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	[REDACTED]	■

[REDACTED]

[REDACTED]

Na podstawie analizy wrażliwości wnioskować można, że największy wpływ na wyniki analizy mają następujące parametry³:



W przypadku pozostałych parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości, wnioskować należy, że ich zmiana wpływa na zmianę wartości współczynnika ICUR o mniej niż 5%.

11. Analiza progowa

Zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań* [53] analiza ekonomiczna powinna zawierać oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w wyniku zastąpienia technologii opcjonalnych wnioskowaną, jest równy wysokości progu określonego na podstawie *Ustawy o refundacji leków* [66]. Próg ten (nazywany dalej zamiennie progiem opłacalności) zdefiniowano jako trzykrotność Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca (w rozumieniu *Ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto* [67]). Określono, że zgodnie z Obwieszczeniem Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z 30 października 2015 r. w

³Wartości procentowe przedstawione w analizie wrażliwości odnieść należy do wartości współczynnika ICUR z analizy podstawowej, przedstawionych w rozdziale 9.1

sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2011—2013 [46] PKB per capita wyniosło w Polsce 41 985 PLN, a tym samym wysokość progno opłacalności wynosi w Polsce obecnie **125 955 PLN**.

Wyniki analizy progowej dla wyników wariantu podstawowego analizy ekonomicznej przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 42.

Wyniki analizy progowej dla wariantu podstawowego analizy ekonomicznej

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

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy progowej dla wszystkich wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości dla oszacowania wyników analizy kosztów-użyteczności w przypadku porównania wnioskowanej technologii medycznej z komparatorem.

Uzasadnienie doboru parametrów wykorzystanych w analizie wrażliwości i wskazanie zakresów zmienności tych parametrów przedstawiono w rozdziale 10.

Tabela 43.
Wyniki analizy progowej dla porównania technologii wnioskowanej z komparatorem

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

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

[REDACTED]

12. Ograniczenia i założenia

W analizie uwzględniono, że technologia wnioskowana finansowana będzie w ramach odrębnej grupy limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 15.3. Podstawę limitu w tej grupie limitowej stanowić będzie Blinicyto® 38,5 mikrograma proszek do sporządzania koncentratu i roztwór do przygotowania roztworu do infuzji, w związku z tym, że będzie jedynym lekiem w danej grupie limitowej. Podejście takie jest zgodne z zapisami *Ustawy o refundacji*.

Koszt monitorowania nowego *Programu lekowego* przyjęto taki, jak dla programu: Leczenie dazatynibem ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem *Philadelphia* (Ph+) (ICD-10 C91.0) z uwagi na podobny zakres badań wchodzących w skład diagnostyki i monitorowania.

Ograniczenie wiąże się z oparciem analizy dla porównania wnioskowanej technologii medycznej z komparatorem na wynikach zestawienia badań jednoramiennych oraz badania historycznego. Należy jednak mieć na uwadze fakt, że porównanie bezpośrednio technologii medycznych nie było możliwe (*Analiza kliniczna*).

Ocena blinatumomabu została przeprowadzona na podstawie nierandomizowanego badania jednoramiennego, przy czym należy podkreślić, że ze względu na bardzo rzadkie występowanie R/R ALL Ph(-) z komórek B-prekursorowych u dorosłych, wyjątkowo ciężkie nasilenie choroby oraz brak ustalonych standardów leczenia przeprowadzenie randomizowanych badań klinicznych na szeroką skalę z udziałem chorych w tej populacji jest bardzo trudne. Obecnie nie ma alternatywnej terapii celowanej dla dorosłych chorych. Nie było możliwe wykonanie porównania bezpośredniego blinatumomabu z leczeniem standardowym, jednakże wykonano zestawienie danych z wykorzystaniem metody dostosowania danych (porównanie z danymi historycznymi). Badania randomizowane są najbardziej odpowiednie w przypadku oceny porównawczej skuteczności nowych metod leczenia, jednak możliwe jest także uzyskanie odpowiednich, znaczących danych dzięki wykorzystaniu starannie dobranych, kompleksowych badań historycznych. Cel ten został osiągnięty podczas analizy retrospektywnego *Badania 20120310*, w którym oceniono punkty końcowe dla ponad 1100 chorych na R/R ALL Ph(-) z komórek B-prekursorowych z 11 ośrodków badawczych. Ze względu na nieznaczące różnice pomiędzy perspektywą wspólną i płatnika publicznego, odstąpiono od dodatkowego pokazywania wyników w perspektywie wspólnej.

W wycenie kosztów w ramieniu blinatumomabu oraz w ramieniu leczenia standardowego wykorzystano wyniki badania ankietowego przeprowadzonego wśród ekspertów klinicznych [35].

W wycenie kosztów chemioterapii, koszt substancji deksametazon wliczono w koszt hospitalizacji, ponieważ nie znajduje się ona w wykazie leków refundowanych w chemioterapii (lista C).

W wycenie dodatkowych kosztów związanych z leczeniem założono, że poza morfologią krwi zostanie wykonane badanie co najmniej dwóch parametrów biochemicznych z listy W1 w ramach pełnej morfologii krwi z parametrami biologicznymi.

Przy wycenie leczenia paliatywnego, koszt bólu oszacowano tylko na podstawie prezentacji będącej podstawą limitu w grupie limitowej: 149.1, Opioidowe leki przeciwbólne - morfina do podawania doustnego - postaci o przedłużonym uwalnianiu.

Przyjęto, że koszty związane z leczeniem działań niepożądanych będą wliczone w koszt ciągłej hospitalizacji i monitorowania chorego, w celu uniknięcia kumulacji kosztów.

Dodatkowo przyjęto, że przeciętny miesiąc trwa 30,4 dni.

13. Podsumowanie i wnioski końcowe

W przeprowadzonej analizie wykazano, że stosowanie schematu blinatumomab zamiast leczenia standardowego generuje dodatkowe wyniki zdrowotne dla chorego (dłuższe przeżycie i wyższa jakość życia). Jednocześnie terapia blinatumomabem jest droższa niż leczenie standardowe, co wynika z różnic w kosztach leków ocenianych schematów postępowania terapeutycznego, jak również z dłuższego czasu wolnego od progresji wygenerowanego dla blinatumomabu.

W analizie wykazano, że koszt dodatkowego roku życia skorygowanego jakością uzyskane przy zastosowaniu BLI zamiast leczenia standardowego są wyższe od obowiązującego progu opłacalności (ustalonego na poziomie 125 955 PLN). Biorąc pod uwagę ograniczenia QALY w wyrażeniu korzyści zdrowotnych wynikających z zastosowania terapii onkologicznych, szczególnie w odniesieniu do zaawansowanej postaci choroby nowotworowej oraz sposób podejścia do ich oceny efektywności kosztowej przez NICE (*end-of-life guidance*), PBAC, CADTH nieuwzględniający sztywnego progu opłacalności na

poziomie trzykrotnego PKB – należy stwierdzić, że zastosowanie BLI zamiast leczenia standardowego jest opcją terapeutyczną przynoszącą wyższe korzyści zdrowotne w zakresie wydłużenia przeżycia skorygowanego jakością [15].

W związku z licznymi wątpliwościami odnośnie zasadności przedstawiania ICUR w chorobach ultra-rzadkich analizę ekonomiczną wykonano jedynie dodatkowo w celu spełnienia wymogów prawnych. Przeprowadzoną natomiast analizę uzasadnienia ceny uznano za główną analizę, która jest najbardziej zasadna w przypadku chorób ultra-rzadkich. Takie podejście wydaje się być słuszne, co potwierdza aktualnie prowadzona dyskusja w sprawie wytycznych w przypadku refundacji chorób rzadkich [34]. Na konferencji poświęconej chorobom rzadkim 23.02.2016 r. wiceminister właściwy do spraw zdrowia poinformował, że w Polsce obecnie jest przygotowywany Narodowy Plan dla Chorób Rzadkich, którego prace mają się zakończyć w drugiej połowie roku. Będzie on zbliżony do narodowych planów przygotowanych przez inne państwa członkowskie Unii Europejskiej. Wiceminister podkreślił, że osią planu będą potrzeby pacjentów z chorobami rzadkimi. Zapowiedział inne podejście do refundacji tzw. leków sierocych (czyli leków stosowanych w terapii chorób rzadkich). Poinformował o wprowadzeniu podejścia egalitarnego, które zamiast klasycznej analizy ekonomicznej wymaga do oceny zasadności refundacji przedstawienia właśnie analizy uzasadnienia ceny. Takie podejście ma na celu uniknięcie konkurencji leków sierocych z lekami stosowanymi w chorobach powszechnie występujących. Konkurencja taka często bywa niesprawiedliwa, gdyż producent leku przeznaczonego do terapii chorób „powszechnych” inwestując w badania i rozwój korzysta z efektu skali. W związku z tym ma on szansę na szybszą realizację zysku i zwrot poniesionych nakładów, podczas gdy producent leku sierociego nie ma takiej możliwości. Dlatego też skłonność do akceptowania wyższego poziomu cen leków sierocych powinna być większa niż w przypadku leków przeznaczonych do terapii chorób „powszechnych” [34].

Finansowanie blinatumomabu w leczeniu dorosłych chorych na nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczkę limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu *Philadelphia* w ramach *Programu Lekowego* przyczyni się do wprowadzenia nowego standardu postępowania terapeutycznego. Ponadto, finansowanie BLI wpłynie na wydłużenie przeżycia oraz przyczyni się do poprawy zależnej od zdrowia jakości życia pacjentów z nowotworem złośliwym, co jest jednym z priorytetów zdrowotnych Ministerstwa Zdrowia (zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 sierpnia 2009 r.* [54]).

14. Dyskusja

Zamawiający dostarczył abstrakt konferencyjny do badania *TOWER* [64] bezpośrednio porównującego blinatumomab ze schematami chemioterapii. **Wyniki uzyskane w tym badaniu potwierdzają wyniki uzyskane w badaniach jednoramiennych** (tj. dwukrotne wydłużenie mediany czasu przeżycia całkowitego, niemal dwukrotne wydłużenie odsetka odpowiedzi w porównaniu z komparatorem).

Tabela 18.
Mediana czasu przeżycia całkowitego

Badanie (publikacja)	OBS	BLI		Standardowe leczenie		Różnica median (95% CI)	HR (95% CI)	IS
		Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N			
Czas przeżycia całkowitego [mies.]								
<i>TOWER (Topp 2016)</i>	b/d	7,8 (5,7; 10,0)	271	4,0 (2,9; 5,4)	134	3,8 (b/d)	0,71 (b/d)	TAK p=0,011
GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna								

W abstrakcie konferencyjnym *Topp 2016* [64] nie podano okresu obserwacji ani definicji punktów końcowych. Ponieważ dane zamieszczone w abstrakcie dotyczące przeżycia całkowitego zawierały tylko końcowe wyniki niemożliwa była ich implementacja w modelu. Natomiast dane związane z częstością wystąpienia zdarzeń niepożądanych wskazują na porównywalny profil bezpieczeństwa, jedyną znaczącą różnicą jest odsetek dotyczący wystąpienia infekcji w ramieniu BLI. Jednakże z powodu braku generowania dodatkowego kosztu (koszty działań niepożądanych wliczone w ramach monitorowania i hospitalizacji chorego) oraz znikomego wpływu na QoL chorych, dane nie zostały uwzględnione w analizie.

Dodatkowo, w analizie przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu oraz analizę wrażliwości, których wyniki wskazują na poprawność generowanych wyników oraz na ich stabilność w zależności od uwzględnianych wartości parametrów w modelowaniu.

Na podstawie analizy wrażliwości wnioskować można, że największy wpływ na wyniki analizy mają następujące parametry⁴:



W przypadku pozostałych parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości, wnioskować należy, że ich zmiana wpływa na zmianę wartości współczynnika ICUR o mniej niż 5%.

W ramach analizy również wykonano analizę progową, która wykazała, że ICUR osiąga przyjęty w Polsce próg opłacalności wtedy, gdy cena zbytu netto za opakowanie leku Blincyto® jest nie wyższa niż:



⁴Wartości procentowe przedstawione w analizie wrażliwości odnieść należy do wartości współczynnika ICUR z analizy podstawowej, przedstawionych w rozdziale 9.1

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W odniesieniu do zaawansowanej postaci choroby nowotworowej należy rozważyć odmienne podejście do oceny efektywności kosztowej leków, które dopuściłoby na odejście od sztywnego progu opłacalności na poziomie 3xPKB. W innym przypadku dostęp chorych do skutecznego leczenia przy pomocy leków innowacyjnych może pozostać poważnie ograniczony. Stąd też przeprowadzono analizę uzasadnienia ceny, którą uznano za podstawową analizę zasadną w rozważanym problemie zdrowotnym [10].

15. Załączniki

15.1. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, w modelu, oprócz przedstawienia wyników zdrowotnych z badań klinicznych, konieczne było również wykonanie przeglądu systematycznego, mającego na celu odnalezienie badań służących do oceny jakości życia chorych w analizowanym wskazaniu.

15.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych

Do analizy ekonomicznej włączano badania spełniające poniżej zdefiniowane kryteria, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia badań:

- ⊕ **populacja:** chorzy na nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczkę limfoblastyczną;
- ⊕ **metodyka:** badania pierwotne lub wtórne, w których dokonano oceny jakości życia chorych, z uwzględnieniem punktów końcowych, określonych w badaniach, włączonych do *Analizy klinicznej*.

Kryteria wykluczenia badań:

- ⊕ **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia,
- ⊕ **metodyka:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków tzw. *case-series*, opracowania poglądowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski.

15.1.2. Strategia wyszukiwania

W celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych w bazie Medline (poprzez wyszukiwarkę PubMed) zastosowano strategię wyszukiwania, zaprezentowaną w tabeli

poniżej). Strategia zawiera terminy odnoszące się do wyżej zdefiniowanych kryteriów włączenia badań.

Tabela 44.

Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych

■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■

Data ostatniego wyszukiwania: 07.04.2016 r.

Dodatkowo, przeszukano bazy *Cost-Effectiveness Registry* (CEAR) oraz NICE (ang. *National Institute for Health and Care Excellence*). Słowa kluczowe zastosowane do przeszukania tych baz zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 45.

Słowa kluczowe zastosowane w bazie CEAR oraz NICE wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych

■	■	■	■
■	■	■	■

Data ostatniego wyszukiwania: 07.04.2015 r.

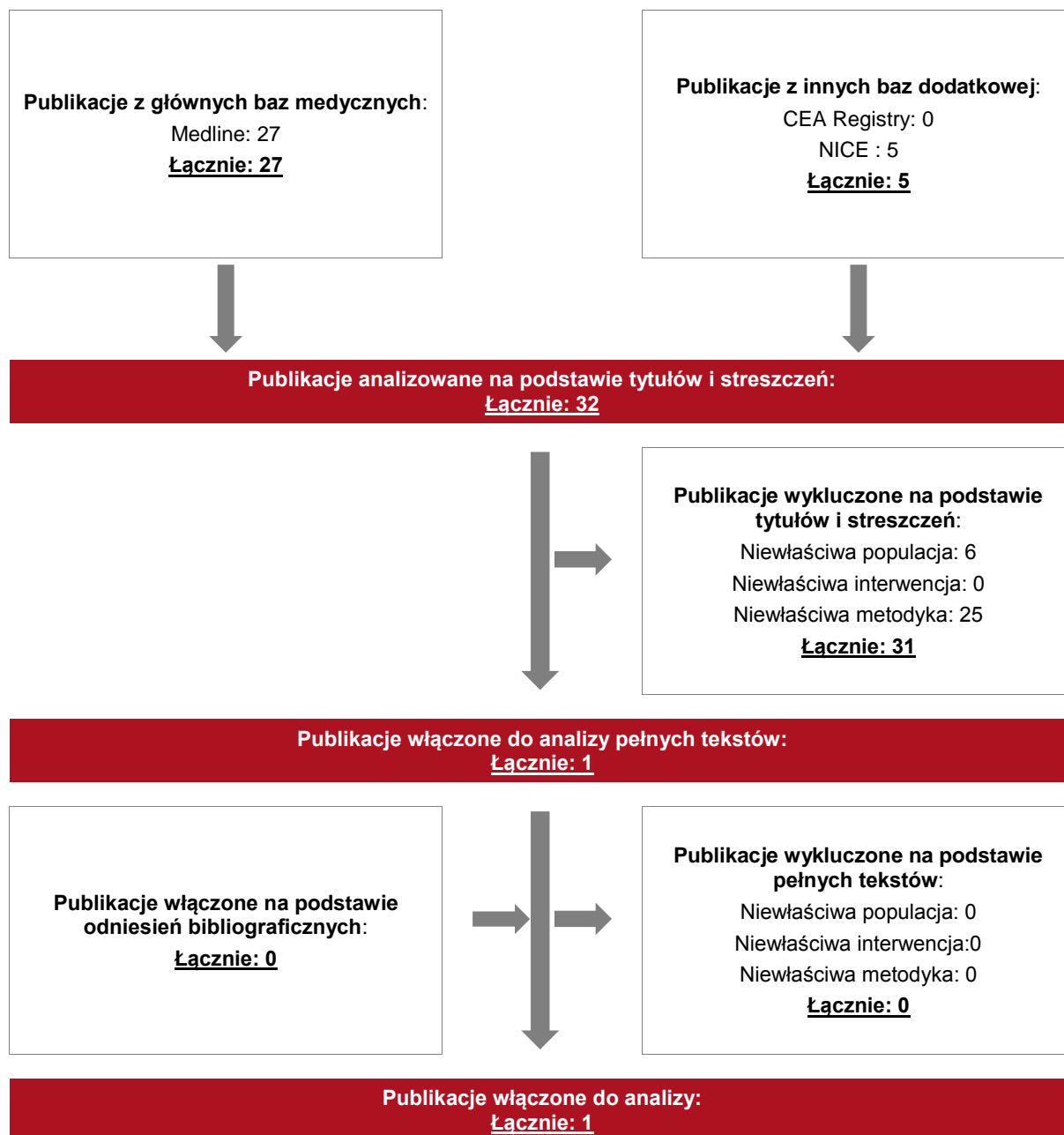
Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań umożliwiających ocenę jakości życia chorych w analizowanym wskazaniu, z uwzględnieniem punktów końcowych, określonych w badaniach, włączonych do *Analizy klinicznej*.

15.1.3. Selekcja badań

Odnalezione publikacje w bazie informacji medycznej Medline oraz bazach dodatkowych (CEAR oraz NICE) zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków ■■■■■. W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka ■■■■■ na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia. Proces selekcji badań do oceny jakości życia zobrazowano na diagramie, przedstawionym poniżej.

Rysunek 3.

Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych



15.1.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 32 publikacje w formie tytułów i abstraktów, w tym:

- ⊕ w bazie Medline odnaleziono 27 publikacji;
- ⊕ w bazie CEAR odnaleziono 0 publikacji;
- ⊕ w bazie NICE odnaleziono 5 publikacji.

Po usunięciu duplikatów i przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 1 publikację do oceny jakości życia chorych: *Aristides 2015* [7].

15.1.5. Metodyka włączonego badania do oceny jakości życia chorych

Ostatecznie, w przeglądzie systematycznym odnaleziono 1 publikację do oceny jakości życia chorych: *Aristides 2015*.

Publikacja *Aristides 2015* jest pierwszą publikacją, w której autorzy zajmują się problemem jakości życia wśród chorych na nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczkę limfoblastyczną. W badaniu przeprowadzono ocenę jakości życia metodą *preference elicitation*, która jest zgodna z zaleceniami NICE w sytuacjach, gdy uzyskanie danych standardowymi metodami jest niemożliwe z uwagi na np. rzadkość występowania choroby lub stan zdrowia chorego uniemożliwiający wypełnienie kwestionariusza. Preferowaną metodą uzyskania wartości jakości życia w tym przypadku jest metoda handlowania czasem (ang. *time trade-off*), ponieważ jakość życia w poszczególnych stanach zdrowia oceniana jest z perspektywy przedstawiciela populacji generalnej.

Celem badania było zdefiniowanie i walidacja stanów zdrowia, w których znajdować mogą się chorzy na nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczkę limfoblastyczną bez ekspresji chromosomu *Philadelphia* w warunkach praktyki klinicznej w Wielkiej Brytanii oraz ocena jakości życia chorych z perspektywy populacji generalnej z użyciem metody *time trade-off*. Autorzy publikacji przeprowadzili analizę opisową zebranych wyników. Nie

zastosowano powerowania badania, które umożliwiłyby statystyczne porównanie wyników w podgrupach.

Autorzy badania wydzielili 5 stanów zdrowia, które odzwierciedlają ciężar życia chorego z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną. Początkowo stany te oraz ich opisy określone zostały na podstawie definicji pochodzących z jednoramiennego badania klinicznego przeprowadzonego wśród 189 chorych. Każdy z wyróżnionych stanów zdrowia zawiera informacje o każdej z następujących domen życia chorego: samopoczucie fizyczne, psychiczne, społeczne oraz funkcjonalne. W badaniu wydzielono następujące stany zdrowia:

- ⊗ remisja całkowita;
- ⊗ remisja całkowita z częściowym odzyskaniem funkcji hematologicznych (minimalne ryzyko krwawienia lub infekcji, liczba płytek krwi powyżej 50 000/ μ l, neutrofile powyżej 500/ μ l);
- ⊗ aplastyczność szpiku kostnego;
- ⊗ częściowa remisja;
- ⊗ choroba postępująca.

Tak zdefiniowane stany zdrowia poddane zostały ocenie przez hematologów klinicznych oraz pielęgniarki pracujące z chorymi na ostrą białaczkę limfoblastyczną w ciągu ostatnich 36 miesięcy oraz przez chorych otrzymujących leczenie.

Oceny stanów zdrowia dokonano w pierwszej kolejności w badaniu pilotażowym, w którym uczestniczyło 28 osób z populacji generalnej, które spełniły kryteria włączenia (m.in. wiek powyżej 18 lat, zdolność do komunikowania się w języku angielskim zarówno w mowie i piśmie, zdolność do zrozumienia celu przeprowadzonego badania). Kryteriami wykluczającymi były trudności ze słuchem, zaburzenia umysłowe (oceniane w trakcie wywiadu), zaburzenia wzroku. Przeprowadzono screening ze względu na wiek, płeć, pochodzenie oraz status socjo-ekonomiczny w celu jak najwierniejszego odzwierciedlenia populacji generalnej Wielkiej Brytanii.

W głównej części badania osoby zakwalifikowane wypełniały kwestionariusz TTO w grupach składających się z 15-17 osób (do badania głównego zakwalifikowano 123 osoby). Zdefiniowane stany zdrowia pozbawione zostały nazw i oznaczono je kolejnymi literami alfabetu w celu uniknięcia wpływu na ich ocenę przez uczestników. Następnym etapem było

wypełnienie standardowego kwestionariusza EQ-5D przez osoby zakwalifikowane. Jakość życia mierzona w ten sposób wyniosła w badaniu 0,91 i była nieznacznie wyższa od jakości życia obserwowanej wśród brytyjskiej populacji generalnej (0,86), nie przeprowadzono jednakże formalnego testu statystycznego potwierdzającego różnicę.

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki przeprowadzonego badania. Wynik uzyskano po przeprowadzeniu badania metodą TTO. Autorzy badania zastosowali metodę zgodną z zaleceniami NICE określających alternatywne metody uzyskania wartości jakości życia, gdy dane EQ-5D są niedostępne lub ograniczone.

Tabela 46. Jakość życia w badaniu *Aristides* 2015

Stan zdrowia	Jakość życia TTO
Remisja całkowita	0,86
Remisja całkowita z częściowym odzyskaniem funkcji hematologicznych	0,75
Aplastyczność szpiku kostnego	0,59
Częściowa remisja	0,50
Choroba postępująca	0,30

15.2. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, w analizie podjęto próbę odszukania innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą, w których dokonano oceny opłacalności ocenianej technologii medycznej w omawianym wskazaniu. W tym celu wykonano przegląd systematyczny, który opisano w poniższych rozdziałach.

15.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych

Do analizy ekonomicznej zostały włączane badania spełniające poniżej zdefiniowane kryteria, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia badań:

- ⊕ **interwencja:** blinatumomab;
- ⊕ **metodyka:** analizy kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności lub minimalizacji kosztów, wykonane w Polsce lub za granicą.

Kryteria wykluczenia badań:

- ⊕ **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona;
- ⊕ **metodyka:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, opracowania pogładowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski.

15.2.2. Strategia wyszukiwania

W celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych zastosowano strategię wyszukiwania, przedstawioną poniżej w tabeli. Strategia zawierają terminy odnoszące się do wyżej zdefiniowanych kryteriów włączenia badań.

Tabela 47.

Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych

■	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]

Data ostatniego wyszukiwania: 07.04.2015 r.

Dodatkowo, w analizie przeszukano bazy *Cost-Effectiveness Registry* (CEAR) oraz NICE. Do odnalezienia innych analiz ekonomicznych, zastosowano słowa kluczowe związane z problemem zdrowotnym oraz stosowaną interwencją i komparatorami. Słowa kluczowe do przeszukania zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 48.

Słowa kluczowe zastosowane w bazie CEAR oraz NICE wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych

■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Data ostatniego wyszukiwania: 07.04.2016 r.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych, wykonanych w kraju lub za granicą, dotyczących wskazanego problemu zdrowotnego oraz opłacalności stosowania ocenianej interwencji.

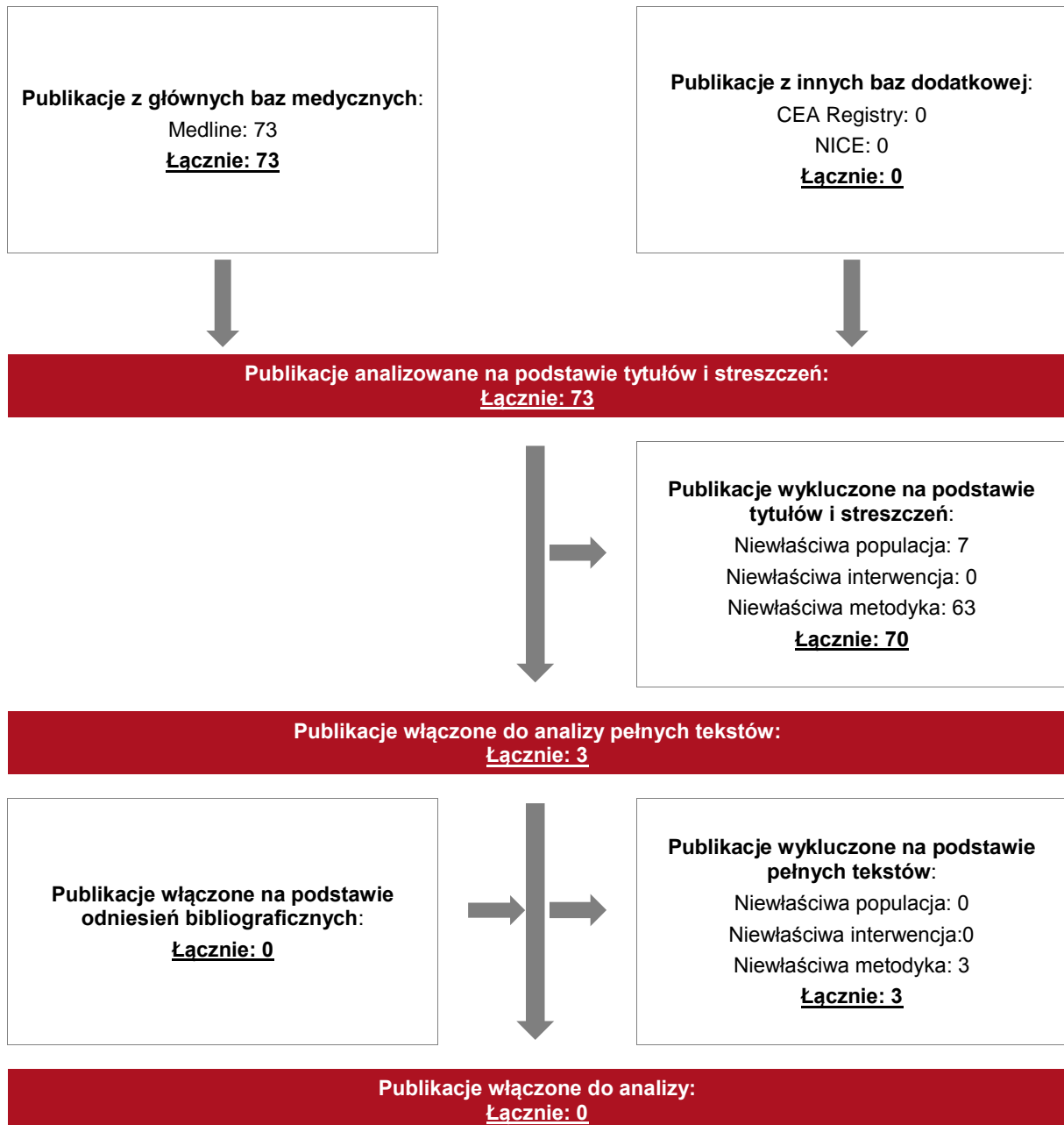
15.2.3. Selekcja badań

Odnalezione publikacje zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków [REDACTED]. W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka [REDACTED] na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 15.2.1.

Proces selekcji innych analiz ekonomicznych zobrazowano na diagramie, przedstawionym poniżej.

Rysunek 4.

Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą



15.2.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 73 publikacje w formie tytułów i abstraktów, w tym:

- ⊕ w bazie Medline odnaleziono 73 publikacje;
- ⊕ w bazie CEAR odnaleziono 0 publikacji;
- ⊕ w bazie NICE odnaleziono 0 publikacji.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy nie włączono żadnej publikacji.

15.2.5. Metodyka włączonej publikacji prezentującej wyniki innych analiz ekonomicznych

Ostatecznie nie odnaleziono analiz ekonomicznych, w których pokazane byłyby wyniki opłacalności stosowania blinatumomab w leczeniu dorosłych chorych na nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczkę limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu *Philadelphia*.

15.3. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej

Na podstawie art. 15 *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* należy stwierdzić, że leku Blinicyto[®] nie można zakwalifikować do żadnej z obecnie istniejących grup limitowych [66]. Lek ten nie spełnia kryteriów kwalifikacji do wspólnych grup limitowych, o których mowa w art. 15 ust 2 *Ustawy o refundacji* ze względu na brak: tej samej nazwy międzynarodowej, brak tych samych mechanizmów działania i podobnych działań terapeutycznych, zgodności wskazań i przeznaczeń, tej samej skuteczności w porównaniu do jakiegokolwiek innego obecnie refundowanego preparatu.

Objęcie refundacją substancja może nastąpić tylko w drodze utworzenia nowej grupy limitowej. Nie jest możliwe włączenie leku Blinicyto[®] do jednej z już istniejących grup limitowych gdyż nie ma grupy limitowej dla preparatów, które miałyby te same wskazania i przeznaczenia oraz sposób działania i udowodnioną skuteczność, więc nie będzie spełniony warunek z art. 15 ust. 2 pkt 1 *Ustawy o refundacji*.

15.4. Ceny leków

Tabela 49.
Ceny leków (w schematach chemioterapii) uwzględnione w analizie (PLN)

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu (PLN)	Cena hurtowa brutto (PLN)	Wysokość limitu finansowania (PLN)
Fludarabini phosphas	Fludara Oral [®] , tabl. powł., 10 mg	15 tabl.	1 247,81	1 310,2	1 310,2
Fludarabini phosphas	Fludara Oral [®] , tabl. powł., 10 mg	20 tabl.	1 663,74	1 746,93	1 746,93
Fludarabini phosphas	Fludarabine Teva [®] , koncentrat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 25 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	291,6	306,18	306,18

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu (PLN)	Cena hurtowa brutto (PLN)	Wysokość limitu finansowania (PLN)
Cytarabinum	Alexan®, roztwór do wstrzykiwań, 500 mg	1 fiol.a 10 ml	42,12	44,23	44,23
Cytarabinum	Alexan®, roztwór do wstrzykiwań, 1000 mg	1 fiol.a 20 ml	84,24	88,45	88,45
Cytarabinum	Alexan®, roztwór do wstrzykiwań, 0,05 g/ml	1 fiol.a 40 ml	168,48	176,9	176,9
Cytarabinum	Alexan®, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/5ml	1 fiol.a 5 ml	8,42	8,84	8,84
Cytarabinum	Cytarabine Kabi®, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 1 ml	8,42	8,84	8,84
Cytarabinum	Cytarabine Kabi®, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	39,96	41,96	41,96
Cytarabinum	Cytarabine Kabi®, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	79,92	83,92	83,92
Cytarabinum	Cytarabine Kabi®, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 20 ml	151,24	158,8	158,8
Cytarabinum	Cytosar®, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 100 mg	1 amp. (+1 rozp.)	11,03	11,58	11,58

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu (PLN)	Cena hurtowa brutto (PLN)	Wysokość limitu finansowania (PLN)
Cytarabinum	Cytosar®, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 500 mg	1 fiol.s.subs. (+ rozp.)	42,12	44,23	44,23
Cytarabinum	Cytosar®, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.s.subs.	84,24	88,45	88,45
Mitoxantronum	Mitoxantron-Ebewe®, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	405,00	425,25	425,25
Cyclophosphamidum	Endoxan®, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 200 mg	1 fiol.s.subs.	14,58	15,31	15,31
Cyclophosphamidum	Endoxan®, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.s.subs.	54,96	57,71	57,71
Vincristini sulfas	Vincristin-Richter®, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	10 fiol.s.subs. (+ rozp.)	259,2	272,16	272,16
Vincristini sulfas	Vincristine Teva®, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol.a 1 ml	25,92	27,22	27,22
Vincristini sulfas	Vincristine Teva®, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	125,28	131,54	131,54

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu (PLN)	Cena hurtowa brutto (PLN)	Wysokość limitu finansowania (PLN)
Doxorubicinum	Adriblastina PFS®, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	10,93	11,48	8,16
Doxorubicinum	Adriblastina PFS®, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 25 ml	36,72	38,56	38,56
Doxorubicinum	Adriblastina R.D.®, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol.liof. (+ rozp. 5 ml)	10,93	11,48	8,16
Doxorubicinum	Doxorubicin - Ebewe®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol.a 5 ml	8,64	9,07	8,16
Doxorubicinum	Doxorubicin - Ebewe®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.a 25 ml	43,2	45,36	40,82
Doxorubicinum	Doxorubicin - Ebewe®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.a 50 ml	86,4	90,72	81,64
Doxorubicinum	Doxorubicin - Ebewe®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.a 100 ml	172,8	181,44	163,28
Doxorubicinum	Doxorubicin medac®, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	16,09	16,89	8,16
Doxorubicinum	Doxorubicin medac®, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	30,24	31,75	16,33

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu (PLN)	Cena hurtowa brutto (PLN)	Wysokość limitu finansowania (PLN)
Doxorubicinum	Doxorubicin medac®, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 25 ml	38,88	40,82	40,82
Doxorubicinum	Doxorubicin medac®, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 75 ml	103,68	108,86	108,86
Doxorubicinum	Doxorubicin medac®, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	138,24	145,15	145,15
Doxorubicinum	Doxorubicinum Accord®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	7,24	7,6	7,6
Doxorubicinum	Doxorubicinum Accord®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	32,4	34,02	34,02
Doxorubicinum	Doxorubicinum Accord®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	135	141,75	141,75
Doxorubicinum	Doxorubicinum Accord®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	17,28	18,14	16,33
Doxorubicinum	Doxorubicinum Accord®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	66,96	70,31	70,31
Cytarabinum	Alexan®, roztwór do wstrzykiwań, 500 mg	1 fiol.a 10 ml	42,12	44,23	44,23
Cytarabinum	Alexan®, roztwór do wstrzykiwań, 1000 mg	1 fiol.a 20 ml	84,24	88,45	88,45

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu (PLN)	Cena hurtowa brutto (PLN)	Wysokość limitu finansowania (PLN)
Cytarabinum	Alexan [®] , roztwór do wstrzykiwań, 0,05 g/ml	1 fiol.a 40 ml	168,48	176,9	176,9
Cytarabinum	Alexan [®] , roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/5ml	1 fiol.a 5 ml	8,42	8,84	8,84
Cytarabinum	Cytarabine Kabi [®] , roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 1 ml	8,42	8,84	8,84
Cytarabinum	Cytarabine Kabi [®] , roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	39,96	41,96	41,96
Cytarabinum	Cytarabine Kab [®] i, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	79,92	83,92	83,92
Cytarabinum	Cytarabine Kabi [®] , roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 20 ml	151,24	158,8	158,8
Cytarabinum	Cytosar [®] , proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 100 mg	1 amp. (+1 rozp.)	11,03	11,58	11,58
Cytarabinum	Cytosar [®] , proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 500 mg	1 fiol.s.subs. (+ rozp.)	42,12	44,23	44,23
Cytarabinum	Cytosar [®] , proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.s.subs.	84,24	88,45	88,45

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu (PLN)	Cena hurtowa brutto (PLN)	Wysokość limitu finansowania (PLN)
Methotrexatum	Methotrexat - Ebewe®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	378	396,9	396,9
Rituximabum	MabThera®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	2 fiol.a 10 ml	2 445,01	2 567,26	2 567,26
Rituximabum	MabThera®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.a 50 ml	6 112,52	6 418,15	6 418,15

Tabela 50.
Ceny leków uwzględnione w wycenie terapii immunosupresyjnej (PLN)

Substancja czynna	Nazwa leku	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu (PLN)	Cena hurtowa brutto (PLN)	Cena detaliczna (PLN)	Wysokość limitu finansowania (PLN)
Cyklosporyna	Cyclaid®, kaps. miękkie, 25 mg	50 kaps.	54	56,7	67,18	67,06
	Cyclaid®, kaps. miękkie, 50 mg	50 kaps.	113,94	119,64	134,12	134,12
	Cyclaid®, kaps. miękkie, 100 mg	50 kaps.	238,68	250,61	269,09	268,24
	Equoral®, kaps. elastyczne, 25 mg	50 kaps. (5 blist.po 10 szt.)	54	56,7	67,18	67,06
	Equoral®, kaps. elastyczne, 50 mg	50 kaps. (5 blist.po 10 szt.)	113,94	119,64	134,12	134,12
	Equoral®, kaps. elastyczne, 100 mg	50 kaps. (5 blist.po 10 szt.)	238,68	250,61	269,09	268,24

Substancja czynna	Nazwa leku	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu (PLN)	Cena hurtowa brutto (PLN)	Cena detaliczna (PLN)	Wysokość limitu finansowania (PLN)
	Sandimmun Neoral®, kaps. elastyczne, 25 mg	50 kaps.	82,97	87,12	97,6	67,06
	Sandimmun Neoral®, kaps. elastyczne, 50 mg	50 kaps.	150,52	158,05	172,53	134,12
	Sandimmun Neoral®, kaps. elastyczne, 100 mg	50 kaps.	301,32	316,39	334,87	268,24
	Sandimmun Neoral®, kaps. elastyczne, 10 mg	60 kaps.	46,72	49,06	55,87	32,19
Mykofenolan mofetylu	CellCept®, tabl., 500 mg	50 tabl.	216	226,8	244,97	244,97
	CellCept®, kaps. twarde, 250 mg	100 kaps.	216	226,8	244,97	244,97
	Mycophenolat e Mofetil Accord®, tabl. powl., 500 mg	50 szt.	108	113,4	131,57	131,57
	Mycophenolat e Mofetil Accord®, kaps. twarde, 250 mg	100 szt.	108	113,4	131,57	131,57
	Mycophenolat e mofetil Apotex®, kaps., 250 mg	100 kaps.	215,46	226,23	244,4	244,4
	Mycophenolat e mofetil Apotex®, tabl. powl., 500 mg	50 tabl. (5 blist.po 10 szt.)	215,46	226,23	244,4	244,4
	Mycophenolat e mofetil Sandoz 500®, tabl. powl., 500 mg	50 tabl. (5 blist.po 10 szt.)	140,4	147,42	165,59	165,59
	Mycophenolat e mofetil Stada®, kaps., 250 mg	100 kaps.	137,16	144,02	162,19	162,19

Substancja czynna	Nazwa leku	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu (PLN)	Cena hurtowa brutto (PLN)	Cena detaliczna (PLN)	Wysokość limitu finansowania (PLN)
	Mycophenolat e mofetil Stada®, tabl. powł., 500 mg	50 tabl.	137,16	144,02	162,19	162,19
	Myfenax®, kaps. twarde, 250 mg	100 kaps.	214,92	225,67	243,84	243,84
	Myfenax®, tabl. powł., 500 mg	50 tabl.	214,92	225,67	243,84	243,84

15.5. Działania niepożądane

Tabela 51.

Częstość występowania działań niepożądanych stopnia 3 i 4 dla terapii blinatumomabem i chemioterapii

Zdarzenie niepożądane	Częstość występowania (%)	Źródło
BLI		
Zapalenie płuc	9	<i>Topp 2015 [65]</i>
Sepsa	6	<i>Topp 2015 [65]</i>
Neutropenia z gorączką	25	<i>Topp 2015 [65]</i>
Neutropenia	16	<i>Topp 2015 [65]</i>
Anemia	14	<i>Topp 2015 [65]</i>
Zespół uwalniania cytokin	2	<i>Topp 2015 [65]</i>
Encefalopatia	3	<i>Topp 2015 [65]</i>
Ataksja	2	<i>Topp 2015 [65]</i>
Ból głowy	4	<i>Topp 2015 [65]</i>
Gorączka	7	<i>Topp 2015 [65]</i>
Małopłytkowość	8	<i>Topp 2015 [65]</i>
Leukopenia	8	<i>Topp 2015 [65]</i>
Hiperplikemia	8	<i>Topp 2015 [65]</i>
Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej	7	<i>Topp 2015 [65]</i>
Hipokaliemia	7	<i>Topp 2015 [65]</i>
Hipofosfatemia	5	<i>Topp 2015 [65]</i>
Leczenie standardowe		
Cytopenia	100	<i>Hummel 2014 [29]</i>
Neutropenia	52	<i>Hummel 2014 [29]</i>

Zdarzenie niepożądane	Częstość występowania (%)	Źródło
Anemia	5	Hummel 2014 [29]
Małopłytkowość	46	Hummel 2014 [29]
Infekcja	34	Hummel 2014 [29]
Infekcja bakteryjna i/lub grzybiczna	48	Hummel 2014 [29]
Infekcja bakteryjna lub sepsa	28	Hummel 2014 [29]
Zapalenie płuc	24	Hummel 2014 [29]
Kardiotoksyczność	8	Hummel 2014 [29]
Niewydolność serca / niewydolność krążenia	6	Hummel 2014 [29]
Niedociśnienie	8	Hummel 2014 [29]
Toksyczność nerkowa	7	Hummel 2014 [29]
Toksyczność wątroby	10	Hummel 2014 [29]
Toksyczność ust	11	Hummel 2014 [29]
Nudności / wymioty	13	Hummel 2014 [29]
Toksyczność żołądkowo-jelitowa	15	Hummel 2014 [29]
Zdarzenia neurologiczne	6	Hummel 2014 [29]
Polineuropatia	13	Hummel 2014 [29]

Tabela 52.

Czas trwania działań niepożądanych stopnia 3 i 4 dla terapii blinatumomabem i chemioterapii

Zdarzenie niepożądane	Długość trwania (dni)	Źródło
BLI		
Zapalenie płuc	5,000	Dane od Zamawiającego (oszacowanie eksperta) [19]
Sepsa	7,000	Dane od Zamawiającego (oszacowanie eksperta) [19]
Neutropenia z gorączką	7,140	NICE 2014b [43]
Neutropenia	11,045	Średnia z publikacji NICE 2014b [58] i oszacowania eksperta (dane od Zamawiającego) [19]
Anemia	16,070	NICE 2014b [43]
Zespół uwalniania cytokin	14,000	Średnia długość trwania wszystkich działań niepożądanych w ramieniu Blinicyto® [19]
Encefalopatia	16,450	HSCIC 2013 [41]
Ataksja	4,850	HSCIC 2013 [41]
Ból głowy	1,050	HSCIC 2013 [41]
Gorączka	12,300	NICE 2014b [43]
Małopłytkowość	23,230	NICE 2014b [43]
Leukopenia	34,000	NICE 2014b [43]
Hiperglikemia	6,230	HSCIC 2013 [41]

Zdarzenie niepożądane	Długość trwania (dni)	Źródło
BLI		
Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej	15,630	<i>HSCIC 2013</i> [41]
Hipokaliemia	2,050	<i>HSCIC 2013</i> [41]
Hipofosfatemia	14,000	Średnia długość trwania wszystkich działań niepożądanych w ramieniu Blinicyto® [19]
Leczenie standardowe		
Cytopenia	4,770	Średnia z publikacji <i>HSCIC 2013</i> [41] i oszacowania eksperta (dane od Zamawiającego) [19]
Neutropenia	11,045	Średnia z publikacji <i>NICE 2014b</i> i oszacowania eksperta (dane od Zamawiającego) [19]
Anemia	16,070	<i>NICE 2014b</i> [43]
Małopłytkowość	23,230	<i>NICE 2014b</i> [43]
Infekcja	3,030	<i>HSCIC 2013</i> [41]
Infekcja bakteryjna i/lub grzybiczna	3,030	<i>HSCIC 2013</i> [41]
Infekcja bakteryjna lub sepsa	7,000	Dane od Zamawiającego (oszacowanie eksperta) [19]
Zapalenie płuc	9,500	<i>NICE 2014b</i> [43]
Kardiotoksyczność	5,100	<i>HSCIC 2013</i> [41]
Niewydolność serca / niewydolność krążenia	10,250	<i>HSCIC 2013</i> [41]
Niedociśnienie	12,000	Dane od Zamawiającego (oszacowanie eksperta) [19]
Toksyczność nerkowa	18,625	Średnia z publikacji <i>NICE 2014b</i> [58] i oszacowania eksperta (dane od Zamawiającego) [19]
Toksyczność wątroby	10,000	Dane od Zamawiającego (oszacowanie eksperta) [19]
Toksyczność ust	4,000	Średnia z publikacji <i>NICE 2014b</i> [58] i oszacowania eksperta (dane od Zamawiającego) [19]
Nudności / wymioty	4,165	<i>NICE 2014b</i> [43]
Toksyczność żołądkowo-jelitowa	7,500	Dane od Zamawiającego (oszacowanie eksperta) [19]
Zdarzenia neurologiczne	4,850	<i>HSCIC 2013</i> [41]
Polineuropatia	4,850	<i>HSCIC 2013</i> [41]

Tabela 53.

Wielkości obniżek jakości życia związane z poszczególnymi zdarzeniami niepożądanymi stopnia 3 i 4 dla terapii blinatumomabem i chemioterapii

Zdarzenie niepożądane	Obniżka jakości życia	Źródło
BLI		
Zapalenie płuc	-0,15	<i>NICE 2014b</i> [43]
Sepsa	-0,217	Średnia z publikacji <i>NICE 2014a</i> [42] i <i>NICE 2014b</i> [43]

Zdarzenie niepożądane	Obniżka jakości życia	Źródło
Neutropenia z gorączką	-0,25	Średnia ze wszystkich wartości obniżek jakości życia dla Blinicyto® [19]
Neutropenia	-0,61	Zhang 2005 [78]
Anemia	-0,25	Średnia ze wszystkich wartości obniżek jakości życia dla Blinicyto® [19]
Zespół uwalniania cytokin	-0,14	Vera-Llonch 2008 [69]
Encefalopatia	-0,40	Średnia z publikacji Hutton 1996 [30] i Hauser 2001 [27]
Ataksja	-0,16	Tolley 2013 [63]
Ból głowy	-0,24	Średnia z publikacji NICE 2014b [43] i Woods 2012 [70]
Gorączka	-0,11	NICE 2014b [43]
Małopłytkowość	-0,25	Średnia ze wszystkich wartości obniżek jakości życia dla Blinicyto® [19]
Leukopenia	-0,37	NICE 2014b [43]
Hiperglikemia	-0,25	Średnia ze wszystkich wartości obniżek jakości życia dla Blinicyto® [19]
Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej	-0,25	Średnia ze wszystkich wartości obniżek jakości życia dla Blinicyto® [19]
Hipokaliemia	-0,15	Średnia z publikacji NICE 2014b [43] i Woods 2012 [70]
Hipofosfatemia	-0,25	Średnia ze wszystkich wartości obniżek jakości życia dla Blinicyto® [19]
Leczenie standardowe		
Cytopenia	-0,07	Średnia ze wszystkich wartości obniżek jakości życia dla chemioterapii [19]
Neutropenia	-0,16	Tolley 2013 [63]
Anemia	-0,22	Średnia z publikacji NICE 2014a [57] i NICE 2014b [58]
Małopłytkowość	-0,21	NICE 2014b [43]
Infekcja	-0,20	Tolley 2013 [63]
Infekcja bakteryjna i/lub grzybiczna	-0,20	Tolley 2013 [63]
Infekcja bakteryjna lub sepsa	-0,40	Średnia z publikacji Hutton 1996 [30] i Hauser 2001 [27]
Zapalenie płuc	-0,24	Średnia z publikacji NICE 2014b [43] i Woods 2012 [70]
Kardiotoksyczność	-0,22	Kurian 2007 [37]
Niewydolność serca / niewydolność krążenia	-0,09	Hall 2012 [26]
Niedociśnienie	-0,37	NICE 2014b [43]
Toksyczność nerkowa	-0,16	NICE 2014b [43]
Toksyczność wątroby	-0,07	Średnia ze wszystkich wartości obniżek jakości życia dla chemioterapii [19]
Toksyczność ust	-0,37	NICE 2014b [43]
Nudności / wymioty	-0,08	NICE 2014b [43]

Zdarzenie niepożądane	Obniżka jakości życia	Źródło
Toksyczność żołądkowo-jelitowa	-0,11	Średnia z publikacji: <i>NICE 2014b</i> [43], <i>Parker 2011</i> [49] i <i>Shiroiwa 2009</i> [57]
Zdarzenia neurologiczne	-0,46	Średnia dla ciężkiej neuropatii z publikacji <i>Calhoun 2004</i> [13]
Polineuropatia	-0,15	Średnia z neuropatii obwodowej, neuropatii ciężkiej i neuropatii umiarkowanej z publikacji: <i>Havrilesky 2009</i> [28], <i>Shiroiwa 2009</i> [57] i <i>Best 2010</i> [8]

15.6. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 54.

Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań*

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
1.	Analiza podstawowa analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 1. - rozdział 9.
2.	Analizę wrażliwości analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 10.
3.	Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej:	n/d
3.1.	w populacji wskazanej we wniosku	TAK, rozdział 15.2.
3.2.	w populacji szerszej niż wskazana we wniosku (dotyczy, jeżeli analizy ekonomiczne dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane)	n/d
4.	Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem: <ul style="list-style-type: none"> oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii 	TAK, rozdział 9.2.
5.	Oszacowanie kosztu uzyskania	n/d
5.1.	dotaddkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	TAK, rozdział 9.1
5.2.	dotaddkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość)	TAK, rozdział 9.1

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
6.	Oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (lub koszt uzyskania dodatkowego roku życia) jest równy wysokości progu opłacalności	TAK, rozdział 11.
7.	Przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną)	n/d
7.1.	Przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero	n/d
8.	Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 <i>Ustawy o refundacji</i> , analiza ekonomiczna zawiera:	n/d
8.1.	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia	n/d
8.2.	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;	n/d
8.3.	kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.	n/d
9.	Zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-6. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 8.4.
10.	Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-6. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 12.
11.	Dokument elektroniczny umożliwiający:	n/d
11.1.	powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 4.-6. i 8.	TAK
11.2.	przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii	TAK
12.	Oszacowania użyteczności stanów zdrowia określono w oparciu o przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia, właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby	TAK, rozdział 15.1.
13.	Analiza wrażliwości zawiera:	n/d
13.1.	określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w pkt 4.-6. i 8.	TAK, rozdział 10.
13.2.	uzasadnienie wskazanych zakresów zmienności	TAK, rozdział 10.

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
13.3.	oszacowania, o których mowa w pkt 4.-6., uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej	TAK, rozdział 10., rozdział 11.
14.	Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	n/d
14.1.	z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	TAK
14.2.	z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	TAK
15.	[Redacted content]	[Redacted content]
16.	Oszacowania analizy ekonomicznej dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla tej analizy	TAK
17.	Oszacowania analizy przeprowadzono z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych (jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej przekracza rok)	TAK
18.	Przeglądy w analizie ekonomicznej wykonano z zastosowaniem przepisów wskazanych w § 4 ust. 3 pkt 3 i 4 <i>Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	TAK

16. Spis tabel

Tabela 1. Podsumowanie wyników z <i>Badania MT103-211</i> oraz <i>Badania 20120310</i>	20
Tabela 2 Zbiorcze przedstawienie zdarzeń niepożądanych obserwowanych w badanej populacji	23
Tabela 3. Charakterystyka komparatora	28
Tabela 4. Dawkowanie leków uwzględnione w analizie	32
Tabela 5. Ceny wnioskowanej technologii uwzględnione w analizie (PLN).....	33
Tabela 6. Koszt terapii blinatumomabem (PLN)	33
Tabela 7. Koszt poszczególnych schematów chemioterapii uwzględnionych w analizie oraz średnia liczba cykli ich stosowania	34
Tabela 8. Koszt chemioterapii w analizowanym wskazaniu, brany pod uwagę w analizie (PLN)	35
Tabela 9. Koszt hospitalizacji w trakcie przyjmowania terapii blinatumomabem	35
Tabela 10. Koszt hospitalizacji w trakcie przyjmowania chemioterapii	36
Tabela 11. Koszt monitorowania terapii blinatumomabem.....	36
Tabela 12. Koszt monitorowania chemioterapii.....	37
Tabela 13. Koszty dodatkowe związane z leczeniem	38
Tabela 14. Wycena świadczeń związana z przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych	39
Tabela 15. Wycena terapii immunosupresyjnej.....	40
Tabela 16. Koszty leczenia działań niepożądanych po wykonaniu przeszczepu - choroba GVHD	40
Tabela 17. Koszt pobrania i przetoczenia limfocytów dawcy	41

Tabela 18. Wycena świadczeń związana z ponownym przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych	41
Tabela 19. Wycena świadczeń związana z HSCT uwzględniająca odsetek przeżycia chorych.....	42
Tabela 20. Koszty związane z HSCT uwzględnione w analizie	43
Tabela 21. Świadczenia związana z opieką paliatywną.....	44
Tabela 22. Koszt pobytu w hospicjum stacjonarnym	44
Tabela 23. Koszt leczenia żywieniowego	45
Tabela 24. Koszt teleradioterapii paliatywnej	45
Tabela 25. Koszt leczenia przeciwbólowego	46
Tabela 26. Koszt jednej sesji psychoterapii indywidualnej	46
Tabela 27. Koszt rehabilitacji.....	46
Tabela 28. Wycena świadczeń związana z opieką paliatywną.....	47
Tabela 29. Podsumowanie kosztów dla technologii wnioskowanej oraz komparatora (z uwzględnieniem dyskontowania kosztów).....	47
Tabela 30. Podgrupy chorych wraz z ich odsetkami w obu badaniach	52
Tabela 31. Wartości TTO z badania <i>Aristides 2015</i>	56
Tabela 32. Proporcja populacji w poszczególnych stanach.....	56
Tabela 33. Wartości użyteczności dla stanów w modelu.....	57
Tabela 34. Wartości użyteczności dla stanów w modelu.....	58
Tabela 35. Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia	58
Tabela 36. Wyniki zdrowotne oraz koszty leczenia chorych w analizowanym wskazaniu	60

Tabela 37. Inkrementalne wyniki zdrowotne, oszacowania kosztowe oraz wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności, w przyjętym horyzoncie czasowym	61
Tabela 38. Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania technologii wnioskowanej z technologią opcjonalną	64
Tabela 39. Parametry użyte w analizie wrażliwości wraz z zakresem zmienności i źródłem danych	66
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
Tabela 42. Wyniki analizy progowej dla wariantu podstawowego analizy ekonomicznej.....	80
Tabela 43. Wyniki analizy progowej dla porównania technologii wnioskowanej z komparatorem.....	81
Tabela 44. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych	91
Tabela 45. Słowa kluczowe zastosowane w bazie CEAR oraz NICE wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych	91
Tabela 46. Jakość życia w badaniu <i>Aristides 2015</i>.....	95
Tabela 47. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych.....	96

Tabela 48. Słowa kluczowe zastosowane w bazie CEAR oraz NICE wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych.....	96
Tabela 49. Ceny leków (w schematach chemioterapii) uwzględnione w analizie (PLN)	100
Tabela 50. Ceny leków uwzględnione w wycenie terapii immunosupresyjnej (PLN).....	106
Tabela 51. Częstość występowania działań niepożądanych stopnia 3 i 4 dla terapii blinatumomabem i chemioterapii.....	108
Tabela 52. Czas trwania działań niepożądanych stopnia 3 i 4 dla terapii blinatumomabem i chemioterapii	109
Tabela 53. Wielkości obniżek jakości życia związane z poszczególnymi zdarzeniami niepożądanymi stopnia 3 i 4 dla terapii blinatumomabem i chemioterapii.....	110
Tabela 54. Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	112

17. Spis rysunków

Rysunek 1 Model zastosowany w analizie	50
Rysunek 2 Wykres przeżycia całkowitego u chorych na R/R ALL Ph (-) w ramieniu interwencji i komparatora.....	55
Rysunek 3. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych	92
Rysunek 4. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą	98

18. Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Wytyczne Oceny Technologii Medycznych stanowiące załącznik do Zarządzenia Nr 1/2010 Prezesa AOTM z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej*
2. Amgen 2013, *Clinical Study Report: Study MT103-206. An open-label, multicenter, exploratory phase II study to evaluate the efficacy, safety, and tolerability of the BiTE® antibody blinatumomab in adult patients with relapsed/refractory B-precursor acute lymphoblastic leukemia (ALL)*, Amgen Research (Munich) GmbH, 2013 1-10040
3. Amgen 2014, *Clinical Study Report: Historical Comparator Study 20120310. An Analysis of Historical Data on Hematological Remission Rates and Survival among Adult Patients with Relapsed or Refractory (R/R) B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL)*, Amgen: 1-381
4. Amgen 2014a, Dane od Zamawiającego
5. Amgen 2014b, *Integrated Summary of Safety 5.3.5.3. Volume 1&2*, Dane od Zamawiającego
6. Amgen 2016, Dane od Zamawiającego
7. Aristides M., Barlev A., Barber B., i in., *Population preference values for health states in relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukemia in the United Kingdom*, Health and Quality of Life Outcomes 2015
8. Best J. H., Garrison L. P., Hollingworth W., i in., *Preference values associated with stage III colon cancer and adjuvant chemotherapy*; Qual Life Res 2010; 19:391–400
9. ██████████ Blincyto® (blinatumomab) w leczeniu dorosłych chorych na nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczkę limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu *Philadelphia* – analiza wpływu na system ochrony zdrowia
10. ██████████ Blincyto® (blinatumomab) w leczeniu dorosłych chorych na nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczkę limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu *Philadelphia* – analiza uzasadnienia ceny

11. Bolwell B., Sobecks R., Pohlman B., *A prospective randomized trial comparing cyclosporine and short course methotrexate with cyclosporine and mycophenolate mofetil for GVHD prophylaxis in myeloablative allogeneic bone marrow transplantation*, Bone Marrow Transplant 2004, 34(7):621-5
12. Briggs A. H., Wienstein M. C., Fenwick E. A. L., i in., *Model Parameter Estimation and Uncertainty: A Report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force-6*, Value in Health 2012, 835-842
13. Calhoun E. A., Fishman D. A., Lurain J. R., i in., *A comparison of ovarian cancer treatments: analysis of utility assessments of ovarian cancer patients, at-risk population, general population, and physicians*; Gynecologic Oncology 93; 2004; 164–169
14. Caro J. J., Briggs A. H., Sieber U., i in., *Modeling Good Research Practices—Overview: A Report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force-1*, Value in Health 15, 2012, 796-803
15. CESifo DICE Report 2/2012, *End of life drug policies in the UK, Australia and Germany*
16. Charakterystyka Produktu Leczniczego Blincyto® (data dostępu 05.2016 r.)
17. *Cost-Effectiveness Analysis Registry*, <https://research.tufts-nemc.org/cear4/default.aspx>
18. Dane dostarczone przez Zamawiającego
19. Dane dostarczone przez Zamawiającego, *Cost-effectiveness analysis of BLINCYTO™ versus standard of care in the treatment of relapsed or refractory Ph(-) B-precursor adult acute lymphoblastic leukemia - Cost-Effectiveness report for Poland*; Amgen 2016
20. Dane refundacyjne NFZ <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6839.html> (data dostępu: 23.03.2016 r.)
21. Dombret H., Thomas X., Chevallier P. i in., *Health care burden and economic costs of hospitalization during chemotherapy for adult patients with PH negative precursor relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia in France: A retrospective chart review*, ISPOR poster presentation
22. Eddy D. M., Hollingworth W., Caro J. J., i in., *Model Transparency and Validation: A Report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force-7*, Value in Health 15, 2012, 843-850

-
23. Estymator, *Wyniki badań ankietowych na temat: Waga i nadwaga Polaków*, Badanie przeprowadzone przez firmę Estymator we wrześniu 2006 roku na reprezentatywnej, 800 osobowej próbie mieszkańców Polski w wieku od 18 do 80, http://www.estymator.com.pl/WYNIKI/WAGA_I_NADWAGA_POLAKOW__raport.pdf
 24. European Medicines Agency, Committee for Orphan Medicinal Products. *Assessment report BLINCYTO International non-proprietary name: blinatumomab; Procedure No. EMEA/H/C/003731/0000; EMA/CHMP/469312/2015*, 2015
 25. Gökbüget N., Hauswirth A., Kneba M., i in., *Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL)*, <https://www.onkopedia-guidelines.info/en/onkopedia/guidelines/acute-lymphoblastic-leukemia-all/@@view/html/index.html>; (data dostępu: 17.03.2016 r.)
 26. Hall P. S., McCabe C., Stein R. C., i in., *Economic Evaluation of Genomic Test-Directed Chemotherapy for Early-Stage Lymph Node-Positive Breast Cancer*, *J Natl Cancer Inst* 2012;104:56–66
 27. Hauser R., Theriault R., Wilson J., i in., *Utilities of metastatic breast cancer patients (PT) treated with taxanes compared to utilities of oncology nurses (NUR)*; *Value in Health* 4; 2001
 28. Havrilesky L. J., Broadwater G., Davis D. M., i in., *Determination of quality of life-related utilities for health states relevant to ovarian cancer diagnosis and treatment*; *Gynecologic Oncology* 113; 2009; 216–220
 29. Hummel H. D., Topp M. S., Chang E. T., i in., *Adverse events in adults with relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia (ALL): a literature review of recent clinical trials*, 2014
 30. Hutton J., Brown R., Borowitz M., i in., *A new decision model for cost-utility comparisons of chemotherapy in recurrent metastatic breast cancer*; *PharmacoEconomics* 1996; 9 Suppl. 2: 8-22
 31. Informator o umowach NFZ na rok 2015
 32. Kaltenthaler E., Tappenden P., Paisley S., i in., *NICE DSU technical support document 13: identifying and reviewing evidence to inform the conceptualisation and population of cost-effectiveness models*, Report by the Decision Support Unit, 2011
-

-
33. Kantarjian H., Thomas D., O'Brien S., i in., *Long-Term Follow-Up Results of Hyperfractionated Cyclophosphamide, Vincristine, Doxorubicin, and Dexamethasone (Hyper-CVAD), a Dose-Intensive Regimen, in Adult Acute Lymphocytic Leukemia*, American Cancer Society 2004, str. 2788-2801
 34. Konferencja poświęcona chorobom rzadkim, <http://www.mp.pl/kurier/138189>, <http://www.rynekzdrowia.pl/Farmacja/Landa-do-konca-roku-powstanie-Narodowy-Plan-Chorob-Rzadkich,159515,6.html>
 35. ██████████ *Blinicyto[®] (blinatumomab) w leczeniu dorosłych chorych na nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczkę limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia – analiza problemu decyzyjnego i analiza kliniczna*
 36. Krawczyk-Kuliś M., Kyracz-Krzemień S., *Współczesne standardy w diagnostyce i leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej*, Acta Haematologica Polonica 2010, 41, Nr 3, str. 395–402
 37. Kurian A. W., Thompson R. N., Gaw A. F., i in., *A Cost-Effectiveness Analysis of Adjuvant Trastuzumab Regimens in Early HER2/neu-Positive Breast Cancer*, Journal of Clinical Oncology 25; 2007; 634-641
 38. Latimer N. R., *Survival Analysis for Economic Evaluations Alongside Clinical Trials—Extrapolation with Patient-Level Data: Inconsistencies, Limitations, and a Practical Guide*, Medical Decision Making 2013, 33:743–754
 39. National Institute for Health and Clinical Excellence. Guide to the Methods of Technology Appraisals. 2008
 40. NCI (National Cancer Institute), *Adult Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment – Health Professional Version (PDQ[®])*, <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/adultALL/HealthProfessional/page2>; (data dostępu: 17.03.2016 r.)
 41. NHS reference costs: financial year 2011 to 2012; HRG data by the Health and Social care information center (HSCIC); <https://www.gov.uk/government/publications/nhs-reference-costs-financial-year-2011-to-2012> (data dostępu: 18.04.2016 r.)
-

-
42. NICE (2014a); Multiple myeloma - lenalidomide (post bortezomib) (part rev TA171). <https://www.nice.org.uk/Guidance/InDevelopment/GID-TAG452>
 43. NICE (2014b); Pixantrone monotherapy for treating multiply relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin's B-cell lymphoma (TA306). <http://www.nice.org.uk/guidance/ta306>
 44. NICE 2013; Guide to the methods of technology appraisal 2013; <https://www.nice.org.uk/article/pmg9/chapter/foreword>
 45. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 lutego 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2016 r.
 46. Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 30 października 2015 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2011–2013
 47. Oriol A., Vives S., Hernández-Rivas J.-M., *Outcome after relapse of acute lymphoblastic leukemia in adult patients included in four consecutive risk-adapted trials by the PETHEMA Study Group*, *Haematologica* 2010; 95(4), str. 589-596
 48. Papaioannou D., Brazier J., Paisley S., NICE DSU technical support document 9: the identification, review, and synthesis of health state utility values from the literature, Report by the Decision Support Unit, 2010
 49. Parker M., Haycox A., Graves J., *Estimating the Relationship between Preference-Based Generic Utility Instruments and Disease-Specific Quality-of-Life Measures in Severe Chronic Constipation*; *Pharmacoeconomics* 2011; 29 (8): 719-730
 50. Predham B., Buchholz S., *Henke's Med-Math*, 2009 http://downloads.lww.com/wolterskluwer_vitalstream_com/sample-content/9780781799867_Predham/samples/Chapter009.pdf
 51. PRISMA Statement, <http://www.prisma-statement.org/statement.htm> (data dostępu: 15.09.2011)
-

-
52. Program lekowy: Leczenie blinatumomabem ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek prekursorowych limfocytów B bez chromosomu *Philadelphia* w przypadku wznowy lub oporności na wcześniejszą terapię (ICD-10 C91.0)
 53. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie *minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu*, http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/rozp_urzcen_03042012.pdf
 54. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 21 sierpnia 2009 r. w sprawie priorytetów zdrowotnych
 55. Ruutu T., Niederweiser D., Gratwohl A., *A survey of the prophylaxis and treatment of acute GVHD in Europe: a report of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Chronic Leukaemia Working Party of the EBMT*, Bone Marrow Transplant 1997, 19(8):759-64
 56. Seferyńska I., Warzocha K., *Raport z rejestru zachorowań na ostre białaczki u osób dorosłych w Polsce w latach 2004–2010 prowadzonego przez Instytut Hematologii i Transfuzjologii w imieniu Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (PALG)*, Hematologia 2014, tom 5, nr 2, 162-172
 57. Shiroywa T., Fukuda T., Tsutani K., *Cost-effectiveness analysis of XELOX for metastatic colorectal cancer based on the NO16966 and NO16967 trials*; British Journal of Cancer 2009; 101, 12 – 18
 58. Sprawozdanie z działalności NFZ 2014, http://www.nfz.gov.pl/gfx/nfz/userfiles/_public/bip/uchwaly_rady/sprawozdanie_z_dzialalnosci_nfz_za_2014_rok.zip (data dostępu 17.03.2016 r.)
 59. Stowarzyszenie ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych w Polsce (PALG), Giebel S., Odpowiedź listowna dotycząca zasadności finansowania blinatumomabu ze środków publicznych skierowana do Amgen Sp. z o.o., 25.03.2016
-

-
60. Svahn B.M. i in., *Increased costs after allogeneic haematopoietic SCT are associated with major complications and re-transplantation*. Bone Marrow Transplantation. 2012; 47:706–715
 61. Svahn B-M., Remberger M., Alvin O., i in., *Increased costs after allogeneic haematopoietic SCT are associated with major complications and re-transplantation*; Bone Marrow Transplantation 2012; 47, 706–715
 62. Tavemier E., Boiron J.-M., Huguer F., *Outcome of treatment after first relapse in adults with acute lymphoblastic leukemia initially treated by the LALA-94 trial*, Leukemia 2007, 21, 1907–1914
 63. Tolley K., Goad C., Yi Y., i in., *Utility elicitation study in the UK general public for late-stage chronic lymphocytic leukaemia*; Eur J Health Econ 2013; 14:749–759
 64. Topp M., Stein A., Gökbüget N., *Blinatumomab improved overall survival in patients with relapsed or refractory philadelphia negative b-cell precursor acute lymphoblastic leukemia in a randomized, open-label phase 3 study (TOWER)*, <http://learningcenter.ehaweb.org/eha/2016/21st/135182/max.topp.blinatumomab.improved.overall.survival.in.patients.with.relapsed.or.html?f=m3> (data dostępu 01.06.2016)
 65. Topp M.S., Gökbüget N., Stein A.S., i in., *Safety and activity of blinatumomab for adult patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukaemia: a multicentre, single-arm, phase 2 study*. The Lancet Oncology 2015;16(1): 57-66
 66. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2011 Nr 122, poz. 696 z poz. zm.)
 67. Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, Dz. U. Nr 114, poz. 1188
 68. Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz. U. Nr. 210, poz. 2135
 69. Vera-Llonch M., Brandenburg N. A., Oster G., *Cost-effectiveness of add-on therapy with pregabalin in patients with refractory partial epilepsy*; Epilepsia, 49(3):431–437, 2008
-

-
70. Woods B., Hawkins N., Dunlop W., i in., *Bendamustine Versus Chlorambucil for the First-Line Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia in England and Wales: A Cost-Utility Analysis*; *Value in Health* 15; 2012; 759-770
 71. Zarządzenie nr 71/2015/DGL Prezesa NFZ z dnia 20 października 2015 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu zdrowotne (lekowe)
 72. Zarządzenie Nr 73/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 9 grudnia 2013 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna, z późniejszymi zmianami
 73. Zarządzenie Nr 79/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 16 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju rehabilitacja lecznicza, z późniejszymi zmianami
 74. Zarządzenie nr 79/2014/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 5 grudnia 2014 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna
 75. Zarządzenie Nr 80/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 16 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju rehabilitacja lecznicza, z późniejszymi zmianami
 76. Zarządzenie nr 80/2014/DGL Prezesa NFZ z dnia 5 grudnia 2014 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii
 77. Zarządzenie nr 81/2014/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 5 grudnia 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne
 78. Zhang L., Hay J. W., *Cost-Effectiveness Analysis of Rizatriptan and Sumatriptan versus Cafergot[®] in the Acute Treatment of Migraine*; *CNS Drugs* 2005; 19 (7): 635-642
-