

**Bosutynib (Bosulif®)
w leczeniu
przewlekłej białaczki szpikowej**

Analiza minimalizacji kosztów



Warszawa
kwiecień 2016

Autorzy raportu:

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

Adres do korespondencji:

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

Konflikt interesów:

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez Pfizer Polska Sp. z o.o.

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

Pfizer Polska Sp. z o.o.
ul. Postępu 17B
02-676 Warszawa
tel: +48 22 335 61 00
fax: +48 22 335 61 11

Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:

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

Cytowanie: [REDACTED] Bosutynib (Bosulif®) w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej. Analiza minimalizacji kosztów. Warszawa, kwiecień 2016.

Streszczenie

Cel

Celem analizy jest ocena kosztów stosowania bosutynibu (Bosulif®) w leczeniu dorosłych chorych z przewlekłą białaczką szpikową w fazie przewlekłej, fazie akceleracji lub fazie blastycznej, z udokumentowaną obecnością genu BCR-ABL lub chromosomu Philadelphia (Ph+), po nieskuteczności lub nietolerancji imatynibu, spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego, w porównaniu do dazatynibu i nilotynibu.

Strategia analityczna, struktura i parametry analizy

Na podstawie wniosków z przeprowadzonej analizy klinicznej przyjęto założenie o braku istotnych różnic w efektach zdrowotnych pomiędzy bosutynibem a dazatynibem i nilotynibem w analizowanym wskazaniu, w związku z czym przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów. Mając na uwadze brak różnic w skuteczności bosutynibu oraz dazatynibu i nilotynibu, a także regulacje ustawowe, koszt stosowania bosutynibu nie powinien być większy niż koszt dazatynibu i nilotynibu.

Analizę minimalizacji kosztów przeprowadzono z uwzględnieniem kosztów nabycia i podania substancji czynnych, jak również kosztów związanych z monitorowaniem choroby.

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), która jest tożsama z perspektywą wspólną podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.

Przyjęto upraszczające założenie o pełnym przestrzeganiu zaleceń lekarskich i braku możliwości zmiany lub przerwania terapii w analizowanym horyzoncie czasowym.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej grupy limitowej w ramach katalogu B. Leki dostępne w ramach programu lekowego, przy wysokości limitu finansowania na poziomie ceny hurtowej brutto. Wnioskowane jest włączenie bosutynibu do istniejącego programu lekowego B.14 Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej (ICD-10 C 92.1).

Wnioskowaną urzędową cenę zbytu bosutynibu (Bosulif, tabl. powł., 500 mg, 28 tabl.) przyjęto na poziomie [REDACTED]

[REDACTED] Koszt zakupu preparatu Bosulif® oraz instrument dzielenia ryzyka przyjęto zgodnie z danymi Wnioskodawcy.

[REDACTED]

Wariant z instrumentem dzielenia ryzyka (RSS) stanowi analizę podstawową w niniejszym opracowaniu, ponieważ RSS stanowi integralną część pozytywnej decyzji refundacyjnej.

W niniejszej analizie udział chorych w II i III rzucie leczenia przyjęto na podstawie opinii ekspertów klinicznych doświadczonych w leczeniu PBSz.

Dawkowanie bosutynibu przyjęto na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL), natomiast dawkę dobową dazatynibu i nilotynibu przyjęto zgodnie z treścią obowiązującego programu lekowego B14. Zgodnie z ChPL oraz treścią proponowanego programu lekowego dopuszczalne jest zwiększanie lub zmniejszanie dawki bosutynibu w zależności od stanu pacjenta, co testowano w ramach analizy wrażliwości.

[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE] Zgodnie z wynikami badania klinicznego czas trwania terapii III rzutu jest krótszy i wynosi 8,3 mies., co testowano w ramach analizy wrażliwości.

Niepewne parametry, takie jak dawka dobową bosutynibu oraz czas trwania terapii testowano w ramach deterministycznej analizy wrażliwości.

Wyniki

Poniżej przedstawiono wyniki analizy podstawowej - dla wariantu uwzględniającego RSS.

- W analizie podstawowej roczny koszt terapii bosutynibem u 1 pacjenta wyniósł [REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
- Największą rozbieżność pomiędzy wynikami analizy wrażliwości i scenariusza podstawowego w zakresie różnicy kosztów bosutynibu i pozostałych TKI drugiej generacji uzyskano w wariacie, zgodnie z którym zmniejszono dawkę bosutynibu do 400 mg/d - [REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
- Najmniejszą rozbieżność pomiędzy wynikami analizy wrażliwości i scenariusza podstawowego w zakresie różnicy kosztów bosutynibu i pozostałych TKI drugiej generacji uzyskano w wariacie, zgodnie z którym zmniejszono czas trwania terapii III rzutu do 8,3 mies. - [REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
- Niezależnie od scenariusza koszty stosowania bosutynibu są niższe od kosztów dazatynibu i nilotynibu, w związku z czym „cena progowa” bosutynibu (zrównująca koszt bosutynibu z dazatynibem i nilotynibem) musiałaby być wyższa o odpowiednio [REDAKTOWANE]
- Iloraz kosztu stosowania i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących bosutynib wyniósł [REDAKTOWANE] i jest niższy w porównaniu do dazatynibu ([REDAKTOWANE]) i nilotynibu ([REDAKTOWANE]). Zastosowanie alternatywnych wartości użyteczności stanów zdrowia wskazuje na niższe współczynniki CUR: odpowiednio [REDAKTOWANE] dla bosutynibu, [REDAKTOWANE] dla dazatynibu i [REDAKTOWANE] dla nilotynibu.

Wnioski

Wykonanie analizy w oparciu o opinie ekspertów pochodzących z wiodących ośrodków w Polsce w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej daje możliwość wiarygodnego określenia parametrów i ich wartości, odpowiadających aktualnej praktyce klinicznej w bardzo wąskiej populacji pacjentów.

We wszystkich wariantach niniejszej analizy minimalizacji kosztów z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka wykazano, że bosutynib jest tańszą opcją terapeutyczną niż dazatynib i nilotynib w analizowanej populacji chorych.

Wskazane istotne oszczędności z perspektywy płatnika, które mogą się kumulować na przestrzeni lat, wynikają głównie z niższej ceny bosutynibu względem nilotynibu i dazatynibu (po uwzględnieniu proponowanego RSS, przy czym RSS stanowi integralną część pozytywnej decyzji refundacyjnej).

Otrzymane wyniki stanowią ekonomiczne uzasadnienie stosowania bosutynibu w leczeniu dorosłych chorych z PBSz w fazie przewlekłej, fazie akceleracji lub fazie blastycznej, z udokumentowaną obecnością genu BCR-ABL lub chromosomu Philadelphia, po nieskuteczności lub nietolerancji imatynibu.

Słowa kluczowe

bosutynib, dazatynib, nilotynib, przewlekła białaczka szpikowa, analiza minimalizacji kosztów

Spis treści

Streszczenie	4
Słowa kluczowe	7
Spis treści	8
Skróty i akronimy	10
1 Cel analizy	11
2 Uzasadnienie kliniczne	12
3 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny	14
4 Zakres analizy - minimalne wymagania	18
5 Populacja	19
6 Strategia i technika analityczna	20
7 Perspektywa	21
8 Horyzont czasowy analizy	22
9 Dyskontowanie	23
10 Parametry	24
10.1 Udział II i III rzutu	24
10.2 Czas trwania terapii	24
10.3 Dawkowanie	25
10.4 Koszty jednostkowe.....	26
10.4.1 Koszty nabycia substancji czynnych	26
10.4.2 Koszty podania leków.....	28
10.4.3 Koszty monitorowania leczenia	28
10.5 Analiza wrażliwości.....	29
10.6 Szacowanie ilorazu kosztów i wyników zdrowotnych	31
10.7 Podsumowanie założeń i parametrów.....	34
11 Przeglądy systematyczne	37
11.1 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych.....	37
11.2 Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia ..	39
12 Wyniki	42
12.1 Wariant podstawowy - z uwzględnieniem RSS.....	42

12.1.1	Analiza podstawowa	42
12.1.2	Analiza wrażliwości.....	43
12.1.3	Analiza progowa.....	45
12.1.4	Oszacowanie ilorazu kosztów i wyników zdrowotnych.....	46
12.1.4.1	Oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię	46
12.1.4.2	Oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologie opcjonalne.....	47
12.1.4.3	Kalkulacja ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik koszt/efekt dla technologii wnioskowanej nie jest wyższy od współczynnika koszt/efekt dla technologii opcjonalnych	48
12.2	Wariant bez uwzględnienia RSS.....	50
12.2.1	Analiza podstawowa	50
12.2.2	Analiza wrażliwości.....	51
12.2.3	Analiza progowa.....	53
12.2.4	Oszacowanie ilorazu kosztów i wyników zdrowotnych.....	54
12.2.4.1	Oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię	54
12.2.4.2	Oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologie opcjonalne.....	55
12.2.4.3	Kalkulacja ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik koszt/efekt dla technologii wnioskowanej nie jest wyższy od współczynnika koszt/efekt dla technologii opcjonalnych	56
13	Ograniczenia i dyskusja	58
14	Wnioski końcowe	61
15	Aneks	63
15.1	Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych.....	63
15.2	Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia ..	69
15.3	Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ.....	76
	Spis tabel	80
	Spis rycin	82
	Piśmiennictwo	83

Skróty i akronimy

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
BC	analiza podstawowa (ang. <i>base case analysis</i>)
BOS	bosutynib
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CUR	współczynnik kosztów-użyteczności (ang. <i>cost-utilities ratio</i>)
DAS	dazatynib
MZ	Minister Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NIL	nilotynib
PBSz	przewlekła białaczka szpikowa (ang. <i>chronic myeloid leukemia, CML</i>)
PDD	dobowa dawka przepisana (ang. <i>prescribed daily dose</i>)
PICO	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome</i>)
PL	program lekowy
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality adjusted life years</i>)
RCT	randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
SA	analiza wrażliwości (ang. <i>sensitivity analysis</i>)
TKI	inhibitor kinazy tyrozynowej (ang. <i>tyrosine-kinase inhibitor</i>)

1 Cel analizy

Celem analizy jest ocena kosztów stosowania bosutynibu (BOS, Bosulif®) w leczeniu dorosłych chorych z przewlekłą białaczką szpikową (PBSz, ang. *chronic myeloid/myelogenous leukemia*, CML) w fazie przewlekłej, fazie akceleracji lub fazie blastycznej, z udokumentowaną obecnością genu BCR-ABL lub chromosomu Philadelphia (Ph+), po nieskuteczności lub nietolerancji imatynibu, spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego, w porównaniu do dazatynibu i nilotynibu.

W Tab. 1 poniżej przedstawiono kontekst wg schematu PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*).

Tab. 1. Kontekst analizy według schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
populacja (P)	dorośli chorzy z przewlekłą białaczką szpikową w fazie przewlekłej, fazie akceleracji lub fazie blastycznej, z udokumentowaną obecnością genu BCR-ABL lub chromosomu Philadelphia (Ph+), po nieskuteczności lub nietolerancji imatynibu, spełniający kryteria kwalifikacji do programu lekowego
interwencja (I)	bosutynib (Bosulif®)
komparator (C)	dazatynib, nilotynib
perspektywa	podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), która jest tożsama z perspektywą wspólną podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy
horyzont czasowy	1 rok
scenariusz	finansowanie w ramach katalogu B. Leki dostępne w ramach programu lekowego
parametry	koszt nabycia i podania substancji czynnych, koszt monitorowania leczenia
wyniki (O)	bezpośrednie koszty medyczne związane z zakupem i podaniem substancji czynnych oraz monitorowaniem leczenia

2 Uzasadnienie kliniczne

Na podstawie wniosków z przeprowadzonej analizy klinicznej¹ dla problemu decyzyjnego² nie jest możliwe wnioskowanie o przewadze bosutynibu, dazatynibu lub nilotynibu pod względem skuteczności i bezpieczeństwa w leczeniu dorosłych chorych z PBSz w fazie przewlekłej, fazie akceleracji lub fazie blastycznej, z udokumentowaną obecnością genu BCR-ABL lub chromosomu Philadelphia (Ph+), po nieskuteczności lub nietolerancji imatynibu, spełniających kryteria włączenia do programu lekowego.

Wnioski z analizy klinicznej

Na podstawie 6 prospektywnych badań klinicznych (badania nierandomizowane jednoramiennie dla bosutynibu i nilotynibu oraz badania randomizowane dostosowania dawki dla dazatynibu) i 2 opracowań wtórnych włączonych do analizy przeprowadzono porównanie jakościowe skuteczności i bezpieczeństwa stosowania bosutynibu z nilotynibem i dazatynibem w leczeniu dorosłych chorych z przewlekłą białaczką szpikową w fazie przewlekłej, fazie akceleracji lub fazie blastycznej, z udokumentowaną obecnością genu BCR-ABL lub chromosomu Philadelphia (Ph+), po nieskuteczności lub nietolerancji imatynibu, spełniających kryteria włączenia do programu lekowego.

Analiza kliniczna jest ograniczona głównie poprzez brak randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych (ang. *randomized controlled trial*, RCT) oceniających analizowane technologie medyczne w II lub dalszych rzutach leczenia PBSz, umożliwiających ilościowe porównanie bezpośrednie lub pośrednie.

Stosowanie bosutynibu w II i III rzucie leczenia PBSz wiązało się z uzyskiwaniem dobrych odpowiedzi na leczenie: cytogenetycznych, hematologicznych i molekularnych. Najlepsze odpowiedzi uzyskiwano wśród chorych z nietolerancją imatynibu. Również profil bezpieczeństwa bosutynibu był akceptowalny w każdej fazie PBSz. Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane ograniczały się głównie do działań niepożądanych ze strony układu pokarmowego. Wyniki badania Trask 2012 świadczą również o podniesieniu jakości życia przy długotrwałym stosowaniu bosutynibu w II rzucie leczenia PBSz.

Uzyskane w badaniach wyniki skuteczności dla bosutynibu, dazatynibu i nilotynibu w zakresie przeżycia całkowitego (OS), przeżycia bez progresji choroby (PFS), odpowiedzi cytogenetycznych (MCyR, PCyR i CCyR), odpowiedzi hematologicznych (OHR, MHR i CHR) i odpowiedzi molekularnych (MMR i CMR) kształtują się na podobnych poziomach. Można więc wnioskować, że skuteczność badanych TKI drugiej generacji jest podobna.

Na podstawie zidentyfikowanych dowodów naukowych, mając na uwadze istniejące ograniczenia dotyczące analizy jakościowej, bosutynib może być uznany za terapię o skuteczności podobnej do dazatynibu i nilotynibu u pacjentów z Ph+ przewlekłą białaczką szpikową po nieskuteczności/nietolerancji imatynibu.

Zgodnie z §5 ust. 3 rozporządzenia Ministra Zdrowia (MZ):³ „W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną, a technologią opcjonalną dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej, a kosztem stosowania technologii opcjonalnej, zamiast oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 2 i 3.” W związku z powyższym, w niniejszym dokumencie przedstawiono analizę minimalizacji kosztów.

3 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania preparatu Bosulif® ze środków publicznych w leczeniu dorosłych chorych z przewlekłą białaczką szpikową w fazie przewlekłej, fazie akceleracji lub fazie blastycznej, z udokumentowaną obecnością genu *BCR-ABL* lub chromosomu Philadelphia (Ph+), po nieskuteczności lub nietolerancji imatynibu, spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego, dla dostępnych prezentacji doustnych leku: 500 mg x 28 tabl. oraz 100 mg x 28 tabl.

W Analizie klinicznej⁴ wykazano, że bosutynib to lek nowy, o odmiennym profilu bezpieczeństwa niż dazatynib i nilotynib, który powinien być stosowany przez inne grupy chorych niż pacjenci stosujący dazatynib lub nilotynib, tj. gdy leczenie dazatynibem i nilotynibem jest nieoptymalne/nieodpowiednie (np. ze względu na choroby współistniejące, zwłaszcza w przypadku pacjentów z dużym ryzykiem wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz zdarzeń ze strony układu oddechowego, w tym wysięku opłucnowego lub nadciśnienia płucnego), co jest również zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym, treścią proponowanego programu lekowego oraz opinią ekspertów klinicznych. Należy również zwrócić uwagę, że niemal wszystkie leki refundowane w ramach katalogu B, w tym dazatynib i nilotynib, finansowane są w ramach odrębnych grup limitowych. Trudno jest określić, do której grupy limitowej powinien należeć bosutynib w przypadku wnioskowania o wspólną grupę limitową – razem z dazatynibem (1059.0) czy nilotynibem (1072.0)?⁵

W związku z powyższym uznano, że kryteria wymienione w art. 15 ust. 3 pkt 1 ustawy zezwalające na utworzenie nowej grupy limitowej zostały spełnione.⁶ Preparat Bosulif® jest lekiem, co oznacza, że art. 15 ust. 3 pkt 3 ustawy odnoszący się do środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego nie znajduje zastosowania.⁶

W związku z powyższym oraz zgodnie z wcześniejszymi decyzjami Ministra Zdrowia, dotyczącymi utworzenia dwóch różnych grup limitowych dla dazatynibu i nilotynibu, **wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej grupy limitowej w ramach katalogu B. Leki dostępne w ramach programu lekowego, przy wysokości limitu finansowania na poziomie ceny hurtowej brutto. Wnioskowane jest włączenie bosutynibu do istniejącego programu lekowego B.14 Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej (ICD-10 C 92.1).**

Zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych Minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego do odpłatności 0 PLN.⁶

W związku z powyższym, bosutynib kwalifikuje się do poziomu refundacji 100% (kategoria odpłatności dla pacjenta: bezpłatne).

Wnioskowaną urzędową cenę zbytu bosutynibu (Bosulif, tabl. powł., 500 mg, 28 tabl.)
przyjęto na poziomie [REDACTED]

Tab. 2. Wnioskowana cena preparatu Bosulif® (tabl. powł., 28 tabl.).

Tabl.	Cena zbytu netto, PLN	Urzędowa cena zbytu, PLN*	Cena hurtowa brutto, PLN**	Wysokość limitu finansowania	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
500 mg	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
100 mg	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

* VAT 8%; ** marża hurtowa 5%.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

najkorzystniejszym współczynnikiem uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów (skorygowana o liczbę DDD).



4 Zakres analizy – minimalne wymagania

Zgodnie z §5 ust. 3 rozporządzenia Ministra Zdrowia (MZ):³ „W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną, a technologią opcjonalną dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej, a kosztem stosowania technologii opcjonalnej, zamiast oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 2 i 3.” W związku z powyższym, w niniejszej analizie nie przeprowadzono analiz:

- oszacowania kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (§5 ust. 2 pkt 2 rozporządzenia MZ);
- oszacowania kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (§5 ust. 2 pkt 3 rozporządzenia MZ).

Ponieważ nie przeprowadzono wyżej wymienionych analiz, w niniejszym opracowaniu nie ma również oszacowania, które wynika z tych analiz, tj.:

- oszacowania ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2 (§5 ust. 2 pkt 2 rozporządzenia MZ), a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – koszt, o którym mowa w pkt 3 (§5 ust. 2 pkt 3 rozporządzenia MZ), jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.⁵

Zamiennie, zgodnie z §5 ust. 4 rozporządzenia MZ oszacowano ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy których różnica, o której mowa w §5 ust. 3 rozporządzenia MZ, jest równa zero (tzw. analiza progowa) – patrz rozdz. 12.1.3 i 12.2.3.

Kolejną konsekwencją braku przedstawienia oszacowań, o których mowa w §5 ust. 2 pkt 2 i §5 ust. 2 pkt 3 rozporządzenia MZ jest ograniczenie analizy jedynie do kosztów związanych ze stosowaniem technologii (analiza minimalizacji kosztów). Takie podejście jest logicznym następstwem wynikającym z §5 ust. 3 rozporządzenia MZ: „W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną, a technologią opcjonalną dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej, a kosztem stosowania technologii opcjonalnej, zamiast oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 2 i 3.”

5 Populacja

Populację docelową stanowią dorośli chorzy z przewlekłą białaczką szpikową w fazie przewlekłej, fazie akceleracji lub fazie blastycznej, z udokumentowaną obecnością genu BCR-ABL lub chromosomu Philadelphia (Ph+), po nieskuteczności lub nietolerancji imatynibu, spełniający kryteria kwalifikacji do programu lekowego.

6 Strategia i technika analityczna

Analizę ekonomiczną przeprowadzono *de novo* na podstawie wyników z przeprowadzonej analizy efektywności klinicznej.¹

Uznając powyższe założenia (patrz rodz. 2 i rodz. 3), w tym brak istotnych różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy bosutynibem oraz dazatynibem i nilotynibem, przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów.

Analizę minimalizacji kosztów przeprowadzono z uwzględnieniem kosztów nabycia i podania substancji czynnych, jak również kosztów związanych z monitorowaniem choroby.

7 Perspektywa

Zgodnie z rozporządzeniem MZ z dnia 2 kwietnia 2012 roku 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,³ analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:

- z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych;
- z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT; wersja 2.1) „analiza powinna uwzględniać głównie perspektywę płatnika za świadczenia zdrowotne (publiczny, pacjent, inni płatnicy).”⁷

W niniejszej analizie nie zidentyfikowano bezpośrednich kosztów związanych ze stosowaniem leczenia, które mogłyby w istotny sposób obciążać chorego i różnicować analizowane terapie (m.in. brak współpłacenia pacjenta za leki stosowane w ramach programu lekowego). Tym samym, oszacowania z perspektywy NFZ odpowiadają oszacowaniom z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy.

W związku z powyższym, analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), która jest tożsama z perspektywą wspólną podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.

8 Horyzont czasowy analizy

W analizie przyjęto 12-miesięczny horyzont czasowy.

Ze względu na długotrwałe przyjmowanie leków włączonych do analizy, wydłużenie horyzontu czasowego analizy powoduje wyłącznie proporcjonalną zmianę wartości bezwzględnych dla kosztów i nie wpływa na wnioskowanie. Tym samym, wydłużenie horyzontu czasowego nie podnosi jakości analizy, a przyjęcie 12-miesięcznego horyzontu czasowego nie stanowi ograniczenia.

9 Dyskontowanie

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami MZ³ oraz wytycznymi AOTMiT,⁷ jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.

W niniejszej analizie nie dyskontowano efektów zdrowotnych i kosztów ze względu na 12-miesięczny horyzont analizy.

W analizie wrażliwości dla III rzutu leczenia testowano wartość uzyskaną w badaniu klinicznym, tj. 8,3 miesięcy.¹⁰

10.3 Dawkowanie

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) oraz treścią proponowanego programu lekowego zalecana dawka bosutynibu to 500 mg raz na dobę. Zwiększenie dawki do 600 mg raz na dobę jest dozwolone u pacjentów, u których nie wystąpiły ciężkie ani długotrwałe działania niepożądane o nasileniu umiarkowanym w sytuacji:

- braku osiągnięcia całkowitej odpowiedzi hematologicznej do tygodnia 8;
- braku osiągnięcia całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej do tygodnia 12.¹¹

Dawkę bosutynibu zwiększono do 600 mg łącznie u 85 pacjentów (15,2%), którzy rozpoczęli leczenie od dawki ≤ 500 mg (n=558). Ponadto, istnieje możliwość redukcji dawki bosutynibu do 400 mg/d w przypadku wystąpienia toksyczności.¹¹

W związku z powyższym, w analizie podstawowej dawkę dobową bosutynibu przyjęto na poziomie 500 mg, natomiast w ramach analizy wrażliwości testowano wartość 400 mg i 515 mg (15,2% pacjentów przyjmujących dawkę 600 mg).

Zgodnie z ChPL¹² oraz obowiązującym programem lekowym⁵ zalecana dawka początkowa dazatynibu w fazie przewlekłej PBSz wynosi 100 mg raz na dobę, natomiast w fazie akceleracji, mieloblastycznej lub limfoblastycznej postaci przetłomu blastycznego (faza zaawansowana) PBSz, lub w ostrej białaczce limfoblastycznej z chromosomem Philadelphia (ALL Ph+) - 140 mg raz na dobę. Zgodnie z AOTMiT 85% pacjentów znajduje się w fazie przewlekłej, natomiast 15% pacjentów - w fazie akceleracji lub blastycznej.¹³ W związku z tym, średnia dawka dobową dazatynibu wynosi 106 mg.

Zgodnie z obowiązującym programem lekowym⁵ zaleca się podawanie 800 mg nilotynibu na dobę, w dwóch dawkach po 400 mg, co około 12 godzin.

Podsumowanie dawkowania leków przyjętego w analizie przedstawiono w Tab. 6 poniżej.

Tab. 6. Dawkowanie leków.

Lek	Dawka dobową, mg
bosutynib	500*11
dazatynib	106 ^{13,13}
nilotynib	800

* 515 mg/d i 400 mg/d w analizie wrażliwości.

10.4 Koszty jednostkowe

10.4.1 Koszty nabycia substancji czynnych

Koszt zakupu bosutynibu z uwzględnieniem i bez uwzględnienia RSS przyjęto na podstawie danych Wnioskodawcy, natomiast koszt zakupu dazatynibu i nilotynibu - na podstawie komunikatu DGL za 2015 rok¹⁴ - patrz Tab. 8.

Koszt zakupu bosutynibu wynosi [REDACTED] z uwzględnieniem RSS oraz [REDACTED] bez uwzględnienia RSS (Tab. 7).

Koszt zakupu dazatynibu i nilotynibu wynosi odpowiednio 518,28 PLN/PDD i 462,06 PLN/PDD (Tab. 7).

Koszt zakupu wszystkich analizowanych leków jest taki sam z perspektywy NFZ, co z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta - patrz Tab. 7 poniżej.

Tab. 7. Koszty jednostkowe związane z zakupem leków.

Lek	NFZ, PLN/PDD	NFZ+pacjent, PLN/PDD
bosutynib - z RSS	[REDACTED]	[REDACTED]
bosutynib - bez RSS	[REDACTED]	[REDACTED]
dazatynib	518,28	518,28
nilotynib	462,06	462,06

Tab. 8. Koszt dasatynibu i nilotynibu na podstawie komunikatu DGL za 2015 rok.¹⁴

Substancja czynna	Nazwa leku, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Zawartość opakowania, mg	PDD, mg	Liczba PDD w opakowaniu	Liczba sprzedanych opakowań	Liczba sprzedanych PDD	Udział w rynku	Wartość refundacji, PLN	Koszt PDD, PLN
Dasatynibum	Sprycel, tabl. powł., 20 mg	60 szt.	1 200	106	11	373	4 224	4%	2 194 484	519,58
Dasatynibum	Sprycel, tabl. powł., 50 mg	60 szt.	3 000	106	28	281	7 942	7%	4 127 820	519,75
Dasatynibum	Sprycel, tabl. powł., 100 mg	30 szt.	3 000	106	28	3 060	86 604	73%	44 850 006	517,88
Dasatynibum	Sprycel, tabl. powł., 80 mg	30 szt.	2 400	106	23	737	16 692	14%	8 663 912	519,03
Dasatynibum	Sprycel, tabl. powł., 140 mg	30 szt.	4 200	106	40	95	3 780	3%	1 964 427	519,74
Nilotinibum	Tasigna, kaps., 200 mg	112 kaps.	22 400	800	28	4 813	134 768	100%	62 270 848	462,06

10.4.2 Koszty podania leków

Koszty podania bosutynibu, dazatynibu i nilotynibu oszacowano w oparciu o założenie, że leki podawane są w warunkach ambulatoryjnych. Procedurze ambulatoryjnej przypisane jest świadczenie 5.08.07.0000004 (przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu) – patrz Załącznik nr 1 do Zarządzenia nr 27/2016/DGL Prezesa NFZ z dnia 19 kwietnia 2016 r.; Katalog świadczeń i zakresów – leczenie szpitalne – programy zdrowotne (lekowe). Koszt procedury oszacowano w oparciu o aktualną wycenę punktową procedur NFZ oraz wycenę punktu rozliczeniowego na poziomie 52,00 PLN – patrz tabela poniżej.

Wartość jednego punktu rozliczeniowego dla powyższej procedury przyjęto na poziomie 52 PLN/pkt na podstawie informacji o umowach zawartych przez poszczególne Oddziały Wojewódzkie NFZ w 2016 roku.

Przyjęto założenie, zgodnie z którym leki wydawane są na 1. wizycie ambulatoryjnej raz w miesiącu, w związku z czym roczny koszt podania bosutynibu, dazatynibu i nilotynibu wyniesie 1 248,00 PLN – patrz Tab. 9 poniżej.

Koszt podania wszystkich analizowanych leków jest taki sam z perspektywy NFZ co z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta.

Tab. 9. Koszty jednostkowe związane z podaniem leku.

Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Wartość punktowa	Cena punktu, PLN	Koszt świadczenia, PLN/podanie	Koszt świadczenia, PLN/rok
przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	5.08.07.0000004	2	52,00	104,00	1 248,00

10.4.3 Koszty monitorowania leczenia

Koszt monitorowania leczenia oparto na wycenie procedury NFZ dla aktualnego programu leczenia przewlekłej białaczki szpikowej – procedura nr 5.08.08.0000020 (diagnostyka w programie leczenia przewlekłej białaczki szpikowej). Koszty monitorowania leczenia są rozliczane jednorazowo w ciągu roku.

Wartość jednego punktu rozliczeniowego dla powyższej procedury przyjęto na poziomie 52 PLN/pkt na podstawie informacji o umowach zawartych przez poszczególne Oddziały Wojewódzkie NFZ w 2016 roku.

Zgodnie z załącznikiem 2 (Katalog ryczałów za diagnostykę w programach lekowych) do Zarządzenia nr 27/2016/DGL Prezesa NFZ z dnia 19 kwietnia 2016 r., procedurę diagnostyczną nr 5.08.08.0000020 wyceniono na 54 punkty, co przy wycenie punktu rozliczeniowego na poziomie 52,00 PLN związane jest z kosztem procedury w wysokości 2 808,00 PLN (Tab. 10).

Roczne koszty monitorowania leczenia za pomocą bosutynibu, dazatynibu i nilotynibu są takie same – patrz Tab. 10 poniżej.

Koszt monitorowania leczenia jest taki sam z perspektywy NFZ oraz perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta.

Tab. 10. Koszty jednorazowe związane z monitorowaniem leczenia.

Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Wartość punktowa	Cena punktu, PLN	Koszt świadczenia, PLN/rok
Diagnostyka w programie leczenia przewlekłej białaczki szpikowej	5.08.08.0000020	54	52,00	2 808,00

10.5 Analiza wrażliwości

W celu określenia wrażliwości wyników w odniesieniu do niepewności głównych parametrów, jakimi są czas trwania terapii i dawkowanie bosutynibu, przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości.

Założenia poszczególnych scenariuszy szczegółowo opisano w rozdz. 10.2 i 10.3 oraz zestawiono w Tab. 11.

Tab. 11. Opis scenariuszy rozpatrywanych w ramach analizy wrażliwości (wartości zmienionych parametrów i źródła).

Wariant	Parametr	Analiza podstawowa	Uzasadnienie/źródło danych	Analiza wrażliwości	Uzasadnienie/źródło danych
SA 1A	dawka dobowa	500 mg	ChPL ¹¹	400 mg	wystąpienie toksyczności ¹¹
SA 1B	bosutynibu			515 mg	15,2% pacjentów przyjmuje dawkę 600 mg ¹¹
SA 2A	czas trwania terapii		opinia ekspertów	12 mies. w II rzucie 8,3 mies. w III rzucie	dane Wnioskodawcy

ChPL - Charakterystyka Produktu Leczniczego.

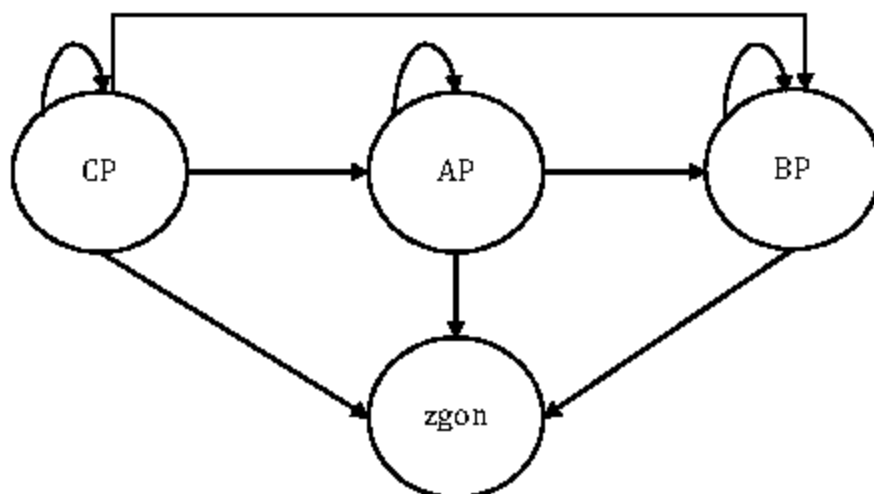
10.6 Szacowanie ilorazu kosztów i wyników zdrowotnych

W przypadku wystąpienia okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, tj.: „Jeżeli analiza kliniczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwsze ustawy, nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania”, analiza ekonomiczna powinna zawierać:

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;
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;
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 punkcie 2.

W celu oszacowania wyżej wymienionych parametrów zbudowano prosty model ekonomiczny (patrz Ryc. 1 poniżej) wykorzystujący prawdopodobieństwo braku progresji choroby (przejścia do kolejnej fazy choroby) lub zgonu w wyniku zastosowanego leczenia.

Ryc. 1. Schemat modelu ekonomicznego.



CP - faza przewlekła; AP - faza akceleracji; BP - faza kryzy blastycznej.

Rozważano 4 stany zdrowotne, w których mogą znaleźć się pacjenci: faza przewlekła (CP), faza akceleracji (AP), faza blastyczna (BP) oraz zgon (stan pochłaniający).

Prawdopodobieństwo braku wystąpienia zgonu oszacowano na podstawie 1-rocznego OS, tj. odsetka chorych, którzy przeżyli 1 rok. Prawdopodobieństwo pozostania w danej fazie choroby (braku progresji choroby) oszacowano na podstawie 1-rocznego PFS, tj. odsetka chorych, którzy przeżyli 1 rok bez progresji choroby lub zgonu, odejmując od 1-rocznego OS - 1-roczone PFS. Zgodnie z wnioskami analizy klinicznej, nie wykazano przewagi żadnej z analizowanych opcji terapeutycznych, tj. bosutynibu, dazatynibu i nilotynibu, w związku z czym w niniejszej analizie przyjęto średni efekt terapeutyczny dla wszystkich analizowanych leków.

We wszystkich badaniach klinicznych wyniki raportowano dla II rzutu leczenia PBSz. W przypadku bosutynibu dodatkowo w publikacjach przedstawiono wyniki dla ≥ 3 rzutu leczenia PBSz, przy czym wnioskowane wskazanie obejmuje II oraz maksymalnie III rzut leczenia. W związku z tym, w niniejszej analizie upraszczająco przyjęto wyniki skuteczności wyłącznie dla II rzutu leczenia PBSz.

W przypadku pacjentów w fazie przewlekłej PBSz, progresja choroby definiowana była jako zmiana fazy przewlekłej na fazę akceleracji lub bezpośrednio na fazę kryzy blastycznej (w praktyce klinicznej faza akceleracji nie zawsze jest obserwowana). Ze względu na brak innych danych, w niniejszej analizie upraszczająco przyjęto, że wszyscy chorzy w fazie przewlekłej w wyniku progresji choroby przechodzą wyłącznie do fazy akceleracji i dopiero z fazy akceleracji do fazy blastycznej.

U średnio 97%, 79% i 42% pacjentów odpowiednio w fazie przewlekłej, akceleracji i blastycznej PBSz nie wystąpi zgon w ciągu 1. roku leczenia, u średnio 91% i 66% pacjentów odpowiednio w fazie przewlekłej i akceleracji nie wystąpi progresja choroby

lub zgon w ciągu 1. roku leczenia, tym samym u średnio 94% i 87% pacjentów odpowiednio w fazie przewlekłej i akceleracji nie wystąpi progresja choroby w ciągu 1. roku leczenia – patrz Tab. 12 poniżej.

Tab. 12. 1-roczone OS i 1-roczone PFS w II rzucie leczenia PBSz.

Lek	1-roczone OS			1-roczone PFS	
	CP	AP	BP	CP	AP
bosutynib	97%	78%	42%	91%	63%
dazatynib	-	77%	-	-	68%
nilotynib	-	81%	-	-	-
Średnia	97%	79%	42%	91%	66%

Na podstawie powyższych założeń i danych 94% pacjentów leczonych bosutynibem, dazatynibem lub nilotynibem w II rzucie leczenia PBSz w ciągu roku nie zmieni fazy przewlekłej na fazę akceleracji oraz 87% pacjentów nie zmieni fazy akceleracji na fazę blastyczną. Ponadto, u średnio 97%, 79% i 42% pacjentów przebywających odpowiednio w fazie przewlekłej, akceleracji i blastycznej PBSz nie wystąpi zgon w ciągu 1. roku leczenia – patrz Tab. 13 poniżej.

Tab. 13. Prawdopodobieństwo braku zmiany poszczególnych stanów w wyniku leczenia.

Parametr	CP->AP	AP->BP	CP->zgon	AP->zgon	BP->zgon
% pacjentów	94%	87%	97%	79%	42%

Z każdym stanem zdrowotnym wiązał się odmienny poziom użyteczności, wyrażający jakość życia pacjentów przebywających w tych stanach. Najwyższą użyteczność ma stan, w którym pacjenci znajdują się w fazie przewlekłej, natomiast najniższą (0) – zgon. W celu identyfikacji wartości użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w niniejszej analizie, wykonano przegląd systematyczny badań użyteczności stanów zdrowia (patrz rozdz. 11.2).

Przy wyborze źródła danych kierowano się następującymi kryteriami: walidacją metody uzyskania wartości użyteczności, podobieństwem populacji z badania do populacji docelowej pacjentów, zgodnością definicji stanu zdrowia oraz sposobem prezentacji wartości użyteczności, umożliwiającym ich wykorzystanie w modelu.

W analizie podstawowej przyjęto wartości użyteczności przedstawione w publikacji Kulpeng 2014, która jako jedyna przedstawia wartości użyteczności u pacjentów po nieskuteczności lub nietolerancji imatynibu. W pozostałych zidentyfikowanych analizach wykorzystano wartości użyteczności stanów zdrowia u pacjentów stosujących imatynib – w ramach analizy wrażliwości uwzględniono najczęściej wykorzystywane

w analizach wartości pochodzące z publikacji Reed 2004 i Reed 2008 – patrz Tab. 14 poniżej.

Tab. 14. Wartości użyteczności stanów zdrowia w zależności od fazy PBSz wykorzystane w niniejszej analizie.

Badanie	CP	AP	BP	zgon
Kulpeng 2014; EQ-5D, BC	0,780*	0,514	0,314	0
Reed 2004, Reed 2008, IMA, n=1106, IRIS, EQ-5D, SA	0,854	0,595	0,595	0

* średnia dla pacjentów leczonych dazatynibem (0,749) i nilotynibem (0,810).

Korzystając z powyższych założeń oszacowano efekt zdrowotny w postaci zysku lat życia skorygowanych o jakość (ang. *quality adjusted life years, QALY*) dla bosutynibu, dazatynibu i nilotynibu w II rzucie leczenia PBSz.

Ze względu na założenie o braku istotnych różnic w efektach zdrowotnych pomiędzy bosutynibem, dazatynibem i nilotynibem w II rzucie leczenia PBSz, w szacunkach dotyczących ilorazu kosztu i efektu założono, że efekt w postaci QALY będzie taki sam dla wszystkich leków. Założenie to jest podstawą przeprowadzonych szacunków minimalizacji kosztów, zatem analiza ilorazu kosztów i efektów jest spójna z analizami minimalizacji kosztów. Należy podkreślić, że dla przyjętych założeń iloraz kosztów i efektów jest zależny jedynie od kosztów terapii.

W uproszczonym modelu przyjęto 1-roczy horyzont czasowy zgodny z horyzontem badań klinicznych, jednakowy dla kosztów i wyników zdrowotnych. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, która jest tożsama z perspektywą wspólną NFZ i pacjenta. Ze względu na horyzont czasowy nieprzekraczający 1 roku nie przeprowadzono dyskontowania.

10.7 Podsumowanie założeń i parametrów

Założenia, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji:

- na podstawie wniosków z przeprowadzonej analizy klinicznej przyjęto założenie o braku istotnych różnic w efektach zdrowotnych pomiędzy bosutynibem, dazatynibem i nilotynibem stosowanych w leczeniu dorosłych chorych z przewlekłą białaczką szpikową w fazie przewlekłej, fazie akceleracji lub fazie blastycznej, z udokumentowaną obecnością genu BCR-ABL lub chromosomu Philadelphia (Ph+), po nieskuteczności lub nietolerancji imatynibu, spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego;
- w analizie udział chorych w II i III rzucie leczenia przyjęto na podstawie danych NFZ i konsensusu ekspertów;
- dawkowanie leków przyjęto na podstawie ChPL oraz istniejącego i proponowanego programu lekowego;

- [redacted];
[redacted];
w ramach analizy wrażliwości testowano wartości na podstawie wyników badania klinicznego, tj. 8,3 mies. dla III rzutu leczenia;¹⁰
- w analizie uwzględniono koszty nabycia i podania substancji czynnych oraz monitorowania leczenia;
- koszt zakupu preparatu Bosulif® oraz instrument dzielenia ryzyka przyjęto zgodnie z danymi Wnioskodawcy;
- przyjęto upraszczające założenie o pełnym przestrzeganiu zaleceń lekarskich i braku możliwości zmiany lub przerwania terapii w analizowanym horyzoncie czasowym;
- założono, że efekt w postaci QALY będzie taki sam dla bosutynibu, dazatynibu i nilotynibu;
- przyjęto założenie, zgodnie z którym leki wydawane są na 1. wizycie ambulatoryjnej raz w miesiącu.

Zestawienie wartości, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji przedstawiono w Tab. 15 poniżej.

Tab. 15. Zestawienie wartości, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji.

Parametry	Wartość	Źródło danych
Prawdopodobieństwo braku zmiany poszczególnych stanów w wyniku leczenia.		
CP -> AP	94%	Analiza kliniczna ^{1,*}
AP -> BP	87%	Analiza kliniczna ^{1,*}
CP -> zgon	97%	Analiza kliniczna ^{1,*}
AP -> zgon	79%	Analiza kliniczna ^{1,*}
BP -> zgon	42%	Analiza kliniczna ^{1,*}
Użyteczność stanów zdrowia, analiza podstawowa/analiza wrażliwości		
CP	0,780/0,854	Kulpeng 2014/Reeds 2004 i Reeds 2008
AP	0,514/0,595	Kulpeng 2014/Reeds 2004 i Reeds 2008
BP	0,314/0,595	Kulpeng 2014/Reeds 2004 i Reeds 2008
zgon	0/0	Kulpeng 2014/Reeds 2004 i Reeds 2008
Udział II i III rzutu		
II/III rzut, %	[redacted]	dane NFZ, opinia ekspertów
Czas trwania terapii, miesiąc/analiza wrażliwości		
II rzut	[redacted]	opinia ekspertów
III rzut	12/8,3	Gambacorti-Passerini ⁹ /Khoury 2012 ¹⁰
Dobowa dawka leku, mg/analiza wrażliwości		

Parametry	Wartość	Źródło danych
bosutynib	500/400/515	ChPL bosutynibu ¹¹
dazatynib	106	ChPL dazatynibu ¹² , program lekowy ⁵ , AOTMiT ¹³
nilotynib	800	program lekowy ⁵
Koszt zakupu leków, PLN/PDD		
bosutynib (z RSS), PDD=500 mg	■	dane Wnioskodawcy
bosutynib (bez RSS), PDD=500 mg	■	dane Wnioskodawcy
dazatynib, PDD=106 mg	518,28	komunikat DGL ¹⁴
nilotynib, PDD=800 mg	462,06	komunikat DGL ¹⁴
Koszt podania leków, PLN/miesiąc		
bosutynib/dazatynib/nilotynib	104	Zarządzenie nr 27/2016/DGL Prezesa NFZ
Koszt monitorowania leczenia, PLN/miesiąc		
bosutynib/dazatynib/nilotynib	234	Zarządzenie nr 27/2016/DGL Prezesa NFZ

* średnia z wyników badań.

-
- zostały opublikowane w formie pełnotekstowej, w języku angielskim, polskim, niemieckim lub francuskim.

Nie odnaleziono badań spełniających powyższe kryteria wyszukiwania ani badań dotyczących szerszych populacji chorych.

Diagram wg QUOROM¹⁶/PRISMA¹⁷ przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych przedstawiono na Ryc. 6 w Aneksie 15.1. Pełną listę publikacji wykluczonych z analizy przedstawiono w Tab. 36 (patrz Aneks 15.1).

publikacjach stosowano wartości zaczerpnięte z badań dla imatynibu w standardowych dawkach (pierwszy rzut leczenia TKI).

Dodatkowo, poszukiwano źródeł wartości użyteczności stanów zdrowia wykorzystanych w analizach ekonomicznych zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych (patrz rozdz. 11.1). W zidentyfikowanych analizach, najczęściej stosowano wartości użyteczności z publikacji Reed 2004 i Reed 2008 (N=1106, badanie IRIS - pacjenci przyjmujący imatynib w standardowych dawkach; analizy przedstawione w publikacjach Loveman 2012 i Rogers 2012: Novartis 2010, BMS i PenTAG AR, a także Hoyle 2011 i Rochau 2015 wykluczone z niniejszej analizy z powodu braku uwzględnienia bosutynibu).

W publikacji Ghatnekar 2010 użyteczności dla poszczególnych stanów zdrowia dla dazatynibu i imatynibu (w podwyższonej dawce) były uzyskiwane metodą TTO od 100 osób z populacji ogólnej Wielkiej Brytanii. W analizie Whalen 2015, również wykorzystano tę metodę do pozyskania wartości użyteczności dla dazatynibu i nilotynibu. Odnaleziono również wartości użyteczności dla interferonu alfa w II i III rzucie leczenia (Hoyle 2011).

Diagram wg QUOROM¹⁶/PRISMA¹⁷ przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań dotyczących wartości użyteczności w przewlekłej białaczce szpikowej, przedstawiono na Ryc. 7 w Aneksie 15.2. Listę publikacji włączonych i wykluczonych z opracowania przedstawiono odpowiednio w Tab. 42 i Tab. 43 w Aneksie 15.2.

Wartości użyteczności stanów zdrowia w zidentyfikowanych badaniach przedstawiono w Tab. 16 poniżej.

Tab. 16. Zidentyfikowane wartości użyteczności dla poszczególnych faz przewlekłej białaczki szpikowej.

Badanie	CP		AP		BP	
	z odp.	bez odp.	z odp.	bez odp.	z odp.	bez odp.
Kulpeng 2014; IMA; EQ-5D		0,648		-		-
Kulpeng 2014; DAS; EQ-5D		0,749		-		-
Kulpeng 2014; NIL; EQ-5D		0,810		-		-
Kulpeng 2014; EQ-5D		-		0,514		0,314*
Reed 2004, Reed 2008; IMA; n=1106; IRIS, EQ-5D**		0,854		0,595		0,595
Ghatnekar 2010; IMA, DAS; n=100; TTO; EQ-5D***	0,90	0,72		0,53		0,29
Whalen 2015; IMA; n=357; TTO#	0,92	0,83		-		-
Hoyle 2011; n=1106; INF (II rzut)		0,71		-		-
Hoyle 2011; n=1106; INF (III rzut)		0,85		-		-

AP - faza akceleracji (ang. *accelerated phase*); BP - faza kryzy blastycznej (ang. *blast phase*); CP - faza chroniczna (ang. *chronic phase*); DAS - dazatynib, IMA - imatynib, INF - interferon alfa; NIL - nilotynib; PBSz - przewlekła białaczka szpikowa; TTO - *Time-Trade-Off*.

* Nie zidentyfikowano pacjentów będących w fazie blastycznej choroby. Wynik dla tej fazy oszacowano na podstawie wcześniejszych badań (Kim 2010 i Deremer 2008), w których wartości użyteczności w fazie akceleracji i fazie blastycznej PBSz różniły się o ok. 0,2.

** Publikacje Reed 2004 i Reed 2008 włączono wtórnie, pomimo braku spełnienia kryteriów włączenia, ponieważ wartości użyteczności z tych publikacji wykorzystywano we włączonych do przeglądu analizach ekonomicznych - wyniki pochodzą z badania IRIS oceniającego skuteczność stosowania imatynibu w porównaniu z interferonem alfa w połączeniu z cytarabiną u nowo zdiagnozowanych pacjentów z PBSz.

*** Za: Levy AR, Szabo SM, Tabberer M, Davis C. Utility values for health states for chronic myelogenous leukaemia (CML): estimates from laypersons in Australia, the United Kingdom (UK) and Canada. *Value in Health*. 11/2007; 10(6); do badania włączano osoby z populacji ogólnej, które na podstawie opisów oceniały poszczególne stany zdrowia;

Za: Szabo SM, Davis C, Cortes J, Holoyoake, Levy AR. A multinational study for patient preference values for health states for chronic myelogenous leukemia. *Value Health* 2010;13(1):103-11); do badania włączano osoby z populacji ogólnej, które na podstawie opisów oceniały poszczególne stany zdrowia.

12 Wyniki

Wyniki analizy przedstawiono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia, która jest tożsama z perspektywą wspólną podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.

W rozdz. 12.1 przedstawiono wariant podstawowy analizy - z uwzględnieniem proponowanego RSS dla bosutynibu, natomiast w rozdz. 12.2 - wariant bez uwzględnienia RSS.

W rozdz. 12.1.2 i 12.2.2 przedstawiono wyniki analizy wrażliwości, w rozdz. 12.1.3 i 12.2.3 - wyniki analizy progowej, natomiast w rozdz. 12.1.4 i 12.2.4 - oszacowanie ilorazu kosztów i wyników zdrowotnych dla analizowanych opcji terapeutycznych.

12.1 Wariant podstawowy - z uwzględnieniem RSS

12.1.1 Analiza podstawowa

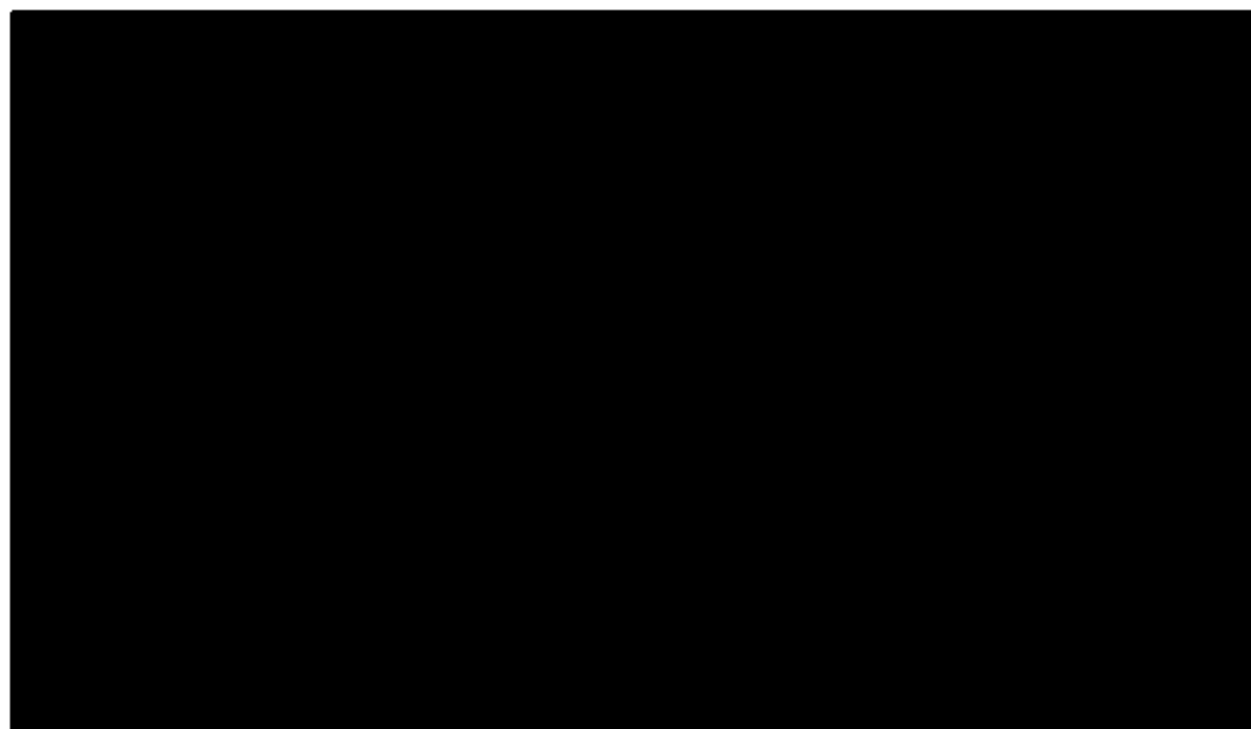
Roczny koszt stosowania bosutynibu u 1 pacjenta z perspektywy płatnika publicznego oszacowano na ██████████, natomiast dazatynibu - 193,2 tys. PLN, a nilotynibu 172,7 tys. PLN. Oszacowany koszt bosutynibu jest niższy w porównaniu do dazatynibu o ██████████, a w porównaniu do nilotynibu o ██████████ - patrz Tab. 17 i Ryc. 2 poniżej.

Główną składową kosztów całkowitych terapii stanowi koszt zakupu leków - niemal 98% dla wszystkich trzech TKI drugiej generacji: bosutynibu, dazatynibu i nilotynibu.

Tab. 17. Roczne koszty terapii 1 chorego. Analiza podstawowa z RSS.

Parametr	Koszty, PLN/pacjent			Różnica kosztów, PLN/pacjent	
	BOS	DAS	NIL	BOS-DAS	BOS-NIL
zakup leku	████████	████████	████████	████████	████████
podanie	████	████	████	0	0
monitorowanie	████	████	████	0	0
Suma	████████	████████	████████	████████	████████

Ryc. 2. Roczne koszty terapii 1 chorego. Analiza podstawowa z RSS.



12.1.2 Analiza wrażliwości

Szczegółowy opis poszczególnych wariantów analizy wrażliwości przedstawiono w rozdz. 10.5.

Największą rozbieżność pomiędzy wynikami analizy wrażliwości i scenariusza podstawowego w zakresie różnicy kosztów bosutynibu i pozostałych TKI drugiej generacji uzyskano w wariantcie 1A, zgodnie z którym zmniejszono dawkę bosutynibu do 400 mg/d - roczny koszt stosowania bosutynibu u 1 pacjenta był niższy w porównaniu do dazatynibu o ██████████, a w porównaniu do nilotynibu o ██████████ - patrz Tab. 18 i Ryc. 3 poniżej.

Najmniejszą rozbieżność pomiędzy wynikami analizy wrażliwości i scenariusza podstawowego w zakresie różnicy kosztów bosutynibu i pozostałych TKI drugiej generacji uzyskano w wariantcie 2A, zgodnie z którym zmniejszono czas trwania terapii III rzutu do 8,3 mies. - roczny koszt stosowania bosutynibu u 1 pacjenta był niższy w porównaniu do dazatynibu ██████████, a w porównaniu do nilotynibu o ██████████ - patrz Tab. 18 i Ryc. 3 poniżej.

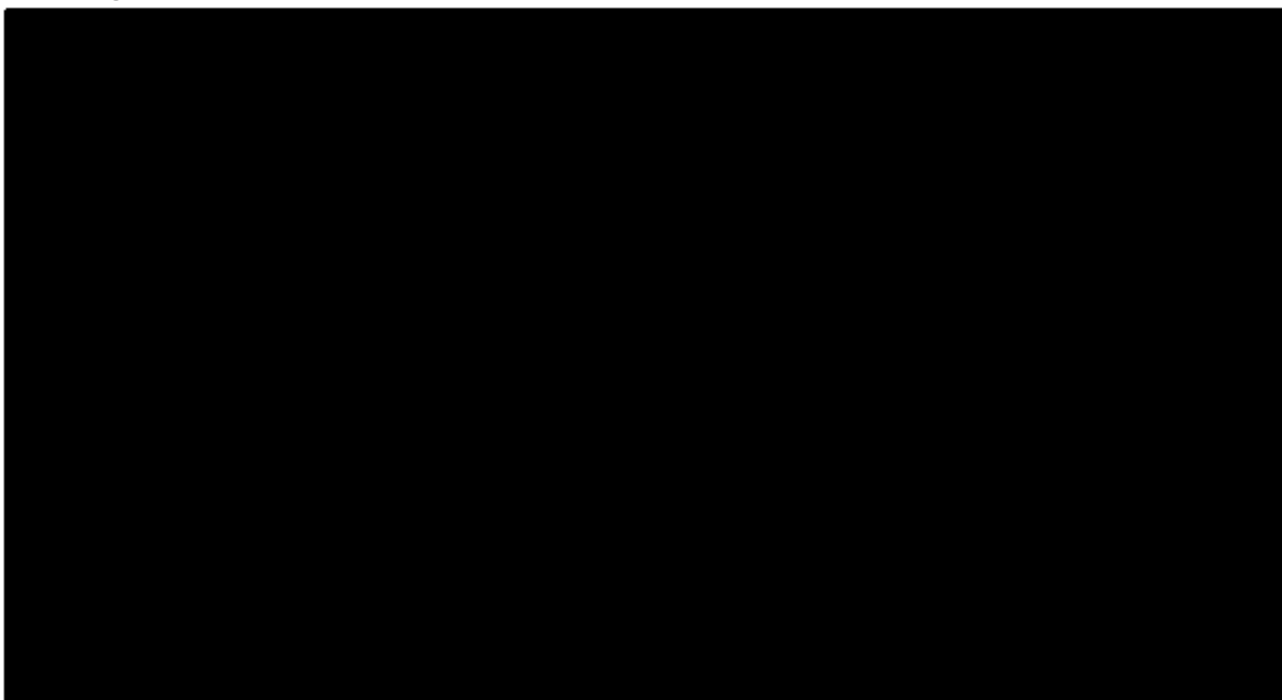
W wariantcie 1B, zgodnie z którym zwiększono dawkę bosutynibu do 515 mg/d, roczny koszt stosowania bosutynibu u 1 pacjenta był niższy w porównaniu do dazatynibu o ██████████, a w porównaniu do nilotynibu o ██████████ - patrz Tab. 18 i Ryc. 3 poniżej.

Tab. 18. Roczne koszty terapii 1 chorego. Analiza wrażliwości z RSS.

Wariant	Koszty, PLN/pacjent			Różnica kosztów, PLN/pacjent		Zmiana vs BC, %	
	BOS	DAS	NIL	BOS-DAS	BOS-NIL	BOS-DAS	BOS-NIL
BC	████	████	████	████	████	-	-
1A	████	████	████	████	████	████	████
1B	████	████	████	████	████	████	████
2A	████	████	████	████	████	████	████

BC - analiza podstawowa; 1A - zmniejszenie dawki bosutynibu do 400 mg; 1B - zwiększenie dawki bosutynibu do 600 mg/d u 15,2% chorych; 2A - przyjęcie czasu trwania terapii na 22,1 miesięcy w II rzucie i 8,3 miesięcy w III rzucie.

Ryc. 3. Różnica rocznych kosztów terapii 1 chorego - bosutynib vs dazatynib i bosutynib vs nilotynib. Analiza wrażliwości z RSS.



12.1.3 Analiza progowa

Ze względu na niższe koszty związane ze stosowaniem bosutynibu niż dazatynibu niezależnie od przyjętego wariantu, „cena progowa” bosutynibu musiałaby być wyższa o [REDACTED] względem ceny wnioskowanej ([REDACTED]). Najmniejszą różnicę między „ceną progową” a wnioskowaną uzyskano w scenariuszu SA 1B, zgodnie z którym zwiększono dawkę bosutynibu do 515 mg/d (cena bosutynibu musiałaby być wyższa o [REDACTED] od wnioskowanej), a największą w scenariuszu SA 1A, zgodnie z którym zmniejszono dawkę bosutynibu do 400 mg/d (cena bosutynibu musiałaby być wyższa o [REDACTED] od wnioskowanej) - patrz Tab. 19 poniżej.

Ze względu na niższe koszty związane ze stosowaniem bosutynibu niż nilotynibu niezależnie od przyjętego wariantu, „cena progowa” bosutynibu musiałaby być wyższa o [REDACTED] względem ceny wnioskowanej ([REDACTED]). Najmniejszą różnicę między „ceną progową” a wnioskowaną uzyskano w scenariuszu SA 1B, zgodnie z którym zwiększono dawkę bosutynibu do 515 mg/d (cena bosutynibu musiałaby być wyższa o [REDACTED] od wnioskowanej), a największą w scenariuszu SA 1A, zgodnie z którym zmniejszono dawkę bosutynibu do 400 mg/d (cena bosutynibu musiałaby być wyższa o [REDACTED] od wnioskowanej) - patrz Tab. 19 poniżej.

W wariantcie 2A, zgodnie z którym czas trwania terapii przyjęto zgodnie z danymi Wnioskodawcy, cena progowa bosutynibu jest taka sama, jak w scenariuszu podstawowym - patrz Tab. 19 poniżej.

Tab. 19. Cena progowa preparatu Bosulif®. Analiza progowa z RSS.

Scenariusz	Dazatynib		Nilotynib	
	Cena progowa*, PLN/opak.	Zmiana, %	Cena progowa**, PLN/opak.	Zmiana, %
Bosulif 500 mg				
BC	██████	██	██████	██
SA 1A	██████	██	██████	██
SA 1B	██████	██	██████	██
SA 2A	██████	██	██████	██
Bosulif 100 mg				
BC	██████	██	██████	██
SA 1A	██████	██	██████	██
SA 1B	██████	██	██████	██
SA 2A	██████	██	██████	██

BC - analiza podstawowa; 1A - zmniejszenie dawki bosutynibu do 400 mg; 1B - zwiększenie dawki bosutynibu do 600 mg/d u 15,2% chorych; 2A - przyjęcie czasu trwania terapii na 22,1 miesiący w II rzucie i 8,3 miesiący w III rzucie.

* cena zbytu netto bosutynibu, przy której różnica między kosztem bosutynibu, a kosztem dazatynibu jest równa zero; ** cena zbytu netto bosutynibu, przy której różnica między kosztem bosutynibu, a kosztem nilotynibu jest równa zero.

12.1.4 Oszacowanie ilorazu kosztów i wyników zdrowotnych

12.1.4.1 Oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię

Iloraz kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość (§ 5. ust. 6 pkt 1 Rozporządzenia) wynosi ██████ po przyjęciu wartości użyteczności stanów zdrowia zgodnie z badaniem Kulpeng 2014 i ██████ po przyjęciu wartości użyteczności stanów zdrowia zgodnie z badaniem Reed 2004/2008 (w ramach analizy wrażliwości) - patrz Tab. 20 poniżej.

Tab. 20. Iloraz kosztu stosowania bosutynibu i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących bosutynib (wariant uwzględniający RSS).

Scenariusz	BC (użyteczność Kulpeng 2014)			SA (użyteczność Reed 2004/2008)		
	Zysk QALY*	Koszt terapii, PLN/1 rok/pacjent	CUR, PLN/QALY	Zysk QALY*	Koszt terapii, PLN/1 rok/pacjent	CUR, PLN/QALY
BC	1,72	██████	██████	1,79	██████	██████
SA 1A	1,72	██████	██████	1,79	██████	██████
SA 1B	1,72	██████	██████	1,79	██████	██████
SA 2A	1,72	██████	██████	1,79	██████	██████

CUR - współczynnik kosztów-użyteczności (ang. *cost-utilities ratio*); QALY - lata życia skorygowane o jakość (ang. *quality adjusted life years*).

BC - analiza podstawowa; 1A - zmniejszenie dawki bosutynibu do 400 mg; 1B - zwiększenie dawki bosutynibu do 600 mg/d u 15,2% chorych; 2A - przyjęcie czasu trwania terapii na 22,1 miesiący w II rzucie i 8,3 miesiący w III rzucie.

* dane zaokrąglone.

12.1.4.2 Oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologie opcjonalne

Iloraz kosztu stosowania dazatynibu i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących dazatynib, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość (§ 5. ust. 6 pkt 2 Rozporządzenia) wyniósł ████████ po przyjęciu wartości użyteczności stanów zdrowia zgodnie z badaniem Kulpeng 2014 i ████████ po przyjęciu wartości użyteczności stanów zdrowia zgodnie z badaniem Reed 2004/2008 (w ramach analizy wrażliwości) - patrz Tab. 21 poniżej.

Tab. 21. Iloraz kosztu stosowania dazatynibu i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących dazatynib (wariant uwzględniający RSS).

Scenariusz	BC (użyteczność Kulpeng 2014)			SA (użyteczność Reed 2004/2008)		
	Zysk QALY*	Koszt terapii, PLN/1 rok/pacjent	CUR, PLN/QALY	Zysk QALY*	Koszt terapii, PLN/1 rok/pacjent	CUR, PLN/QALY
BC	1,72	██████	██████	1,79	██████	██████
SA 1A	1,72	██████	██████	1,79	██████	██████
SA 1B	1,72	██████	██████	1,79	██████	██████
SA 2A	1,72	██████	██████	1,79	██████	██████

CUR - współczynnik kosztów-użyteczności (ang. *cost-utilities ratio*); QALY - lata życia skorygowane o jakość (ang. *quality adjusted life years*).

BC - analiza podstawowa; 1A - zmniejszenie dawki bosutynibu do 400 mg; 1B - zwiększenie dawki bosutynibu do 600 mg/d u 15,2% chorych; 2A - przyjęcie czasu trwania terapii na 22,1 miesiący w II rzucie i 8,3 miesiący w III rzucie.

* dane zaokrąglone.

Iloraz kosztu stosowania nilotynibu i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących nilotynib, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość (§ 5. ust. 6 pkt. 2 Rozporządzenia) wyniósł [redacted] po przyjęciu wartości użyteczności stanów zdrowia zgodnie z badaniem Kulpeng 2014 i [redacted] po przyjęciu wartości użyteczności stanów zdrowia zgodnie z badaniem Reed 2004/2008 (w ramach analizy wrażliwości) - patrz Tab. 22 poniżej.

Tab. 22. Iloraz kosztu stosowania nilotynibu i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących nilotynib (wariant uwzględniający RSS).

Scenariusz	BC (użyteczność Kulpeng 2014)			SA (użyteczność Reed 2004/2008)		
	Zysk QALY*	Koszt terapii, PLN/1 rok/pacjent	CUR, PLN/QALY	Zysk QALY*	Koszt terapii, PLN/1 rok/pacjent	CUR, PLN/QALY
BC	1,72	[redacted]	[redacted]	1,79	[redacted]	[redacted]
SA 1A	1,72	[redacted]	[redacted]	1,79	[redacted]	[redacted]
SA 1B	1,72	[redacted]	[redacted]	1,79	[redacted]	[redacted]
SA 2A	1,72	[redacted]	[redacted]	1,79	[redacted]	[redacted]

CUR - współczynnik kosztów-użyteczności (ang. *cost-utilities ratio*); QALY - lata życia skorygowane o jakość (ang. *quality adjusted life years*).

BC - analiza podstawowa; 1A - zmniejszenie dawki bosutynibu do 400 mg; 1B - zwiększenie dawki bosutynibu do 600 mg/d u 15,2% chorych; 2A - przyjęcie czasu trwania terapii na 22,1 miesiący w II rzucie i 8,3 miesiący w III rzucie.

* dane zaokrąglone.

12.1.4.3 Kalkulacja ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik koszt/efekt dla technologii wnioskowanej nie jest wyższy od współczynnika koszt/efekt dla technologii opcjonalnych

Ze względu na fakt, że porównywane technologie wykazują brak istotnych różnic w wynikach zdrowotnych, kalkulacja ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik koszt/efekt dla technologii wnioskowanej, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników koszt/efekt dla technologii opcjonalnych, wymaga jedynie podania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w §5 ust. 3 rozporządzenia MZ, jest równa zero. Wynika to z faktu, że mianowniki współczynników, o których mowa w pkt 1 i 2 §5 ust. 6 rozporządzenia MZ są równe.

W niniejszej analizie niezależnie od wariantu koszty stosowania bosutynibu są niższe od kosztów dazatynibu i nilotynibu, w związku z czym zamiast kalkulacji ceny zbytu

netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w § 5. ust. 6 pkt. 1 Rozporządzenia, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w § 5. ust. 6 pkt. 2 Rozporządzenia (§ 5. ust. 6 pkt. 3 Rozporządzenia) przedstawiono kalkulację ceny zbytu netto bosutynibu, przy której współczynnik koszt/efekt dla bosutynibu jest równy współczynnikowi koszt/efekt dla dazatynibu i nilotynibu - patrz tabela poniżej.

Cena bosutynibu musiałaby być wyższa o [REDACTED] względem wnioskowanej, aby współczynnik koszt/efekt dla bosutynibu był równy współczynnikowi koszt/efekt dla dazatynibu - patrz Tab. 23 poniżej.

Cena bosutynibu musiałaby być wyższa o [REDACTED] względem wnioskowanej, aby współczynnik koszt/efekt dla bosutynibu był równy współczynnikowi koszt/efekt dla nilotynibu - patrz Tab. 23 poniżej.

Tab. 23. Kalkulacja ceny zbytu netto bosutynibu, przy której współczynnik koszt/efekt dla bosutynibu jest równy współczynnikowi koszt/efekt dla dazatynibu i nilotynibu (wariant uwzględniający RSS).

Scenariusz	Dazatynib		Nilotynib	
	Cena progowa*, PLN/opak.	Zmiana, %	Cena progowa**, PLN/opak.	Zmiana, %
Bosulif 500 mg				
BC	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 1A	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 1B	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 2A	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Bosulif 100 mg				
BC	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 1A	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 1B	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 2A	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

BC - analiza podstawowa; 1A - zmniejszenie dawki bosutynibu do 400 mg; 1B - zwiększenie dawki bosutynibu do 600 mg/d u 15,2% chorych; 2A - przyjęcie czasu trwania terapii na 22,1 miesięcy w II rzucie i 8,3 miesięcy w III rzucie.

* cena zbytu netto bosutynibu, przy której współczynnik, o którym mowa w § 5. ust. 6 pkt. 1 Rozporządzenia, jest równy współczynnikowi, o którym mowa w § 5. ust. 6 pkt. 2 Rozporządzenia (§ 5. ust. 6 pkt. 3 Rozporządzenia), minimalne różnice wynikają z zaokrągleń.

12.2 Wariant bez uwzględnienia RSS

12.2.1 Analiza podstawowa

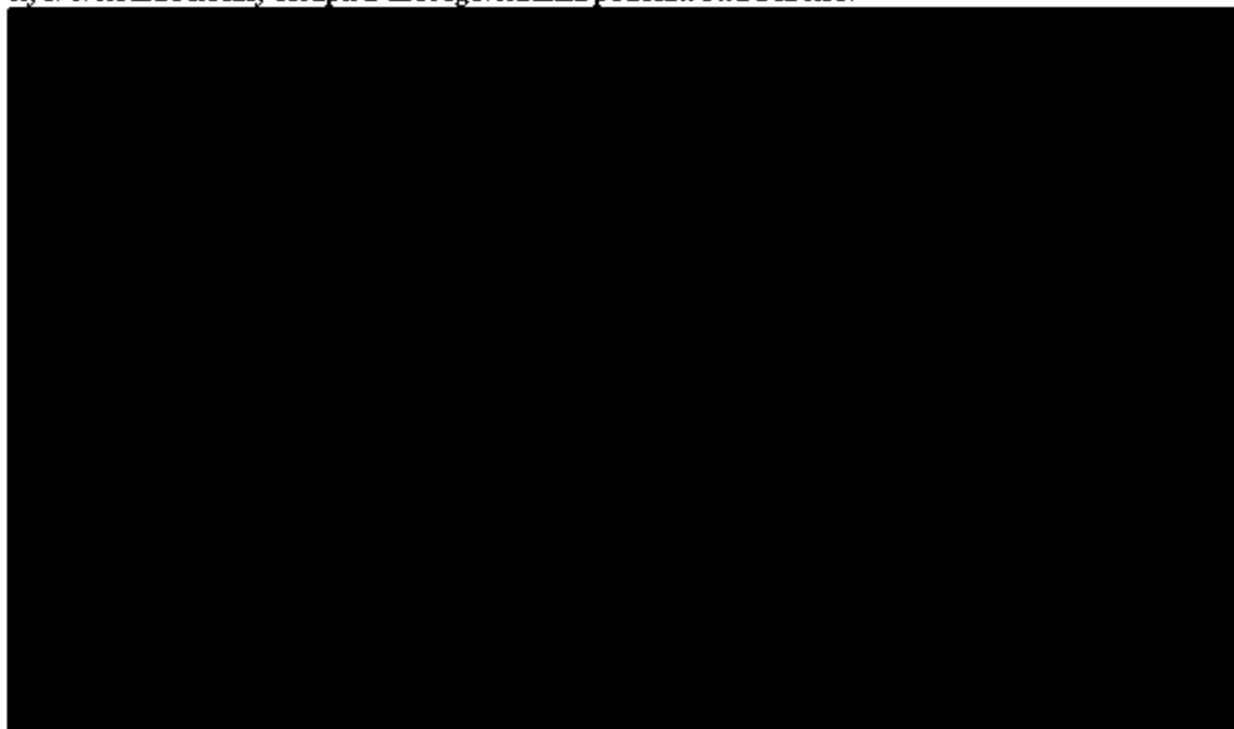
Roczny koszt stosowania bosutynibu u 1 pacjenta z perspektywy płatnika publicznego oszacowano na ██████████ natomiast dazatynibu - ██████████, a nilotynibu ██████████ ██████████. Oszacowany koszt bosutynibu jest wyższy w porównaniu do dazatynibu o ██████████ ██████████ a w porównaniu do nilotynibu ██████████ ██████████.

Główną składową kosztów całkowitych terapii stanowi koszt zakupu leków - niemal 98% dla wszystkich trzech TKI drugiej generacji: bosutynibu, dazatynibu i nilotynibu - patrz Tab. 24 i Ryc. 4 poniżej.

Tab. 24. Roczne koszty terapii 1 chorego. Analiza podstawowa bez RSS.

Parametr	Koszty, PLN/pacjent			Różnica kosztów, PLN/pacjent	
	BOS	DAS	NIL	BOS-DAS	BOS-NIL
zakup leku	████████	████████	████████	████████	████████
podanie	████	████	████	0	0
monitorowanie	████	████	████	0	0
Suma	████████	████████	████████	████████	████████

Ryc. 4. Roczne koszty terapii 1 chorego. Analiza podstawowa bez RSS.



12.2.2 Analiza wrażliwości

Szczegółowy opis poszczególnych wariantów analizy wrażliwości przedstawiono w rozdz. 10.5.

Największą rozbieżność pomiędzy wynikami analizy wrażliwości i scenariusza podstawowego w zakresie różnicy kosztów bosutynibu i pozostałych TKI drugiej generacji uzyskano w wariancie 1A, zgodnie z którym zmniejszono dawkę bosutynibu do 400 mg/d - roczny koszt stosowania bosutynibu u 1 pacjenta był niższy w porównaniu do dazatynibu o ██████████, a w porównaniu do nilotynibu o ██████████ - patrz Tab. 25 i Ryc. 5 poniżej.

Najmniejszą rozbieżność pomiędzy wynikami analizy wrażliwości i scenariusza podstawowego w zakresie różnicy kosztów bosutynibu i pozostałych TKI drugiej generacji uzyskano w wariancie 2A, zgodnie z którym zmniejszono czas trwania terapii III rzutu do 8,3 mies. - roczny koszt stosowania bosutynibu u 1 pacjenta był wyższy w porównaniu do dazatynibu o ██████████, a w porównaniu do nilotynibu o ██████████ - patrz Tab. 25 i Ryc. 5 poniżej.

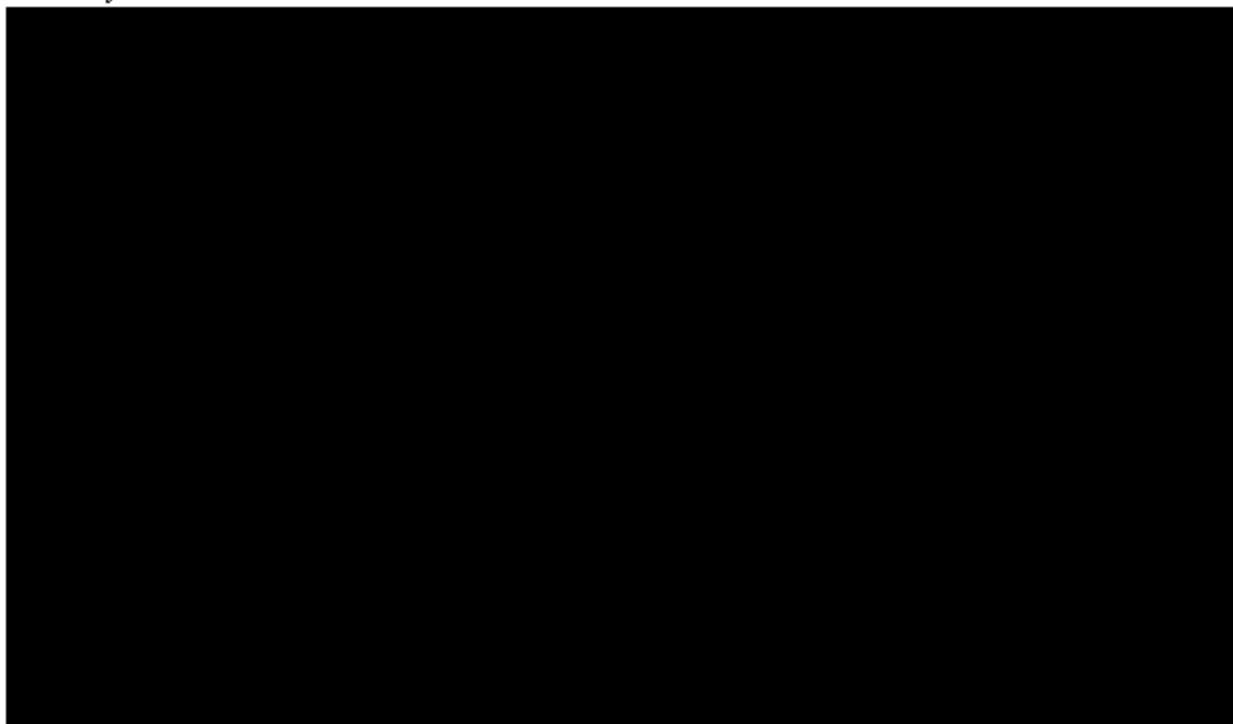
Zwiększenie dawki bosutynibu do 515 mg/d (wariant 1B) spowodowało różnicę pomiędzy kosztem bosutynibu i dazatynibu w wysokości ██████████, natomiast pomiędzy bosutynibem i nilotynibem: ██████████ - przy czym koszt bosutynibu w obu przypadkach był wyższy - patrz Tab. 25 i Ryc. 5 poniżej.

Tab. 25. Roczne koszty terapii 1 chorego. Analiza wrażliwości bez RSS.

Wariant	Koszty, PLN/pacjent			Różnica kosztów, PLN/pacjent		Zmiana vs BC, %	
	BOS	DAS	NIL	BOS-DAS	BOS-NIL	BOS-DAS	BOS-NIL
BC	████	████	████	████	████	█	█
SA 1A	████	████	████	████	████	████	████
SA 1B	████	████	████	████	████	████	████
SA 2A	████	████	████	████	████	██	██

BC - analiza podstawowa; 1A - zmniejszenie dawki bosutynibu do 400 mg; 1B - zwiększenie dawki bosutynibu do 600 mg/d u 15,2% chorych; 2A - przyjęcie czasu trwania terapii na 22,1 miesięcy w II rzucie i 8,3 miesięcy w III rzucie.

Ryc. 5. Różnica rocznych kosztów terapii 1 chorego - bosutynib vs dazatynib i bosutynib vs nilotynib. Analiza wrażliwości bez RSS.



12.2.3 Analiza progowa

Ze względu na wyższe koszty związane ze stosowaniem bosutynibu niż dazatynibu we wszystkich wariantach z wyjątkiem 1A, „cena progowa” bosutynibu musiałaby być niższa o [REDACTED] względem ceny wnioskowanej. Najmniejszą różnicę między „ceną progową” a wnioskowaną uzyskano w wariantcie 2A, zgodnie z którym czas trwania terapii przyjęto zgodnie z danymi Wnioskodawcy (cena bosutynibu musiałaby być niższa o [REDACTED] od wnioskowanej, podobnie jak w scenariuszu podstawowym), a największą w wariantcie 1B, zgodnie z którym zwiększono dawkę bosutynibu do 515 mg/d (cena bosutynibu musiałaby być niższa o [REDACTED] od wnioskowanej) - patrz Tab. 26 Tab. 19 poniżej.

Ze względu na wyższe koszty związane ze stosowaniem bosutynibu niż nilotynibu we wszystkich wariantach z wyjątkiem 1A, „cena progowa” bosutynibu musiałaby być niższa o [REDACTED] względem ceny wnioskowanej. Najmniejszą różnicę między „ceną progową” a wnioskowaną uzyskano w wariantcie 2A, zgodnie z którym czas trwania terapii przyjęto zgodnie z danymi Wnioskodawcy (cena bosutynibu musiałaby być niższa o [REDACTED] od wnioskowanej, podobnie jak w scenariuszu podstawowym), a największą w wariantcie 1B, zgodnie z którym zwiększono dawkę bosutynibu do 515 mg/d (cena bosutynibu musiałaby być niższa o [REDACTED] od wnioskowanej) - patrz Tab. 26 poniżej.

W wariantcie 1A, zgodnie z którym zmniejszono dawkę bosutynibu do 400 mg/d, koszt stosowania bosutynibu jest niższy niż dazatynibu i nilotynibu, w związku z czym cena progowa musiałaby być wyższa o odpowiednio [REDACTED] – patrz Tab. 26 poniżej.

Szczegółowe oszacowania ceny progowej przedstawiono w Tab. 26 poniżej.

Tab. 26. Cena progowa preparatu Bosulif®. Analiza progowa bez RSS.

Scenariusz	Dazatynib		Nilotynib	
	Cena progowa*, PLN/opak.	Zmiana, %	Cena progowa**, PLN/opak.	Zmiana, %
Bosulif 500 mg				
BC	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 1A	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 1B	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 2A	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Bosulif 100 mg				
BC	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 1A	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 1B	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 2A	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

BC – analiza podstawowa; 1A – zmniejszenie dawki bosutynibu do 400 mg; 1B – zwiększenie dawki bosutynibu do 600 mg/d u 15,2% chorych; 2A – przyjęcie czasu trwania terapii na 22,1 miesiący w II rzucie i 8,3 miesiący w III rzucie.

* cena zbytu netto bosutynibu, przy której różnica między kosztem bosutynibu, a kosztem dazatynibu jest równa zero; ** cena zbytu netto bosutynibu, przy której różnica między kosztem bosutynibu, a kosztem nilotynibu jest równa zero.

12.2.4 Oszacowanie ilorazu kosztów i wyników zdrowotnych

12.2.4.1 Oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię

Iloraz kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość (§ 5. ust. 6 pkt. 1 Rozporządzenia) wynosi [REDACTED] po przyjęciu wartości użyteczności stanów zdrowia zgodnie z badaniem Kulpeng 2014 i [REDACTED] po przyjęciu wartości użyteczności stanów zdrowia zgodnie z badaniem Reed 2004/2008 (w ramach analizy wrażliwości) – patrz Tab. 27 poniżej.

Tab. 27. Iloraz kosztu stosowania bosutynibu i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących bosutynib (wariant bez uwzględnienia RSS).

Scenariusz	BC (użyteczność Kulpeng 2014)			SA (użyteczność Reed 2004/2008)		
	Zysk QALY*	Koszt terapii, PLN/1 rok/pacjent	CUR, PLN/QALY	Zysk QALY*	Koszt terapii, PLN/1 rok/pacjent	CUR, PLN/QALY
BC	1,72	██████	██████	1,79	██████	██████
SA 1A	1,72	██████	██████	1,79	██████	██████
SA 1B	1,72	██████	██████	1,79	██████	██████
SA 2A	1,72	██████	██████	1,79	██████	██████

CUR - współczynnik kosztów-użyteczności (ang. *cost-utilities ratio*); QALY - lata życia skorygowane o jakość (ang. *quality adjusted life years*).

BC - analiza podstawowa; 1A - zmniejszenie dawki bosutynibu do 400 mg; 1B - zwiększenie dawki bosutynibu do 600 mg/d u 15,2% chorych; 2A - przyjęcie czasu trwania terapii na 22,1 miesiące w II rzucie i 8,3 miesiące w III rzucie.

* dane zaokrąglone.

12.2.4.2 Oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologie opcjonalne

Iloraz kosztu stosowania dazatynibu i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących dazatynib, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość (§ 5. ust. 6 pkt. 2 Rozporządzenia) wyniósł ████████ po przyjęciu wartości użyteczności stanów zdrowia zgodnie z badaniem Kulpeng 2014 i ████████ po przyjęciu wartości użyteczności stanów zdrowia zgodnie z badaniem Reed 2004/2008 (w ramach analizy wrażliwości) - patrz Tab. 28 poniżej.

Tab. 28. Iloraz kosztu stosowania dazatynibu i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących dazatynib (wariant bez uwzględnienia RSS).

Scenariusz	BC (użyteczność Kulpeng 2014)			SA (użyteczność Reed 2004/2008)		
	Zysk QALY*	Koszt terapii, PLN/1 rok/pacjent	CUR, PLN/QALY	Zysk QALY*	Koszt terapii, PLN/1 rok/pacjent	CUR, PLN/QALY
BC	1,72	██████	██████	1,79	██████	██████
SA 1A	1,72	██████	██████	1,79	██████	██████
SA 1B	1,72	██████	██████	1,79	██████	██████
SA 2A	1,72	██████	██████	1,79	██████	██████

CUR - współczynnik kosztów-użyteczności (ang. *cost-utilities ratio*); QALY - lata życia skorygowane o jakość (ang. *quality adjusted life years*).

BC - analiza podstawowa; 1A - zmniejszenie dawki bosutynibu do 400 mg; 1B - zwiększenie dawki bosutynibu do 600 mg/d u 15,2% chorych; 2A - przyjęcie czasu trwania terapii na 22,1 miesiący w II rzucie i 8,3 miesiący w III rzucie.

* dane zaokrąglone.

Iloraz kosztu stosowania nilotynibu i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących nilotynib, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość (§ 5. ust. 6 pkt. 2 Rozporządzenia) wyniósł [redacted] po przyjęciu wartości użyteczności stanów zdrowia zgodnie z badaniem Kulpeng 2014 i [redacted] po przyjęciu wartości użyteczności stanów zdrowia zgodnie z badaniem Reed 2004/2008 (w ramach analizy wrażliwości) - patrz Tab. 29 poniżej.

Tab. 29. Iloraz kosztu stosowania nilotynibu i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących nilotynib (wariant bez uwzględnienia RSS).

Scenariusz	BC (użyteczność Kulpeng 2014)			SA (użyteczność Reed 2004/2008)		
	Zysk QALY*	Koszt terapii, PLN/1 rok/pacjent	CUR, PLN/QALY	Zysk QALY*	Koszt terapii, PLN/1 rok/pacjent	CUR, PLN/QALY
BC	1,72	[redacted]	[redacted]	1,79	[redacted]	[redacted]
SA 1A	1,72	[redacted]	[redacted]	1,79	[redacted]	[redacted]
SA 1B	1,72	[redacted]	[redacted]	1,79	[redacted]	[redacted]
SA 2A	1,72	[redacted]	[redacted]	1,79	[redacted]	[redacted]

CUR - współczynnik kosztów-użyteczności (ang. *cost-utilities ratio*); QALY - lata życia skorygowane o jakość (ang. *quality adjusted life years*).

BC - analiza podstawowa; 1A - zmniejszenie dawki bosutynibu do 400 mg; 1B - zwiększenie dawki bosutynibu do 600 mg/d u 15,2% chorych; 2A - przyjęcie czasu trwania terapii na 22,1 miesiący w II rzucie i 8,3 miesiący w III rzucie.

* dane zaokrąglone.

12.2.4.3 Kalkulacja ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik koszt/efekt dla technologii wnioskowanej nie jest wyższy od współczynnika koszt/efekt dla technologii opcjonalnych

Ze względu na fakt, że porównywane technologie wykazują brak istotnych różnic w wynikach zdrowotnych, kalkulacja ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik koszt/efekt dla technologii wnioskowanej, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników koszt/efekt dla technologii opcjonalnych, wymaga jedynie podania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w §5 ust. 3 rozporządzenia MZ, jest równa zero. Wynika to z faktu, że mianowniki współczynników, o których mowa w pkt 1 i 2 §5 ust. 6 rozporządzenia MZ są równe.

W scenariuszu podstawowym, bez uwzględnienia RSS, cena bosutynibu musiałaby zmienić się o ██████████ względem ceny wnioskowanej, aby współczynnik koszt/efekt dla bosutynibu był równy współczynnikowi koszt/efekt dla dazatynibu.

W scenariuszu podstawowym, bez uwzględnienia RSS, cena bosutynibu musiałaby zmienić się o ██████████ względem wnioskowanej, aby współczynnik koszt/efekt dla bosutynibu był równy współczynnikowi koszt/efekt dla nilotynibu.

W wariantcie 1A analizy wrażliwości, koszty stosowania bosutynibu są niższe od kosztów dazatynibu i nilotynibu, w związku z czym zamiast kalkulacji ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w § 5. ust. 6 pkt. 1 Rozporządzenia, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w § 5. ust. 6 pkt. 2 Rozporządzenia (§ 5. ust. 6 pkt. 3 Rozporządzenia) przedstawiono kalkulację ceny zbytu netto bosutynibu, przy której współczynnik koszt/efekt dla bosutynibu jest równy współczynnikowi koszt/efekt dla dazatynibu i nilotynibu - patrz Tab. 30 poniżej.

Tab. 30. Kalkulacja ceny zbytu netto bosutynibu, przy której współczynnik koszt/efekt dla bosutynibu jest równy współczynnikowi koszt/efekt dla dazatynibu i nilotynibu (wariant bez uwzględnienia RSS).

Scenariusz	Dazatynib		Nilotynib	
	Cena progowa*, PLN/opak.	Zmiana, %	Cena progowa**, PLN/opak.	Zmiana, %
Bosulif 500 mg				
BC	████████	████	████████	████
SA 1A	████████	████	████████	████
SA 1B	████████	████	████████	████
SA 2A	████████	████	████████	████
Bosulif 100 mg				
BC	████████	████	████████	████
SA 1A	████████	████	████████	████
SA 1B	████████	████	████████	████
SA 2A	████████	████	████████	████

BC - analiza podstawowa; 1A - zmniejszenie dawki bosutynibu do 400 mg; 1B - zwiększenie dawki bosutynibu do 600 mg/d u 15,2% chorych; 2A - przyjęcie czasu trwania terapii na 22,1 miesiący w II rzucie i 8,3 miesiący w III rzucie.

* cena zbytu netto bosutynibu, przy której współczynnik, o którym mowa w § 5. ust. 6 pkt. 1 Rozporządzenia, jest równy współczynnikowi, o którym mowa w § 5. ust. 6 pkt. 2 Rozporządzenia (§ 5. ust. 6 pkt. 3 Rozporządzenia), minimalne różnice wynikają z zaokrągleń.

13 Ograniczenia i dyskusja

W niniejszej analizie przedstawiono ocenę kosztów stosowania bosutynibu (Bosulif®) w leczeniu dorosłych chorych z PBSz w fazie przewlekłej, fazie akceleracji lub fazie blastycznej, z udokumentowaną obecnością genu BCR-ABL lub chromosomu Philadelphia, po nieskuteczności lub nietolerancji imatynibu, w porównaniu do dazatynibu i nilotynibu.

Za ograniczenie analizy może zostać uznane wykorzystanie jedynie danych kosztowych i przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów. Powyższe założenie jest uzasadnione brakiem dowodów klinicznych wskazujących na przewagę bosutynibu, dazatynibu lub nilotynibu w analizowanej populacji chorych. Założenie o braku istotnych różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy bosutynibem, dazatynibem i nilotynibem oraz ocena wyłącznie kosztów obu terapii jest założeniem upraszczającym analizy, ale zgodnym z pozycjonowaniem leków w wytycznych klinicznych. Głównym ograniczeniem analizy skuteczności bosutynibu we wnioskowanym wskazaniu był brak badań z grupami kontrolnymi umożliwiającymi ilościowe porównanie bezpośrednie lub pośrednie bosutynibu z wybranymi komparatorami. Z tego powodu możliwe do przeprowadzenia było jedynie porównanie jakościowe.

Ze względu na założenie o braku istotnych różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy bosutynibem, dazatynibem i nilotynibem w analizowanym wskazaniu, w szacunkach dotyczących ilorazu kosztu i efektu (patrz rozdz. 2) założono, że efekt w postaci QALY będzie taki sam dla obu leków. Założenie to jest podstawą przeprowadzonych szacunków minimalizacji kosztów, zatem analiza ilorazu kosztów i efektów jest spójna z analizami minimalizacji kosztów. Należy podkreślić, że dla przyjętych założeń iloraz kosztów i efektów jest zależny jedynie od kosztów terapii. Ze względu na fakt, że porównywane technologie wykazują brak istotnych różnic w wynikach zdrowotnych, kalkulacja ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik koszt/efekt dla technologii wnioskowanej, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników koszt/efekt dla technologii opcjonalnych, wymaga jedynie podania ceny zbytu netto bosutynibu, przy której różnica kosztów bosutynibu i dazatynibu wynosi 0 (patrz rozdz. 12.1.3 i 12.2.3).

W oszacowaniu udziału chorych leczonych TKI drugiej generacji w ramach II i III rzutu oraz czasu trwania terapii wykorzystano opinie 4 ekspertów pochodzących z wiodących ośrodków w kraju w leczeniu PBSz. Określenie parametrów i ich wartości oraz przyjęcie założeń w oparciu o opinie doświadczonych ekspertów klinicznych wskazuje na wysoką wiarygodność danych, szczególnie w przypadku bardzo wąskiej populacji chorych, gdzie wiedza ekspercka stanowi główne źródło informacji.¹⁸

W analizie przyjęto upraszczające założenie o pełnym przestrzeganiu zaleceń lekarskich i braku możliwości zmiany lub przerwania terapii w analizowanym horyzoncie czasowym.

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), która jest tożsama z perspektywą wspólną podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy ze względu na brak zidentyfikowanych bezpośrednich kosztów związanych ze stosowaniem aktywnego leczenia, które mogłyby istotnie obciążać chorego oraz różnicować analizowane terapie (m.in. brak współpłacenia pacjenta za leki stosowane w ramach programu lekowego).

W analizie podstawowej z uwzględnieniem RSS roczny koszt stosowania bosutynibu u 1 pacjenta z perspektywy płatnika publicznego oszacowano na [REDAKTOWANO], koszt stosowania dazatynibu - na [REDAKTOWANO], a nilotynibu - na [REDAKTOWANO]. Oszacowany koszt bosutynibu jest niższy w porównaniu do nilotynibu o [REDAKTOWANO], a w porównaniu do dazatynibu o [REDAKTOWANO]. Główną składową kosztów całkowitych terapii stanowi koszt zakupu leków - niemal 98% w przypadku bosutynibu, dazatynibu i nilotynibu.

W celu określenia wrażliwości wyników w odniesieniu do niepewności głównych parametrów, jakimi są czas trwania terapii i dawkowanie bosutynibu, przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości.

Największą rozbieżność pomiędzy wynikami analizy wrażliwości i scenariusza podstawowego w zakresie różnicy kosztów bosutynibu i pozostałych TKI drugiej generacji uzyskano w wariantcie 1A, zgodnie z którym zmniejszono dawkę bosutynibu do 400 mg/d - roczny koszt stosowania bosutynibu u 1 pacjenta był niższy w porównaniu do dazatynibu o [REDAKTOWANO], a w porównaniu do nilotynibu o [REDAKTOWANO].

Najmniejszą rozbieżność pomiędzy wynikami analizy wrażliwości i scenariusza podstawowego w zakresie różnicy kosztów bosutynibu i pozostałych TKI drugiej generacji uzyskano w wariantcie 2A, zgodnie z którym zmniejszono czas trwania terapii III rzutu do 8,3 mies. - roczny koszt stosowania bosutynibu u 1 pacjenta był niższy w porównaniu do dazatynibu o [REDAKTOWANO], a w porównaniu do nilotynibu o [REDAKTOWANO].

W wariantcie 1B, zgodnie z którym zwiększono dawkę bosutynibu do 515 mg/d, roczny koszt stosowania bosutynibu u 1 pacjenta był niższy w porównaniu do dazatynibu o [REDAKTOWANO], a w porównaniu do nilotynibu o [REDAKTOWANO].

W analizie z uwzględnieniem RSS niezależnie od wariantu wykazano, że koszty stosowania bosutynibu są niższe od kosztów dazatynibu i nilotynibu. Wariant uwzględniający „analizę progową”, ze względu na niższe koszty związane ze stosowaniem bosutynibu niż dazatynibu i nilotynibu powoduje, że „cena progowa” bosutynibu musiałaby być wyższa o odpowiednio [REDAKTOWANO] od wnioskowanej.

W niniejszej analizie minimalizacji kosztów wykazano, że **bosutynib jest tańszą opcją terapeutyczną w porównaniu do dazatynibu i nilotynibu** przy przyjęciu proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka. **Wskazane istotne oszczędności**

z perspektywy płatnika, które mogą się kumulować na przestrzeni lat, wynikają z niższej ceny leku.

Otrzymane wyniki stanowią ekonomiczne uzasadnienie stosowania bosutynibu w leczeniu dorosłych chorych z PBSz w fazie przewlekłej, fazie akceleracji lub fazie blastycznej, z udokumentowaną obecnością genu BCR-ABL lub chromosomu Philadelphia, po nieskuteczności lub nietolerancji imatynibu.

14 Wnioski końcowe

Poniżej przedstawiono podsumowanie wyników analizy z uwzględnieniem RSS, z perspektywy NFZ, która jest tożsama z perspektywą wspólną NFZ i pacjenta.

- W analizie podstawowej roczny koszt terapii bosutynibem u 1 pacjenta wyniósł [REDACTED] i jest niższy o [REDACTED] w porównaniu do dazatynibu i [REDACTED] w porównaniu do nilotynibu.
- Największą rozbieżność pomiędzy wynikami analizy wrażliwości i scenariusza podstawowego w zakresie różnicy kosztów bosutynibu i pozostałych TKI drugiej generacji uzyskano w wariancie, zgodnie z którym zmniejszono dawkę bosutynibu do 400 mg/d - roczny koszt stosowania bosutynibu u 1 pacjenta był niższy w porównaniu do dazatynibu o [REDACTED], a w porównaniu do nilotynibu o [REDACTED].
- Najmniejszą rozbieżność pomiędzy wynikami analizy wrażliwości i scenariusza podstawowego w zakresie różnicy kosztów bosutynibu i pozostałych TKI drugiej generacji uzyskano w wariancie, zgodnie z którym zmniejszono czas trwania terapii III rzutu do 8,3 mies. - roczny koszt stosowania bosutynibu u 1 pacjenta był niższy w porównaniu do dazatynibu o [REDACTED], a w porównaniu do nilotynibu o [REDACTED].
- Niezależnie od scenariusza koszty stosowania bosutynibu są niższe od kosztów dazatynibu i nilotynibu, w związku z czym „cena progowa” bosutynibu musiałaby być wyższa o odpowiednio [REDACTED] od wnioskowanej.
- Iloraz kosztu stosowania i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących bosutynib wyniósł [REDACTED] i jest niższy w porównaniu do dazatynibu ([REDACTED]) i nilotynibu ([REDACTED]). Zastosowanie alternatywnych wartości użyteczności stanów zdrowia wskazuje na niższe współczynniki CUR: odpowiednio [REDACTED] dla bosutynibu, [REDACTED] dla dazatynibu i [REDACTED] dla nilotynibu.

Wykonanie analizy w oparciu o opinie ekspertów pochodzących z wiodących ośrodków w Polsce w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej daje możliwość wiarygodnego określenia parametrów i ich wartości, odpowiadających aktualnej praktyce klinicznej w bardzo wąskiej populacji pacjentów.

We wszystkich wariantach niniejszej analizy minimalizacji kosztów z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka wykazano, że bosutynib jest tańszą opcją terapeutyczną niż dazatynib i nilotynib.

Wskazane istotne oszczędności z perspektywy płatnika, które mogą się kumulować na przestrzeni lat, wynikają głównie z niższej ceny bosutynibu względem nilotynibu i dazatynibu (po uwzględnieniu proponowanego RSS, przy czym RSS stanowi integralną część pozytywnej decyzji refundacyjnej).

Otrzymane wyniki stanowią ekonomiczne uzasadnienie stosowania **bosutynibu** w leczeniu dorosłych chorych z PBSz w fazie przewlekłej, fazie akceleracji **lub** fazie **blastycznej**, z udokumentowaną **obecnością** genu BCR-ABL **lub** chromosomu Philadelphia, po nieskuteczności **lub** nietolerancji imatynibu.

15 Aneks

15.1 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

Poniżej przedstawiono strategię wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazach MEDLINE, EMBASE, *the Cochrane Library*, *the Centre for Reviews and Dissemination* oraz *Cost-effectiveness Analysis Registry* (Tab. 31-Tab. 35), schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dla bosutynibu, dazatynibu i nilotynibu (diagram QUOROM¹⁶/PRISMA¹⁷, Ryc. 6) oraz spis badań wykluczonych z analizy (Tab. 36).

Tab. 31. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla bosutynibu, dazatynibu i nilotynibu w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 09.02.2016 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	Costs and cost analysis [MH]	193 458
#2	Cost allocation [MH]	1 965
#3	Cost-benefit analysis [MH]	64 111
#4	Cost control [MH]	30 001
#5	Cost savings [MH]	9500
#6	Cost of illness [MH]	19 889
#7	Cost sharing [MH]	3795
#8	<u>#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7</u>	<u>193 458</u>
#9	bosutinib[nm]	138
#10	bosutinib[tw]	276
#11	bosulif[tw]	4
#12	SKI606[tw] OR SKI 606[tw] OR SKI-606[tw]	62
#13	<u>#9 OR #10 OR #11 OR #12</u>	<u>289</u>
#14	dasatinib[nm]	1 284
#15	dasatinib[tw]	2 218
#16	Sprycel[tw]	38
#17	BMS354825[tw] OR BMS 354825[tw] OR BMS-354825[tw]	96
#18	nilotinib[nm]	768
#19	nilotinib[tw]	1 261
#20	Tasigna[tw]	37
#21	AMN107[tw] OR AMN 107[tw] OR AMN-107[tw]	76
#22	<u>#14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21</u>	<u>2 836</u>

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#23	<u>#13 OR #22</u>	<u>2 959</u>
#24	#8 AND #23	20

Tab. 32. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla bosutynibu, dazatynibu i nilotynibu w systemie bazy EMBASE (EMBASE.com; Elsevier); dane na dzień 09.02.2016 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	'Cost benefit analysis'/exp	70 860
#2	'Cost effectiveness analysis'/exp	112 281
#3	'Cost of illness'/exp	15 490
#4	'Cost control'/exp	54 349
#5	'Cost minimization analysis'/exp	2 753
#6	<u>#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5</u>	<u>230 903</u>
#7	bosutinib/exp	1 411
#8	bosutinib	1 438
#9	Bosulif	82
#10	'SK1606' OR 'SK1 606' OR 'SK1-606'	430
#11	<u>#7 OR #8 OR #9 OR #10</u>	<u>1 443</u>
#12	dasatinib/exp	8 771
#13	dasatinib	8 988
#14	Sprycel	997
#15	'BMS354825' OR 'BMS 354825' OR 'BMS-354825'	702
#16	nilotinib/exp	5 720
#17	nilotinib	5 913
#18	Tasigna	738
#19	'AMN107' OR 'AMN 107' OR 'AMN-107'	534
#20	<u>#12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19</u>	<u>10 931</u>
#21	<u>#11 OR #20</u>	<u>11 256</u>
#22	#6 AND #21	193

Tab. 33. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla bosutynibu, dazatynibu i nilotynibu w systemie bazy *the Cochrane Library*; dane na dzień 09.02.2016 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	MeSH descriptor 'Costs and cost analysis' explode all trees	24 728
#2	MeSH descriptor 'Cost allocation' explode all trees	16

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#3	MeSH descriptor 'Cost-benefit analysis' explode all trees	17 788
#4	MeSH descriptor 'Cost control' explode all trees	1 259
#5	MeSH descriptor 'Cost savings' explode all trees	983
#6	MeSH descriptor 'Cost of illness' explode all trees	1 268
#7	MeSH descriptor 'Cost sharing' explode all trees	41
#8	<u>#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7</u>	<u>24 728</u>
#9	bosutinib	32
#10	Bosulif	1
#11	'SKI606' OR 'SKI 606' OR 'SKI-606'	10
#12	<u>#9 OR #10 OR #11</u>	<u>32</u>
#13	dasatinib	176
#14	Sprycel	15
#15	'BMS354825' OR 'BMS 354825' OR 'BMS-354825'	1
#16	nilotinib	147
#17	Tasigna	9
#18	'AMN107' OR 'AMN 107' OR 'AMN-107'	4
#19	<u>#13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18</u>	<u>269</u>
#20	<u>#11 OR #19</u>	<u>279</u>
#21	<u>#8 AND #20</u>	<u>13</u>
#22	#19 in Clinical Trials	0
#23	#19 in Cochrane Reviews	0
#24	#19 in Other Reviews	3
#25	#19 in Technology Assessments	0
#26	#19 in Economic Evaluations	9
#27	#19 in Methods Studies	0
#27	#19 in Cochrane Groups	0

Tab. 34. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla bosutynibu, dasatynibu i nilotynibu w systemie bazy *the Centre for Reviews and Dissemination*; dane na dzień 09.02.2016 r.

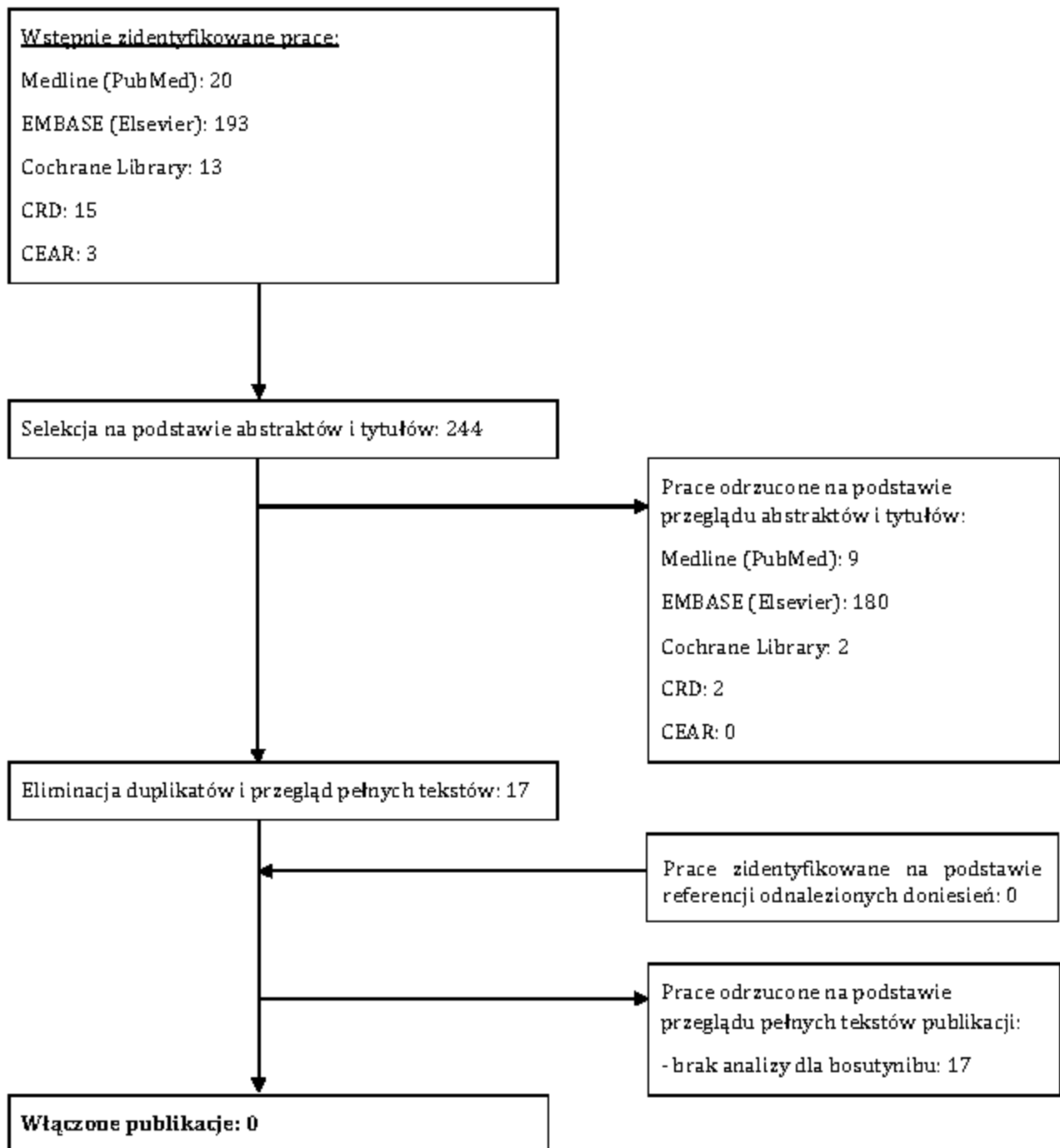
Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	(bosutinib) OR (Bosulif) OR (SKI606) OR (SKI 606) OR (SKI-606)	3
#2	(dasatinib) OR (Sprycel) OR (BMS354825) OR (BMS 354825) OR (BMS-354825)	30
#3	(nilotinib) OR (Tasigna) OR (AMN107) OR (AMN 107) OR (AMN-107)	23

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#4	#1 OR #2 OR #3	34
#5	cost*	24 033
#6	#4 AND #25	15

Tab. 35. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla bosutynibu, dazatynibu i nilotyribu w systemie bazy *Cost-effectiveness Analysis Registry*; dane na dzień 09.02.2016 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	bosutinib OR Bosulif OR SKI606 OR SKI 606 OR SKI-606	3
#2	dasatinib OR Sprycel OR BMS354825 OR BMS 354825 OR BMS-354825	3
#3	nilotinib OR Tassigna OR AMN107 OR AMN 107 OR AMN-107	2
#3	#1 OR #2 OR #3	3

Ryc. 6. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dla bosutynibu, dazatynibu i nilotyynibu (diagram QUOROM/PRISMA).



Tab. 36. Spis wykluczonych analiz ekonomicznych.

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
1	Gaultney JG, Sanhueza E, Janssen JJ, Redekop WK, Uyl-de Groot CA. Application of cost-effectiveness analysis to demonstrate the potential value of companion diagnostics in chronic myeloid leukemia. <i>Pharmacogenomics</i> . 2011 Mar;12(3):411-21.	brak analizy dla bosutynibu
2	Ghatnekar O, Hjalte F, Taylor M. Cost-effectiveness of dasatinib versus high-dose imatinib in patients with Chronic Myeloid Leukemia (CML), resistant to standard dose imatinib --a Swedish model application. <i>Acta Oncol</i> . 2010 Aug;49(6):851-8.	brak analizy dla bosutynibu
3	Gordois A, Scuffham P, Warren E, Ward S. Cost-utility analysis of imatinib mesilate for the treatment of advanced stage chronic myeloid leukaemia. <i>Br J Cancer</i> . 2003 Aug 18;89(4):634-40.	brak analizy dla bosutynibu
4	Hoyle M, Rogers G, Moxham T, Liu Z, Stein K. Cost-effectiveness of dasatinib and nilotinib for imatinib-resistant or -intolerant chronic phase chronic myeloid leukemia. <i>Value Health</i> . 2011 Dec;14(8):1057-67.	brak analizy dla bosutynibu
5	Knopf KB, Divino V, McGarry L, Chen YJ, Pokras S, Munakata J, Taylor C, Ng D, Nieset C, Huang H. Economic Burden of Tyrosine Kinase Inhibitor Treatment Failure in Chronic Myeloid Leukemia. <i>Clin Lymphoma Myeloma Leuk</i> . 2015 Nov;15(11):e163-71.	brak analizy dla bosutynibu
6	Kulpeng W, Sompitak S, Jootar S, Chansung K, Teerawattananon Y2. Cost-utility analysis of dasatinib and nilotinib in patients with chronic myeloid leukemia refractory to first-line treatment with imatinib in Thailand. <i>Clin Ther</i> . 2014 Apr 1;36(4):534-43.	brak analizy dla bosutynibu
7	Liberato NL, Quaglino S, Barosi G. Cost-effectiveness of interferon alfa in chronic myelogenous leukemia. <i>J Clin Oncol</i> . 1997 Jul;15(7):2673-82.	brak analizy dla bosutynibu
8	Loveman E, Cooper K, Bryant J, Colquitt JL, Frampton GK, Clegg A. Dasatinib, high-dose imatinib and nilotinib for the treatment of imatinib-resistant chronic myeloid leukaemia: a systematic review and economic evaluation. <i>Health Technol Assess</i> . 2012;16(23):iii-xiii, 1-137.	brak analizy dla bosutynibu
9	McGarry LJ, Chen YJ, Divino V, Pokras S, Taylor CR, Munakata J, Nieset CC, Huang H, Jabbour E, Malone DC. Increasing economic burden of tyrosine kinase inhibitor treatment failure by line of therapy in chronic myeloid leukemia. <i>Curr Med Res Opin</i> . 2016 Feb;32(2):289-99.	brak analizy dla bosutynibu
10	Pavey T, Hoyle M, Ciani O, Crathorne L, Jones-Hughes T, Cooper C, Osipenko L, Venkatachalam M, Rudin C, Ukoumunne O, Garside R, Anderson R. Dasatinib, nilotinib and standard-dose imatinib for the first-line treatment of chronic myeloid leukaemia: systematic reviews and economic analyses. <i>Health Technol Assess</i> . 2012;16(42):iii-iv, 1-277.	brak analizy dla bosutynibu
11	Reed SD, Anstrom KJ, Li Y, Schulman KA. Updated estimates of survival and cost effectiveness for imatinib versus interferon-alpha plus low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukaemia. <i>Pharmacoeconomics</i> . 2008;26(5):435-46.	brak analizy dla bosutynibu

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
12	Rochau U, Kluibenschaedl M, Stenehjem D, Kuan-Ling K, Radich J, Oderda G, Brixner D, Siebert U7. Effectiveness and Cost-Effectiveness of Sequential Treatment of Patients with Chronic Myeloid Leukemia in the United States: A Decision Analysis. <i>Leuk Res Treatment</i> . 2015;2015:982395.	brak analizy dla bosutynibu
13	Rochau U, Sroczynski G, Wolf D, Schmidt S, Jahn B, Kluibenschaedl M, Conrads-Frank A, Stenehjem D, Brixner D, Radich J, Gastl G, Siebert U Cost-effectiveness of the sequential application of tyrosine kinase inhibitors for the treatment of chronic myeloid leukemia. <i>Leuk Lymphoma</i> . 2015;56(8):2315-25.	brak analizy dla bosutynibu
14	Rogers G, Hoyle M, Thompson Coon J, Moxham T, Liu Z, Pitt M, Stein K. Dasatinib and nilotinib for imatinib-resistant or -intolerant chronic myeloid leukaemia: a systematic review and economic evaluation. <i>Health Technol Assess</i> . 2012;16(22):1-410.	brak analizy dla bosutynibu
15	Romero M, Chávez D, De Los Ríos M, Alvis-Guzmán N3. Cost-effectiveness of nilotinib, dasatinib and imatinib as first-line treatment for chronic myeloid leukemia in Colombia, 2012. <i>Biomedica</i> . 2014 Jan-Mar;34(1):48-59.	brak analizy dla bosutynibu
16	Saret CJ, Winn AN, Shah G, Parsons SK, Lin PJ, Cohen JT, Neumann PJ. Value of innovation in hematologic malignancies: a systematic review of published cost-effectiveness analyses. <i>Blood</i> . 2015 Mar 19;125(12):1866-9.	brak analizy dla bosutynibu
17	Whalen J, Stillman I, Ambavane A, Felber E, Makenbaeva D, Bolinder B. Cost-effectiveness analysis of second-line tyrosine kinase inhibitor treatment for chronic myelogenous leukemia. <i>J Med Econ</i> . 2015 Dec 22:1-17. [Epub ahead of print].	brak analizy dla bosutynibu

15.2 Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia

Poniżej przedstawiono strategię wyszukiwania badań dotyczących wartości użyteczności stanów zdrowia w docelowej populacji chorych w bazach MEDLINE (PubMed), EMBASE (Elsevier), *the Cochrane Library*, *the Centre for Reviews and Dissemination* oraz *Cost-effectiveness Analysis Registry* (Tab. 37-Tab. 41), schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań (diagram QUOROM¹⁶/PRISMA¹⁷, Ryc. 7) oraz spis badań włączonych i wykluczonych z analizy (odpowiednio Tab. 42 i Tab. 43).

Tab. 37. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w przewlekłej białaczce szpikowej w systemie bazy MEDLINE (PubMed) do dnia 09.02.2016 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	utilit*[tw] OR disutilit* [tw] OR quality of life[tw] OR quality adjusted life year [tw] OR QALY[tw] OR health related quality of life[tw] OR HRQoL[tw] OR health gain[tw]	362 894
#2	Euroqol[tw] OR EQ-5D[tw] OR short form 36[tw] OR SF-36[tw] OR short form 6D[tw] OR SF-6D[tw] OR time trade off[tw] OR TTO[tw] OR standard gamble[tw] OR SG[tw] OR Health Utilit* Index[tw] OR HUI[tw] OR HUI2[tw] OR HUI3[tw] OR 15D[tw] OR quality of well being[tw] OR QWB[tw]	11 209
<u>#3</u>	<u>#1 AND #2</u>	<u>7 088</u>
#4	Leukemia, Myelogenous, Chronic, BCR-ABL Positive [mh]	16 815
#5	chronic [tw] OR Ph1-Positive[TW] OR Philadelphia-Positive[tw] OR Ph1 Positive[tw] OR Philadelphia Positive[tw] OR BCR-ABL positive [tw]	1 056 520
#6	myelogenous[tw] OR myeloid[tw] OR granulocytic[tw] OR myelocytic[tw]	121 366
#7	leukemia*[tw] OR leukaemia*[tw]	278 576
<u>#8</u>	<u>#5 AND #6 AND #7</u>	<u>30 511</u>
#9	CML[tw]	13 976
<u>#10</u>	<u>#4 OR #8 OR #9</u>	<u>33 959</u>
#11	#3 AND #10	1

Tab. 38. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia u dorosłych w przewlekłej białaczce szpikowej w systemie bazy EMBASE (Elsevier) do dnia 09.02.2016 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	utilit* OR disutilit* OR 'quality of life'/exp OR 'quality adjusted life year'/exp OR 'qaly'/exp OR 'health related quality of life'/exp OR hrqol OR 'health gain'	562 620
#2	euroqol OR 'eq 5d' OR 'short form 36'/exp OR 'sf 36'/exp OR 'short form 6d' OR 'sf 6d' OR 'time trade off' OR tto OR 'standard gamble' OR sg OR 'health utility index' OR 'health utilities index' OR hui OR hui2 OR hui3 OR 15d OR 'quality of well being' OR qwb	234 626
<u>#3</u>	<u>#1 AND #2</u>	<u>32 027</u>
#4	'chronic myeloid leukemia'/exp	35 570
#5	'chronic' OR 'Ph1-Positive' OR 'Philadelphia-Positive' OR 'Ph1 Positive' OR 'Philadelphia Positive' OR 'BCR-ABL positive'	1 425 705
#6	'myelogenous' OR 'myeloid' OR 'granulocytic' OR 'myelocytic'	155 262
#7	leukemia* OR leukaemia*	398 606

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#8	<u>#5 AND #6 AND #7</u>	<u>48 940</u>
#9	CML	22 426
#10	<u>#4 OR #8 OR #9</u>	<u>54 332</u>
#11	#3 AND #10	46

Tab. 39. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w przewlekłej białaczce szpikowej w systemie bazy *The Cochrane Library* do dnia 09.02.2016 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	utilit* OR disutility* OR "quality of life" OR „quality adjusted life year" OR QALY OR „health related quality of life" OR HRQoL OR „health gain"	57 835
#2	Euroqol OR EQ-5D OR „short form 36" OR SF-36 OR „short form 6D" OR SF-6D OR „time trade off" OR TTO OR „standard gamble" OR SG OR „Health Utilit* Index" OR HUI OR HUI2 OR HUI3 OR 15D OR „quality of well being" OR QWB	18 526
#3	<u>#1 AND #2</u>	<u>8 720</u>
#4	MeSH descriptor: [Leukemia, Myelogenous, Chronic, BCR-ABL Positive] explode all trees	367
#5	chronic OR Ph1-Positive OR Philadelphia-Positive OR Ph1 Positive OR Philadelphia Positive OR BCR-ABL positive	81 336
#6	myelogenous OR myeloid OR granulocytic OR myelocytic	3 569
#7	leukemia* OR leukaemia*	8 608
#8	<u>#5 AND #6 AND #7</u>	<u>1 117</u>
#9	CML	767
#10	<u>#4 OR #8 OR #9</u>	<u>212</u>
#11	#3 AND #10	9
#12	#11 in Clinical Trials	2
#13	#11 in Cochrane Reviews	0
#14	#11 in Other Reviews	0
#15	#11 in Technology Assessments	0
#16	#11 in Economic Evaluations	7
#17	#11 in Methods Studies	0
#18	#11 in Cochrane Groups	0

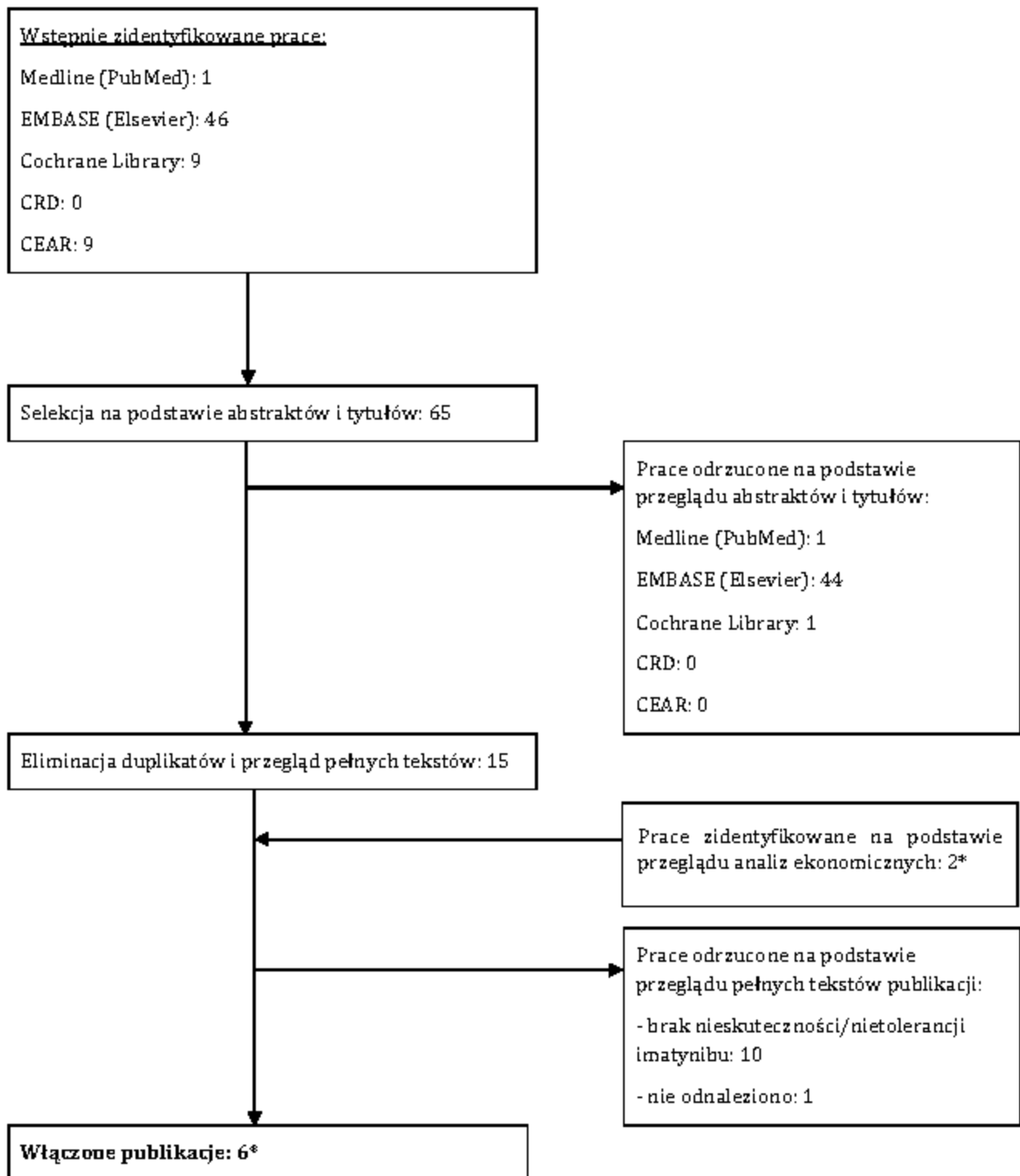
Tab. 40. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w przewlekłej białaczce szpikowej w systemie bazy *the Centre for Reviews and Dissemination* do dnia 09.02.2016 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	utilit* OR disutilit* OR "quality of life"	11 414
#2	"chronic myeloid leukemia" OR "chronic myelogenous leukemia"	54
#3	#1 AND #2	0

Tab. 41. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w przewlekłej białaczce szpikowej w systemie bazy *Cost-effectiveness Analysis Registry* do dnia 09.02.2016 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	chronic myeloid leukemia AND weight	6
#2	chronic myelogenous leukemia AND weight	5
#3	#1 OR #2	9

Ryc. 7. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w przewlekłej białaczce szpikowej (diagram QUOROM/PRISMA).



* publikacje Reed 2004 i Reed 2008 włączono wtórnie, pomimo braku spełnienia kryteriów włączenia (pacjenci z nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową), ponieważ wartości użyteczności z tych publikacji wykorzystywano we włączonych do przeglądu analizach ekonomicznych.

Tab. 42. Spis włączonych badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
1	Ghatnekar 2010	Ghatnekar O, Hjalte F, Taylor M. Cost-effectiveness of dasatinib versus high-dose imatinib in patients with Chronic Myeloid Leukemia (CML), resistant to standard dose imatinib - a Swedish model application. <i>Acta Oncol.</i> 2010 Aug;49(6):851-8.
2	Hoyle 2011	Hoyle M, Rogers G, Moxham T, Liu Z, Stein K. Cost-effectiveness of dasatinib and nilotinib for imatinib-resistant or -intolerant chronic phase chronic myeloid leukemia. <i>Value Health.</i> 2011 Dec;14(8):1057-67.
3	Kulpeng 2014	Kulpeng W, Sompitak S, Jootar S, Chansung K, Teerawattananon Y2. Cost-utility analysis of dasatinib and nilotinib in patients with chronic myeloid leukemia refractory to first-line treatment with imatinib in Thailand. <i>Clin Ther.</i> 2014 Apr 1;36(4):534-43.
4	Reed 2004	Reed SD, Anstrom KJ, Ludmer JA, Glendenning GA, Schulman KA. Cost-effectiveness of imatinib versus interferon-alpha plus low-dose cytarabine for patients with newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. <i>Cancer.</i> 2004 Dec 1;101(11):2574-83.
5	Reed 2008	Reed SD, Anstrom KJ, Li Y, Schulman KA. Updated estimates of survival and cost effectiveness for imatinib versus interferon-alpha plus low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukaemia. <i>Pharmacoeconomics.</i> 2008;26(5):435-46.
6	Whalen 2015	Whalen J, Stillman J, Ambavane A, Felber E, Makenbaeva D, Bolinder B. Cost-effectiveness analysis of second-line tyrosine kinase inhibitor treatment for chronic myelogenous leukemia. <i>J Med Econ.</i> 2015 Dec 22:1-17. [Epub ahead of print].

Tab. 43. Spis wykluczonych badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia.

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
1	Beck JR, Guilhot J, Giles FJ, Aoki N, Wirt DP, Guilhot F. Cytarabine added to interferon improves the cost-effectiveness of initial therapy for patients with early chronic phase chronic myelogenous leukemia. <i>Leuk Lymphoma.</i> 2001 Mar;41(1-2):117-24.	brak nieskuteczności/nietolerancji imatynibu
2	Chen Z, Wang C, Xu X, Feng W. Cost-effectiveness study comparing imatinib with interferon-alpha for patients with newly diagnosed chronic-phase (CP) chronic myeloid leukemia (CML) from the Chinese public health-care system perspective (CPHSP). <i>Value Health.</i> 2009 Nov-Dec;12 Suppl 3:S85-8.	brak nieskuteczności/nietolerancji imatynibu
3	Dalziel K, Round A, Garside R, Stein K. Cost effectiveness of imatinib compared with interferon-alpha or hydroxycarbamide for first-line treatment of chronic myeloid leukaemia. <i>Pharmacoeconomics.</i> 2005;23(5):515-26.	brak nieskuteczności/nietolerancji imatynibu
4	Gordois A, Scuffham P, Warren E, Ward S. Cost-utility analysis of imatinib mesilate for the treatment of advanced stage chronic	brak nieskuteczności/nietolerancji

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
	myeloid leukaemia. Br J Cancer. 2003 Aug 18;89(4):634-40.	imatinibu
5	Guest JF, Naik N, Sladkevicius E, Coombs J, Gray EJ. Utility values for chronic myelogenous leukemia chronic phase health states from the general public in the United Kingdom. Leuk Lymphoma. 2012 May;53(5):928-33.	brak nie skuteczności/nietolerancji imatinibu
6	Guest JF, Gray EJ, Szczudlo T, Magestro M. Utility values for specific chronic myeloid leukemia chronic phase health states from the general public in the United Kingdom. Leuk Lymphoma. 2014 Aug;55(8):1870-5.	brak nie skuteczności/nietolerancji imatinibu
7	Hahn EA, Glendenning GA, Sorensen MV, Hudgens SA, Druker BJ, Guilhot F, Larson RA, O'Brien SG, Dobrez DG, Hensley ML, Cella D; IRIS Investigators. Quality of life in patients with newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia on imatinib versus interferon alfa plus low-dose cytarabine: results from the IRIS Study. J Clin Oncol. 2003 Jun 1;21(11):2138-46.	brak nie skuteczności/nietolerancji imatinibu
8	Kattan MW, Inoue Y, Giles FJ, Talpaz M, Ozer H, Guilhot F, Zuffa E, Huber SL, Beck JR. Cost-effectiveness of interferon-alpha and conventional chemotherapy in chronic myelogenous leukemia. Ann Intern Med. 1996 Oct 1;125(7):541-8.	nie odnaleziono
9	Lee SJ, Anasetti C, Kuntz KM, Patten J, Antin JH, Weeks JC. The costs and cost-effectiveness of unrelated donor bone marrow transplantation for chronic phase chronic myelogenous leukemia. Blood. 1998 Dec 1;92(11):4047-52.	brak nie skuteczności/nietolerancji imatinibu
10	Liberato NL, Quaglino S, Barosi G. Cost-effectiveness of interferon alfa in chronic myelogenous leukemia. J Clin Oncol. 1997 Jul;15(7):2673-82.	brak nie skuteczności/nietolerancji imatinibu
11	Warren E, Ward S, Gordois A, Scuffham P. Cost-utility analysis of imatinib mesylate for the treatment of chronic myelogenous leukemia in the chronic phase. Clin Ther. 2004 Nov;26(11):1924-33.	brak nie skuteczności/nietolerancji imatinibu

15.3 Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ

Analiza ekonomiczna		Rozdział	Komentarz
1	Czy analiza ekonomiczna zawiera:		
	a) analizę podstawową,	12.1.1, 12.2.1	tak
	b) analizę wrażliwości,	12.1.2, 12.2.2	tak
	c) przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku, a jeżeli analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane - w populacji szerszej niż wskazana we wniosku?	11.1, 15.1	tak
2	Czy analiza podstawowa, zawiera:		
	zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem:	12.1.4, 12.2.4	tak
	oszacowania kosztów stosowania każdej technologii,	12.1.4, 12.2.4	tak
	oszacowania wyników zdrowotnych każdej technologii,	12.1.4, 12.2.4	tak
	oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowaną technologią,	-	nie dotyczy
	oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych, wnioskowaną technologią - w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu opisanego w punkcie 10b.	-	nie dotyczy
	oszacowane ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość lub dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowaną technologią, jest równy wysokości progu,	-	nie dotyczy

Analiza ekonomiczna		Rozdział	Komentarz
	zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	10.7	tak
	wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	10.7	tak
	dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań oraz przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowej technologii?	-	dołączony
3	Czy w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, przedstawiono oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej?	12.1.1, 12.1.2, 12.2.1, 12.2.2	tak
4	Czy w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych, przedstawiono oszacowanie ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica jest równa zero?	12.1.3, 12.2.3	tak
5	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, oszacowania i kalkulacje, o których mowa w pkt. 2 zawierają następujące warianty:		
	z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka,	12.1	tak
	bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	12.2	tak
6	Jeżeli analiza kliniczna, nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania. Czy jeżeli zachodzą powyższe okoliczności analiza ekonomiczna zawiera:		
	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,	12.1.4.1, 12.2.4.1	tak

Analiza ekonomiczna		Rozdział	Komentarz
	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;	12.1.4.2, 12.2.4.2	tak
	kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt. 14a, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt. 14b?	3, 12.2.4.3	tak
7	Czy jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, zostały przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych?	9	nie dotyczy
8	Czy jeżeli wartości obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby?	11.2, 15.2	tak
9	Czy analiza wrażliwości zawiera:		
	określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań,	10.2, 10.3, 10.5	tak
	uzasadnienie zakresów zmienności,	10.2, 10.3, 10.5	tak
	oszacowanie przy założeniu wartości, stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej?	12.1.2, 12.2.2	tak
10	Czy analizę ekonomiczną przeprowadzono w 2 wariantach:		
	z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych,	12	tak
	z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy?	12	tak*
11	Czy oszacowania z pkt. 10a-d dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej?	8	tak

Analiza ekonomiczna		Rozdział	Komentarz
12	Czy przeglądy modeli ekonomicznych i użyteczności, zawierają opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych oraz opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu?	15.1, 15.2	tak
Ogólne adnotacje			
13	Czy analizy: kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i racjonalizacyjna zawierają:		
	dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	Piśmiennictwo	tak
	wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	W tekście	tak

* perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy jest tożsama z perspektywą podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych.

Spis tabel

Tab. 1. Kontekst analizy według schematu PICO.....	11
Tab. 2. Wnioskowana cena preparatu Bosulif® (tabl. powł, 28 tabl.).....	15
Tab. 3. Wysokość refundacji preparatu Bosulif® (tabl. powł, 28 tabl.) – wariant bez RSS.....	16
Tab. 4. Wysokość refundacji preparatu Bosulif® (tabl. powł, 28 tabl.) – wariant z RSS.....	16
Tab. 5. Liczba chorych leczonych w ramach II i III rzutu PBSz.....	24
Tab. 6. Dawkowanie leków.....	26
Tab. 7. Koszty jednostkowe związane z zakupem leków.....	26
Tab. 8. Koszt dazatynibu i nilotynibu na podstawie komunikatu DGL za 2015 rok.....	27
Tab. 9. Koszty jednostkowe związane z podaniem leku.....	28
Tab. 10. Koszty jednostkowe związane z monitorowaniem leczenia.....	29
Tab. 11. Opis scenariuszy rozpatrywanych w ramach analizy wrażliwości (wartości zmienionych parametrów i źródła).....	30
Tab. 12. 1-roczone OS i 1-roczone PFS w II rzucie leczenia PBSz.....	33
Tab. 13. Prawdopodobieństwo braku zmiany poszczególnych stanów w wyniku leczenia.....	33
Tab. 14. Wartości użyteczności stanów zdrowia w zależności od fazy PBSz wykorzystane w niniejszej analizie.....	34
Tab. 15. Zestawienie wartości, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji.....	35
Tab. 16. Zidentyfikowane wartości użyteczności dla poszczególnych faz przewlekłej białaczki szpikowej.....	41
Tab. 17. Roczne koszty terapii 1 chorego. Analiza podstawowa z RSS.....	42
Tab. 18. Roczne koszty terapii 1 chorego. Analiza wrażliwości z RSS.....	44
Tab. 19. Cena progowa preparatu Bosulif®. Analiza progowa z RSS.....	46
Tab. 20. Iloraz kosztu stosowania bosutynibu i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących bosutynib (wariant uwzględniający RSS).....	47
Tab. 21. Iloraz kosztu stosowania dazatynibu i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących dazatynib (wariant uwzględniający RSS).....	47
Tab. 22. Iloraz kosztu stosowania nilotynibu i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących nilotynib (wariant uwzględniający RSS).....	48
Tab. 23. Kalkulacja ceny zbytu netto bosutynibu, przy której współczynnik koszt/efekt dla bosutynibu jest równy współczynnikowi koszt/efekt dla dazatynibu i nilotynibu (wariant uwzględniający RSS).....	49
Tab. 24. Roczne koszty terapii 1 chorego. Analiza podstawowa bez RSS.....	50
Tab. 25. Roczne koszty terapii 1 chorego. Analiza wrażliwości bez RSS.....	52
Tab. 26. Cena progowa preparatu Bosulif®. Analiza progowa bez RSS.....	54
Tab. 27. Iloraz kosztu stosowania bosutynibu i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących bosutynib (wariant bez uwzględnienia RSS).....	55
Tab. 28. Iloraz kosztu stosowania dazatynibu i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących dazatynib (wariant bez uwzględnienia RSS).....	55
Tab. 29. Iloraz kosztu stosowania nilotynibu i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących nilotynib (wariant bez uwzględnienia RSS).....	56
Tab. 30. Kalkulacja ceny zbytu netto bosutynibu, przy której współczynnik koszt/efekt dla bosutynibu jest równy współczynnikowi koszt/efekt dla dazatynibu i nilotynibu (wariant bez uwzględnienia RSS).....	57

Tab. 31. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla bosutynibu, dazatynibu i nilotynibu w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 09.02.2016 r.....	63
Tab. 32. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla bosutynibu, dazatynibu i nilotynibu w systemie bazy EMBASE (EMBASE.com; Elsevier); dane na dzień 09.02.2016 r.....	64
Tab. 33. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla bosutynibu, dazatynibu i nilotynibu w systemie bazy <i>the Cochrane Library</i> ; dane na dzień 09.02.2016 r.....	64
Tab. 34. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla bosutynibu, dazatynibu i nilotynibu w systemie bazy <i>the Centre for Reviews and Dissemination</i> ; dane na dzień 09.02.2016 r.....	65
Tab. 35. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla bosutynibu, dazatynibu i nilotynibu w systemie bazy <i>Cost-effectiveness Analysis Registry</i> ; dane na dzień 09.02.2016 r.....	66
Tab. 36. Spis wykluczonych analiz ekonomicznych.....	68
Tab. 37. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w przewlekłej białaczce szpikowej w systemie bazy MEDLINE (PubMed) do dnia 09.02.2016 r.....	70
Tab. 38. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia u dorosłych w przewlekłej białaczce szpikowej w systemie bazy EMBASE (Elsevier) do dnia 09.02.2016 r.....	70
Tab. 39. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w przewlekłej białaczce szpikowej w systemie bazy <i>The Cochrane Library</i> do dnia 09.02.2016 r.....	71
Tab. 40. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w przewlekłej białaczce szpikowej w systemie bazy <i>the Centre for Reviews and Dissemination</i> do dnia 09.02.2016 r.....	72
Tab. 41. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w przewlekłej białaczce szpikowej w systemie bazy <i>Cost-effectiveness Analysis Registry</i> do dnia 09.02.2016 r.....	72
Tab. 42. Spis włączonych badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia.....	74
Tab. 43. Spis wykluczonych badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia.....	74

Spis rycin

Ryc. 1. Schemat modelu ekonomicznego.....	32
Ryc. 2. Roczne koszty terapii 1 chorego. Analiza podstawowa z RSS.....	43
Ryc. 3. Różnica rocznych kosztów terapii 1 chorego – bosutynib vs dazatynib i bosutynib vs nilotynib. Analiza wrażliwości z RSS.....	45
Ryc. 4. Roczne koszty terapii 1 chorego. Analiza podstawowa bez RSS.....	50
Ryc. 5. Różnica rocznych kosztów terapii 1 chorego – bosutynib vs dazatynib i bosutynib vs nilotynib. Analiza wrażliwości bez RSS.....	53
Ryc. 6. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dla bosutynibu, dazatynibu i nilotynibu (diagram QUOROM/PRISMA).....	67
Ryc. 7. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w przewlekłej białaczce szpikowej (diagram QUOROM/PRISMA).....	73

Piśmiennictwo

- ¹ ██████████ Bosutynib (Bosulif®) w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej. Analiza kliniczna. Warszawa, kwiecień 2016.
- ² ██████████ Bosutynib (Bosulif®) w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, kwiecień 2016.
- ³ 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 [dostęp 04.03.2016 r.].
- ⁴ ██████████ Bosutynib (Bosulif®) w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej. Analiza kliniczna. Warszawa, kwiecień 2016.
- ⁵ 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.
- ⁶ 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. <http://isip.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20111220696> [dostęp 02.03.2016 r.].
- ⁷ Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM). Wytyczne Oceny Technologii Medycznych (HTA). Warszawa, kwiecień 2009. http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/wytyczne_hta/2009/Wytyczne_HTA_pl_MS_29052009.pdf [dostęp 04.03.2016 r.].
- ⁸ ██████████ Bosutynib (Bosulif®) w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Warszawa, kwiecień 2016.
- ⁹ Gambacorti-Passerini C, Brümmendorf TH, Kim DW, Turkina AG, Masszi T, Assouline S, Durrant S, Kantarjian HM, Khoury HJ, Zaritskey A, Shen ZX, Jin J, Vellenga E, Pasquini R, Mathews V, Cervantes F, Besson N, Turnbull K, Leip E, Kelly V, Cortes JE. Bosutinib efficacy and safety in chronic phase chronic myeloid leukemia after imatinib resistance or intolerance: Minimum 24-month follow-up. *Am J Hematol.* 2014 Jul;89(7):732-42.
- ¹⁰ Khoury HJ, Cortes JE, Kantarjian HM, Gambacorti-Passerini C, Baccarani M, Kim DW, Zaritskey A, Countouriotis A, Besson N, Leip E, Kelly V, Brümmendorf TH. Bosutinib is active in chronic phase chronic myeloid leukemia after imatinib and dasatinib and/or nilotinib therapy failure. *Blood.* 2012 Apr 12;119(15):3403-12. doi: 10.1182/blood-2011-11-390120. Epub 2012 Feb 27.
- ¹¹ Bosutynib (Bosulif®). Charakterystyka Produktu Leczniczego. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002373/WC500141721.pdf [dostęp 04.03.2016 r.].

-
- | ¹² | Sprycel. | Charakterystyka | Produktu | Leczniczego. |
|---------------|----------|-----------------|----------|--------------|
|---------------|----------|-----------------|----------|--------------|
- http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000709/WC500056998.pdf [dostęp 04.03.2016 r].
- ¹³ Agencja Oceny Technologii Medycznych. Uchwała nr 53/15/2008 z dnia 16 października 2008 r. Nilotynib (Tasigna®) w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej w przypadku nietolerancji lub oporności na uprzednie leczenie.
- ¹⁴ Komunikat Departamentu Gospodarki Lekami (DGL) z 23 marca 2016 r. Wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii (styczeń - grudzień 2015). <http://nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6839.html> [dostęp 21.04.2016 r.].
- ¹⁵ Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Search filters. <http://www.sign.ac.uk/methodology/filters.html#econ> [stan na 09.02.2016 r.].
- ¹⁶ Moher D, Cook DJ, Eastwood S i wsp. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomized controlled trials: the QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses. Lancet 1999; 354:1896-900.
- ¹⁷ Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Medicine 2009; 6(7): e1000097.
- ¹⁸ Matuszewicz W. Chcę zapewnić decyzyjny spokój - rozmowa z dr Wojciechem Matuszewiczem, dyrektorem Agencji Oceny Technologii Medycznych - Rynek Zdrowia. <http://www.rynekzdrowia.pl/Rynek-Zdrowia/Chce-zapewnic-decyzyjny-spokoj,50844.html> [dostęp 04.03.2016 r.].
-