

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

Uzupełnienie



Warszawa
grudzień 2016

Autorzy raportu:

[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

Cytowanie: [Redacted] Bosutynib (Bosulif®) w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej. Uzupełnienie. Warszawa, grudzień 2016.

Spis treści

1	Praktyka kliniczna - miejsce bosutynibu w schemacie terapeutycznym	6
2	Analiza kliniczna	9
2.1	Cel analizy	9
2.2	Metody	9
2.2.1	Kryteria włączenia	9
2.2.2	Kryteria wykluczenia	10
2.2.3	Źródła danych	10
2.2.4	Strategia wyszukiwania badań	11
2.2.5	Selekcja informacji	11
2.3	Wyniki przeglądu systematycznego	11
2.3.1	Wyniki wyszukiwania	11
2.3.2	Ocena skuteczności	13
2.3.3	Ocena bezpieczeństwa	16
2.4	Dyskusja i wnioski	16
3	Analiza ekonomiczna	18
3.1	Porównywane interwencje	18
3.2	Perspektywa	18
3.3	Technika analityczna	18
3.4	Model	18
3.5	Skuteczność kliniczna	20
3.5.1	Przeżycie całkowite - faza przewlekła	20
3.5.1.1	Bosutynib	20
3.5.1.2	Hydroksymocznik	21
3.5.2	Przeżycie całkowite - faza akceleracji i faza blastyczna	22
3.5.2.1	Bosutynib	22
3.5.2.2	Hydroksymocznik	23
3.5.3	Czas trwania leczenia	23
3.5.4	Przejścia między stanami	24
3.6	Użyteczności stanów zdrowia	25
3.7	Zdarzenia niepożądane	26

3.8 Uwzględnione koszty	27
3.8.1 Koszty związane z lekami	27
3.8.2 Koszty związane z monitorowaniem	28
3.8.3 Koszty związane z opieką końca życia	28
3.8.4 Koszty związane z leczeniem zdarzeń niepożądanych	29
3.9 Zestawienie danych wejściowych do modelu	30
3.10..... Wyniki analizy ekonomicznej	31
3.10.1 Analiza wrażliwości.....	32
3.11..... Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych	33
3.12..... Analiza progowa	34
3.13..... Wnioski	35
4 Analiza wpływu na budżet	36
4.1 Założenia i dane jednostkowe.....	36
4.2 Wyniki i wnioski.....	39
Spis tabel	41
Spis rysunków	42
Piśmiennictwo	43

1 Praktyka kliniczna - miejsce bosutynibu w schemacie terapeutycznym

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

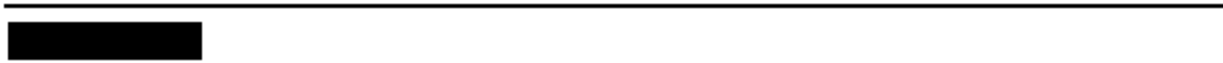
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



2 Analiza kliniczna

2.1 Cel analizy

Celem analizy jest porównanie skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania bosutynibu z hydroksymocznikiem, tj. leczeniem w ramach najlepszej terapii wspomagającej (BSC, *best supportive care*) u 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, w subpopulacji pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania nilotynibu i dazatynibu.

Wybór komparatora w kontekście wytycznych, praktyki klinicznej i zapisów Charakterystyki Produktu Leczniczego dla bosutynibu przedstawiano w rozdziale 1.

2.2 Metody

*Analizę kliniczną*¹ skuteczności i bezpieczeństwa stosowania bosutynibu uzupełniono o analizę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania hydroksymocznika w analizowanej populacji chorych. W tym celu poszukiwano badań dotyczących stosowania hydroksymocznika u chorych z PBSz po nieskuteczności lub nietolerancji imatynibu.

Wykorzystano przegląd systematyczny przeprowadzony w 2013 r. przez *Peninsula Technology Assessment Group* (PenTAG),² opublikowany na stronie National Institute for Health Research (NIHR). Celem raportu była ocena skuteczności stosowania bosutynibu w leczeniu chorych po nieskuteczności imatynibu z PBSz w fazie przewlekłej, fazie akceleracji lub fazie blastycznej, z udokumentowaną obecnością chromosomu Philadelphia, w porównaniu z allogenicznym przeszczepieniem komórek krwiotwórczych (ang. *allogeneic stem cell transplantation*, AlloSCT), hydroksymocznikiem, interferonem alfa i BSC. Raport powstała na potrzeby procesu refundacyjnego prowadzone w The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) dla bosutynibu.

2.2.1 Kryteria włączenia

Populacja: dorośli chorzy z przewlekłą białaczką szpikową w fazie przewlekłej, fazie akceleracji lub fazie blastycznej po nieskuteczności lub nietolerancji imatynibu.

Interwencja: hydroksymocznik w dowolnej dawce.

Punkty końcowe (O): co najmniej 1 z następujących:

ocena skuteczności:

- odpowiedzi na leczenie (w tym molekularne, cytogenetyczne i hematologiczne);
- czas do wystąpienia odpowiedzi i czas jej trwania;

-
- przeżycie całkowite
 - przeżycie wolne od progresji choroby;
 - przeżycie wolne od zdarzeń niepożądanych;
 - czas do wystąpienia progresji choroby;
 - jakość życia;

ocena bezpieczeństwa:

- zdarzenia niepożądane;
- poważne zdarzenia niepożądane.

Rodzaj badań: randomizowane kontrolowane badania kliniczne (ang. *randomized controlled trial*, RCT); badania obserwacyjne.

2.2.2 Kryteria wykluczenia

Wykluczono doniesienia ze względu na następujące kryteria:

- badania przeprowadzone w populacji chorych poniżej 18 r.ż.;
- poglądowy i przeglądowy charakter publikacji;
- badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia;
- opisy pojedynczych przypadków oraz opinie ekspertów;
- doniesienia dostępne jedynie w postaci abstraktów konferencyjnych.

W strategii wyszukiwania nie wprowadzono ograniczeń dotyczących języka i daty publikacji. Na etapie selekcji abstraktów wykluczono badania w języku innym niż angielski.

2.2.3 Źródła danych

W niniejszej analizie wykorzystano przegląd systematyczny wykonany przez PentAG w 2013 r.,² w których wyszukiwanie prowadzono w bazach:

- Embase z datą odcięcia 21 stycznia 2013 r.;
- MEDLINE (Ovid MEDLINE[R]) z datą odcięcia 21 stycznia 2013 r.;
- EBM Reviews z datą odcięcia 21 stycznia 2013 r.

W ramach aktualizacji przeglądu systematycznego przeszukano następujące systemy baz danych pod kątem pierwotnych badań klinicznych dla hydroksymocznika:

- MEDLINE (PubMed) z datami odcięcia od 1 lipca 2012 r. do 15 listopada 2016 r.;
- Embase (EMBASE.com) z datami odcięcia od 1 lipca 2012 r. do 15 listopada 2016 r.

Ponad 6 miesięczny okres nachodzenie dat odcięcia między pierwotnych przeglądem a jego aktualizacją minimalizuje ryzyko pominięcia istotnych doniesień naukowych.

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- referencji odnalezionych doniesień,

- wyszukiwarek internetowych.

2.2.4 Strategia wyszukiwania badań

Strategia wyszukiwania w przeglądzie systematycznym przygotowanym przez PenTAG (data odcięcia 21 stycznia 2013 r.) dostępna jest w dokumencie *Bosutinib for previously treated chronic myeloid leukaemia: a single technology appraisal* na stronach 228-239.²

Podczas aktualizacji wyszukiwania wykorzystano zmodyfikowane strategie dla bazy Embase i MEDLINE ze wspomnianego wyżej przeglądu, wykorzystując zawarte w nich słowa kluczowe. W części odnoszącej się do leków uwzględniono jedynie hydroksymocznik (w przeglądzie pierwotnym poszukiwano również dowodów naukowych dla bosutynibu, Allo-SCT, interferonu alfa i BSC) oraz pominięto filtr nakierowany na wyszukiwanie opracowań wtórnych. Szukano badań opublikowanych między 1 lipca 2012 r. a 15 listopada 2016 r.

2.2.5 Selekcja informacji

Do przeglądu włączono badania z przeglądu PenTAG dotyczące hydroksymocznika i badania zidentyfikowane podczas aktualizacji przeglądu. Selekcji badań dokonywano w oparciu o kryteria włączenia i wykluczenia badań z przeglądu systematycznego (patrz rozdz. 2.2.1 i 2.2.2). Selekcję badań prowadzono etapowo, w pierwszej kolejności na podstawie abstraktów, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Wykluczono badania w języku innym niż angielski.

Selekcji badań w przeglądzie aktualizacyjnym dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (██████████). Protokół zakładał, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

2.3 Wyniki przeglądu systematycznego

2.3.1 Wyniki wyszukiwania

Do przeglądu włączono 2 badania pierwotne z publikacji PenTAG,² w których oceniano skuteczność stosowania hydroksymocznika w drugiej linii leczenia PBSz:

- badanie Ibrahim 2011³ - badanie obserwacyjne bazujące na porównaniu historycznym dwóch kohort pacjentów:
 - chorych przyjmujących imatynib w I linii leczenia, a w przypadku niepowodzenia terapii, nilotynib lub dazatynib w II linii leczenia;
 - chorych po nieskuteczności interferonu alfa w I linii leczenia, którzy po niepowodzeniu terapii interferonem alfa kontynuowali ją, albo rozpoczęli chemioterapię (hydroksymocznik lub busulfan w II linii leczenia);

Należy zauważyć, że badanie Ibrahim 2011 nie spełnia wprost kryteriów włączenia do

przeglądu systematycznego – w grupie leczonych hydroksymocznikiem chorzy nie byli w wcześniej leczeni imatynibem.

- badanie Kantarjian 2007⁴ – badanie obserwacyjne na grupie 574 pacjentów, którzy przerwali leczenie imatynibem i rozpoczęli stosowanie innych TKI, przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. *stem cell transplantation*, SCT) lub innego leczenia.

W wyniku aktualizacji wyszukiwania pod względem opracowań pierwotnych dla hydroksymocznika (patrz rozdz. 2.2.4) zidentyfikowano 89 abstraktów. Żaden z nich nie spełnił kryteriów włączenia do przeglądu.

Tym samym nie zidentyfikowano badań klinicznych dających możliwość bezpośredniego ani pośredniego ilościowego porównania bosutynibu z hydr oksymocznikiem.

Badanie Ibrahim 2011³

Do badania Ibrahim 2011 włączono 2 kohorty pacjentów:

- pacjentów przyjmujących imatynib – 283 pacjentów z PBSz i z udokumentowaną obecnością genu BCR-ABL, którzy między czerwcem 2000 r. a wrześniem 2009 r. przyjmowali imatynib w dawce 400 mg dziennie jako pierwszą linię leczenia;
- pacjentów po nieskuteczności interferonu alfa – 246 pacjentów z PBSz, którzy pomiędzy wrześniem 1986 r. a kwietniem 1994 r. podczas stosowania interferonu alfa spełnili kryteria braku odpowiedzi na leczenie.

Mediana okresu obserwacji w grupie przyjmującej imatynib wyniosła 67,9 mies. (zakres 14-122). Z 283 pacjentów 104 otrzymało terapię drugiej linii z zastosowaniem dazatynibu (n=67) lub nilotynibu (n=37) po nieskuteczności imatynibu. 21 pacjentów po nieskuteczności leczenia drugiej linii otrzymało terapię alternatywnym TKI.

W grupie pacjentów po niepowodzeniu terapii interferonem alfa (N=246) 122 (49,6) pacjentów po spełnieniu kryteriów braku odpowiedzi na leczenie kontynuowało terapię interferonem alfa, a 124 (50,4%) pacjentów ją przerwało, z czego 117 (94,3%) chorych było leczonych hydroksymocznikiem, a 7 (5,7%) chorych busulfanem. Mediana okresu obserwacji wyniosła 50,4 mies. (zakres 2-202).

Badanie Kantarjian 2007⁴

Do badania Kantarjian 2007 włączono 574 pacjentów z Ph+ PBSz, którzy przerwali leczenie imatynibem między 1999 r. a grudniem 2005 r. w jednym z ośrodków w Stanach Zjednoczonych (321 pacjentów w fazie przewlekłej, 161 pacjentów w fazie

akceleracji i 92 pacjentów w fazie kryzy blastycznej).

Do analizy włączono 420 pacjentów, u których przerwanie terapii imatynibem nastąpiło na skutek jednoznacznej oporności na leczenie lub nawrotu choroby (n=374) lub toksyczności imatynibu (n=46).

W zależności od dalszego leczenia wyróżniono 3 grupy chorych: SCT, TKI i inne leczenie. Dane dotyczące stosowania hydroksymocznika raportowano jedynie dla grupy stosującej inne leczenie w przewlekłej fazie PBSz (12 z 61 pacjentów). Brak jest danych dotyczących stosowania hydroksymocznika w fazie akceleracji i kryzy blastycznej.

2.3.2 Ocena skuteczności

Nie zidentyfikowano badań klinicznych dających możliwość bezpośredniego ani pośredniego ilościowego porównania bosutynibu z hydroksymocznikiem. Próba jakościowego porównania jest obciążona istotnymi ograniczeniami związanymi z heterogenicznością populacji docelowych i może być interpretowana wyłącznie z zachowaniem dużej ostrożności w ramach dyskusji (patrz rozdział 2.4).

W badaniu Ibrahim 2011³ raportowano wyniki dotyczące przeżycia całkowitego (ang. *overall survival*) dla grupy pacjentów z PBSz w fazie przewlekłej, po niepowodzeniu terapii interferonem alfa (N=247), a nie imatynibem. Jedynie 117 (47,4%) pacjentów było leczonych hydroksymocznikiem. Odsetek pacjentów, którzy przeżyli 7 lat w tej grupie chorych wyniósł 34,4%.

W badaniu Kantarjian 2007⁴ raportowano wyniki dotyczące OS dla grupy pacjentów z Ph+ PBSz w fazie przewlekłej po niepowodzeniu terapii imatynibem, którzy nie byli następnie leczeni SCT ani TKI (grupa „inne leczenie”; N=61), **z czego jedynie 12 (20%) pacjentów stosowało hydroksymocznik**. Odsetki pacjentów, którzy przeżyli 2 i 3 lata w tej grupie chorych wyniosły odpowiednio 77% i 70%, a odsetek pacjentów, którzy zmarli po 5 latach 35% - patrz tabela poniżej.

Odsetki śmiertelności w grupie „inne leczenie” w fazie akceleracji i kryzy blastycznej PBSz po 5 latach (brak danych na temat stosowania hydroksymocznika w tych grupach chorych) wyniosły odpowiednio 83% i 90%.

Tab. 1 Analiza skuteczności hydroksymocznika.^{2,3,4}

Badanie	Pacjenci	Mediana czasu obserwacji	Przeżycie	Odpowiedź	Uwagi
Ibrahim 2011	N=247 pacjentów z PBSz w fazie przewlekłej, po nieskuteczności leczenia interferonem alfa, z czego 117 pacjentów przerwało stosowanie interferonu alfa i rozpoczęło leczenie hydroksymocznikiem	50,4 mies. (zakres 2-202)	OS odsetek pacjentów po 7 latach (N=246): 34,4%	bd	<ul style="list-style-type: none">• II linia leczenia, po nieskuteczności leczenia interferonem alfa• wyniki dla 246 pacjentów po niepowodzeniu leczenia interferonem, z czego jedynie 117 chorych otrzymało hydroksymocznik, 122 chorych kontynuowało dotychczasowe leczenie, a 7 chorych było leczonych busulfanem

Badanie	Pacjenci	Mediana czasu obserwacji	Przeżycie	Odpowiedź	Uwagi
Kantarjian 2007	<p>N=574 pacjentów z Ph+ PBSz, którzy przerwali terapię imatynibem:</p> <ul style="list-style-type: none"> • faza przewlekła (n=321) • faza akceleracji (n=161) • faza kryzy blastycznej (n=92) <p>wyniki dotyczące OS raportowano dla 104 pacjentów w fazie przewlekłej PBSz, którzy otrzymywali:</p> <ul style="list-style-type: none"> • SCT (n=8) • TKI (n=35) • inne leczenie (n=61), z czego 12 pacjentów otrzymywało hydroksymocznik <p>brak wyników dla pozostałych 217 pacjentów w fazie przewlekłej PBSz</p>	bd	<p>inne leczenie, faza przewlekła (N=61):</p> <p>OS</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2 lata: 77% • 3 lata: 70% <p>śmiertelność:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 5 lat: 35%* 	bd	<ul style="list-style-type: none"> • II linia leczenia, po nieskuteczności leczenia imatynibem • brak danych dla dużej grupy pacjentów PBSz w fazie przewlekłej PBSz (N=217) • niewielka liczba pacjentów stosowała hydroksymocznik w grupie „inne leczenie” w fazie przewlekłej (12 z 61 pacjentów) • brak danych odnośnie stosowania hydroksymocznika w fazie akceleracji i kryzy blastycznej

*Odsetki śmiertelności w grupie „inne leczenie” w fazie akceleracji i kryzy blastycznej PBSz po 5 latach (brak danych na temat stosowania hydroksymocznika w tych grupach chorych) wyniosły odpowiednio 83% i 90%.

2.3.3 Ocena bezpieczeństwa

W odnalezionych badaniach nie raportowano wyników dotyczących bezpieczeństwa stosowania hydroksymocznika u chorych z PBSz.

2.4 Dyskusja i wnioski

W analizie wykorzystano przegląd wykonany przez PenTAG w 2013 r.,² którego celem była ocena skuteczności stosowania bosutynibu w leczeniu chorych z Ph+ PBSz po nieskuteczności imatynibu w porównaniu z AlloSCT, hydroksymocznikiem, interferonem alfa i BSC. W przeglądzie tym wyszukiwanie badań przeprowadzono w bazach: Embase, MEDLINE i EBM Reviews (data odcięcia: 21 stycznia 2013 r.). Dodatkowo przeszukano uzupełniająco bazy danych Embase i MEDLINE pod kątem pierwotnych badań klinicznych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania hydroksymocznika (poszukiwano badań opublikowanych między 1 lipca 2012 r. a 15 listopada 2016 r.).

Głównym ograniczeniem analizy skuteczności i bezpieczeństwa bosutynibu w porównaniu z hydroksymocznikiem we wnioskowanym wskazaniu jest brak badań z hydroksymocznikiem umożliwiających ilościowe porównanie bezpośrednie lub pośrednie obu leków.

Do przeglądu włączono 2 badania pierwotne z publikacji PenTAG, w których oceniano skuteczność stosowania hydroksymocznika w drugiej linii leczenia PBSz: badanie Ibrahim 2011³ i badanie Kantarjian 2007⁴. W obu badaniach dane dotyczące hydroksymocznika dostępne są jedynie dla przewlekłej fazy PBSz.

W badaniach Ibrahim 2011³ i Kantarjian 2007⁴ raportowano wyniki dotyczące przeżycia u chorych stosujących hydroksymocznik i inne leki (brak odrębnych wyników dla hydroksymocznika) w drugiej linii leczenia PBSz, w fazie przewlekłej. Wyniki te nie pozwalają jednak na porównanie jakościowe z bosutynibem (patrz badanie Cortes 2011 - *Analiza kliniczna*¹) ze względu na bardzo niską jakość dowodów dla hydroksymocznika.

Oba badania dotyczące oceny skuteczności hydroksymocznika są obserwacyjnymi badaniami retrospektywnymi. W badaniu Ibrahim 2011³ dane pochodziły z innych badań klinicznych, a w badaniu Kantarjian 2007⁴ od pacjentów leczonych imatynibem w jednym z ośrodków w Stanach Zjednoczonych.

Wyniki uzyskane w badaniu Ibrahim 2011³ dla hydroksymocznika dotyczą grupy chorych w drugiej linii leczenia, ale po nieskuteczności interferonu alfa, a nie imatynibu. W analizowanej kohorcie pacjentów (N=246) jedynie 117 (47,4%) pacjentów było leczonych hydroksymocznikiem. Dodatkowym ograniczeniem badania jest fakt, że do analizy włączono pacjentów z PBSz w fazie przewlekłej bez względu na obecność chromosomu Philadelphia lub genu BCR-ABL.

Do badania Kantarjian 2007⁴ włączono 420 pacjentów z Ph+ PBSz w fazie przewlekłej (n=321), fazie akceleracji (n=161) lub fazie kryzy blastycznej (n=92), którzy przegrali terapię imatynibem. Dane dotyczące stosowania hydroksymocznika dostępne były jednak jedynie dla PBSz w fazie przewlekłej (12 [20%] w grupie „inne leczenie”). Dodatkowo nie raportowano danych dla dużej grupy pacjentów PBSz w fazie przewlekłej PBSz (N=217) na skutek jednoznacznej oporności na leczenie lub nawrotu choroby.

Ograniczeniem w możliwości wykonania analizy w docelowej populacji chorych jest również brak danych dotyczących przeciwwskazań do stosowania dazatynibu i nilotynibu w badaniach Ibrahim 2011³, Kantarjian 2007⁴ i Cortes 2011¹.

Odsetek pacjentów z Ph+ PBSz leczonych bosutynibem w badaniu Cortes 2011^{1,5} w drugiej linii leczenia, którzy przeżyli 2 lata był wyższy niż w przypadku grupy zawierającej chorych w grupie „inne leczenie” w badaniu Kantarjian 2007⁴: odpowiednio 91% i 77%. Odsetek ten był również wyższy niż odsetek pacjentów po nieskuteczności interferonu alfa z badania Ibrahim 2011, którzy przeżyli 7 lat (34,4%) i 2 lata (ok. 89% - wartość odczytana z wykresu).

Odsetki śmiertelności pacjentów w grupie „inne leczenie” w fazie przewlekłej, akceleracji i kryzy blastycznej PBSz po 5 latach w badaniu Kantarjian 2007⁴ wyniosły odpowiednio: 35%, 83% i 90% i były znacznie wyższe od odsetków zgonów raportowanych w badaniu Cortes 2011^{1,5,6} u pacjentów stosujących bosutynib obserwacji w fazie przewlekłej po ≥ 24 mies. obserwacji, fazie akceleracji po ≥ 48 mies. obserwacji i w fazie kryzy blastycznej po ≥ 48 mies. obserwacji - odpowiednio: 12%, 38% i 69%.

Ze względu na istotną heterogeniczność badań klinicznych dla bosutynibu i hydroksymocznika, bardzo niską jakość dowodów dotyczących skuteczności hydroksymocznika w drugiej linii leczenia PBSz oraz brak dowodów dotyczących bezpieczeństwa jego stosowania, niemożliwe jest wykonanie wiarygodnego porównania skuteczności i bezpieczeństwa stosowania obu leków w analizowanej populacji chorych.

Na podstawie aktualnych wytycznych (patrz *Analiza problemu decyzyjnego*⁷) oraz aktualnej praktyki klinicznej można jednak pośrednio wnioskować o zasadniczej przewadze TKI drugiej generacji, w tym bosutynibu, nad hydroksymocznikiem uznawanym za element najlepszego leczenia wspomagającego.

3 Analiza ekonomiczna

Celem analizy jest ocena kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności stosowania bosutynibu w porównaniu z najlepszą terapią wspomagającą, której w modelu odpowiada stosowaniu hydroksymocznika, u dorosłych chorych z przewlekłą białaczką szpikową.

W modelu przyjęto upraszczające założenia dotyczące kosztów, koncentrując się na głównych składowych kosztowych wpływających na wynik analizy (koszty leków, monitorowania, leczenia działań niepożądanych).

3.1 Porównywane interwencje

W modelu ekonomicznym komparatorem dla rozważanej interwencji (bosutnib (Bosulif®) jest stosowanie najlepszej terapii wspomagającej, której w modelu odpowiada stosowaniu hydroksymocznika.

Dawkę hydroksymocznika przyjęto na podstawie przeglądu systematycznego i analizy ekonomicznej dla TKI drugiej generacji Loveman 2012^B, gdzie przyjęto stosowanie 25 mg/kg (średnią masę ciała założono na poziomie 80 kg). Dawka dobową na poziomie 2000 mg odpowiada dawce przyjętej analizie ekonomicznej dla ponatynibu i zweryfikowanej przez AOTMIT w analizie weryfikacyjnej¹³.

3.2 Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) Ministerstwa Zdrowia (MZ).

Założone, że względu na wnioskowane stosowaniu bosutynibu w ramach programu lekowego i brak współpłacenia, wyniki z perspektywy wspólnej są tożsame z wynikami z perspektywy płatnika.

3.3 Technika analityczna

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności.

3.4 Model

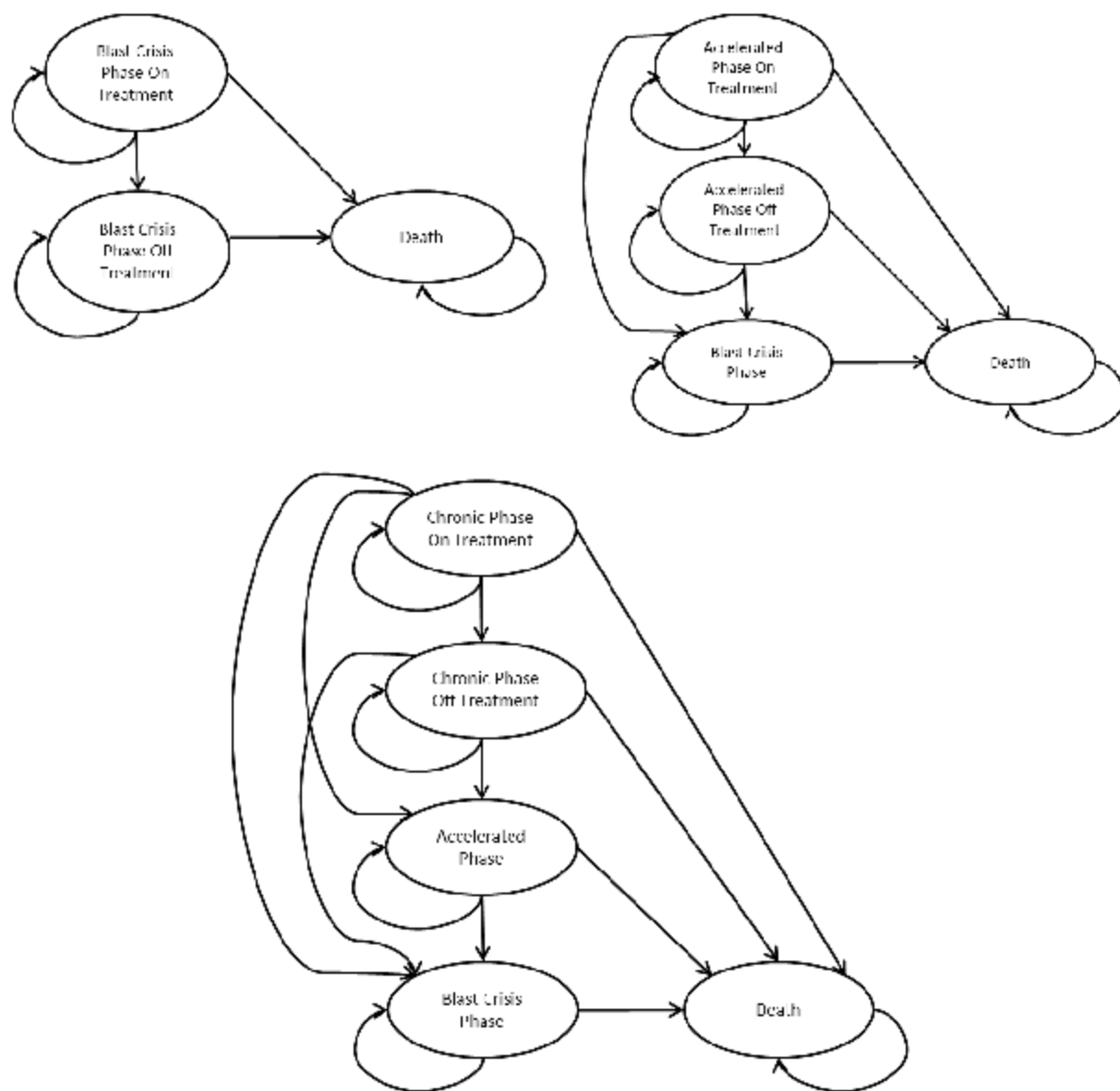
Analizę wykonano w oparciu o model decyzyjny Markowa, w arkuszu kalkulacyjnym Microsoft Excel. Dla chorych w fazie przewlekłej model zawiera 5 stanów, w fazie akceleracji 4 stany zdrowia, w fazie blastycznej 3 stany zdrowia.

W modelu cykle wynoszą 1 miesiąc. Zastosowano korektę połowy cyklu

Obliczenia przeprowadzono z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych w dożywotnym horyzoncie czasowym (50 lat).

Strukturę modeli w zależności od fazy choroby przedstawiano na poniższych rysunkach.

Rys. 1. Struktura modelu w nieszkodawcy w fazie przewlekłej, akceleracji i blastycznej.



3.5 Skuteczność kliniczna

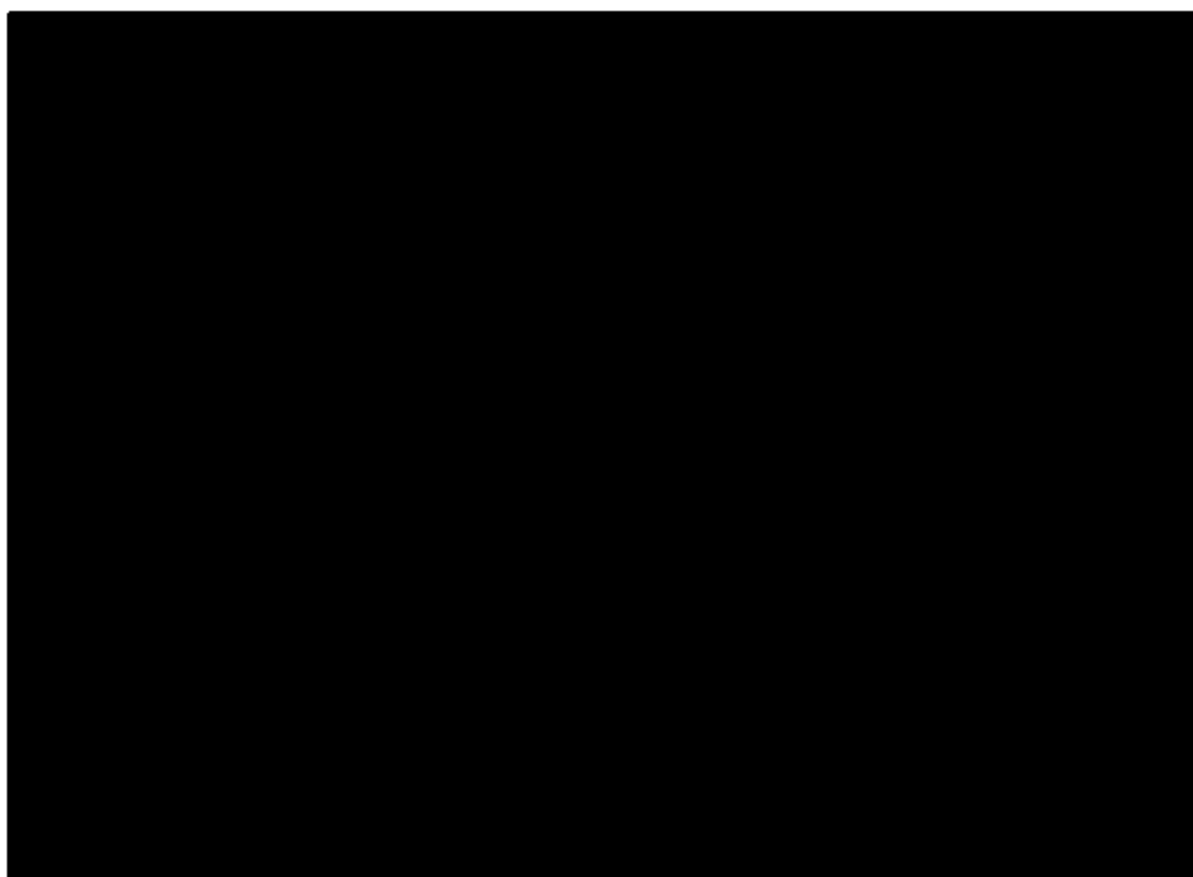
3.5.1 Przeżycie całkowite – faza przewlekła

3.5.1.1 Bosutynib

Do określenia przeżycia całkowitego wykorzystano dane z poziomu pacjenta z dnia 15 lutego 2012 (minimalny czas obserwacji 24 miesiące) z badania Cortes 2011⁹.

Dane eksponowano w dożywotnim horyzoncie, patrz Rys. 2

Rys. 2 Skuteczność bosunytibu w fazie przewlekłej – dane ekstrapolowane dla przeżycia całkowitego.



Na podstawie kryterium informacyjnego AIC, krzywe najlepiej dopasowane do ogólnego czasu przeżycia dla fazy CP miały rozkład wykładniczy i log-logistyczny.

Ze względu na możliwe przeszacowanie wyników (przy rozkładzie log-logistycznym), w fazie przewlekłej przyjęto najbardziej konserwatywny rozkład krzywej przeżycia, tj. rozkład wykładniczy – patrz Tab. 2.

Tab. 2. Estymacja średniego czasu przeżycia w zależności od wybranego rozkładu.

Typ rozkładu	Estymacja średniego czasu przeżycia, lata
Wykładniczy	████
Weibulla	████
Log-normalny	████
Log-logistyczny	████

3.5.1.2 Hydroksymocznik

Ze względu na ograniczenia dwóch badań zidentyfikowanych w przeglądzie systematycznym (patrz poniżej) w analizie ekonomicznie wykorzystano dane z raportu NICE TA241.

Badanie Ibrahim 2011 obejmowało chorych leczonych hydroksymocznikiem w przypadku niepowodzenia terapii interferonem, chorzy byli nieleczeni wcześniej TKI. Wskazanie dla bosutynibu obejmuje chorych, którzy byli wcześniej leczeni przynajmniej jednym TKI, co powoduje że badane Ibrahim 2011 nie dają możliwości wykorzystania do modelowania przeżycia.

W drugim badaniu (Kantarjian 2007) analizowano kohortę pacjentów po niepowodzeniu leczenia imatynibem, którzy byli leczeni różnymi opcjami terapeutycznymi. W badaniu tym 12 spośród 61 pacjentów otrzymało hydroksymocznik, co może odpowiadać stosowaniu leku w II linii leczenia.

Jednak w raporcie NICE TA241 (*Dasatinib, high-dose imatinib and nilotinib for the treatment of imatinib-resistant chronic myeloid leukaemia (CML)*) odnaleziono dane dostarczone przez Novartis odpowiadające pacjentom leczonych hydroksymocznikiem w trzeciej linii. W oparciu o te dane oszacowano całkowite przeżycie na hydroksymoczniku na █████ i dane te zostały zaakceptowane przez NICE. To oszacowanie uznano za bardziej zbliżone do populacji wnioskowanej i dlatego zastosowano zamiast oszacowania pochodzącego z Kantarjian 2007.

Ze względu na brak danych dotyczących odpowiedzi cytogenetycznej w trakcie leczenia hydroksymocznikiem nie było możliwości analiza przeżycia całkowitego na podstawie tego parametru.

Ze względu na brak innych danych, przyjęto przeżycie całkowite dla chorych leczonych hydroksymocznikiem na poziomie █████. Należy zauważyć, że szacunek █████ jest oparty o wyniki leczenia chorych w 3. linii fazy przewlekłej przy czym NICE uznał że to założenie jest uzasadnione.

Czas trwania fazy przewlekłej i fazy akceleracji ramach modelu dla fazy przewlekłej

Ze względu na brak danych dotyczących czasu trwania fazy BP i AP w modelu założono odpowiednio przebywanie w tych fazach przez ██████████ przed zgonem. Dane przyjęto w oparciu o założenia w raporcie NICE (*Dasatinib, nilotinib and standard-dose imatinib for the first-line treatment of chronic myeloid leukaemia (TA251)*).

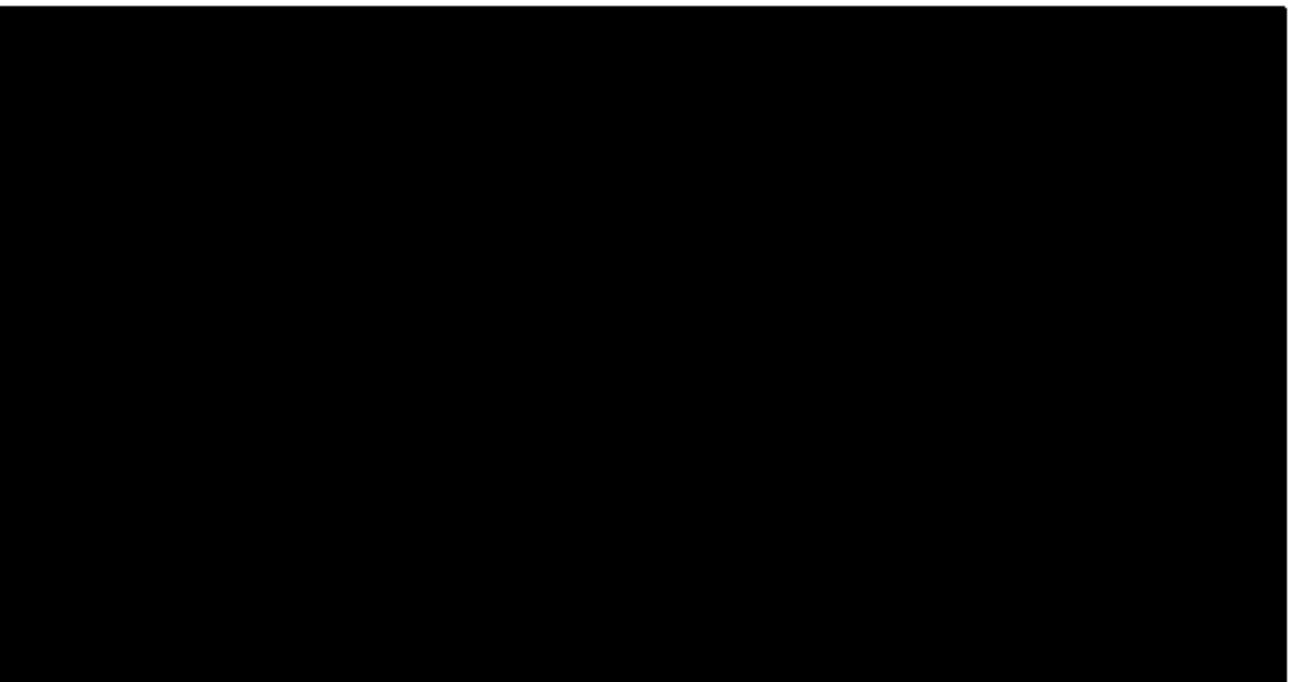
3.5.2 Przeżycie całkowite - faza akceleracji i faza blastyczna

3.5.2.1 Bosutynib

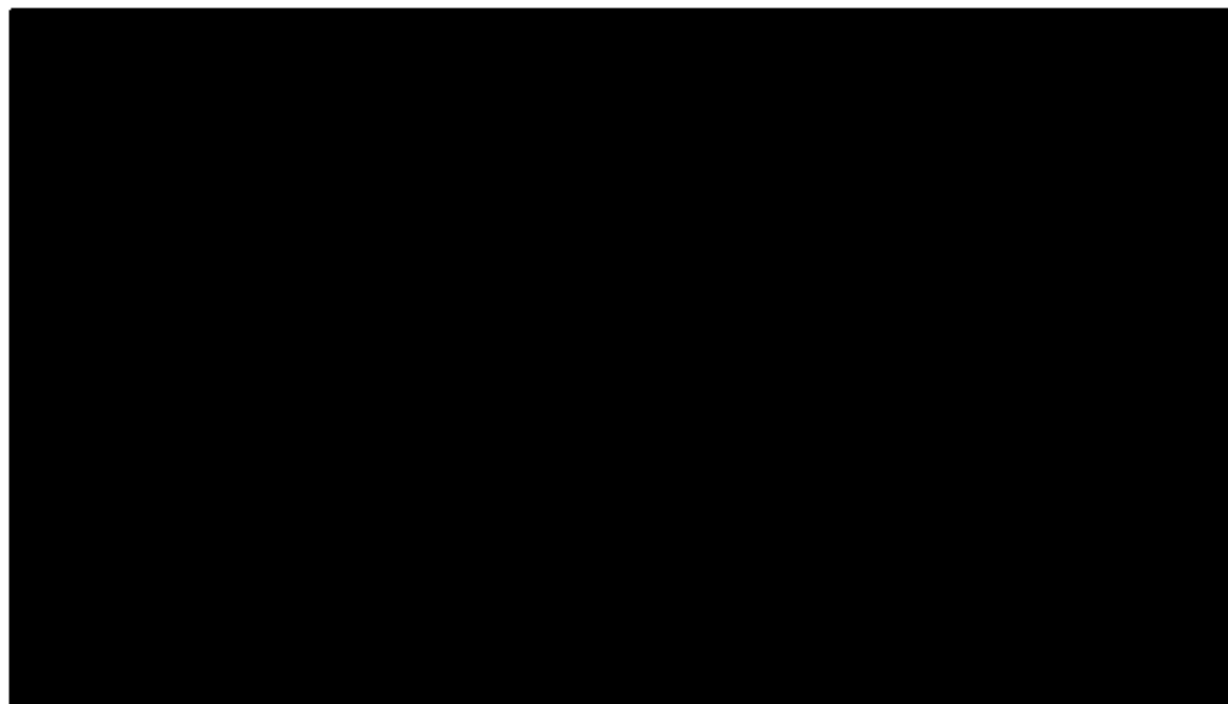
Do określenia przeżycia całkowitego wykorzystano dane z poziomu pacjenta z dnia 15 lutego 2012 (minimalny czas obserwacji 24 miesiące) z badania Cortes 2011⁹.

Krzywe parametryczne zostały dopasowane w programie R, podobnie jak w przypadku chorych w fazie przewlekłej. Podobnie jak w modelu CP krzywa wykładnicza była krzywą najlepiej dopasowaną zarówno w fazie AP jak i BP.

Rys. 3. Skuteczność bosutynibu w fazie akceleracji - dane ekstrapolowane dla przeżycia całkowitego.



Rys. 4. Skuteczność bosutynibu w fazie przewlekłej – dane ekstrapolowane dla przeżycia całkowitego.



Całkowity czas w fazie akceleracji został określony na podstawie danych dotyczących przeżycia całkowitego chorych z badania Cortes 2011⁹ i został pomniejszony stały czas w fazie blastycznej (6 miesięcy). W ramieniu hydroksymocznika czas w fazie akceleracji jest stały na poziomie 10 miesięcy. Zgodnie z tym podejściem, średni czas w fazie akceleracji pacjentów leczonych bosutynibem w modelu wynosi [REDACTED], i jest znacznie dłuższy niż określony na 10 miesięcy w przypadku hydroksymocznika.

Podobnie w modelu dla chorych z fazy blastycznej, zamiast ustalony czasu 6 miesięcy (ramię hydroksymocznika), w ramieniu bosutynibu średni czas oszacowano na podstawie danych z badania na poziomie [REDACTED].

3.5.2.2 Hydroksymocznik

Ze względu na braku danych dotyczących przeżycie pacjentów w fazie akceleracji leczonych hydroksymocznikiem, założono, że średni czas przeżycia w modelu AP będzie sumą czasu spędzonego w fazie akceleracji i fazie blastycznej – tak jak w modelu CP. Daje to średnie przeżycia na poziomie [REDACTED]. Dla tej wartości dopasowano krzywą wykładniczą przeżycia. U pacjentów w fazie blastycznej średni czas przeżycia przyjęto na poziomie [REDACTED] – zgodnie z w wcześniejszymi założeniami.

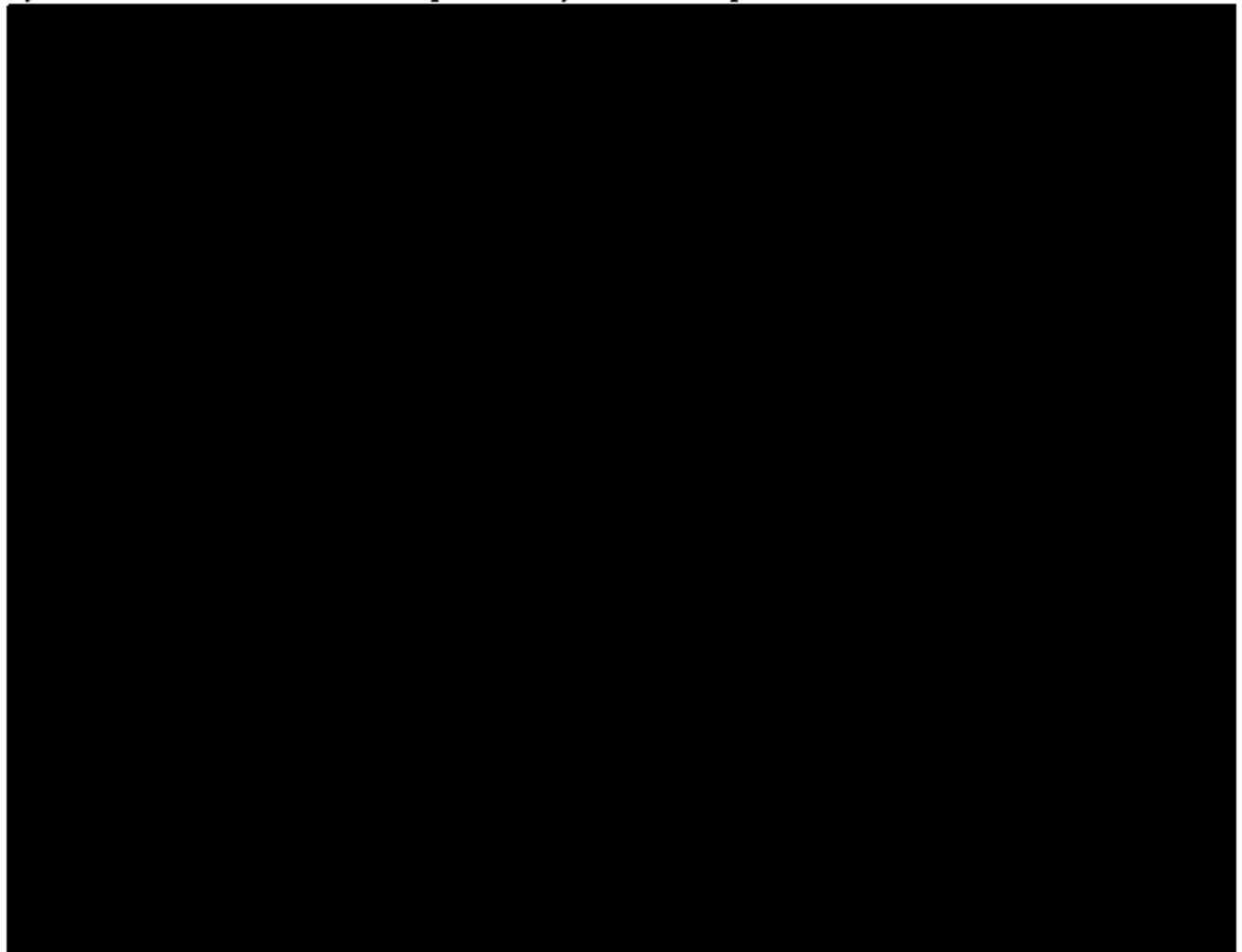
3.5.3 Czas trwania leczenia

Czas trwania leczenia określona na podstawie krzywej log-normalnej, które była najlepiej dopasowana do danych z badania Cortez 2011 (kryterium AIC i BIC).

Średni czas leczenia bosutynibem wynosi [REDACTED]

Dla hydroksymocznika prawdopodobieństwo przerwania leczenia wynosi 0, zakładając paliatywny charakter tej terapii.

Rys. 5. Czas trwania leczenia w fazie przewlekłej – dane ekstrapolowane.



3.5.4 Przejścia między stanami

W modelu CP, przejście chorych między stanami jest możliwe w następujących krokach:

1. Odsetek pacjentów w stanie „zgon” jest obliczany jako 1 minus prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego.
2. Pacjenci spędzają [REDACTED] przed śmiercią w stanie faza blastyczna.
3. Pacjenci spędzają [REDACTED] przed fazą blastyczną w stanie faza akceleracji.
4. Odsetek pacjentów w stanie „CP bez leczenia” jest obliczany poprzez odjęcie odsetka pacjentów w stanach AP oraz BP, i prawdopodobieństwo przerwania leczenia, od prawdopodobieństwa przeżycia całkowitego.
5. Dla hydroksymocznika prawdopodobieństwo przerwania leczenia wynosi 0, na wszystkich punktach czasowych, tak że nigdy nie ma pacjentów CP stanie.

6. Odsetek pacjentów w stanie „CP na leczeniu” jest obliczany przez odjęcie odsetka pacjentów w AP, BP, „CP bez leczenia”, od prawdopodobieństwa przeżycia całkowitego.

W modelu AP i BP, odsetek pacjentów w stanach na leczeniu i bez leczenia jest obliczany w ten sam sposób, jak w modelu CP.

W modelu AP, pacjenci z założenia mają spędzić [REDACTED] przed śmiercią w stanie fazy blastycznej.

3.6 Użyteczności stanów zdrowia

Użyteczność przejęto na podstawie wyników oceny jakości życia chorych leczonych bosutynibem w badaniu Cortes 2011⁹. Użyteczność mierzona była kwestionariuszem EQ-5D na początku badania oraz w 24 tygodniu dla fazy przewlekłej, w 12 tygodniu dla fazy akceleracji oraz w 8 tygodniu dla fazy przewlekłej. Wynik badania zostały opublikowane w 2016 r. (Whiteley 2016¹⁰). Zestawienie użyteczności stanów zdrowia w poszczególnych modelach zestawiono w tabeli poniżej.

W ramieniu hydroksymocznika założono użyteczności, które odpowiadają stanowi przed leczeniem bosutynibem. Odpowiada to pozycji hydroksymocznika jako wyłącznie terapii wspomagającej, które nie wpływa na poprawę stanu zdrowia (brak wzrostu użyteczności) oraz nie wpływ na pogorszenie stanu zdrowia ze względu na brak istotnych działań niepożądanych.

Tab. 3. Zestawienie użyteczności stanów zdrowia wykorzystane w analizie.

Stan/model	Użyteczności
Model dla fazy przewlekłej	
CP - leczenie bosutynibem	[REDACTED]
CP - bez leczenia	[REDACTED]
CP - leczenie hydroksymocznikiem	[REDACTED]
AP - wszyscy	[REDACTED]
BP - wszyscy	[REDACTED]
Model dla fazy akceleracji	
AP - leczenie bosutynibem	[REDACTED]
AP - bez leczenia	[REDACTED]
AP - leczenie hydroksymocznikiem	[REDACTED]
BP - wszyscy	[REDACTED]

Stan/model	Użyteczności
Model dla fazy blastycznej	
BP - leczenie bosutynibem	■
BP - bez leczenia	■
BP - leczenie hydroksymocznikiem	■

3.7 Zdarzenia niepożądane

Częstości zdarzeń niepożądanych przyjęto zgodnie z wynikami badania Cortes 2011 dla zdarzeń niepożądanych 3 i 4 stopnia w subpopulacji chorych w fazie przewlekłej w III linii leczenia.

Koszty związane z leczeniem zdarzeń niepożądanych obciążają ramię bosutynibu (patrz rozdz. 3.8). Ze względu na wykorzystanie kwestionariusza EQ-5D do oceny użyteczności, ewentualny spadek użyteczności spowodowany zdarzeniem niepożądany jest już uwzględniony w przypisanej wartości użyteczności.

W grupie leczonej hydroksymocznikiem przyjęto brak zdarzeń niepożądanych, **co jest konserwatywnym założeniem analizy.**

Tab. 4. Zestawienie zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w modelu

Zdarzenie niepożądane	Odsetek chorych leczonych bosutynibem
Trombocytopenia	■
Neutropenia	■
Niedokrwistość	■
Zaburzenia serca	■
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	■
Zaburzenia dróg żółciowych	■
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	■
Badania diagnostyczne	■
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	■
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	■
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone	■
Zaburzenia układu nerwowego	■
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	■
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	■

3.8 Uwzględnione koszty

W modelu przyjęto upraszczające założenia dotyczące kosztów, koncentrując się na głównych składowych kosztowych wpływających na wynik analizy (koszty leków, monitorowania, leczenia działań niepożądanych).

3.8.1 Koszty związane z lekami

W Tab. 5 i Tab. 6 poniżej przedstawiono kalkulację ceny dla produktu Bosulif® odpowiednio bez uwzględnienia i z uwzględnieniem RSS.

Tab. 5. Wysokość refundacji preparatu Bosulif® (tabl. powł., 28 tabl.) – wariant bez RSS.

Parametr	500 mg	100 mg	Komentarz
cena producenta (cena zbytu netto), PLN	██████	██████	dane Wnioskodawcy
urzędowa cena zbytu, PLN	██████	██████	z VAT 8%
cena hurtowa brutto, PLN	██████	██████	z marżą hurtową 5%
limit finansowania, PLN	██████	██████	koszt dla NFZ

Tab. 6. Wysokość refundacji preparatu Bosulif® (tabl. powł., 28 tabl.) – wariant z RSS.

Parametr	500 mg	100 mg	Komentarz
cena producenta (cena zbytu netto), PLN	██████	██████	dane Wnioskodawcy
urzędowa cena zbytu, PLN	██████	██████	z VAT 8%
cena hurtowa brutto, PLN	██████	██████	z marżą hurtową 5%
limit finansowania, PLN	██████	██████	koszt dla NFZ

W ramach analizy podstawowej dawkowanie bosutynibu przyjęto zgodnie z badaniem Cortes 2011, w którym dopuszczona była modyfikacja dawkowania zgodna z późniejszą Charakterystyką Produktu Leczniczego (w zakresie od 300 do 600 mg).

W ramach analizy wrażliwości testowano wariant w których przyjęto sztywne dawkowanie bosutynibu, tj. 500 mg u wszystkich chorych.

Rzeczywisty koszt leczenia hydroksymocznikiem z perspektywy płatnika przyjęto zgodnie z danymi DGL za lipiec 2016 opracowanymi na podstawie komunikatu DGL za styczeń-lipiec 2016 rok¹¹.

Średni koszt jednego opakowania hydroksymocznika (500 mg; 100 tabl.) ważony liczbą sprzedanych opakowań oszacowano na 79,15 PLN (tj. 3,17 PLN na dzień terapii i 1 156,44 za rok terapii).

Tab. 7. Rzeczywisty koszt stosowania hydroksymocznika w oparciu o dane DGL za lipiec 2016.

EAN	Nazwa	Liczba opakowań	Wartość refundacji	Koszt opakowania	Udział w rynku
5909990944927	Hydroxyurea medac 500 mg (100 szt)	691	55 058	79,68	11%
5909990836758	Hydroxycarbamid Teva 500 mg (100 szt)	5 634	445 593	79,09	89%

W modelu dla fazy przewlekłej w stanie „CP bez leczenia”, tj. w przypadku przerwania leczenia bosutynibem uwzględniono koszty leczenia hydroksymocznikiem. Odpowiada to interpretacji zapisów ChPL dla bosutynibu – sytuacji, kiedy chorzy byli wcześniej leczeni jednym lub wieloma inhibitorami kinazy tyrozynowej, i w przypadku których imatynib, nilotynib i dasatynib nie mogą być stosowane (nie są właściwymi produktami leczniczymi).

3.8.2 Koszty związane z monitorowaniem

W modelu dla fazy przewlekłej, ze względu na zbliżone zestawy badań w obowiązującym programie lekowym dla przewlekłej białaczki szpikowej i wnioskowanym programie lekowym, dla bosutynibu przyjęto ryczałt roczny na poziomie 2808 PLN, zgodnie z Zarządzeniem nr 66/2016/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia.¹² - Diagnostyka w programie leczenia przewlekłej białaczki szpikowej (54 pkt. NFZ).

W grupie leczonej hydroksymocznikiem przyjęto brak kosztów związanych z monitorowaniem stanu chorego, **co jest konserwatywnym założeniem analizy.** Niedoszacowanie kosztów w ramieniu komparatora, powoduje przeszacowanie wyników inkrementalnych dla porównania interwencji z komparatorem.

W modelu dla fazy akceleracji i blastycznej przyjęto koszty monitorowania w obu grupach na jednakowym poziomie (2 808 PLN/roczny).

Ze względów technicznych koszty monitorowania uwzględniono łącznie z kosztami bosutynibu.

3.8.3 Koszty związane z opieką końca życia

Koszty związane z opieką końca życia przyjęto na podstawie analizy ekonomicznej dla ponatynibu i zweryfikowanej przez AOTMiT w analizie weryfikacyjnej.¹³

Tab. 8. Koszty opieki końca życia (PLN).

Koszt jednostkowy	Źródło
	koszt leczenia u schyłku życia, AWA ponatynib

3.8.4 Koszty związane z leczeniem zdarzeń niepożądanych

Koszty związane z leczeniem zdarzeń niepożądanych przyjęto na podstawie analizy weryfikacyjnej dla wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku ICLUSIG (ponatynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej (ICD-10 C92.1) ponatynibem”.¹³

W przydatku braków danych w powyższej analizie weryfikacyjnej przyjęto założenia leczenia zdarzeń niepożądanych w ramach JGP.

W grupie leczonej hydroksymocznikiem przyjęto brak kosztów związanych z leczeniem zdarzeń niepożądanych, co jest konserwatywnym założeniem analizy.

Tab. 9. Zestawienie kosztów je dnostkowych związanych z leczeniem zdarzeń niepożądanych.

Zdarzenie niepożądane	Koszt je dnostkowy	Źródło
Trombocytopenia	2 858,17	trombocytopenia, AWA ponatynib
Neutropenia	3 470,91	neutropenia, AWA ponatynib
Niedokrwistość	786,24	niedokrwistość, AWA ponatynib
Zaburzenia serca	8 016,49	ciężkie zdarzenia sercowo-naczyniowe, AWA ponatynib
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	1 614,21	biegunka, AWA ponatynib
Zaburzenia dróg żółciowych	3 016,00	zapalenie trzustki, AWA ponatynib
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	1 300,00	założeniem, JGP D48 (25 pkt), Zapalenie płuc bez powikłań
Badania diagnostyczne	0	założenie
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	1 456	założeniem, JGP K26 (28 pkt), Zaburzenia wodno-elektrolitowe
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	3 120	założeniem, JGP A32 (60 pkt), Choroby mięśni < 66 r.ż.
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone	3 068,00	założeniem, średnie ze wszystkich procedur JGP wykonywanych w ramach onkologii klinicznej - 59 pkt. NFZ
Zaburzenia układu nerwowego	4 005,80	ciężkie zdarzenia mózgowo-naczyniowe, AWA ponatynib
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	1 300,00	Założeniem, JGP D48 (25 pkt), zapalenie płuc bez powikłań
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	1 404,00	Założeniem, JGP D27 (27 pkt), łagodne choroby dermatologiczne

1 pkt NFZ = 52 PLN.

3.9 Zestawienie danych wejściowych do modelu

Tab. 10. Zestawienie parametrów wykorzystanych w analizie.

Zmienna	Wartość	Źródło danych
Wiek	54 lata	Badanie Cortes 2011
Koszt BOS, RSS (100 mg)	████████	Dane Wnioskodawcy
Koszt BOS, bez RSS (100 mg)	████████	Dane Wnioskodawcy
Koszt HYD, 500 mg (100 tabl.)	79,15 PLN	DGL lipiec 2016
Koszty zgonu	2 920,92 PLN	koszt leczenia u schyłku życia, AWA ponatynib
Czas leczenia HYD w fazie AP	████████	Raport NICE
Czas leczenia HYD w fazie BP	████████	Raport NICE
HYD przeżycie całkowite, średnia	██████	Raport NICE
BOS przeżycie całkowite w fazie CP - parametry wykładnicze	██████	Badanie Cortes 2011
Przeżycie całkowite dla MCyR - alpha (rozkład Weibull)	██████	Badanie Cortes 2011
Przeżycie całkowite dla MCyR - beta (rozkład Weibull)	████████	Badanie Cortes 2011
BOS przeżycie całkowite w fazie AP - parametry wykładnicze	████████	Badanie Cortes 2011
BOS przeżycie całkowite w fazie BP - parametry wykładnicze	████████	Badanie Cortes 2011

3.10 Wyniki analizy ekonomicznej

Poniżej zestawiono wyniki analiz przeprowadzonych z uwzględnieniem i bez uwzględnienia proponowanego przez Wnioskodawcę RSS.

Wyniki końcowe analizy przedstawiono w postaci kosztu dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (ICUR, PLN/QALY).

Wyniki dla fazy przewlekłej

Tab. 11. Wyniki analizy ekonomicznej dla fazy przewlekłej – koszt bosutynibu z RSS.

	Wartości bezwzględne		Wartości inkrementalne		ICUR, PLN/QALY
	Koszty, PLN	QALY	Koszty, PLN	QALY	
Hydroksymocznik	██████	██	██████	██	██████
Bosutynib	██████	██			

Tab. 12. Wyniki analizy ekonomicznej dla fazy przewlekłej – koszt bosutynibu bez RSS.

	Wartości bezwzględne		Wartości inkrementalne		ICER, PLN/QALY
	Koszty, PLN	QALY	Koszty, PLN	QALY	
Hydroksymocznik	██████	██	██████	██	██████
Bosutynib	██████	██			

Wyniki dla fazy akceleracji

Tab. 13. Wyniki analizy ekonomicznej dla fazy akceleracji – koszt bosutynibu z RSS.

	Wartości bezwzględne		Wartości inkrementalne		ICER, PLN/QALY
	Koszty, PLN	QALY	Koszty, PLN	QALY	
Hydroksymocznik	██████	██	██████	██	██████
Bosutynib	██████	██			

Tab. 14. Wyniki analizy ekonomicznej dla fazy akceleracji – koszt bosutynibu bez RSS.

	Wartości bezwzględne		Wartości inkrementalne		ICER, PLN/QALY
	Koszty, PLN	QALY	Koszty, PLN	QALY	
Hydroksymocznik	██████	██	██████	██	██████
Bosutynib	██████	██			

Wyniki dla fazy blastycznej

Tab. 15. Wyniki analizy ekonomicznej dla fazy blastycznej – koszt bosutynibu z RSS.

	Wartości bezwzględne		Wartości inkrementalne		ICER, PLN/QALY
	Koszty, PLN	QALY	Koszty, PLN	QALY	
Hydroksymocznik	██████	██	██████	██	██████
Bosutynib	██████	██			

Tab. 16. Wyniki analizy ekonomicznej dla fazy blastycznej – koszt bosutynibu bez RSS.

	Wartości bezwzględne		Wartości inkrementalne		ICER, PLN/QALY
	Koszty, PLN	QALY	Koszty, PLN	QALY	
Hydroksymocznik	██████	██	██████	██	██████
Bosutynib	██████	██			

3.10.1 Analiza wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości testowano wariant w których przyjęto sztywne dawki bosutynibu, tj. 500 mg u wszystkich chorych.

Poniżej zestawiono wyniki analiz przeprowadzonych z uwzględnieniem i bez uwzględnienia proponowanego przez Wnioskodawcę RSS.

Wyniki dla fazy przewlekłej

Tab. 17. Wyniki analizy ekonomicznej dla fazy przewlekłej – koszt bosutynibu z RSS.

	Wartości bezwzględne		Wartości inkrementalne		ICUR, PLN/QALY
	Koszty, PLN	QALY	Koszty, PLN	QALY	
Hydroksymocznik	██████	██	██████	██	██████
Bosutynib	██████	██			

Tab. 18. Wyniki analizy ekonomicznej dla fazy przewlekłej – koszt bosutynibu bez RSS.

	Wartości bezwzględne		Wartości inkrementalne		ICER, PLN/QALY
	Koszty, PLN	QALY	Koszty, PLN	QALY	
Hydroksymocznik	██████	██	██████	██	██████
Bosutynib	██████	██			

Wyniki dla fazy akceleracji

Tab. 19. Wyniki analizy ekonomicznej dla fazy akceleracji – koszt bosutynibu z RSS.

	Wartości bezwzględne		Wartości inkrementalne		ICER, PLN/QALY
	Koszty, PLN	QALY	Koszty, PLN	QALY	
Hydroksymocznik	██████	██	██████	██	██████
Bosutynib	██████	██			

Tab. 20. Wyniki analizy ekonomicznej dla fazy akceleracji – koszt bosutynibu bez RSS.

	Wartości bezwzględne		Wartości inkrementalne		ICER, PLN/QALY
	Koszty, PLN	QALY	Koszty, PLN	QALY	
Hydroksymocznik	██████	██	██████	██	██████
Bosutynib	██████	██			

Wyniki dla fazy blastycznej

Tab. 21. Wyniki analizy ekonomicznej dla fazy blastycznej – koszt bosutynibu z RSS.

	Wartości bezwzględne		Wartości inkrementalne		ICER, PLN/QALY
	Koszty, PLN	QALY	Koszty, PLN	QALY	
Hydroksymocznik	██████	██	██████	██	██████
Bosutynib	██████	██			

Tab. 22. Wyniki analizy ekonomicznej dla fazy blastycznej – koszt bosutynibu bez RSS.

	Wartości bezwzględne		Wartości inkrementalne		ICER, PLN/QALY
	Koszty, PLN	QALY	Koszty, PLN	QALY	
Hydroksymocznik	██████	██	██████	██	██████
Bosutynib	██████	██			

3.11 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla bosutynibu bazach MEDLINE (PubMed); EMBASE (EMBASE.com; Elsevier); *the Cochrane Library* opierało się na słowach kluczowych: „bosutinib” oraz „cost”. Bazy przeszukano z datą odcięcia na dzień 17.11.2016 r.

W bazach nie zidentyfikowano opublikowanych analiz ekonomicznych dla bosutynibu.

Brytyjska agencja w listopadzie 2013 r. wydała pierwszą opinię, która była negatywna odnośnie refundacji bosutynibu w leczeniu chorych z przewlekłą białaczką szpikową, z chromosomem Philadelphia, którzy byli wcześniej leczeni jednym lub wieloma TKI, i w przypadku których imatynib, nilotynib i dazatynib nie są właściwymi produktami leczniczymi. Pacjenci otrzymujący bosutynib powinni mieć jednak możliwość kontynuacji leczenia dopóki oni lub ich lekarze nie uznają, że odpowiednie będzie przerwanie terapii.

Najbardziej wiarygodna uzyskana wartość za QALY wyniosła 40 000-50 000 GBP w fazie przewlekłej choroby (w zależności od przyjętych założeń), oraz 58 000 i 60 000 GBP odpowiednio w fazie akceleracji i blastycznej. Kwoty te uznano za nieefektywne kosztowo. Analiza kliniczna wskazała jednak, że pewna grupa pacjentów, którzy nie wykazują odpowiedzi lub nie tolerują imatynibu, nilotynibu i dazatynibu mogłaby odnieść korzyści z wprowadzenia nowego, alternatywnego inhibitora kinazy tyrozynowej, takiego jak bosutynib. Zgodnie z opinią ekspertów klinicznych, pacjenci którzy uzyskali odpowiedź na leczenie TKI, lecz wykazują nietolerancję na lek i zmieniają go na inny, powinni utrzymać odpowiedź na leczenie. Nie stwierdza się również nietolerancji krzyżowej w obrębie inhibitorów kinaz tyrozynowych. Eksperti kliniczni potwierdzili również, że bosutynib jest wysoce selektywnym, dobrze tolerowanym TKI i ma mniej efektów ubocznych, także tych, które mogą odpowiadać za zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów przyjmujących inne TKI, tj. toksyczność hematologiczna, wysypki i wysięk w opłucnej.

Powtórna ocena przeprowadzona przez NICE, stała się podstawą do wydania 24 sierpnia 2016 r. pozytywnej rekomendacji stosowania bosutynibu zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem.

Między modelami przygotowanymi dla warunków polskich i UK nie ma istotnych różnic w strukturalnych parametrach wejściowych. Duże różnice w wynikach oszacowanych w modelach (i wnioskach) dla warunków polskich oraz brytyjskich mogą wynikać z prawie dwukrotnych różnic w cenie bosutynibu w momencie przygotowywania tych opracowań (██████████ vs 859,7 GBP za opakowanie 100 mg).

3.12 Analiza progowa

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań¹⁴, w niniejszej analizie oszacowano ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, dla analizy z podstawową ceną niwolumabu oraz analizy z uwzględnieniem proponowanego RSS, przy której koszt dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu jest równy wysokości proggu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy, tj. **130 002 PLN/QALY (3 x 43 334 PLN)**¹⁵.

Cena progowa dla modelu w fazie przewlekłej jest znacznie wyższa niż proponowane ceny zarówno z RSS jak i bez RSS. Należy podkreślić, że w tej fazie choroby jest ponad 80% chorych.

Tab. 23. Oszacowanie ceny progowej.

Wariant analizy	Cena zbytu netto, PLN		Zmiana, %
	Opakowanie 100 mg	Opakowanie 500 mg	
CP, z RSS	██████	██████	██████
CP, bez RSS	██████	██████	██████
AP, z RSS	██████	██████	██████
AP, bez RSS	██████	██████	██████
BP, z RSS	██████	██████	██████
BP, bez RSS	██████	██████	██████

3.13 Wnioski

Przy kosztach bosutynibu z uwzględnieniem RSS koszt dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu oszacowano na:

- w fazie przewlekłej - ████████ PLN/QALY;
- w fazie akceleracji - ████████ PLN/QALY;
- w fazie blastycznej - ████████ PLN/QALY.

Wyniki wskazują, że dla chorych w fazie przewlekłej, w której jest ponad 80% chorych, stosowanie bosutynibu jest kosztowo-efektywne. Dla fazy blastycznej jest w okolicy progu opłacalności a dla fazy akceleracji nieznacznie go przekracza.

Dodatkowo w analizie upraszczające założenia kosztowe, w tym brak kosztów monitorowania leczenia hydroksymocznikiem oraz brak kosztów związanych z leczeniem zdarzenie niepożądanych związanych ze stosowaniem hydroksymocznika, co powoduje, że otrzymane wyniki odpowiadają podejściu konserwatywnemu (koszty w ramieniu komparatora są niedoszacowane).

Mając na uwadze obowiązujący od 1 listopada zwiększony próg opłacalności na poziomie 130 002 PLN/QALY, stosowanie bosutynibu należy uznać za ekonomicznie uzasadnione.

4 Analiza wpływu na budżet

4.1 Założenia i dane jednostkowe

Założenie dla analizy wpływu na budżet zestawiono w Tab. 24.

Tab. 24. Zestawienie parametrów analizy wpływu na budżet.

Parametr	Opis
populacja	chorzy z przewlekłą białaczką szpikową z chromosomem Philadelphia (ang. Ph ⁺ CML, Philadelphia chromosome positive chronic myelogenous leukaemia) w fazie przewlekłej (ang. CP, chronic phase), fazie akceleracji (ang. AP, <i>accelerated phase</i>) i fazie przełomu blastycznego (ang. BP, <i>blast phase</i>), którzy byli wcześniej leczeni jednym lub wieloma inhibitorami kinazy tyrozynowej, i w przypadku których imatynib, nilotynib i dasatynib nie są właściwymi produktami leczniczymi.
interwencja	bosutynib w dawce 500 mg/d - koszt RSS - koszt bez RSS
komparator	hydroksymocznik w dawce 2 000 mg/d - koszt
perspektywa	perspektywa płatnika
horyzont czasowy	2 lata
scenariusz istniejący	brak refundacji bosutynibu: - brak kosztów refundacja hydroksymocznika: - koszty leku
scenariusz nowy	refundacja bosutynibu: - koszty leku* - koszty monitorowania* - koszty leczenia zdarzeń niepożądanych* brak stosowania hydroksymocznika - brak kosztów

* patrz analiza ekonomiczna.

Mając na uwadze wskazane w rozdz. 1 spodziewaną liczebność populacji docelowej na poziomie przyjęto na poziomie ██████████ w I i II roku (patrz poniżej).

Docelową liczebność populacji do bosutynibu oszacowana zakładając, że leczonych w II i kolejnych liniach jest aktualnie ok. ██████████ z czego ok. ██████████ może być leczonych

hydroksymocznikiem ([REDACTED] chorych wskazanych przez [REDACTED], patrz rozdz. 1). Założono, że w scenariuszu nowym nastąpi przejęcie połowy chorych (15% z 12 chorych), którzy mogą być aktualnie leczeni hydroksymocznikiem.

Założenie co do wielkości populacji docelowej dla bosutynibu testowano w ramach analizy wrażliwości, zakładając wielkości populacji docelowej na poziomie [REDACTED] chorych odpowiednio w scenariuszu minimalnym i maksymalnym.

Tab. 25. Wielkość populacji docelowej.

Scenariusz	I rok	II rok
Analiza podstawowa	[REDACTED]	[REDACTED]
Scenariusz minimalny	[REDACTED]	[REDACTED]
Scenariusz maksymalny	[REDACTED]	[REDACTED]

Długości terapii bosutynibem wskazanej w analizie podstawowej (Analiza wpływu na budżet rozdz. 3.6.1.) wg ekspertów leczenie TKI drugiej generacji trwa ponad 2 lata w ramach II rzutu oraz ok. 12 miesięcy w III rzucie leczenia PBSz. Zgodnie z wynikami badania klinicznego terapia II rzutu trwa średnio 22,1 miesięcy, natomiast terapia III rzutu – 8,3 miesięcy.^{16,17}

Przyjmując interpretację zapisów ChPL jako stosowanie leku w przypadku brak możliwości stosowanie innych TKI (co może odpowiadać III linii leczenia) długość terapii bosutynibem przyjęto na 12 miesięcy.

Koszty związana z zakupem leków dla terapii trwającej 12 miesięcy dla pojedynczego chorych oszacowana dla bosutynibu na poziomie [REDACTED] (wariant z RSS), [REDACTED] (wariant bez RSS) oraz [REDACTED] dla hydroksymocznika.

Tab. 26. Zestawienie kosztów jedno stkowych.

Kategoria	Koszt dzienny, PLN	Koszt roczny, PLN
BOS, z RSS	████	████
BOS, bez RSS	████	████
Koszypodania BOS	██	██
Koszymonitorowania BOS w programie lekowym	██	██
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych BOS (patrz Tab. 27)	██	██
CAŁKOWITE KOSZY LECZENIA BOS z RSS	████	████
CAŁKOWITE KOSZY LECZENIA BOS bez RSS	████	████
HYD	██	██
Koszypodania HYD	█	█
Koszymonitorowania HYD	█	█
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych HYD	█	█
CAŁKOWITE KOSZY LECZENIA HYD	██	██

Tab. 27. Zestawienie kosztów jedno stkowych – z zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia BOS.

Zdarzenie niepożądane	Koszt jednostkowy, PLN	Częstość, %	Koszty, PLN
Trombocytopenia	2 858,17	██	████
Neutropenia	3 470,91	██	████
Niedokrwistość	786,24	██	██
Zaburzenia serca	8 016,49	██	████
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	1 614,21	██	██
Zaburzenia dróg-żółciowych	3 016,00	██	██
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	1300,00	██	██
Badania diagnostyczne	0,00	██	██
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	1 456,00	██	██
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	3 120,00	██	██
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone	3 068,00	██	██
Zaburzenia układu nerwowego	4 005,80	██	██
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	1 300,00	██	██
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	1 404,00	██	██
	████		████

4.2 Wyniki i wnioski

Prognozowane obciążenia budżetowe w scenariuszu istniejącym oszacowano na ██████ PLN w I i II roku analizy. Prognozowane obciążenia budżetowe w scenariuszu nowym oszacowano na ██████ PLN I i II roku analizy.

Prognozowane dodatkowe wydatki związane z wprowadzeniem finansowania bosutynibu jako alternatywy dla leczenia hydroksymocznikiem wyniosą ██████ w I i II roku analizy.

Tab. 28. Zestawienie wyników dla analizy podstawowej – analiza z RSS.

	I rok	II rok
Oszacowanie rocznej liczebności populacji	█	█
Scenariusz istniejący, PLN*	██████	██████
Scenariusz nowy, PLN	████████	████████
RÓŻNICA, PLN	██████	██████

*oszacowanie aktualnych rocznych wydatków odpowiada scenariuszowi istniejącemu.

Tab. 29. Zestawienie wyników dla analizy podstawowej – analiza bez RSS.

	I rok	II rok
Oszacowanie rocznej liczebności populacji	█	█
Scenariusz istniejący, PLN*	██████	██████
Scenariusz nowy, PLN	████████	████████
RÓŻNICA, PLN	██████	██████

*oszacowanie aktualnych rocznych wydatków odpowiada scenariuszowi istniejącemu.

Tab. 30. Zestawienie wyników dla analizy wrażliwości.

RÓŻNICA (scenariusz nowy minus scenariusz istniejący), PLN		
	I rok	II rok
Analiza z RSS		
Scenariusz minimalny	██████	██████
Scenariusz maksymalny	██████	██████
Analiza bez RSS		
Scenariusz minimalny	██████	██████
Scenariusz maksymalny	██████	██████

W analizie z RSS opartej o zapisy programu lekowego (patrz Analiza wpływu na budżet) prognozowane oszczędności związane z wprowadzeniem finansowania bosutynibu w analizowanym wskazaniu w ramach programu lekowego wyniosą ██████

odpowiednio w 1. i 2. roku analizy. Oszacowane dodatkowe wydatki związane z leczeniem chorych w przypadku których imatynib, nilotynib i dazatynib nie są właściwymi produktami leczniczymi oszacowana na ██████████ w I i II roku. W przypadku łącznego rozpatrywania obu analizowanych wariantów w horyzoncie 2 lat, dodatkowe wydatki budżetowe związane z przejmowaniem rynku hydroksymocznika zostaną zbalansowane oszczędnościami wynikającymi z zastępowania nilotynib i dazatynib przez bosutynib.

Spis tabel

Tab. 1. Analiza skuteczności hydroksymocznika	14
Tab. 2. Estymacja średniego czasu przeżycia w zależności od wybranego rozkładu	21
Tab. 3. Zestawienie użyteczności stanów zdrowia wykorzystane w analizie	25
Tab. 4. Zestawienie zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w modelu	26
Tab. 5. Wysokość refundacji preparatu Bosulif® (tabl. powł, 28 tabl.) – wariant bez RSS	27
Tab. 6. Wysokość refundacji preparatu Bosulif® (tabl. powł, 28 tabl.) – wariant z RSS	27
Tab. 7. Rzeczywisty koszt stosowania hydroksymocznika w oparciu o dane DGL za lipiec 2016.	28
Tab. 8. Koszty opieki końca życia (PLN)	28
Tab. 9. Zestawienie kosztów jednostkowych związanych z leczeniem zdarzeń niepożądanych	29
Tab. 10. Zestawienie parametrów wykorzystanych w analizie	30
Tab. 11. Wyniki analizy ekonomicznej dla fazy przewlekłej – koszt bosutynibu z RSS	31
Tab. 12. Wyniki analizy ekonomicznej dla fazy przewlekłej – koszt bosutynibu bez RSS	31
Tab. 13. Wyniki analizy ekonomicznej dla fazy akceleracji – koszt bosutynibu z RSS	31
Tab. 14. Wyniki analizy ekonomicznej dla fazy akceleracji – koszt bosutynibu bez RSS	31
Tab. 15. Wyniki analizy ekonomicznej dla fazy blastycznej – koszt bosutynibu z RSS	32
Tab. 16. Wyniki analizy ekonomicznej dla fazy blastycznej – koszt bosutynibu bez RSS	32
Tab. 17. Wyniki analizy ekonomicznej dla fazy przewlekłej – koszt bosutynibu z RSS	32
Tab. 18. Wyniki analizy ekonomicznej dla fazy przewlekłej – koszt bosutynibu bez RSS	32
Tab. 19. Wyniki analizy ekonomicznej dla fazy akceleracji – koszt bosutynibu z RSS	33
Tab. 20. Wyniki analizy ekonomicznej dla fazy akceleracji – koszt bosutynibu bez RSS	33
Tab. 21. Wyniki analizy ekonomicznej dla fazy blastycznej – koszt bosutynibu z RSS	33
Tab. 22. Wyniki analizy ekonomicznej dla fazy blastycznej – koszt bosutynibu bez RSS	33
Tab. 23. Oszacowanie ceny progowej	35
Tab. 24. Zestawienie parametrów analizy wpływu na budżet	36
Tab. 25. Wielkość populacji docelowej	37
Tab. 26. Zestawienie kosztów jednostkowych	38
Tab. 27. Zestawienie kosztów jednostkowych – zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia BOS	38
Tab. 28. Zestawienie wyników dla analizy podstawowej – analiza z RSS	39
Tab. 29. Zestawienie wyników dla analizy podstawowej – analiza bez RSS	39
Tab. 30. Zestawienie wyników dla analizy wrażliwości	39

Spis rysunków

Rys. 1. Struktura modelu wnioskodawcy w fazie przewlekłej, akceleracji i blastycznej.....	19
Rys. 2. Skuteczność bosunytibu w fazie przewlekłej – dane ekstrapolowane dla przeżycia całkowitego.....	20
Rys. 3. Skuteczność bosunytibu w fazie akceleracji – dane ekstrapolowane dla przeżycia całkowitego.....	22
Rys. 4. Skuteczność bosunytibu w fazie przewlekłej – dane ekstrapolowane dla przeżycia całkowitego.....	23
Rys. 5. Czas trwania leczenia w fazie przewlekłej – dane ekstrapolowane.....	24

Piśmiennictwo

- ¹ ██████████ Bosutynib (Bosulif®) w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej. Analiza kliniczna. Warszawa, marzec 2016.
 - ² PenTAG. Bosutinib for previously treated chronic myeloid leukaemia: a single technology appraisal. 2013. http://www.nets.nihr.ac.uk/_data/assets/pdf_file/0005/82634/ERGReport-11-53-01.pdf [stan na: 15.11.2016 r.].
 - ³ Ibrahim AR, Clark RE, Holyoake TL, Byrne J, Shepherd P, Apperley JF, Milojkovic D, Szydło R, Goldman J, Marin D. Second-generation tyrosine kinase inhibitors improve the survival of patients with chronic myeloid leukemia in whom imatinib therapy has failed. *Haematologica*. 2011 Dec;96(12):1779-82.
 - ⁴ Kantarjian H, O'Brien S, Talpaz M, Borthakur G, Ravandi F, Faderl S, Verstovsek S, Rios MB, Shan J, Giles F, Cortes J. Outcome of patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia post-imatinib mesylate failure. *Cancer*. 2007 Apr 15;109(8):1556-60.
 - ⁵ Gambacorti-Passerini C, Kantarjian HM, Kim DW, Khoury HJ, Turkina AG, Brümmendorf TH, Matczak E, Bardy-Bouxin N, Shapiro M, Turnbull K, Leip E, Cortes JE. Long-term efficacy and safety of bosutinib in patients with advanced leukemia following resistance/intolerance to imatinib and other tyrosine kinase inhibitors. *Am J Hematol*. 2015 Sep;90(9):755-68.
 - ⁶ 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.
 - ⁷ ██████████ Bosutynib (Bosulif®) w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, kwiecień 2016.
 - ⁸ Loveman E, Cooper K, Bryant J, et al. Dasatinib, high-dose imatinib and nilotinib for the treatment of imatinib-resistant chronic myeloid leukaemia: A systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment* 2012;16:1-137.
 - ⁹ Cortes JE, Kantarjian HM, Brümmendorf TH, Kim DW, Turkina AG, Shen ZX, Pasquini R, Khoury HJ, Arkin S, Volkert A, Besson N, Abbas R, Wang J, Leip E, Gambacorti-Passerini C. Safety and efficacy of bosutinib (SKI-606) in chronic phase Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia patients with resistance or intolerance to imatinib. *Blood*. 2011 Oct 27;118(17):4567-76.
 - ¹⁰ Whiteley J, Reisman A, Shapiro M, Cortes J, Cella D. Health-related quality of life during bosutinib (SKI-606) therapy in patients with advanced chronic myeloid leukemia after imatinib failure. *Curr Med Res Opin*. 2016 Aug;32(8):1325-34.
 - ¹¹ Wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii (styczeń - lipiec 2016). <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6933.html>
-

¹² Zarządzenie Nr 66/2016/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 czerwca 2016 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe). <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-662016dgl,6508.html>.

¹³

http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/134/AWA/134_AWA_OT_4351_21_IC_LUSIG_CML_2016.07.22.pdf

¹⁴ 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

¹⁵ <http://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/obwieszczenie-w-sprawie-szacunkow-wartosci-produktu-krajowego-brutto-na-jednego-mieszkanca-w-latach-2012-2014-na-poziomie-wojewodztw-nts2-i-podregionow-nts3,281,3.html>

¹⁶ 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.

¹⁷ 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.