

Analiza ekonomiczna dla produktu
leczniczego Trisenox® (trójtlenek
arsenu) stosowanego w leczeniu
dorosłych pacjentów z ostrą
białaczką promielocytową (APL)
z niskim lub pośrednim ryzykiem

Institut Arcana

Ul. Plk. S. Dąbka 8

30-732 Kraków

Tel/Fax. +48 12 26 36 038

www.inar.pl

Kraków, marzec 2017



SPIS TREŚCI

Spis Treści	2
Lista osób zaangażowanych w opracowanie analizy	4
Indeks skrótów	5
Streszczenie	6
1. Analiza ekonomiczna	8
1.1. Metodyka	8
1.1.1. Cel analizy	8
1.1.2. Zdefiniowanie problemu decyzyjnego	8
1.1.3. Zdefiniowanie strategii analitycznej	11
1.1.4. Perspektywa	12
1.1.5. Horyzont czasowy	12
1.1.6. Dyskontowanie	12
1.1.7. Technika analityczna	12
1.1.7.1. Oszacowania o których mowa w §5 ust. 6 Rozporządzenia o minimalnych wymaganiach	13
1.2. Model decyzyjny	14
1.2.1. Opis modelu	14
1.2.1. Główne założenia modelu	18
1.2.2. Walidacja modelu	20
1.3. Parametry modelu	20
1.3.1. Charakterystyka wyjściowa populacji w modelu	20
1.3.2. Dawkowanie leków	21
1.3.3. Schemat leczenia	21
1.3.4. Dane dotyczące przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT)	22
1.3.5. Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	23
1.3.6. Prawdopodobieństwo zgonu	25
1.3.7. Dane dotyczące kosztów	27
1.3.7.1. Koszty leczenia	28
1.3.7.2. Koszty kwasu all-trans retinowego (ATRA)	28
1.3.7.3. Koszty chemioterapii	29
1.3.7.4. Dawkowanie schematów ATO+ATRA vs ATRA+chemioterapia (AIDA)	31
1.3.7.5. Koszty podania leków	32
1.3.7.6. Koszty diagnostyki i monitorowania	33
1.3.7.7. Koszty przeszczepu (autoSCT / alloSCT)	33
1.3.7.8. Koszt leczenia „ratunkowego”	34
1.3.7.9. Koszty leczenia działań niepożądanych (SAEs)	34
1.3.8. Zużycie zasobów	35
1.3.9. Compliance	35
1.3.10. Użyteczności	35
1.4. Ustawowa wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość	37
1.5. Zestawienie parametrów wejściowych modelu	38
1.6. Zestawienie kosztów i konsekwencji	41
1.7. Wyniki analizy użyteczności kosztów	41
1.7.1. Analiza podstawowa	41
1.7.2. Analiza wrażliwości oraz analiza progowa	42

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Trisenox® (trójtlenek arsenu) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką promielocytową (APL) z niskim lub pośrednim ryzykiem

1.7.3. Probabilistyczna analiza wrażliwości.....	43
1.8. Przegląd analiz ekonomicznych.....	47
1.9. Ograniczenia analizy.....	47
1.10. Dyskusja i wnioski.....	48
2. Załączniki	49
2.1. Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych.....	49
2.1.1. Diagram wyszukiwania analiz ekonomicznych.....	50
2.1.2. Charakterystyka analiz ekonomicznych włączonych do przeglądu	51
2.2. Strategie wyszukiwania użyteczności.....	52
2.2.1. Diagram wyszukiwania użyteczności.....	55
2.2.2. Charakterystyka publikacji dotyczących użyteczności włączonych do przeglądu	56
2.2.3. Sposób kalkulacji użyteczności.....	58
3. Piśmiennictwo	60
4. Spis tabel	65
5. Spis Wykresów i diagramów	66

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Trisenox® (trójtlenek arsenu) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką promielocytową (APL) z niskim lub pośrednim ryzykiem

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY

Autorzy – Instytut Arcana

Imię i nazwisko	Zakres prac
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

Data zakończenia analizy: 13 marca 2017 r.

© *Copyright by* Instytut Arcana Sp. z o.o.

Dane kontaktowe:

Instytut Arcana Sp. z o.o.

ul. Plk S. Dąbka 8

30-732 Kraków

tel./fax +48 12 263 60 38

Raport wykonano na zlecenie firmy:

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.

INDEKS SKRÓTÓW

AIDA	Schemat oparty o zastosowaniu w leczeniu indukującym i konsolidującym: ATRA oraz idarubicyna
AML	Ostra białaczka szpikowa (ang. acute myeloid leukaemia)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APL	Ostra białaczka promielocytowa (ang. acute promyelocytic leukaemia)
ATO	Trójtlenek arsenu (ang. arsenic trioxide)
ATRA	Kwas all-trans-retynowy (ang. all-trans retinoic acid)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
DFS	Współczynnik przeżywalności wolnej od choroby (ang. disease-free survival)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. Health Technology Assessment)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
IDA	Idarubicyna
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PICOS	Populacja (ang. Population), interwencja (ang. Intervention), komparator (ang. Comparator), wyniki zdrowotne (ang. Outomes), typ badania (ang. Study)
QoL	Jakość życia (ang. quality of life)
RCT	Badanie z randomizacją i grupą kontrolną (ang. randomized controlled trial)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WBC	liczba białych krwinek (ang. white blood cells) - parametr w badaniu morfologicznym krwi
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)

STRESZCZENIE

Cel analizy

Celem niniejszej analizy była ocena opłacalności terapii z użyciem produktu leczniczego Trisenox® (trójtlenek arsenu) stosowanego do indukcji remisji i konsolidacji u dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką promielocytową (ang. Acute Promyelocytic Leucaemia, **APL**) z niskim lub pośrednim ryzykiem (liczba białych krwinek $\leq 10 \times 10^3/\mu\text{l}$) w skojarzeniu z kwasem all- *trans*- retynowym (ang. all-*trans*-retinoic acid, **ATRA**), charakteryzującą się translokacją t (15; 17) i(lub) obecnością genu (ang. Pro-Myelocytic Leukaemia/Retinoic-Acid Receptor – alpha – **PML/RAR-alfa**).

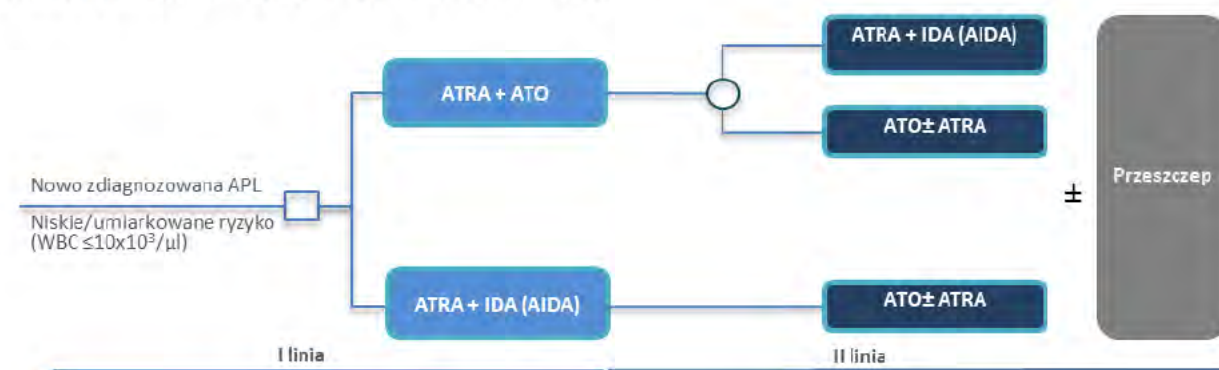
Metodyka i założenia

Ocenę opłacalności stosowania preparatu Trisenox® (trójtlenek arsenu) stosowanego do indukcji remisji i konsolidacji u dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką promielocytową (APL) z niskim lub pośrednim ryzykiem w skojarzeniu z kwasem all- *trans*- retynowym, charakteryzującą się translokacją t (15; 17) i(lub) obecnością genu wykonano w ramach analizy użyteczności kosztów (**CUA**, ang. *Cost-Utility Analysis*).

W analizie wykorzystano model udostępniony przez firmę Zlecającą, który zaadaptowano do warunków polskich w zakresie danych wejściowych: kosztów oraz zużytych zasobów (w szczególności w zakresie przeszczepów krwiotwórczych komórek macierzystych). W modelu zachowano schemat leczenia oraz wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych strategii terapeutycznych, które są zgodnie z wynikami opracowanej analizy efektywności klinicznej [43], przeprowadzonej metodą przeglądu systematycznego.

Na poniższym wykresie przedstawiono rozpatrywane opcje terapeutyczne w modelu CUA.

Wykres 1. Strategia leczenia pacjentów z nowo zdiagnozowaną APL



Ze względu na charakter schorzenia jakim jest ostra białaczka promielocytowa (konsekwencje zdrowotne mogą objawić się w trakcie całego dalszego życia chorego), został skonstruowany model dla dożywotniego horyzontu czasowego przy założeniu górnej granicy wieku pacjentów na poziomie 100 lat. W powyższym modelu, jako długość cyklu przyjęto 1 miesiąc (=28 dni; 13 cykli/rok).

Niniejszą analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia). Nie rozważano perspektywy wspólnej tj. płatnika publicznego (NFZ) i świadczeniobiorcy z uwagi na brak współpłacenia ze strony pacjenta.

W celu oceny stabilności uzyskanych wyników analizy przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości poprzez modyfikację wartości parametrów wpływających na wyniki oraz dodatkowo probabilistyczną analizę wrażliwości.

Wyniki analizy

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy użyteczności kosztów, gdzie jednostką efektywności były zyskane lata życia skorygowane o jakość (QALY). Wyniki przedstawiają wartości zdyskontowane oszacowane dla dożywotniego horyzontu czasowego, w przeliczeniu na jednego „uśrednionego” pacjenta.

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Trisenox® (trójtlenek arsenu) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką promielocytową (APL) z niskim lub pośrednim ryzykiem

Tabela 1. Wyniki analizy użyteczności kosztów dla porównania ATRA+ATO vs AIDA (ATRA+IDA)

Parametr	Perspektywa NFZ bez RSS			
	ATO+ATRA	AIDA		
Koszt leczenia [PLN]	307 211	378 903		
Koszt inkrementalny [PLN]	-71 693			
Efekt [QALY]	15,17	11,32		
Efekt inkrementalny [QALY]	3,85			
Inkrementalny współczynnik koszty/użyteczność ICUR	ATO+ATRA terapia dominująca (ICUR = - 23 419 PLN/QALY)			
Progowa cena zbytu netto produktu leczniczego Trisenox®				

Wyniki analizy koszty-użyteczność z perspektywy płatnika publicznego wskazują na wyraźną dominację strategii z użyciem produktu Trisenox® (ATRA+ATO to opcja tańsza oraz bardziej efektywna). Ponadto zastąpienie AIDA przez ATRA+ATO pozwala na uzyskanie dodatkowo **3,85 lat** życia skorygowanych o jakość.

Wnioski końcowe

Na podstawie przeprowadzonej analizy ekonomicznej można stwierdzić, iż koszt stosowania ATO (produkt leczniczy Trisenox®) w skojarzeniu z ATRA jest niższy od kosztu obecnie stosowanego schematu ATRA+chemioterapia (z perspektywy NFZ z/bez uwzględnienia proponowanego RSS). Ponadto wnioskowana interwencja medyczna przynosi lepsze efekty w postaci liczby zyskanych lat życia skorygowanych o jakość w porównaniu z komparatorem. Można zatem uznać, iż **ATRA+ATO** w rozważanej populacji pacjentów **jest strategią dominującą**. Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała stabilność wyników.

Obecnie refundowana ze środków publicznych opcja terapeutyczna (ATRA+chemioterapia) nie zaspokaja w pełni potrzeb nowo zdiagnozowanych chorych z APL w zakresie wydłużonego przeżycia czy remisji choroby.

Pozytywna decyzja refundacyjna dla produktu leczniczego Trisenox® wpłynie korzystnie na poprawę efektywności leczenia pacjentów z nowo zdiagnozowaną APL z niskim lub pośrednim ryzykiem oraz stanowi szansę podwyższenia jakości ich życia.

1. ANALIZA EKONOMICZNA

1.1. Metodyka

1.1.1. Cel analizy

Celem niniejszej analizy była ocena opłacalności terapii z użyciem produktu leczniczego Trisenox® (trójtlenek arsenu; ATO) stosowanego do indukcji remisji i konsolidacji u dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką promielocytową (ang. Acute Promyelocytic Leucaemia, APL) z niskim lub pośrednim ryzykiem (liczba białych krwinek $\leq 10 \times 10^3/\mu\text{l}$) w skojarzeniu z kwasem all- *trans*- retynowym (ang. all-*trans*-retinoic acid, ATRA), charakteryzującą się translokacją t (15; 17) i(lub) obecnością genu (ang. Pro-Myelocytic Leukaemia/Retinoic-Acid Receptor – alpha – PML/RAR-alfa).

Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy *Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.*

1.1.2. Zdefiniowanie problemu decyzyjnego

Ocenę opłacalności stosowania preparatu Trisenox® (trójtlenek arsenu; ATO) stosowanego do indukcji remisji i konsolidacji u dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką promielocytową (APL) z niskim lub pośrednim ryzykiem w skojarzeniu z kwasem all- *trans*- retynowym, charakteryzującą się translokacją t (15; 17) i(lub) obecnością genu wykonano w ramach analizy użyteczności kosztów (CUA, ang. *Cost-Utility Analysis*).

Na potrzeby analizy ekonomicznej stworzono model decyzyjny Markowa (arkusz kalkulacyjny Microsoft® Office Excel®: *CUA_TRISENOX.xlsm*) pozwalający oszacować koszty stosowania technologii medycznych w przyjętym horyzoncie czasowym. W kalkulatorze nie zastosowano zaokrągleń, natomiast w dokumencie Microsoft® Office Word przedstawiono wartości zaokrąglone (z zaokrągleniami do wyświetlanej dokładności).

Populacja (P)

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego (ChPL) [14] preparat Trisenox® jest wskazany do indukcji remisji i konsolidacji u dorosłych pacjentów z:

- nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką promielocytową (ang. Acute Promyelocytic Leucaemia, APL) z niskim lub pośrednim ryzykiem (liczba białych krwinek $\leq 10 \times 10^3/\mu\text{l}$) w skojarzeniu z kwasem all- *trans*- retynowym (ang. all-*trans*-retinoic acid, ATRA),
- nawracającą/oporną na leczenie ostrą białaczką promielocytową (APL) (wcześniejsze leczenie powinno obejmować stosowanie retynoidu i chemioterapii),

charakteryzującą się translokacją t (15; 17) i(lub) obecnością genu (ang. Pro-Myelocytic Leukaemia/Retinoic-Acid Receptor – alpha – PML/RAR-alfa).

Nie badano współczynnika odpowiedzi innych podtypów ostrych białaczek pochodzenia szpikowego na trójtlenek arsenu.

Populację docelową w niniejszej analizie stanowią dorośli pacjenci (w wieku powyżej 18 lat) z nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką promielocytową (APL) z niskim lub pośrednim ryzykiem. Wnioskowana populacja docelowa zawiera się w populacji objętej wskazaniem rejestracyjnym z ChPL [14].

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Trisenox® (trójtlenek arsenu) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką promielocytową (APL) z niskim lub pośrednim ryzykiem

Interwencja (I)

Ocenianą interwencję stanowi produkt leczniczy Trisenox® 1 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (jeden ml preparatu zawiera 1 mg trójtlenku arsenu) w skojarzeniu z kwasem all-trans-retynowym (ATRA).

Trisenox® należy podawać pod kontrolą lekarza mającego doświadczenie w leczeniu ostrych białaczek. Należy bezwzględnie przestrzegać specjalnych procedur monitorowania [14]. Zaleca się stosowanie takich samych dawek u dorosłych i u osób w podeszłym wieku.

Sposób podawania

Trisenox® podawać należy we wlewie dożylnym przez 1-2 godziny. W przypadku zaobserwowania reakcji naczynioruchowych czas trwania infuzji można wydłużyć do 4 godzin. Nie jest konieczne zakładanie cewnika do żyły centralnej. Pacjenci muszą być hospitalizowani podczas rozpoczęcia leczenia w związku z objawami choroby oraz w celu zapewnienia odpowiedniego monitorowania [14].

Schemat leczenia indukującego remisję

Trisenox® należy podawać dożylnie w dawce 0,15 mg/kg mc. na dobę do uzyskania całkowitej remisji. Jeśli nie uzyskano całkowitej remisji do 60. dnia leczenia, należy przerwać podawanie [14].

Schemat leczenia konsolidującego

Trisenox® należy podawać dożylnie w dawce 0,15 mg/kg mc. na dobę przez 5 dni w tygodniu. Leczenie należy kontynuować przez 4 tygodnie, a następnie należy je przerwać na 4 tygodnie. Łącznie należy podać 4 cykle [14].

Szczegółowy opis interwencji znajduje się w analizie problemu decyzyjnego [27].

Komparator (C)

Najlepszym bezpośrednim porównaniem dla wnioskowanej terapii jest protokół leczenia nowo zdiagnozowanej ostrej białaczki promielocytowej oparty o badanie LPA2005 grup PETHEMA/HOVON [27]. Za wyborem tego komparatora przemawiają następujące argumenty [27]:

- jest powszechnie stosowany (bezpośrednio lub z modyfikacjami), w tym w Polsce, gdzie – zgodnie z zaleceniami Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych – **protokół LPA 2005 stanowi obecnie standard terapeutyczny** [67];
- zgodnie z danymi zamieszczonymi w aktualnym obwieszczeniu (na dzień 1 marca 2017 r.) wszystkie stosowane leki wchodzące w skład poszczególnych rzutów terapii: idarubicyna (IDA), kwas all-trans-retynowy (ATRA), metotreksat, mitoksantron (MIT) i 6-merkaptopuryna są objęte refundacją ze środków płatnika publicznego [49];
- jest dobrze opisany a jego efektywność kliniczna udokumentowana (pełny opis protokołu i publikacja podsumowująca wyniki badania) [59, 50];
- randomizowane badania kliniczne ATO w terapii nowo zdiagnozowanych przypadków APL porównują protokoły oparte o ATRA+ATO z indukacją i konsolidacją według schematu opartego o LPA 2005, z nieznacznymi modyfikacjami [20,51,36] dostępne są również systematyczne metaanalizy podsumowujące wyniki tych badań [40, 41, 71].

Protokół LPA2005: schemat leczenia AIDA (ATRA+chemioterapia)

Schemat leczenia przedstawiono poniżej w skróconej formie, pełny protokół zawiera bowiem liczne szczegółowe uwagi dotyczące metodologii i postępowania klinicznego (w tym terapii wspomagającej) [50].

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Trisenox® (trójtlenek arsenu) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką promielocytową (APL) z niskim lub pośrednim ryzykiem

Indukcja: Postępowanie jest tu identyczne dla wszystkich pacjentów. Podawanie ATRA (standardowa dawka 45 mg/m²/dzień) rozpoczyna się, zgodnie z LPA2005 i właściwie wszystkimi standardami postępowania klinicznego, natychmiast po zgłoszeniu się pacjenta z objawami wskazującymi na APL, jeszcze przed potwierdzeniem diagnozy poprzez badania molekularne i jest kontynuowane aż do osiągnięcia remisji. Następnie włączana jest idarubicyna w dawce 12 mg/m²/dzień co 48h, standardowo podaje się cztery dawki, pacjentom starszym, którzy mogą gorzej znosić chemioterapię, jedynie 3.

Konsolidacja: Postępowanie na tym etapie uzależnione jest od kwalifikacji pacjenta do jednej z grup ryzyka: *niskiego, pośredniego* bądź *wysokiego*. Leczenie w grupach ryzyka *niskiego* i *pośredniego* jest podobne, natomiast w grupie *wysokiego* ryzyka podejmuje się decyzję o włączeniu bardziej agresywnej terapii lub leczeniu według schematu dla pacjentów o *pośrednim* ryzyku. Podstawą tej decyzji jest wiek i stan pacjenta.

Stosuje się trzy kolejne cykle leczenia, opierające się zawsze o podawanie ATRA w standardowej dawce 45 mg/m² przez 15 dni, w połączeniu z chemioterapią, która w zależności od grupy (*niskiego* lub *pośredniego* ryzyka) wygląda następująco:

- grupa *niskiego* ryzyka: cykl 1, ATRA + idarubicyna (5 mg/m²/dzień, przez 4 dni); cykl 2, ATRA + mitoksantron (10 mg/m²/dzień, 3 dni); cykl 3, ATRA + pojedyncza dawka idarubicyny – 12 mg/m²;
- grupa *pośredniego* ryzyka: cykl 1, ATRA + idarubicyna (7 mg/m²/dzień, 4 dni); cykl 2, ATRA + mitoksantron (10 mg/m²/dzień, 3 dni); cykl 3, ATRA + idarubicyna – 12 mg/m²/dzień, przez 2 dni.

Leczenie podtrzymujące: Po zakończeniu leczenia konsolidującego stosuje się, przez okres dwóch lat, leczenie podtrzymujące, na które składa się: ATRA 45 mg/m²/dzień przez 15 dni (co 3 miesiące), metotreksat 15 mg/m²/dzień (co tydzień), 6-merkaptopuryna 50 mg/m²/dzień.

Na podstawie powyższych informacji oraz w oparciu o standardy i wytyczne postępowania klinicznego w analizowanym wskazaniu, jak również refundację leków ze środków publicznych w Polsce oraz specyfikę problemu zdrowotnego [27], ostatecznie do analizy HTA dla ocenianej interwencji jako komparator wybrano ATRA podawany z chemioterapią (opartą o idarubicynę, mitoksantron, metotreksat oraz 6-merkaptopurynę) – **protokół LPA 2005**.

Szczegółowe uzasadnienie wraz z opisem komparatora przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego [27].

Efekty Zdrowotne (O)

Statystycznie istotne różnice pomiędzy grupami ATO+ATRA vs ATRA+chemioterapia (**AIDA**) na **korzyść wnioskowanej interwencji** uzyskano w przypadku następujących punktów końcowych [43]:

- **Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS):** 24-miesięczne (zarówno dla populacji podstawowej z 34,4 miesięcznym okresem obserwacji jak i *extended cohort* z 40,6 miesięcznym *follow-up*, w badaniu APL0406), 50-miesięczne (dla obu ww. populacji z badania APL0406 [36,37,51,20]);
- **Przeżycie wolne od choroby (DFS):** 24-miesięczne oraz 50-miesięczne (dane z badania APL0406 – *extended cohort*);
- **Przeżycie całkowite (OS):** 24-miesięczne (dotyczy populacji podstawowej z 34,4 miesięcznym okresem obserwacji oraz *extended cohort* z 40,6 miesięcznym *follow-up*, w badaniu APL0406) i 50-miesięczne (dla populacji *extended cohort* oraz *updated analysis* przeprowadzonej dla 53 miesięcznego okresu obserwacji);
- **Skumulowana częstość występowania nawrotów (CIR):** 24-miesięczna (dla 40,6 miesięcznego *follow-up* – *extended cohort* z badania APL0406) i 50-miesięczna (populacja *extended cohort* w próbie klinicznej APL0406).

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Trisenox® (trójtlenek arsenu) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką promielocytową (APL) z niskim lub pośrednim ryzykiem

- **Jakość życia w następujących domenach ocenianych w oparciu o kwestionariusz EORTC QLQ-C30:** zmęczenie (oceniane po indukcji) – wg autorów badania, różnica pomiędzy grupami była klinicznie istotna na korzyść ATO+ATRA (APL0406), nudności/wymioty (w czasie indukcji leczenia) – istotność kliniczna (APL0406)

Różnice nieistotne statystycznie aczkolwiek **cechujące się istotnością kliniczną** [43] (wg autorów badania) na korzyść ocenianej interwencji raportowano także w przypadku następujących parametrów **oceny jakości życia**: funkcjonowanie fizyczne, funkcjonowanie poznawcze, utrata apetytu oraz zaparcia, notowane w okresie indukcji leczenia (APL0406).

W oparciu o powyższe dane oraz wyniki analizy klinicznej [43] przyjętą miarą efektywności klinicznej w modelu są lata życia skorygowane o jakość (QALY; ang. Quality Adjusted Life-Years). Podstawowy wynik analizy, tj. współczynnik koszty-użyteczność ICUR (ang. Incremental Cost-Utility Ratio) wyraża koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jego jakość (QALY).

1.1.3. Zdefiniowanie strategii analitycznej

W oparciu o wytyczne HTA opracowane przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1] przewiduje się dwie strategie przeprowadzenia analizy ekonomicznej technologii medycznej:

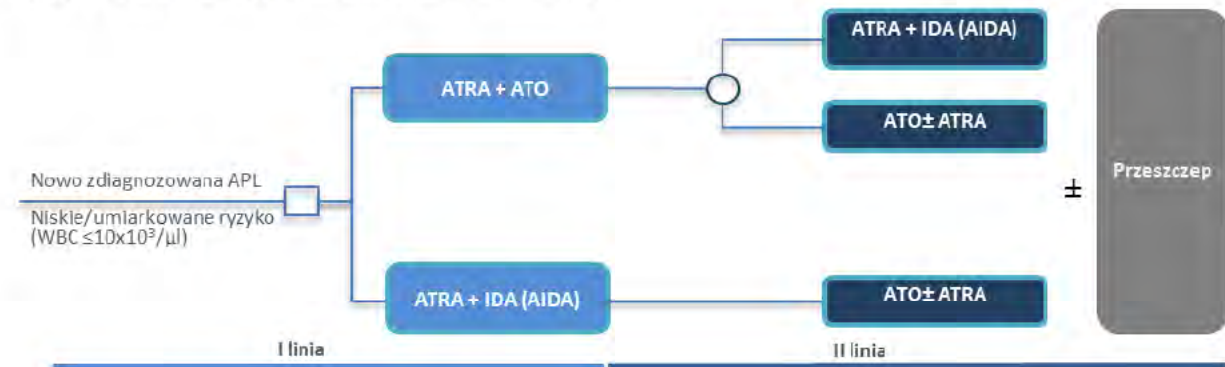
- Opracowanie analizy ekonomicznej de novo w oparciu o wnioski przygotowanej wcześniej analizy problemu decyzyjnego oraz wyniki analizy klinicznej;
- Dostosowanie istniejącej – w przypadku gdy dostępna jest opracowana wcześniej analiza ekonomiczna badająca rozważany problem zdrowotny, możliwe jest wykorzystanie takiej analizy w formie dostosowanej do aktualnych lokalnych uwarunkowań przygotowywanego raportu HTA.

Niniejsza analiza ekonomiczna została przeprowadzona na podstawie wcześniej wykonanej analizy problemu decyzyjnego [27] oraz analizy efektywności klinicznej, przeprowadzonej metodą przeglądu systematycznego [43] przy wykorzystaniu dostarczonego przez Wnioskodawcę modelu ekonomicznego [19], który zaadaptowano do warunków polskich w zakresie danych wejściowych: kosztów oraz zużytych zasobów (w szczególności przeszczepów krwiotwórczych komórek macierzystych). W modelu zachowano schemat leczenia oraz wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych strategii terapeutycznych z uwzględnieniem wyników analizy efektywności klinicznej [43].

Na poniższym wykresie przedstawiono rozpatrywane w modelu CUA [19] strategie terapeutyczne wśród nowo zdiagnozowanych chorych z niskim/pośrednim APL. Należy zauważyć, iż w przypadku niepowodzenia terapii pierwszego rzutu (ATRA+ATO albo AIDA) schemat leczenia II linii, jest praktycznie identyczny: **ATO±ATRA ± rozważenie przeszczepu** (Uwaga: leczenie schematem AIDA w ramach II linii dotyczy tylko pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedzi w ramach leczenia I linii ATO+ATRA oraz pacjentów, u których po uzyskaniu remisji nastąpił tzw. „wczesny nawrót” APL w okresie pierwszych 24 miesięcy po leczeniu ATRA+ATO; patrz Tabela 5).

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Trisenox® (trójtlenek arsenu) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką promielocytową (APL) z niskim lub pośrednim ryzykiem

Wykres 2. Strategia leczenia pacjentów z nowo zdiagnozowaną APL



1.1.4. Perspektywa

Niniejszą analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia). Nie rozważano perspektywy wspólnej tj. płatnika publicznego (NFZ) i świadczeniobiorcy z uwagi na brak współpłacenia ze strony pacjenta (leki stosowane w ramach chemioterapii są bezpłatne dla chorego [49,65]).

1.1.5. Horyzont czasowy

Ze względu na charakter schorzenia jakim jest ostra białaczka promielocytowa (konsekwencje zdrowotne mogą objawić się w trakcie całego dalszego życia chorego), został skonstruowany model dla dożywotniego horyzontu czasowego przy założeniu górnej granicy wieku pacjentów na poziomie 100 lat. W powyższym modelu, jako długość cyklu przyjęto 1 miesiąc (=28 dni; 13 cykli/rok).

Uznano, iż powyższy horyzont jest wystarczająco długi, by możliwa była ocena ewentualnych różnic między kosztami ocenianej technologii medycznej i komparatorów. Powyższe założenie jest zgodne z wytycznymi AOTMiT [1].

1.1.6. Dyskontowanie

W analizie w przypadku horyzontu czasowego dłuższego niż jeden rok, uwzględniono roczne stopy dyskontowe na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych [1,58]. W ramach analizy wrażliwości rozważano dyskontowanie na poziomie 0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych. Przyjęte roczne stopy dyskontowe są zgodne z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie wymagań minimalnych* [58] oraz z *Wytycznymi HTA* [1].

1.1.7. Technika analityczna

Według *Rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych* [58] analizę ekonomiczną należy w pierwszej kolejności przeprowadzić w formie analizy użyteczności kosztów (której wynikiem jest koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość) lub, gdy nie jest możliwe przeprowadzenie analizy kosztów-użyteczności, analizy kosztów-efektywności (koszt uzyskania dodatkowego roku życia). W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną, a technologią opcjonalną dopuszcza się przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów (wynik w postaci kosztu inkrementalnego).

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Trisenox® (trójtlenek arsenu) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką promielocytową (APL) z niskim lub pośrednim ryzykiem

W niniejszej analizie ekonomicznej przeprowadzono modelowanie przebiegu życia pacjenta z nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką promielocytową z niskim lub pośrednim ryzykiem wykorzystując dostarczony model ekonomiczny [19].

Ze względu na występowanie istotnych statystycznie różnic w wynikach klinicznych pomiędzy rozważaną technologią medyczną (ATRA+ATO), a komparatorem (ATRA+chemioterapia) [43], opłacalność stosowania produktu leczniczego Trisenox® została wykonana w ramach analizy użyteczności kosztów CUA. Wynikiem przeprowadzonej analizy użyteczności kosztów (CUA) jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności ICUR (ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*) obliczony według wzoru:

$$ICUR = \frac{Koszt_{\text{technologia oceniana}} - Koszt_{\text{technologia opcjonalna}}}{QALY_{\text{technologia oceniana}} - QALY_{\text{technologia opcjonalna}}}$$

W analizie CUA wyznaczono cenę progową, rozumianą jako cena zbytu netto ocenianej interwencji, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, przy zastosowaniu ocenianego leku zamiast komparatora, będzie równy wysokości progę opłacalności (patrz rozdział 1.4).

W celu oszacowania zużycia zasobów koniecznych dla uzyskania dodatkowego efektu zdrowotnego dla porównania leczenia przy użyciu produktu Trisenox® versus przyjęty komparator (ATRA+chemioterapia; patrz rozdział 1.1.2) w populacji docelowej przeprowadzono:

- Analizę koszty-konsekwencje, będącą zestawieniem kosztów i wyników zdrowotnych bez końcowej kalkulacji kosztu inkrementalnego,
- Analizę koszty-użyteczność (CUA), wykorzystującą technikę modelowania, której wynikiem jest współczynnik koszty-użyteczność (ICUR) wyrażający koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jego jakość (QALY) w przypadku zastosowania schematu ATO+ATRA zamiast komparatora (ATRA+chemioterapia).

1.1.7.1. Oszacowania o których mowa w §5 ust. 6 Rozporządzenia o minimalnych wymaganiach

Zgodnie z zapisami art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji [65], jeżeli analiza kliniczna nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu netto 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.

W ramach analizy efektywności klinicznej [43] **wykazano statystycznie istotne różnice** pomiędzy analizowanymi grupami (ATO+ATRA vs ATRA+chemioterapia) **na korzyść wnioskowanej interwencji** w ocenie następujących punktów końcowych:

- Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS): 24-miesięczne (zarówno dla populacji podstawowej z 34,4 miesięcznym okresem obserwacji jak i extended cohort z 40,6 miesięcznym follow-up, w badaniu APL0406), 50-miesięczne (dla obu ww. populacji z badania APL0406)
- Przeżycie wolne od choroby (DFS): 24-miesięczne oraz 50-miesięczne (dane z badania APL0406 – extended cohort);
- Przeżycie całkowite (OS): 24-miesięczne (dotyczy populacji podstawowej z 34,4 miesięcznym okresem obserwacji oraz extended cohort z 40,6 miesięcznym follow-up, w badaniu APL0406) i 50-miesięczne

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Trisenox® (trójtlenek arsenu) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką promielocytową (APL) z niskim lub pośrednim ryzykiem

(dla populacji extended cohort oraz updated analysis przeprowadzonej dla 53 miesięcznego okresu obserwacji);

- **Skumulowana częstość występowania nawrotów (CIR):** 24-miesięczna (dla 40,6 miesięcznego follow-up – extended cohort z badania APL0406) i 50-miesięczna (populacja extended cohort w próbie klinicznej APL0406).
- Stosowanie ATO+ATRA w porównaniu do ATRA+chemioterapia w sposób istotny **poprawia także jakość życia** w następujących domenach ocenianych w oparciu o kwestionariusz EORTC QLQ-C30: zmęczenie (oceniane po indukcji) – wg autorów badania, różnica pomiędzy grupami była klinicznie istotna na korzyść ATO+ATRA (APL0406), nudności/wymioty (w czasie indukcji leczenia) – istotność kliniczna (APL0406). Różnice nieistotne statystycznie aczkolwiek cechujące się istotnością kliniczną (wg autorów badania) na korzyść ocenianej interwencji raportowano także w przypadku następujących parametrów oceny jakości życia: funkcjonowanie fizyczne, funkcjonowanie poznawcze, utrata apetytu oraz zaparcia, notowane w okresie indukcji leczenia (APL0406).

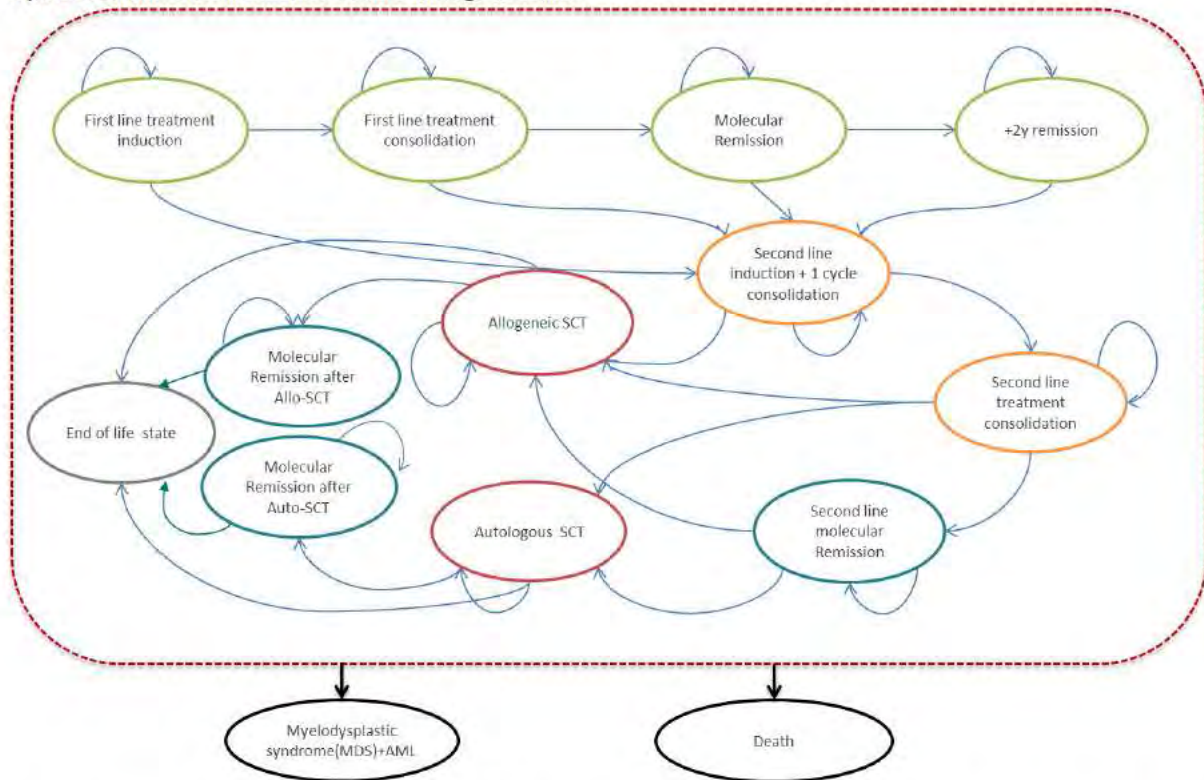
W oparciu o powyższe dane w niniejszym przypadku nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 Ustawy o refundacji [65], gdyż analiza kliniczna zawiera randomizowane badanie APL0406 (publikacje: *Lo-Coco 2013* [36], *Lo-Coco 2016* [37], *Platzbecker 2016* [51], *Efficace 2014* [21]) dowodzące wyższości ATO+ATRA nad komparatorem ATRA+chemioterapia. W związku z powyższym nie przeprowadzono kalkulacji, o których mowa w §5 ust. 6 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie wymagań minimalnych [58].

1.2. Model decyzyjny

1.2.1. Opis modelu

W celu ekstrapolacji wyników badania *APL0406* [36,37,51,20] oraz badań obserwacyjnych uwzględnionych w raporcie klinicznym [43] poza horyzont czasowy w analizie koszty-użyteczność posłużono się dostarczonym modelem decyzyjnym [19], wykonanym w programie Microsoft Office Excel. Skonstruowany model Markowa uwzględnia najistotniejsze z punktu widzenia klinicznego i ekonomicznego stany, w jakich może znaleźć się pacjent z nowo zdiagnozowaną APL. W rozważanym modelu długość cyklu wynosi 1 miesiąc (=28 dni; 1 rok = 13 cykli po 28 dni). Struktura modelu oraz schemat przejść pomiędzy stanami zostały przedstawione na poniższym wykresie.

Wykres 3. Struktura modelu Markowa zastosowanego w analizie



W modelu, w oparciu o rekomendacje NCCN [46] oraz badanie kliniczne APL0406 [36,37,51,20] oraz opinie ekspertów [19] uwzględniono następujące stany zdrowia:

- **First line treatment induction** – stan odpowiadający pierwszej linii leczenia indukującego APL – maksymalny czas trwania indukcji to 60 dni, leczenie wiąże się z dość wysokim prawdopodobieństwem wczesnego zgonu z powodu krwawienia, zespołu kwasu retinowego lub zakażenia. Wymaga hospitalizacji. W modelu zaimplementowano ograniczenie do maksymalnie 3 cykli w stanie indukcji.
- **First line treatment consolidation** – stan odpowiadający fazie leczenia konsolidującego w ramach pierwszej linii – w modelu zaimplementowano możliwość pozostania w stanie przez maksymalnie 5 cykli leczenia oraz 4 cykle odpowiadające przerwie w prowadzonym leczeniu (tzw. „off-treatment”) – wymagana hospitalizacja w zakresie chemioterapeutyków podawanych w infuzji dożyłnej;
- **Molecular Remission** – stan odpowiadający uzyskaniu remisji molekularnej (RM), czyli braku PML/RARA w szpiku w badaniu PCR po zakończeniu leczenia konsolidującego (tzn. uzyskanie molekularnej remisji po leczeniu I linii: indukcja + konsolidacja), może obejmować pierwszą linię leczenia podtrzymującego dla komparatora (AIDA=ATRA+chemioterapia). Podczas trwania tego stanu zdrowia wykonuje się regularne badania PCR (w trzymiesięcznych odstępach czasowych Burnett 2015 [12]). Monitorowanie pacjentów leczonych ATO+ATRA jest traktowane opcjonalnie. W modelu zaimplementowano maksymalnie 24 cykle po których pacjent przechodzi do stanu kolejnego **+2y remission** (oznaczającego utrzymywanie się remisji powyżej 2 lat) albo w przypadku wystąpienia nawrotu choroby do leczenia II linii (**Second line induction + 1 cycle consolidation**)
- **+2y remission** – stan odpowiada występowaniu remisji powyżej 2 lat i charakteryzuje się niskim odsetkiem nawrotów,
- **Second line induction + 1 cycle consolidation** – stan odpowiadający drugiej linii leczenia (reindukcja + 1 cykl konsolidacji) w przypadku niepowodzenia terapii I rzutu lub wystąpienia nawrotu choroby.

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Trisenox® (trójtlenek arsenu) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką promielocytową (APL) z niskim lub pośrednim ryzykiem

Pacjenci wcześniej leczeni ATO+ATRA w indukcji drugiego rzutu również będą leczeni ATO+ATRA (wyjątek stanowią chorzy, u których wystąpiło zaprzestanie terapii ze względu na poważne działania niepożądane i/lub wczesny nawrót choroby tj. w okresie pierwszych 24 miesięcy po uzyskaniu remisji). Pacjenci otrzymują 1 cykl konsolidacji, aż do uzyskania remisji molekularnej (można rozważyć przeszczep).

- **Second line treatment consolidation** – stan odpowiadający leczeniu konsolidującemu w drugiej linii terapii (zakłada się, że pacjenci są już w stanie remisji),
- **Second line molecular Remission** – pacjent w stanie remisji po zakończeniu leczenia konsolidującego II linii (nie jest wymagane przeprowadzenie przeszczepu komórek macierzystych; SCT; ang. stem cell transplant)
- **Allogeneic SCT** oraz **Autologous SCT** – stany odpowiadające wykonaniu odpowiednio allogenicznego przeszczepu komórek macierzystych (SCT; ang. stem cell transplant) oraz autologicznego przeszczepu komórek macierzystych w ramach kontynuacji terapii drugiego rzutu. Rozkład ze względu na typ przeprowadzonego przeszczepu przyjęto zgodnie z danymi POLTRANSPLANT za 2015 rok dla ostrej białaczki szpikowej (brak danych dla APL) [13] (patrz rozdział 1.3.4). Przeszczep allogeniczny niesie ze sobą ryzyko związane z powikłaniami i śmiertelnością, co oznacza, że mogą wystąpić pewne komplikacje lub zgon w krótkim (3 miesiące) lub długim (do co najmniej 1-2 lat) czasie po wykonaniu transplantacji. Przeszczep autologiczny jest mniej „niebezpieczny” niż allogeniczny, ale przez pierwsze 3-6 miesięcy po przeszczepie występuje niższa jakość życia pacjentów. W większości przypadków podczas allogenicznego SCT pacjenci są hospitalizowani przez 4 tygodnie, a w przypadku autologicznego - przez 3 tygodnie. Osoby, które zostaną poddane transplantacji allogenicznej będą potrzebowały leków immunosupresyjnych (np. metotreksat, cyklosporyna), większego wsparcia transfuzyjnego i bardziej intensywnego monitorowania w trakcie 6 miesięcy po zabiegu. Przeszczep autologiczny zwykle wymaga 2-3 tygodni hospitalizacji oraz mniej intensywnego monitorowania przez 3 miesiące po zabiegu. W modelu założono wyższe koszty, spadek wartości użyteczności i wyższą śmiertelność dla allogenicznego SCT.
- **Molecular Remission after Allo-SCT** oraz **Molecular Remission after Auto-SCT** – stany odpowiadające uzyskaniu remisji molekularnej po odpowiednio allogenicznym przeszczepie komórek macierzystych oraz autologicznym przeszczepie komórek macierzystych
- **End of life state** – stan po nieudanym Auto-SCT/Allo-SCT lub nawrocie choroby wśród chorych w stanie remisji po przeszczepie. Pacjenci wymagają leczenia „ratunkowego” oraz ewentualnego wykonania kolejnego przeszczepu, stąd w modelu zaimplementowano uśrednione koszty dalszej terapii w oparciu o ograniczony czas przeżycia pacjenta.
- **Myelodysplastic syndrome(MDS)+AML** – stan odpowiadający zdiagnozowaniu u chorego zespołu mielodysplastycznego (MDS) oraz ostrej białaczki szpikowej (AML; ang. acute myeloid leukaemia), możliwe przejście z dowolnego z powyższych stanów w modelu.
- **Death** – stan terminalny (zgon), możliwe przejście z dowolnego z powyższych stanów w modelu do stanu **Death**

Szczegóły dotyczące przebiegu modelowania i warunków związanych z przejściami pomiędzy poszczególnymi stanami przedstawiono poniżej.

Tabela 2. Szczegóły dotyczące przejść pomiędzy poszczególnymi stanami modelu Markowa*

Do:	First line treatment induction	First line treatment consolidation	Second line induction + 1 cycle consolidation
-----	--------------------------------	------------------------------------	---

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Trisenox® (trójtlenek arsenu) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką promielocytową (APL) z niskim lub pośrednim ryzykiem

First line treatment induction	Warunek:	Maksymalny możliwy czas przebywania w stanie: 60 dni	Brak ograniczeń, przejście wszystkich pacjentów*	Przejście z powodu toksyczności leczenia (bardzo rzadkie przypadki)
First line treatment consolidation	Do:	First line treatment consolidation	Molecular Remission	Second line induction + 1 cycle consolidation
	Warunek:	Do osiągnięcia ostatniego cyklu konsolidacji lub uzyskania remisji molekularnej	Uzyskanie remisji molekularnej (dla pacjentów ocenianych za pomocą badania PCR)	Niepowodzenie leczenia (tj. brak uzyskania remisji molekularnej po maksymalnej liczbie cykli konsolidacji) albo wystąpienie działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia I linii
Molecular Remission	Do:	Molecular Remission	+2y remission	Second line induction + 1 cycle consolidation
	Warunek:	Maksymalnie do 2 lat w stanie (następnie przy nadal utrzymującej się remisji pacjent przechodzi do stanu +2y remission ; patrz kolumna obok)	Dotyczy pacjentów u których remisja utrzymuje się ponad 2 lata	Nawrót choroby (Uwaga: pacjenci leczeni w I linii schematem ATO+ATRA otrzymują leczenie AIDA w ramach II linii)
+2y remission	Do:	+2y remission	Second line induction + 1 cycle consolidation	-
	Warunek:	Dotyczy pacjentów u których remisja utrzymuje się ponad 2 lata	Nawrót choroby (UWAGA: pacjenci leczeni w I linii schematem ATO+ATRA mogą otrzymać leczenie reindukujące ATO+ATRA w ramach II linii leczenia)	-
Second line induction + 1 cycle consolidation	Do:	Second line induction + 1 cycle consolidation	Second line treatment consolidation	Allogeneic SCT albo Autologous SCT
	Warunek:	Do uzyskania remisji molekularnej	Po uzyskaniu remisji molekularnej	Część pacjentów, którzy uzyskali remisję (Allo/Auto SCT) oraz pacjenci, którzy nie uzyskali remisji molekularnej (Allogeneic SCT)
Second line treatment consolidation (zakłada się, że pacjenci są już w stanie remisji)	Do:	Second line treatment consolidation	Second line molecular Remission	Allogeneic SCT albo Autologous SCT
	Warunek:	Do 6 cykli leczenia	Pacjenci, którzy ukończyli cykle konsolidacji	Część pacjentów, którzy uzyskali remisję oraz pacjenci, u których wystąpił nawrót choroby
Second line molecular Remission	Do:	Second line molecular Remission	Autologous SCT	Allogeneic SCT
	Warunek:	Do nawrotu lub przeszczepu	Część pacjentów, którzy uzyskali remisję	Część pacjentów, którzy uzyskali remisję oraz pacjenci, u których wystąpił nawrót choroby
Allogeneic SCT	Do:	Allogeneic SCT	Molecular Remission after Allo-SCT	End of life state
	Warunek:	Do 4 tygodni hospitalizacji. Obejmuje okres 6 miesięczny leczenia antybiotykami, lekami przeciwwirusowymi i immunosupresyjnymi. Dodatkowo badania kontrolne krwi obwodowej i szpiku kostnego.	Pacjenci po udanym (remisja) allogenicznym przeszczepie komórek macierzystych	Pacjenci po nieudanym (brak remisji choroby) allogenicznym przeszczepie komórek macierzystych
Autologous SCT	Do:	Autologous SCT	Molecular Remission after Auto-SCT	End of life state
	Warunek:	Do 3 tygodni hospitalizacji. Obejmuje okres 3 miesięczny leczenia antybiotykami i lekami przeciwwirusowymi. Dodatkowo badania kontrolne.	Pacjenci po udanym (remisja) autologicznym przeszczepie komórek macierzystych	Pacjenci po nieudanym (brak remisji choroby) autologicznym przeszczepie komórek macierzystych
Molecular Remission after	Do:	Molecular Remission after Allo-SCT/Auto-SCT	End of life state	-

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Trisenox® (trójtlenek arsenu) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką promielocytową (APL) z niskim lub pośrednim ryzykiem

Allo-SCT/Auto-SCT	Warunek:	Pacjent z utrzymującą się remisją po przeszczepie (odpowiednio allo/autoSCT) pozostaje w danym stanie	W przypadku wystąpienia nawrotu choroby następuje tzw. leczenie „ratunkowe” kolejnej linii z ewentualnym uwzględnieniem wykonania kolejnego przeszczepu.
--------------------------	----------	---	--

* Z każdego stanu w modelu możliwe przejście do stanu terminalnego **Death** (zgon) lub stanu **Myelodysplastic syndrome(MDS)+AML** odpowiadającego zdiagnozowaniu u chorego MDS oraz AML

W przypadku poniższych stanów w modelu:

- **End of life state**
- **Myelodysplastic syndrome(MDS)+AML**

Pacjent pozostaje w danym stanie do czasu przejścia do stanu terminalnego (**Death**).

1.2.1. Główne założenia modelu

Głównym problemem przy konstruowaniu modelu jest oszacowanie prawdopodobieństw wystąpienia zdarzeń istotnych klinicznie dla rozważanego problemu decyzyjnego w okresie długoletnim na podstawie danych uzyskanych z badań klinicznych obejmujących krótki horyzont czasowy. Podejście takie wymaga dokonania pewnych założeń, które umożliwią wiarygodne przeprowadzenie analizy:

- W analizie przyjęto dożywotni horyzont czasowy (przy założeniu górnej granicy wieku pacjentów na poziomie 100 lat), taki sam dla pomiaru kosztów, jak i wyników zdrowotnych.
- Analogicznie, jak w analizach Lachaine 2015 [32] oraz Tallman 2015 [64] długość cyklu w modelu wynosi 1 miesiąc (=28 dni).
- Dawkowanie leku Trisenox® ustalono w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego [14] oraz dawkowanie w badaniu *APL0406* [36,37,51,20] uwzględnionych w ramach analizy klinicznej [43] (patrz rozdział 1.3.2)
- W modelu CUA zgodnie z zarządzeniem Prezesa NFZ [75] uwzględniono koszt poszczególnych leków stosowanych w chemioterapii w przeliczeniu na miligramy substancji (z zaokrągleniem do części setnych)
- Ryzyko zgonu z przyczyn naturalnych (niezwiązanych z postępem choroby) oszacowano na podstawie danych Głównego Urzędu Statystycznego na temat śmiertelności w populacji ogólnej przedstawionych w Tablicach Trwania Życia w 2015 roku [24]. Oprócz śmiertelności ogólnej uwzględniono ryzyko zgonu podczas przeszczepu (patrz rozdział 1.3.6).
- Zgodnie z rejestrem European LeukemiaNet [33] w modelu przyjęto konserwatywnie brak różnic w zakresie prawdopodobieństwa zgonu w grupie chorych po leczeniu II rzutu: wykonanie przeszczepu allo/auto SCT vs brak przeszczepu.
- Wyniki badania *APL0406* wskazują na istotne statystycznie różnice pomiędzy rozważanymi grupami ATO+ATRA vs ATRA+chemioterapia na korzyść wnioskowanej interwencji w zakresie przeżycia całkowite, stąd autorzy modelu CUA [19] uwzględnili w indukcji oraz konsolidacji ryzyko zgonu w oparciu o *extended cohort* [51]. W ramach niniejszego raportu przyjęto zgodnie z wynikami analizy klinicznej w fazie indukcji zerowe (0%) ryzyko zgonu w grupie chorych leczonych AIDA, zakładając konserwatywnie brak wpływu stosowanego leczenia na ograniczenie ryzyka wczesnego zgonu.

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Trisenox® (trójtlenek arsenu) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką promielocytową (APL) z niskim lub pośrednim ryzykiem

- Z uwagi na pojedynczy przypadek zespołu mielodysplastycznego (MDS) w grupie leczonych schematem AIDA oraz brak MDS w grupie ATO+ATRA w modelu przyjęto konserwatywnie (na niekorzyść interwencji) zerowe prawdopodobieństwo wystąpienia MDS w obu grupach.
- W modelu ryzyka wystąpienia działań niepożądanych (AEs, ang. adverse events) wyznaczono w oparciu o badanie Platzbecker 2016 [51] oraz na podstawie wyników analizy bezpieczeństwa przeprowadzonej w analizie klinicznej [43].
- Użyteczności poszczególnych stanów zdrowia oszacowano wykorzystując dane dla pacjentów z APL (i ewentualnie AML/CLL w przypadku braku odpowiednich wartości dla APL) w zależności od stadium choroby z uwzględnieniem obniżenia wartości użyteczności związanego z wystąpieniem działań niepożądanych (patrz rozdział 1.3.10)
- Uwzględniono dyskontowanie kosztów i efektów odpowiednio na poziomie 5% i 3,5% w skali roku [1,58].
- Zgodnie z głównym badaniem APL0406 (Platzbecker 2016 [51]) uwzględnionego w analizie klinicznej [43] średni wiek chorych rozpoczynających terapię I rzutu przyjęto na poziomie 46 lat, zaś odsetek mężczyzn na poziomie 49%. Z uwagi na brak informacji w badaniu APL0406 o średniej masie ciała oraz średniej powierzchni ciała chorych z APL w ramach niniejszej analizy zdecydowano się na wykorzystanie danych przedstawionych w analizie weryfikacyjnej AOTMiT dla leku Trisenox® [68]
- Dane dotyczące skuteczności klinicznej zaczerpnięto z głównego badania RCT APL0406 uwzględnionego w raporcie EMA [8] oraz raporcie klinicznym [43] (patrz rozdział 1.3.5)
- Pacjenci, którzy otrzymywali ATO w pierwszej linii leczenia, mogą otrzymywać ATO również w drugiej linii, jeśli stan remisji utrzymywał się u nich wystarczająco długo (ponad 2 lata). W modelu przyjęto, że pacjenci stosujący ATO w I linii leczenia, którzy są w stanie remisji bez nawrotu choroby przez co najmniej 24 miesiące otrzymają ATO również w drugiej linii. Z uwagi na niniejsze założenie o różnych możliwościach leczenia II linii dla ramienia **ATO+ATRA** w modelu zaimplementowano dwa „*subramiona*” dla interwencji:
 - **ATRA+ATO/ATRA+IDA:** dla pacjentów u których wystąpił tzw. „wczesny nawrót” i/lub nieskuteczność leczenia I linii (<24 miesięcy). W obliczeniach przyjęto brak możliwości nawrotu choroby wśród pacjentów w stanie remisji po I linii (0% prawdopodobieństwo nawrotu ze stanu **+2y remission**)
 - **ATRA+ATO/ATRA+ATO:** dla pacjentów u których nawrót wystąpił po 2 latach od zakończenia leczenia I linii i uzyskania remisji. W obliczeniach przyjęto brak możliwości nawrotu choroby w trakcie pierwszych 24 miesięcy od uzyskania remisji (**0%** prawdopodobieństwo nawrotu ze stanu **Molecular Remission**) i/lub brak możliwości niepowodzenia terapii I linii i/lub rezygnacji z powodu działań niepożądanych w trakcie leczenia I linii (tj. przejście ze stanów **First line treatment induction** oraz **First line treatment induction consolidation** do stanu **Second line induction + 1 cycle consolidation**)
 - Wynik w modelu CUA dla ramienia interwencji (ATO+ATRA) wyznaczono w oparciu o wyniki z poszczególnych *subramion* używając następującej formuły odpowiednio dla kosztów oraz efektów:

$$\text{Outcomes}_{\text{ATRA+ATO aim}} = p_{\text{ATO/ATO}} \times \text{Outcomes}_{\text{ATRA+ATO/ATRA+ATO}} + (1 - p_{\text{ATO/ATO}}) \times \text{Outcomes}_{\text{ATRA+ATO/IDA}}$$

gdzie **Outcomes** oznacza uzyskane wyniki (odpowiednio koszty lub efekty), natomiast $p_{\text{ATO/ATO}}$ odpowiada skumulowanemu prawdopodobieństwu uzyskania odpowiedzi

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Trisenox® (trójtlenek arsenu) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką promielocytową (APL) z niskim lub pośrednim ryzykiem

na leczenie I linii ATRA+ATO skorygowane prawdopodobieństwem niewystąpienia nawrotu choroby w okresie pierwszych 24 miesięcy od uzyskania remisji po leczeniu ATO+ATRA w ramach I linii

- Dla dowolnej terapii drugiego rzutu po fazie indukcji występuje co najmniej jeden cykl konsolidacji (do momentu uzyskania remisji molekularnej). Następnie pacjenci mogą kontynuować terapię konsolidującą lub mieć przeprowadzony przeszczep.
- Transplantacja stanowi kontynuację II linii leczenia (zazwyczaj pacjenci powinni wejść w fazę remisji, zanim będą mieli wykonaną transplantację, a decyzję o rodzaju przeszczepu podejmuje się na podstawie wyników badania PCR po terapii ratunkowej, biorąc pod uwagę indywidualne cechy pacjenta i historię jego choroby).
- W oparciu o dane POLTRASPLANT [13] uwzględniono rozkład poszczególnych rodzajów przeszczepów krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT, hematopoietic stem cell transplantation) – patrz rozdział 1.3.4.
- W przypadku leczenia drugiej linii ATO+ATRA odsetek remisji molekularnych (wśród osób zakwalifikowanych do PCR) przyjęto na poziomie 80% zgodnie z badaniem Raffoux 2003 [53], natomiast dla chorych leczonych AIDA w drugiej linii (dotyczy tylko pacjentów z ramienia interwencji) autorzy modelu [19] w porozumieniu z ekspertami założyli konserwatywne 70% poziom remisji

1.2.2. Walidacja modelu

W celu ujawnienia ewentualnych błędów związanych z obliczeniami autorzy modelu [19] przeprowadzili walidację wewnętrzną modelu.

W ramach walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność leczenia z zastosowaniem interwencji w populacji ocenianej. Wyniki wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 2.1.2.

Walidacja zewnętrzna modelu, odnosząca się do zgodności wyników modelowania z bezpośrednimi dowodami empirycznymi, nie była możliwa do przeprowadzenia ze względu na brak opublikowanych długoterminowych badań klinicznych oceniających skuteczność komparatora w porównaniu z ocenianą interwencją. Niemniej jednak w oparciu o pracę Zhu 2016 [78] w okresie 12-letnim przeżycie wolne od objawów choroby (DFS) wśród pacjentów leczonych schematem ATO+ATRA wyniosło **92,6%** (grupa niskiego/pośredniego ryzyka), co w porównaniu z wartością **90,3%** z modelu CUA dla 12-letniego horyzontu czasowego (ramie interwencji) wskazuje na konserwatywne podejście analityczne w zakresie analizowanego problemu.

1.3. Parametry modelu

1.3.1. Charakterystyka wyjściowa populacji w modelu

Dane demograficzno-kliniczne zostały zaczerpnięte z charakterystyki wyjściowej populacji chorych biorących udział w badaniu klinicznym APL0406 (Platzbecker 2016 [51]) włączonym do analizy efektywności klinicznej [43]. W przypadku braku danych w badaniu wykorzystano informacje z analizy weryfikacyjnej AOTMiT dla produktu Trisenox® [68].

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Trisenox® (trójtlenek arsenu) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką promielocytową (APL) z niskim lub pośrednim ryzykiem

Tabela 3. Charakterystyka pacjentów

Parametr	Wartość parametru	Komentarz
Wiek [lata]	46	Mediana wieku pacjentów z nowo zdiagnozowaną APL (zaokrąglenie w dół do pełnych wartości na podstawie badania Platzbecker 2016 [51])
Odsetek mężczyzn	49% =(60+70)/(129+137)	Na podstawie badania Platzbecker 2016 [51]
Waga [kg]	70*	AWA AOTMiT 2012 [68]
Powierzchnia ciała (BSA) [m ²]	1,73*	

* W ramach wariantu analizy wrażliwości uwzględniono średnią masę (68 kg) oraz powierzchnię ciała (1,79 m²) z analizy wpływu na budżet Kruse 2015 [28] (populacja włoska).

1.3.2. Dawkowanie leków

Szczegółowe dane dotyczące dawkowania w poszczególnych strategiach leczenia pierwszego rzutu (dla ATO+ATRA i ATRA+IDA) zaczerpnięto z publikacji *Lo-Coco 2013* [36] (wraz z protokołem z badania).

Dotychczasowe leczenie nowo zdiagnozowanej białaczki promielocytowej opiera się na podawaniu chemioterapii w skojarzeniu z ATRA. W schemacie tym indukcja remisji obejmuje podawanie idarubicyny (12 mg/m² na dobę) we wlewie dożylnym w 2, 4, 6 i 8 dniu wraz z ATRA (45 mg/m²) w postaci doustnej, aplikowanym codziennie w dwóch równych dawkach aż do całkowitej remisji hematologicznej lub przez maksymalnie 60 dni. Pacjenci, którzy uzyskali remisję, kontynuują leczenie w fazie konsolidacji, składającej się z trzech cykli. W pierwszym otrzymują idarubicynę (5 mg/m² na dobę) w dniach 1-4, w drugim mitoksantron (10 mg/m² na dobę) w dniach 1-5, a następnie ponownie idarubicynę (12 mg/m²) w pierwszym dniu trzeciego cyklu. Dodatkowo, równocześnie z chemioterapią, chorym podaje się ATRA (45 mg/m²/dzień) od 1 do 15 dnia każdego cyklu. Stan remisji podtrzymuje się, stosując do 2 lat 6-merkaptopurynę (50 mg/m²/dzień, doustnie) w skojarzeniu z metotreksatem (15 mg/m² na tydzień, domięśniowo lub doustnie) i powtarzającymi co 3 miesiące 15-dniowymi kuracjami ATRA (45 mg/m²/dzień).

Rozważana interwencja zakłada wykorzystanie wnioskowanej technologii i zastąpienie chemioterapii trójtlenkiem arsenu. W indukcji remisji w kombinacji ATRA + ATO pacjenci powinni otrzymywać dzienną dawkę ATO w wysokości 0,15 mg na kilogram masy ciała, podawanego we wlewie dożylnym przez 2 godziny oraz ATRA w dawce 45 mg/m² dziennie w postaci doustnej, w dwóch równych dawkach, aż do całkowitej remisji hematologicznej lub przez maksymalnie 60 dni. Następnie w ramach terapii konsolidującej zakłada się 4 cykle ATO (0,15 mg/kg mc.), składające się z 4 tygodni podawaniu leku (przez 5 dni w tygodniu) i 4 tygodni, w których pacjenci nie otrzymują trójtlenku arsenu. Jednocześnie przeprowadza się 7 cykli kuracji ATRA (45 mg/m² dziennie), gdzie jeden cykl obejmuje 2 tygodnie przyjmowania leku oraz 2 tygodnie przerwy.

1.3.3. Schemat leczenia

Zakres danych wejściowych w modelu uwzględniono również parametry ściśle związane z protokołem leczenia. Omawiane parametry określono na podstawie badania *APL0406* [36,37,51,20].

Tabela 4. Protokół rozpatrywanych opcji terapeutycznych ATO+ATRA vs ATRA+IDA

Parametr		Wartość parametru	
		ATRA + ATO	ATRA + IDA
I linia leczenia			
Indukcja	średni czas trwania [dni]	32	35
Konsolidacja	liczba cykli	ATRA: 7 ATO: 4	ATRA: 3

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Trisenox® (trójtlenek arsenu) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką promielocytową (APL) z niskim lub pośrednim ryzykiem

Parametr	Wartość parametru		
	ATRA + ATO	ATRA + IDA	
Faza podtrzymująca	średni czas leczenia [tygodnie]	ATRA: 2 ATO: 4	ATRA: 2
	przerwa w leczeniu [tygodnie]	ATRA: 2 ATO: 4	ATRA: 2
	liczba cykli w 1 roku leczenia	–	ATRA: 4 6-MP: 4 MTX: 4
	liczba cykli w 2 roku leczenia	–	ATRA: 4 6-MP: 4 MTX: 4
	długość cyklu [dni]	–	ATRA: 15 6-MP: 15 MTX: 2
II linia leczenia			
Indukcja	średni czas trwania [dni]	25	35
	liczba cykli	ATRA: 7 ATO: 1	ATRA: 3
Konsolidacja	średni czas leczenia [tygodnie]	ATRA: 2 ATO: 5	ATRA: 2
	przerwa w leczeniu [tygodnie]	ATRA: 2 ATO: 0	ATRA: 2

1.3.4. Dane dotyczące przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT)

W zależności od typu dawcy przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT, *hematopoietic stem cell transplantation*) określa się jako autologiczne (autoSCT) lub allogeniczne (alloSCT). Na podstawie biuletynu informacyjnego POLTRASPLANT [13] uwzględniono rozkład poszczególnych rodzajów HSCT bazując na danych pacjentów z ostrą białaczką szpikową (w biuletynie POLTRASPLANT nie wyszczególniono APL): **2%** (=6 z 247 przeszczepów) dla **autoSCT** i **98%** dla **alloSCT** (= 67 alotransplantacje od dawcy rodzinnego + 174 alotransplantacje od dawcy niespokrewnionego z łącznej liczby 247 przeszczepów w AML).

Prawdopodobieństwo wykonania przeszczepu po leczeniu II rzutu (indukcja + 1 cykl konsolidacji) wyznaczono w oparciu o europejski rejestr European LeukemiaNet [33]. Spośród 148 pacjentów leczonych w ramach II linii schematem z użyciem trójtlenku arsenu w zalecanej dawce 0,15 mg/kg/dzień [33], przeszczep (HSCT) wykonano u 93 osób, stąd w ramach niniejszej analizy uwzględniono **62,8%** (=93/148) jako prawdopodobieństwo wykonania przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych.

W analizie przyjęto podejście wysoce konserwatywne zakładające brak przeprowadzania (**0%**) przeszczepu w przypadku kontynuacji leczenia konsolidującego i tym samym w stanie remisji po zakończeniu leczenia konsolidującego II linii. W ramach analizy wrażliwości analogicznie, jak autorzy modelu [19] bazują na publikacji *de Botton 2005* [17] uwzględniono **60%** skumulowane prawdopodobieństwo wykonania przeszczepu w wyżej wymienionych stanach w modelu.

Dodatkowo w oparciu o pracę Breitscheidel 2008 [39] w modelu zaimplementowano prawdopodobieństwo wystąpienia ostrego odrzucania przeszczepu (**Acute GvHD**) oraz przewlekłego odrzucania przeszczepu (**Chronic GvHD**) na poziomie odpowiednio **0,065 / miesiąc** (=1 – (1–20%)^(30/100)); w okresie 100 dni od przeszczepu u 20% chorych wystąpiło **Acute GvHD** oraz **0,115 / rok** (=1–(1–52%)^(1/6)); w okresie 6-letnim u 52% chorych wystąpiło **Chronic GvHD**.

1.3.5. Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Głównymi punktami końcowymi uwzględnionymi w ramach oceny skuteczności w analizie klinicznej [43] były: przeżycie wolne od zdarzeń, przeżycie wolne od choroby, przeżycie całkowite, remisja całkowita, wystąpienie nawrotu oraz ocena jakości życia w oparciu o kwestionariusz EORTC QLQ-C30. Wpływ podawania trójtlenku arsenu w skojarzeniu z kwasem all-trans-retynowym na profil bezpieczeństwa, w porównaniu do ATRA+chemioterapia we wnioskowanej populacji pacjentów analizowano na podstawie następujących punktów końcowych: wczesne zgony, zdarzenia poremisyjne, zdarzenia niepożądane w 3-4 stopniu nasilenia, hematologiczne i niehematologiczne zdarzenia niepożądane, utrata pacjentów z badania, zespół różnicowania promielocytów, wystąpienie zespołu mielodysplastycznego lub ostrej białaczki szpikowej związane z leczeniem a także leukocytoza oraz konieczność wprowadzenia leczenia wspomagającego.

Skuteczność

W analizie klinicznej [43] odnotowano istotne statystycznie różnice pomiędzy rozważanymi grupami ATO+ATRA vs ATRA+chemioterapia na korzyść wnioskowanej interwencji w przypadku następujących punktów końcowych: 1) Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS): 24-miesięczne (zarówno dla populacji podstawowej z 34,4 miesięcznym okresem obserwacji jak i *extended cohort* z 40,6 miesięcznym *follow-up*, w badaniu *APL0406*), 50-miesięczne (dla obu ww. populacji z badania *APL0406*) oraz 4-letnie (zarówno dla populacji ogólnej jak i *low-intermediate risk, AML-17*); 2) Przeżycie wolne od choroby (DFS): 24-miesięczne oraz 50-miesięczne (dane z badania *APL0406 – extended cohort*); 3) Przeżycie wolne od nawrotu choroby (RFS) – potwierdzonego zarówno morfologicznie jak i molekularnie (*AML-17*); 4) Wystąpienie nawrotu – morfologicznego i molekularnego (dane z badania *AML-17*); 5) Przeżycie całkowite (OS): 24-miesięczne (dotyczy populacji podstawowej z 34,4 miesięcznym okresem obserwacji oraz *extended cohort* z 40,6 miesięcznym *follow-up*, w badaniu *APL0406*) i 50-miesięczne (dla populacji *extended cohort* oraz *updated analysis* przeprowadzonej dla 53 miesięcznego okresu obserwacji); 6) Skumulowana częstość występowania nawrotów (CIR): 24-miesięczna (dla 40,6 miesięcznego *follow-up – extended cohort* z badania *APL0406*) i 50-miesięczna (populacja *extended cohort* w próbie klinicznej *APL0406*).

W poniższej tabeli przedstawiono zastosowane w modelu wartości parametrów określających skuteczność porównywanych terapii.

Tabela 5. Skuteczność terapii

Parametr	Wartość parametru		Źródło	
	ATRA + ATO	ATRA + IDA		
Odsetek remisji hematologicznych	0,9845	0,9635	Platzbecker 2016 [51]	
Odsetek pacjentów zakwalifikowanych do badania PCR	0,9055	0,9015	Platzbecker 2016 [51]	
	Pierwsza linia	1	0,9832	Platzbecker 2016 [51]
Odsetek remisji molekularnych (wśród osób zakwalifikowanych do PCR)	Druga linia (indukcja+1 cykl konsolidacji)	0,8	0,7	Raffoux 2003 [53] (dla ATRA+IDA przyjęto wartość zgodnie z opiniami ekspertów [19] – podejście konserwatywne na niekorzyść interwencji)
	Druga linia (konsolidacja)	1	1	Brak różnic
	Po alloSCT	0,9811	0,9811	Holter Chakrabarty 2014 [25] (dane zaczytane z wykresu dla autoSCT [19]/ dla alloSCT założono identyczny poziom remisji)
	Po autoSCT	0,9811	0,9811	
Prawdopodobieństwo nawrotu po remisji	Po 24 miesiącach	0,0090	0,082	Platzbecker 2016 [51]
	Po 48 miesiącach (przy braku nawrotu po 24 miesiącach)	0,0190	0,139	Platzbecker 2016 [51]
Nawrót w stanie remisji po drugiej linii leczenia	Prawdopodobieństwo nawrotu	0,59	0,59	Skumulowane (3-letnie) prawdopodobieństwo wystąpienia nawrotu w grupie chorych nie poddanych przeszczepowi z rejestru European LeukemiaNet [33]
	Czas nawrotu (miesiące)	36	36	

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Trisenox® (trójtlenek arsenu) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką promielocytową (APL) z niskim lub pośrednim ryzykiem

Parametr	Wartość parametru		Źródło
	ATRA + ATO	ATRA + IDA	
Prawdopodobieństwo nawrotu w stanie remisji po wykonaniu przeszczepu alloSCT	0,39	0,39	Skumulowane (3-letnie) prawdopodobieństwo wystąpienia nawrotu w grupie chorych po przeszczepie z rejestru European LeukemiaNet [33]
Prawdopodobieństwo nawrotu w stanie remisji po wykonaniu przeszczepu autoSCT	0,37	0,37	

Bezpieczeństwo

W analizie klinicznej [43] odnotowano istotne statystycznie różnice pomiędzy rozważanymi schematami w zakresie częstości wystąpienia parametrów bezpieczeństwa leczenia pacjentów z nowo zdiagnozowaną APL. Zestawienie danych wejściowych dotyczących prawdopodobieństw wystąpienia uwzględnionych w modelu [19] działań niepożądanych oraz czasu ich trwania znajduje się w poniższej tabeli. W ramach niniejszego raportu przyjęto zgodnie z wynikami analizy klinicznej w fazie indukcji zerowe (0%) ryzyko zgonu w grupie chorych leczonych AIDA, zakładając konserwatywnie brak wpływu stosowanego leczenia na ograniczenie ryzyka wczesnego zgonu. Z uwagi na pojedynczy przypadek zespołu mielodysplastycznego (MDS) w grupie leczonych schematem AIDA oraz brak MDS w grupie ATO+ATRA w modelu przyjęto konserwatywnie (na niekorzyść interwencji) zerowe prawdopodobieństwo wystąpienia w grupie leczonych schematem AIDA.

Tabela 6. Prawdopodobieństwa wystąpienia poszczególnych zdarzeń

Zdarzenie	Prawdopodobieństwo zdarzenia				Czas trwania zdarzenia [dni]				Źródło
	ATRA+ATO		ATRA+IDA		ATRA+ATO		ATRA+IDA		
	Indukcja	Konsolidacja	Indukcja	Konsolidacja	Indukcja	Konsolidacja	Indukcja	Konsolidacja	
I linia leczenia									
Trombocytopenia (stopień 3-4, > 15 dni)	0,380	0,187	0,620	0,810	20	25	20	25	Platzbecker 2016 [51]; Wolff 1989 [69]
Neutropenia (stopień 3-4, > 15 dni)	0,350	0,127	0,640	0,813	19	19	19	19	Platzbecker 2016 [51]; Wolff 1989 [69]
Infekcja/zakażenie	0,230	0,042	0,550	0,152	17	17	17	17	Platzbecker 2016 [51]; Fenaux 1993 [22]
Leukocytoza	0,434	0,000	0,240	0,000	14	14	14	14	Platzbecker 2016 [51]; Lo-Coco 2013 [36]
Toksyczne uszkodzenie wątroby	0,400	0,016	0,030	0,002	10	10	10	10	Platzbecker 2016 [51]; Zhu 2013 [79]
Neurotoksyczność	0,007	0,050	0,000	0,000	365	365	0	0	Platzbecker 2016 [51]; Ratnaike 2003 [56]
Zespół różnicowania APL	0,194	0,000	0,160	0,000	4	4	4	4	Platzbecker 2016 [51]; Lo-Coco 2013 [36]
Zdarzenia sercowe	0,000	0,000	0,037	0,000	1	1	1	1	Platzbecker 2016 [51]; Mathews 2006 [42]
Wydłużenie odstępu QT	0,085	0,018	0,007	0,000	0,5	0,5	0,5	0,5	Platzbecker 2016 [51]; Siu 2006 [60]

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Trisenox® (trójtlenek arsenu) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką promielocytową (APL) z niskim lub pośrednim ryzykiem

Zdarzenie	Prawdopodobieństwo zdarzenia				Czas trwania zdarzenia [dni]				Źródło
	ATRA+ATO		ATRA+IDA		ATRA+ATO		ATRA+IDA		
	Indukcja	Konsolidacja	Indukcja	Konsolidacja	Indukcja	Konsolidacja	Indukcja	Konsolidacja	
Zespół mielodysplastyczny (MDS)	0,000	0,000	0,000	0,000	-	-	-	-	Platzbecker 2016 [51] / analiza kliniczna [43] / przyjęto 0% dla AIDA
Zgon	0,000	0,0079	0,000	0,0303	-	-	-	-	Platzbecker 2016 [51] / analiza kliniczna [43] w indukcji przyjęto 0% dla AIDA
II linia leczenia									
Trombocytopenia (stopień 3-4, > 15 dni)	0,380	0,187	0,620	0,810	20	25	20	25	Platzbecker 2016 [51]; Wolff 1989 [69]
Neutropenia (stopień 3-4, > 15 dni)	0,350	0,127	0,640	0,813	19	19	19	19	Platzbecker 2016 [51]; Wolff 1989 [69]
Infekcja/zakażenie	0,230	0,042	0,550	0,152	17	17	17	17	Platzbecker 2016 [51]
Leukocytoza	0,434	0,000	0,240	0,000	14	14	14	14	Platzbecker 2016 [51]; Lo-Coco 2013 [36]
Toksyczne uszkodzenie wątroby	0,400	0,016	0,030	0,002	10	10	10	10	Platzbecker 2016 [51]; Zhu 2013 [79]
Neurotoksyczność	0,007	0,050	0,000	0,000	365	365	0	0	Platzbecker 2016 [51]; Ratnaike 2003 [56]
Zespół różnicowania APL	0,194	0,000	0,160	0,000	4	4	4	4	Platzbecker 2016 [51]; Lo-Coco 2013 [36]
Zdarzenia sercowe	0,000	0,000	0,037	0,000	1	1	1	1	Platzbecker 2016 [51]; Mathews 2006 [42]
Wydłużenie odstępu QT	0,085	0,018	0,007	0,000	0,5	0,5	0,5	0,5	Platzbecker 2016 [51]; Siu 2006 [60]
Zespół mielodysplastyczny (MDS)	0,000	0,000	0,000	0,000	-	-	-	-	Platzbecker 2016 [51] / analiza kliniczna [43] / przyjęto 0% dla AIDA
Zgon	0,000	0,0079	0,000	0,0303	-	-	-	-	Platzbecker 2016 [51] / analiza kliniczna [43] / w indukcji przyjęto 0% dla AIDA

1.3.6. Prawdopodobieństwo zgonu

Ryzyko zgonu z przyczyn naturalnych (niezwiązanych z postępowaniem choroby) oszacowano na podstawie danych Głównego Urzędu Statystycznego na temat śmiertelności w populacji ogólnej przedstawionych w Tablicach Trwania Życia w 2015 roku [24]. Tablice zawierają prawdopodobieństwa zgonu w ciągu roku (niezależnie

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Trisenox® (trójtlenek arsenu) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką promielocytową (APL) z niskim lub pośrednim ryzykiem

od przyczyny) w określonym wieku (od 0 do 100 lat), z uwzględnieniem płci. W analizie wykorzystano wartości przeskalowane odsetkiem kobiet i mężczyzn w populacji docelowej (patrz rozdział 1.3.1): 51% kobiet oraz 49% mężczyzn. Zakładając wykładniczy rozkład ryzyka zgonu w czasie, roczne prawdopodobieństwa zgonu przeliczone zostały na prawdopodobieństwa odpowiadające długości cyklu modelu (=28 dni) przy wykorzystaniu standardowej formuły:

$$p_{zgon_cykl} = 1 - (1 - p_{zgon_rok})^{\frac{28}{365}}$$

Tabela 7. Prawdopodobieństwo zgonu z przyczyn naturalnych w zależności od wieku chorego

Wiek pacjenta	Roczne prawdopodobieństwo zgonu [24]		Średnie miesięczne prawdopodobieństwo zgonu*
	Mężczyźni (populacja ogólna)	Kobiety (populacja ogólna)	
46	0,00459	0,00168	0,00024
47	0,00509	0,00187	0,00026
48	0,00563	0,00209	0,00029
49	0,00622	0,00232	0,00032
50	0,00686	0,00258	0,00036
51	0,00757	0,00286	0,00040
52	0,00833	0,00318	0,00044
53	0,00915	0,00352	0,00048
54	0,01005	0,00390	0,00053
55	0,01101	0,00432	0,00058
56	0,01204	0,00477	0,00064
57	0,01315	0,00527	0,00070
58	0,01434	0,00581	0,00077
59	0,01560	0,00639	0,00084
60	0,01694	0,00700	0,00091
61	0,01835	0,00765	0,00099
62	0,01983	0,00834	0,00108
63	0,02137	0,00907	0,00116
64	0,02297	0,00983	0,00125
65	0,02463	0,01063	0,00135
66	0,02636	0,01149	0,00145
67	0,02816	0,01240	0,00155
68	0,03006	0,01337	0,00167
69	0,03207	0,01444	0,00179
70	0,03424	0,01563	0,00192
71	0,03662	0,01698	0,00206
72	0,03925	0,01854	0,00223
73	0,04219	0,02037	0,00241
74	0,04550	0,02254	0,00263
75	0,04923	0,02512	0,00288
76	0,05343	0,02817	0,00316
77	0,05814	0,03175	0,00349
78	0,06336	0,03592	0,00387
79	0,06911	0,04070	0,00429

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Trisenox® (trójtlenek arsenu) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką promielocytową (APL) z niskim lub pośrednim ryzykiem

Wiek pacjenta	Roczne prawdopodobieństwo zgonu [24]		Średnie miesięczne prawdopodobieństwo zgonu*
	Mężczyźni (populacja ogólna)	Kobiety (populacja ogólna)	
80	0,07538	0,04612	0,00477
81	0,08215	0,05218	0,00529
82	0,08940	0,05889	0,00586
83	0,09713	0,06624	0,00648
84	0,10533	0,07425	0,00716
85	0,11401	0,08291	0,00789
86	0,12322	0,09227	0,00867
87	0,13297	0,10234	0,00952
88	0,14335	0,11318	0,01044
89	0,15442	0,12486	0,01144
90	0,16612	0,13734	0,01251
91	0,17882	0,15089	0,01369
92	0,19224	0,16534	0,01497
93	0,20640	0,18072	0,01634
94	0,22128	0,19702	0,01781
95	0,23690	0,21423	0,01939
96	0,25324	0,23236	0,02108
97	0,27029	0,25137	0,02289
98	0,28804	0,27126	0,02483
99	0,30646	0,29197	0,02689
100	0,32552	0,31348	0,02908

* Obliczono, jako suma iloczynów: (roczne prawdopodobieństwa zgonu u mężczyzn x odsetek mężczyzn w populacji docelowej) + (roczne prawdopodobieństwa zgonu u kobiet x odsetek kobiet w populacji docelowej) i następnie zastosowano (wyżej wymienioną) standardową formułę: $P_{zgon_cykl} = [1 - (1 - P_{zgon_rok})]^{(28/365)}$ w celu uzyskania prawdopodobieństwa na cykl w modelu CUA

Oprócz śmiertelności ogólnej uwzględniono ryzyko zgonu podczas przeszczepu oraz po niepowodzeniu przeszczepu. Zgodnie z rejestrem European LeukemiaNet [33] w modelu przyjęto konserwatywnie brak różnic w zakresie prawdopodobieństwa zgonu w grupie chorych po leczeniu II rzutu: wykonanie przeszczepu allo/autoSCT vs brak przeszczepu.

Tabela 8. Śmiertelność związana z SCT

Parametr	Wartość parametru	Sposób kalkulacji	Źródło
Prawdopodobieństwo zgonu podczas <i>alloSCT</i> (6 miesięcy)	0,1700	= 1-0,83 (odczyt z krzywej Kaplana-Meiera)	de Botton 2005 [17]
Prawdopodobieństwo zgonu podczas <i>autoSCT</i> (3 miesiące)	0,0400	= 1-0,96 (odczyt z krzywej Kaplana-Meiera)	de Botton 2005 [17]
Miesięczne prawdopodobieństwo zgonu po niepowodzeniu SCT (leczenie „ratunkowe”)	0,0921	Mediana przeżycia wynosiła 8 miesięcy, stąd prawdopodobieństwo 8-mies. przeliczone na miesięczne wg standardowej formuły = 1-(1-7/13)^(1/8)	Ramadan 2012 [54]

1.3.7. Dane dotyczące kosztów

W modelu uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednie:

- Koszty wnioskowanej technologii medycznej
- Koszty leków wchodzących w skład poszczególnych schematów leczenia;

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Trisenox® (trójtlenek arsenu) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką promielocytową (APL) z niskim lub pośrednim ryzykiem

Vesanoid, kaps. miękkie, 10 mg, 100 szt.	5909990668311	1000	1043,28	1095,44	1095,44	1,10
--	---------------	------	---------	---------	---------	------

1.3.7.3. Koszty chemioterapii

Na podstawie badania opisanego w pracy *Lo-Coco 2013* [36] wśród substancji podawanych chorym z APL występują: idarubicyna (*idarubicin hydrochloridum*; **IDA**), mitoksantron (*mitoxantronum*; **MTZ**), metotreksat (*methotrexatum*; **MTX**) oraz 6-merkaptopuryna (*mercaptopurinum*; **6-MP**). Szczegóły związane z dawkowaniem i prowadzeniem leczenia uwzględniającego fazę indukcji remisji, konsolidacji oraz leczenia podtrzymującego opisano w rozdziale 1.3.7.4. Zgodnie z obowiązującym Obwieszczeniem MZ [49] wszystkie wymienione substancje są refundowane w ramach chemioterapii i są dostępne bezpłatnie dla pacjenta. Ze względu na bardzo zbliżone wyniki, w niniejszej analizie za koszt 1 mg przyjęto minimum z wszystkich wartości dla danej substancji. W związku z tym koszt 1 mg idarubicyny wynosi 80,51 PLN, mitoksantronu - 13,61 PLN, metotreksatu – 0,07 PLN (postać doustna), a merkaptopuryny – 0,01 PLN.

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Trisenox® (trójtlenek arsenu) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką promielocytową (APL) z niskim lub pośrednim ryzykiem

Tabela 11. Obecne warunki refundacji wybranych leków stosowanych w ramach chemioterapii

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku oraz zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Ilość substancji czynnej w opakowaniu [mg]	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Koszt 1 mg substancji czynnej [PLN]
Idanubicini hydrochloridum	Zavedos, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 5 mg, 1 fiol.po 5 ml	590990236114	5	410,40	430,92	430,92	86,18
	Zavedos, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 10 mg, 1 fiol.po 10 ml	590990236213	10	766,80	805,14	805,14	80,51
Meraptopurinum	Meraptopurinum VIS, tabl., 50 mg, 30 szt.	590990186112	1500	21,06	22,11	22,11	0,01
Methotrexatum	Methotrexat - Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol.po 50 ml	590990333936	5000	378,00	396,90	396,90	0,08
	Methotrexat - Ebewe, tabl., 2,5 mg, 50 szt.	590990453726	125	8,09	8,49	8,49	0,07
	Methotrexat - Ebewe, tabl., 5 mg, 50 szt.	590990453825	250	16,18	16,99	16,99	0,07
	Methotrexat - Ebewe, tabl., 10 mg, 50 szt.	590990453924	500	32,36	33,98	33,98	0,07
	Trexan, tabl., 2,5 mg, 100 szt. (1 but.po 100 szt.)	590990111619	250	16,19	17,00	16,99	0,07
	Trexan, tabl., 10 mg, 100 szt. (1 poj.po 100 szt.)	590990730346	1000	64,80	68,04	67,96	0,07
Mitoxantronum	Mitoxantron Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol.po 10 ml	5909991238872	20	259,20	272,16	272,16	13,61
	Mitoxantron Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol.po 15 ml	5909991238889	30	388,80	408,24	408,24	13,61
	Mitoxantron Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol.po 5 ml	5909991238896	10	129,60	136,08	136,08	13,61
	Mitoxantron-Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol.po 10 ml	5909991018269	20	405,00	425,25	272,16	21,26

1.3.7.4. Dawkowanie schematów ATO+ATRA vs ATRA+chemioterapia (AIDA)

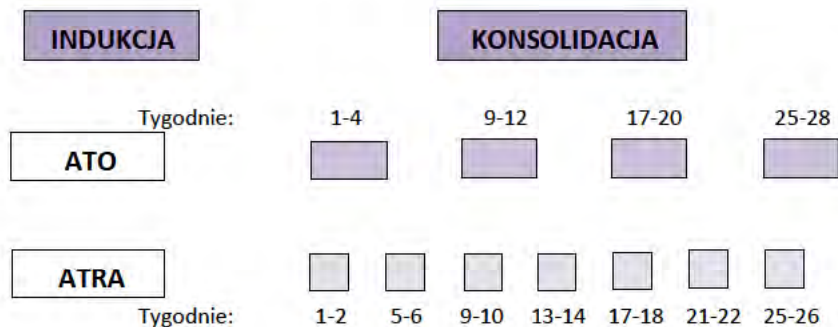
Terapia pacjentów z APL składa się z trzech faz: indukcji remisji, konsolidacji remisji i leczenia podtrzymującego. W niniejszym raporcie opisy dawkowania na poszczególnych etapach zaczerpnięto z publikacji Lo-Coco 2013 [36].

Dotychczasowe leczenie nowo zdiagnozowanej białaczki promielocytowej opiera się na podawaniu chemioterapii w skojarzeniu z ATRA. W pracy Lo-Coco 2013 [36] przedstawiono schemat AIDA2000 opracowany przez włoską grupę GIMEMA, opisany wcześniej w publikacji Lo-Coco 2010 [38]. W schemacie tym indukcja remisji obejmuje podawanie idarubicyny (12 mg/m² na dobę) we wlewie dożylnym w 2, 4, 6 i 8 dniu wraz z ATRA (45 mg/m²) w postaci doustnej, aplikowanym codziennie w dwóch równych dawkach aż do całkowitej remisji hematologicznej lub przez maksymalnie 60 dni. Pacjenci, którzy uzyskali remisję, kontynuują leczenie w fazie konsolidacji, składającej się z trzech cykli. W pierwszym otrzymują idarubicynę (5 mg/m² na dobę) w dniach 1-4, w drugim mitoksantron (10 mg/m² na dobę) w dniach 1-5, a następnie ponownie idarubicynę (12 mg/m²) w pierwszym dniu trzeciego cyklu. Dodatkowo, równocześnie z chemioterapią, chorym podaje się ATRA (45 mg/m²/dzień) od 1 do 15 dnia każdego cyklu. Stan remisji podtrzymuje się, stosując do 2 lat 6-merkaptopurynę (50 mg/m²/dzień, doustnie) w skojarzeniu z metotreksatem (15 mg/m² na tydzień, domięśniowo lub doustnie) i powtarzającymi co 3 miesiące 15-dniowymi kuracjami ATRA (45 mg/m²/dzień).

Scenariusz „nowy” zakłada wykorzystanie wnioskowanej technologii i zastąpienie chemioterapii trójtlenkiem arsenu. W indukcji remisji w kombinacji ATRA + ATO pacjenci powinni otrzymywać dzienną dawkę ATO w wysokości 0,15 mg na kilogram masy ciała, podawanego we wlewie dożylnym przez 2 godziny oraz ATRA w dawce 45 mg/m² dziennie w postaci doustnej, w dwóch równych dawkach, aż do całkowitej remisji hematologicznej lub przez maksymalnie 60 dni. Następnie w ramach terapii konsolidującej zakłada się 4 cykle ATO (0,15 mg/kg mc.), składające się z 4 tygodni podawaniu leku (przez 5 dni w tygodniu) i 4 tygodni, w których pacjenci nie otrzymują trójtlenku arsenu. Jednocześnie przeprowadza się 7 cykli kuracji ATRA (45 mg/m² dziennie), gdzie jeden cykl obejmuje 2 tygodnie przyjmowania leku oraz 2 tygodnie przerwy [36].

Wykres 4. Schemat dawkowania w scenariuszu ATRA + CT

INDUKCJA	KONSOLIDACJA			LECZENIE PODTRZYMUJĄCE (trwające 2 lata)
<p>ATRA: 45 mg/m²/dzień do uzyskania całkowitej remisji, maks. 60 dni</p> <p>IDA: 12 mg/m² dni: 2, 4, 6, 8</p>	<p>IDA: 12 mg/m² dni: 1, 2, 3, 4</p> <p>ATRA: 45 mg/m² przez 15 dni</p>	<p>MTZ: 10 mg/m² dni: 1, 2, 3, 4, 5</p> <p>ATRA: 45 mg/m² przez 15 dni</p>	<p>IDA: 12 mg/m² dzień 1</p> <p>ATRA: 45 mg/m² przez 15 dni</p>	<p>6-MP: 50 mg/m²/dzień</p> <p>MTX: 50 mg/m²/tydzień</p> <p>ATRA: 45 mg/m² przez 15 dni co 3 miesiące (w ciągu tych 15 dni podawanie 6-MP i MTX zostaje przerwane)</p>

Wykres 5. Schemat dawkowania dla scenariusza ATO + ATRA


1.3.7.5. Koszty podania leków

W oparciu o analizę AOTMiT [55] koszt podania leków w trakcie indukcji (dotyczy I oraz II linii leczenia) przyjęto jako koszt hospitalizacji w ramach Grupy JGP: **S01**. Wycenę punktową przyjęto zgodnie z zarządzeniem Nr 129/2016/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 grudnia 2016 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne [74], zaś średni koszt punktu na poziomie 52,00 PLN zgodnie z informatorem o umowach NFZ [26]. Z uwagi na konieczność stosowania dodatkowego leczenia (m.in. przetoczenia krwi, leczenie działań niepożądanych) w ramach niniejszej analizy wykorzystano dane z kompleksowej analizy systemu Jednorodnych Grup Pacjentów przedstawione w portalu NFZ [45].

Tabela 12. Koszty hospitalizacji w trakcie leczenia indukującego

JGP	Nazwa JGP	Jednostka rozliczeniowa	Liczba punktów za jednostkę	Koszt 1 punktu NFZ [PLN]	Koszt NFZ za świadczenie [PLN]	Rzeczywisty koszt NFZ za świadczenie w 2015 r. [PLN]
S01	Intensywne leczenie ostrych białaczek >17 r. ż.	Hospitalizacja maks. do 45 dni	550	52,00	28 600,00	53 089,03 [45]
		Osobodzeń ponad ryczałt finansowany grupą	12		624,00	

W przypadku konsolidacji oraz ewentualnego leczenia podtrzymującego uwzględniono koszt hospitalizacji związanej z podaniem chemioterapeutyków w postaci wlewu (np. mitoksantron) oraz koszt porady ambulatoryjnej związanej z podaniem trójtlenek arsenu [19]. Wycenę punktową osobodnia/porady przyjęto zgodnie z zarządzeniem Nr 68/2016/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia [76], zaś średnią cenę punktu przyjęto na poziomie 52,00 PLN zgodnie z informatorem o umowach NFZ [26].

Tabela 13. Koszty hospitalizacji związanej z podaniem leków w konsolidacji

Kod produktu	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt 1 punktu NFZ [PLN]	Koszt NFZ za świadczenie [PLN]
5.08.05.0000170	Hospitalizacja hematologiczna u dorosłych/zakwaterowanie	12	52,00	624,00
5.08.05.0000173	Porada ambulatoryjna związana z chemioterapią	2		104,00

Dodatkowo przyjęto konserwatywnie, że koszt podania leków doustnych w trakcie konsolidacji oraz podtrzymywania będzie bezpłatny (wymagane opakowania leków pacjent otrzyma w ramach hospitalizacji i/lub porady ambulatoryjnej związanej z prowadzonym leczeniem).

1.3.7.6. Koszty diagnostyki i monitorowania

Pacjenci w stanie remisji otrzymują badania PCR (4 razy na rok) w celu monitorowania skuteczności przeprowadzonego leczenia. W analizie uwzględniono koszt przeprowadzenia badań genetycznych PCR realizowanych w ramach świadczenia *Kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nowotworowych* [77]. Średnią cenę punktu przyjęto na poziomie 10,00 PLN zgodnie z informatorem o umowach NFZ [26].

Tabela 14. Koszt badań genetycznych u pacjentów z APL

Kod produktu	Nazwa produktu	Jednostka rozliczeniowa	Waga jednostki rozliczeniowej	Koszt 1 punktu NFZ [PLN]	Koszt świadczenia [PLN]
5.10.00.0000041	Kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nowotworowych	punkt	45	10,00	450,00

Zgodnie z pracą Douer 2013 [18] tzw. późne nawroty choroby praktycznie nie występują i chorzy u których stan remisji utrzymywał się powyżej 5 lat mogą zostać uznani za wyleczonych, stąd w ramach niniejszej analizy zdecydowano się na korektę kosztu monitorowania w stanie +2y remission poprzez uwzględnienie średnio 1 badania w skali roku.

1.3.7.7. Koszty przeszczepu (autoSCT / alloSCT)

W oparciu o analizy weryfikacyjne AOTMiT [7,6,5] oraz raporty ekonomiczne [2,4,3] w ramach niniejszej analizy zgodnie z zarządzeniem Nr 129/2016/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 grudnia 2016 r [74] określono średni koszt związany z przeprowadzeniem przeszczepu komórek krwiotwórczych (*autoSCT* oraz *alloSCT*). W przypadku przeszczepów od niespokrewnionego dawcy dodatkowo uwzględniono *Koszt procedury doboru niespokrewnionych dawców szpiku* na poziomie 20 000,00 PLN [4,3].

Tabela 15. Koszty przeszczepu autoSCT oraz alloSCT

JGP	Nazwa JGP	Jednostka rozliczeniowa	Liczba punktów za jednostkę	Koszt 1 punktu NFZ [PLN]	Koszt NFZ za świadczenie [PLN]	Rzeczywisty koszt NFZ za świadczenie w 2015 r. [PLN]
S21	Przeszczepienie autologicznych komórek krwiotwórczych	Hospitalizacja maks. do 30 dni	1000	52	52 000,00	54 150,84
		Osobodzeń ponad ryczałt finansowany grupą	15	52	780,00	
S22	Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od rodzeństwa identycznego w HLA	Hospitalizacja maks. do 30 dni	2353	52	122 356,00	138 155,89
		Osobodzeń ponad ryczałt finansowany grupą	15	52	780,00	
S23	Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od dawcy alternatywnego	Hospitalizacja maks. do 30 dni	4705	52	244 660,00	272 735,68*
		Osobodzeń ponad ryczałt finansowany grupą	15	52	780,00	

* Dodatkowo doliczono koszt procedury doboru niespokrewnionych dawców szpiku na poziomie 20 000,00 PLN [4,3].

Rozkład pacjentów ze względu na rodzaj dawcy przy przeszczepie przyjęto zgodnie z najbardziej aktualnymi danymi POLTRANSPLANT [13] za rok 2015 (patrz rozdział 1.3.4), stąd w modelu CUA koszt przeszczepu *alloSCT* wyniósł **249 761,22 PLN** (27,80% przeszczepów od dawcy rodzinnego oraz 72,20% od dawcy niespokrewnionego).

Koszt roczny monitorowania oraz leczenia dodatkowego po przeprowadzonym przeszczepie alloSCT przyjęto zgodnie z oszacowaniami autorów analiz dla leku ICLUSIG (ponatynib) [3,4] (z uwzględnieniem niższych wartości) na poziomie średnio **22 280,33 PLN** (=średnia wartość w oparciu o przedstawione dane). W ramach analizy wrażliwości rozważono odpowiednio minimalny (**1 160,00 PLN**) oraz maksymalny (**24 599,00 PLN**) koszt roczny monitorowania po przeszczepie w drugim i kolejnych latach.

Z uwagi na brak alternatywnych danych dla **autoSCT** w modelu przyjęto minimalny koszt roczny monitorowania oraz leczenia dodatkowego na poziomie **1 160,00 PLN** (=minimalny koszt dla **alloSCT**).

Koszt leczenia ostrego odrzucania przeszczepu (**Acute GvHD**) oraz przewlekłego odrzucania przeszczepu (**Chronic GvHD**) przyjęto zgodnie z danymi NFZ [45] na poziomie odpowiednio:

- **20 299,46 PLN** – koszt hospitalizacji *Ostre odrzucanie przeszczepu lub ostra choroba przeszczep przeciw gospodarzowi - diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia od wykonania przeszczepu*
- **4 494,32 PLN** – koszt hospitalizacji *Przewlekłe odrzucanie przeszczepu lub przewlekła choroba przeszczep przeciw gospodarzowi - diagnostyka, leczenie (diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia po wykonaniu przeszczepu)*

1.3.7.8. Koszt leczenia „ratunkowego”

W stanie modelu „*End of life state*” pacjenci po nieudanym autoSCT/alloSCT lub nawrocie choroby (dotyczy stanów **Molecular Remission after Allo-SCT/Auto-SCT**) otrzymują leczenie ratunkowe w celu uzyskania kolejnej remisji. Zgodnie z danymi z badania Ramadan 2012 [54] w grupie pacjentów po nawrocie choroby mediana przeżycia wyniosła **8 miesięcy** (patrz rozdział 1.3.6), stąd w modelu w celu uwzględnienia średniego kosztu leczenia ratunkowego przyjęto sumę kosztu hospitalizacji w trakcie indukcji (**53 089,03 PLN**; patrz Tabela 12) oraz koszt przeszczepu **alloSCT** (**249 764,22 PLN**; patrz rozdział 1.3.7.7) skorygowaną czasem przeżycia pacjentów (= (53 089,03 PLN + 249 761,22 PLN) / 8).

1.3.7.9. Koszty leczenia działań niepożądanych (SAEs)

Z uwagi na fakt, iż wszyscy (100%) pacjenci w trakcie indukcji są hospitalizowani w ramach grupy **S01 Intensywne leczenie ostrych białaczek >17 r. ż.**, ewentualny koszt związany z leczeniem działań niepożądanych został uwzględniony w koszcie wspomnianej hospitalizacji (patrz rozdział 1.3.7.5). W przypadku fazy konsolidacji koszty leczenia hematologicznych **SAEs** wyznaczono zgodnie z analizami weryfikacyjnymi AOTMiT [6,5] oraz raportem ekonomicznym [2]:

- trombocytopenia – **2 858,17 PLN** [6,5]
- neutropenia – **3 470,91** [6,5]
- infekcje i gorączki o nieznanym przyczynie – **1 924,00** [2].

W ramach analizy wrażliwości nie uwzględniono kosztów leczenia **SAEs** w fazie konsolidacji.

W oparciu o wyniki analizy klinicznej [43] oraz badanie APL0406 (Lo-Coco 2013 [36]/ Platzbecker 2016 [51]) większość **niehematologicznych** poważnych zdarzeń niepożądanych (3-4 stopień; serious adverse events **SAEs**) występowała w równomiernym stopniu pomiędzy rozpatrywanymi opcjami terapeutycznymi (tj. brak istotnych statystycznie różnic). Wyjątek stanowiły:

- zdarzenia żołądkowo-jelitowe oraz zdarzenia niepożądane w obrębie jamy ustnej w sposób statystycznie istotny wyższe występowanie w grupie komparatora (AIDA);
- wydłużenie QTc, zdarzenia niepożądane wątrobowe oraz neurotoksyczność istotnie wyższe w grupie interwencji (ATO+ATRA)

Zgodnie z pracą Platzbecker 2016 [51] u wszystkich pacjentów zdarzenia ustępowały po czasowym ograniczeniu leków (ATO i/lub ATRA oraz zmniejszeniu dawki chemioterapeutyków), stąd w ramach niniejszej analizy nie uwzględniono kosztów leczenia niehematologicznych SAEs.

1.3.8. Zużycie zasobów

W poniższej tabeli zestawiono dane wykorzystane w modelu CUA.

Tabela 16. Zużycie zasobów

Parametr	ATRA+ATO	ATRA+IDA
<i>Podanie leków</i>		
Pierwsza linia – indukcja	32	35
Pierwsza linia - konsolidacja	20 (w ramach wizyt ambulatoryjnych)*	10 (w ramach hospitalizacji podanie chemioterapeutyków)*
Średnia liczba osobodni		
Leczenie podtrzymujące	-	0 (1 i 2 rok)
Druga linia – indukcja	25	35
Druga linia - konsolidacja	25 (w ramach wizyt ambulatoryjnych)*	10 (w ramach hospitalizacji podanie chemioterapeutyków)*
<i>Monitorowanie leczenia</i>		
Liczba badań PCR/rok	4	4
<i>Przeszczep</i>		
Czas trwania hospitalizacji [tygodnie]		alloSCT - 4 autoSCT- 3

* W modelu z uwagi na korektę długości czasu trwania konsolidacji zaimplementowano odpowiednio 10 wizyt/cykl (25 w II linii) oraz 4 dni hospitalizacji na cykl

Ponadto w modelu CUA [19] w oparciu o wyniki badania AML17 [12] rozważono różnice na korzyść interwencji w zakresie liczby niezbędnych transfuzji i czasu trwania antybiotykoterapii zarówno w pierwszej, jak i w drugiej linii leczenia. Należy zauważyć, iż w pracy AML17 [12] zastosowany schemat i dawkowanie ATO jest wyraźnie odmienny od przedstawionego w ChPL Trisenox® [14]. Ponadto struktura oraz główne założenia modelu CUA [19] opierają się na badaniu APL0406 (Lo-Coco 2013 [36]/ Platzbecker 2016 [51]), w którym to nie przedstawiono danych dotyczących liczby niezbędnych transfuzji i czasu trwania antybiotykoterapii.

Na podstawie powyższych danych zdecydowano się na podejście wysoce konserwatywne zakładające, że koszty leczenia dodatkowego (transfuzje/antybiotykoterapia) są kosztami nieróżniącymi rozpatrywane opcje terapeutyczne (0,00 PLN).

1.3.9. Compliance

Współczynnik *compliance* jest wartością liczbową odpowiadającą stosowaniu się pacjenta do zaleceń dotyczących dawkowania, np. wartość współczynnika *compliance* na poziomie 100%, odpowiada zaaplikowaniu przez pacjenta wszystkich zalecanych dawek. Z uwagi na rodzaj rozważanego leczenia (chemioterapia) i ze względu na miejsce podawania leku (szpital) założono pełne stosowanie się pacjentów do zaleceń lekarskich (*compliance* na poziomie 100%).

1.3.10. Użyteczności

Jednostką wyniku analizy CUA jest użyteczność (ang. *utility*), rozumiana jako zdolność danego dobra do zaspokojenia określonych potrzeb ludzkich. Miarą użyteczności we wspomnianej analizie są zyskane lata życia

skorygowane o jakość (ang. *quality adjusted life years* - QALY). Założono, że użyteczność może przyjmować wartości w zakresie od 0 do 1, gdzie 1 oznacza „najlepszy możliwy stan zdrowia”, zaś 0 – zgon.

W ramach niniejszej analizy ekonomicznej przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie użyteczności stanów zdrowia w populacji docelowej. Szczegóły kwerendy oraz opis selekcji badań przedstawiono w rozdziale 2.2.

Odnajdzone użyteczności dla populacji pacjentów z CLL przeskalowano stosownie do średniego wieku chorych z APL (analogiczne założenie poczyniono w analizie *Tallman 2015* [64]). Szczegóły kalkulacji przedstawiono w załączniku (rozdział 2.2.3).

W poniższej tabeli przedstawiono wartości zastosowane w analizie CUA.

Tabela 17. Wyjściowe wartości użyteczności

Etap	Nazwa stanu w modelu	Wartość przyjęta w analizie	
		Użyteczność	Źródło wartości pierwotnej (nieprzeskalowanej)
Pierwsza linia leczenia	Indukcja	0,739	Woods 2012 [70]
	Konsolidacja	0,739	Woods 2012 [70]
	Pierwsza remisja molekularna (remisja 0-2 lata)	0,773	Beusterien 2010 [10]
	Remisja +2r	0,849	Jak dla populacji ogólnej [19]
Druga linia leczenia	Indukcja + 1 cykl konsolidacji	0,673	Woods 2012 [70]
	Konsolidacja	0,702	Woods 2012 [70]
	Remisja molekularna	0,702	Beusterien 2010 [10]
Przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT)	Allogeniczny SCT	0,687	Breitscheidel 2008 [11] Rochau 2014 [57]
	Autologiczny SCT	0,687	Breitscheidel 2008 [11] Rochau 2014 [57]
	Remisja molekularna po auto/alloSCT	0,687	Rochau 2014 [57]
Leczenie paliatywne		0,4	Morton 2009 [44]
Zespół mielodysplastyczny (MDS)		0,4	Cooperberg 2012 [16]
Zgon		0,0	-

W modelu uwzględniono wartości zmniejszenia użyteczności z powodu wystąpienia hospitalizacji bądź działań niepożądanych.

Tabela 18. Wyjściowe wartości obniżenia użyteczności

Zdarzenie	Wartość przyjęta w analizie	
	Zastosowana wartość obniżenia użyteczności ¹	Źródło
Hospitalizacja	-0,02	Założenie autorów modelu [19]
Trombocytopenia (stopień 3-4, > 15 dni)	-0,18	Attard 2014 [9]
Neutropenia (stopień 3-4, > 15 dni)	-0,18	Attard 2014 [9]
Infekcja/zakażenie	-0,15	Platzbecker 2016 [51]; Stevenson 2014 [63]
Leukocytoza	-0,08	Założenie autorów modelu [19]
Toksyczne uszkodzenie wątroby	-0,20	Choi 2013 [15]
Neurotoksyczność	-0,21	Prica 2014 [52]
Zespół różnicowania APL	-0,12	Założenie autorów modelu [19]
Zdarzenia sercowe	-0,16	Nshimyumukiza 2013 [47]
Wydłużenie odstępu QT	-0,001	Założenie autorów modelu [19]

Acute GvHD	-0,08	Breitscheidel 2008 [39]
Chronic GvHD	-0,08	Założenie autorów modelu [19] / identyczna wartość jak dla <i>Acute GvHD</i>

² wartość *disutility*, którą należy interpretować jako zmniejszenie użyteczności

1.4. Ustawowa wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość

Próg opłacalności jest maksymalnym akceptowanym kosztem uzyskania jednostki wyniku zdrowotnego.

Zgodnie z obecnie obowiązującymi zapisami art. 12 pkt. 13 i art. 19 ust. 2 pkt. 7 Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [65] podstawą szacowania progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest Produkt Krajowy Brutto (PKB) na jednego mieszkańca w rozumieniu art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. z 2000 r. Nr 114, poz. 1188 oraz Dz. U. z 2009 r. Nr 98, poz. 817), przy czym za próg kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przyjmuje się trzykrotność rzeczony wielkości PKB na jednego mieszkańca. Zgodnie ze wskazanym przepisem, Prezes GUS przedstawia szacunkową średnią wartość PKB na jednego mieszkańca za okres ostatnich trzech lat dla obszarów określonych w art. 6 ust. 2 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto i ogłasza, w drodze obwieszczenia, w Dzienniku Urzędowym Rzeczypospolitej Polskiej „Monitor Polski” w terminie do dnia 31 października drugiego roku po roku kończącym okres ostatnich trzech lat. W Obwieszczeniu Prezesa GUS z dnia 31 października 2016 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2012-2014 ogłoszono szacunek wartości PKB na jednego mieszkańca na poziomie całego kraju w wysokości 43 334 PLN [73].

W związku z powyższym wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia (oraz roku życia skorygowanego o jakość) obowiązująca na dzień zakończenia analizy wynosi **130 002 PLN/QALY** (3 x 43 334 PLN).

1.5. Zestawienie parametrów wejściowych modelu

W poniższej tabeli zestawiono parametry wejściowe modelu (w przypadku dużej ilości danych wskazano odwołanie do konkretnego miejsca w dokumencie).

Tabela 19. Zestawienie parametrów wejściowych do modelu

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości*	Komentarz/ uzasadnienie zakresu zmienności w analizie wrażliwości
<i>Parametry kosztowe</i>			
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Koszty ATRA	Tabela 10 koszt refundacji za 1 mg: 1,10 PLN	Nie dotyczy	Na podstawie aktualnego Obwieszczenia MZ.
Koszty chemioterapii (IDA, MTZ, MTX, 6-MP)	koszt za 1 mg: IDA – 80,51 PLN; MTZ – 13,61 PLN; MTX – 0,07 PLN; 6-MP – 0,01 PLN (Tabela 11)	Nie dotyczy	Na podstawie aktualnego Obwieszczenia MZ. W niniejszej analizie za koszt 1 mg przyjęto minimum z wszystkich wartości dla danej substancji.
Koszty podania leków	Indukcja - 53 089,03 PLN Konsolidacja – 624,00 PLN / osobodzeń Lub 104,00 w ramach porady ambulatoryjnej	Nie dotyczy	Koszt ustalony zgodnie z zarządzeniem Prezesa NFZ oraz statystyką JGP NFZ (opis przedstawiono w rozdziale 1.3.7.5.)
Koszty diagnostyki i monitorowania terapii	450,00 PLN	Nie dotyczy	Zgodnie z Zarządzeniem Nr 73/2016/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 czerwca 2016 r. zmieniającym zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie [77].
Koszty przeszczepu	Patrz rozdział 1.3.7.7: 54 150,84 <i>autoSCT</i> 138 155,89 <i>alloSCT</i> (spokrewniony) 272 735,68 <i>alloSCT</i> (niespokrewniony)	Nie dotyczy	Na podstawie statystyki JGP NFZ i danych POLTRANSPLANT
Koszty monitorowania/leczenia po przeszczepie	22 280,33 PLN (<i>alloSCT</i>) 1 160,00 PLN (<i>autoSCT</i>)	Koszt roczny monitorowania po przeszczepie <i>alloSCT</i> : MIN= 1 160,00 PLN MAX= 41 082 PLN	Przyjęto odpowiednio minimalny oraz maksymalny koszt związany z leczeniem po przeszczepie <i>alloSCT</i> (patrz rozdział 1.3.7.7). Nie rozpatrywano zmiany kosztu monitorowania/leczenia po <i>autoSCT</i> .
Koszty leczenia działań niepożądanych	Patrz rozdział 1.3.7.9: trombocytopenia – 2 858,17 PLN [6,5] neutropenia – 3 470,91 [6,5] infekcje i gorączki o nieznanym przyczynie – 1 924,00 [2]	W ramach analizy wrażliwości przyjęto koszty leczenia SAEs na poziomie 0,00 PLN	W ramach analizy wrażliwości przetestowano podejście wysoce konserwatywne zakładające brak dodatkowych kosztów związanych z leczeniem działań niepożądanych.

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego TRISENOX® (trójtlenek arsenu) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką promielocytową (APL) z niskim lub pośrednim ryzykiem

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości*	Komentarz/ uzasadnienie zakresu zmienności w analizie wrażliwości
Koszty leczenia ratunkowego	(Patrz rozdział 1.3.7.8) 37 856,28 PLN/miesiąc	Nie dotyczy (wartość uśredniona skorygowaną czasem przeżycia pacjentów)	Wyznaczono w oparciu o wycenę NFZ kosztu hospitalizacji w leczeniu re-indukującym oraz przeszczepu <i>alloSCT</i> z uwzględnieniem przyjętej mediany przeżycia chorych w stanie <i>End of life state</i>
Koszty leczenia <i>Acute GvHD</i> oraz <i>Chronic GvHD</i>	20 299,46 = <i>Acute GvHD</i> 4 494,32 = <i>Chronic GvHD</i> (patrz rozdział 1.3.7.7)	Nie dotyczy	Na podstawie statystyki JGP NFZ
Użyteczności stanów zdrowia			
Użyteczności	Tabela 17	Nie dotyczy	Wartości użyteczności przyjęte przez autorów modelu [19] zostały szczegółowo uzasadnione w rozdziale 2.2.3
Zmniejszenie użyteczności	Tabela 18	Nie dotyczy	
Dane wyjściowe modelu			
Dane demograficzno-kliniczne pacjentów	wiek: 46 lat % mężczyzn: 49% waga: 70 kg BSA: 1,73 m ²	waga: 68 kg BSA: 1,79 m ²	Na podstawie danych z badania APL0406 oraz analizy AOTMIT. Alternatywne wartości bazowe (waga, BSA) testowano w ramach analizy wrażliwości w oparciu o dane dla populacji włoskiej z BIA Kruse 2015 [28]
Dawkowanie leków	Rozdział 1.3.2	Nie dotyczy	Dawkowanie określono na podstawie badania <i>Lo-Coco 2013</i> [36].
Protokół chemioterapii	Tabela 4	Nie dotyczy	Schemat określono na podstawie badania <i>Lo-Coco 2013</i> [36].
Zużycie zasobów	Tabela 16	Nie dotyczy	Na podstawie badania APL0406
Parametry kliniczne			
Dane dotyczące skuteczności	Tabela 5	Nie dotyczy	Na podstawie badania APL0406 oraz danych zidentyfikowanych przez autorów modelu CUA [19]
Dane dotyczące bezpieczeństwa	Tabela 6	Nie dotyczy	Na podstawie badania APL0406 oraz danych zidentyfikowanych przez autorów modelu CUA [19]
Śmiertelność	Tabela 7; Tabela 8	Nie dotyczy	W modelu uwzględniono śmiertelność ogólną, ryzyko zgonu podczas przeszczepu oraz po niepowodzeniu przeszczepu (leczenie ratunkowe)
Prawdopodobieństwo SCT	remisja molekularnej po indukcji w ramach II linii leczenia: 0,61 <i>alloSCT</i> oraz 0,02 <i>autoSCT</i> brak remisji po fazie indukcji: 1,0 <i>alloSCT</i> , 0,0 <i>autoSCT</i> po fazie konsolidacji w ramach II linii leczenia lub w fazie remisji: 0,0 <i>autoSCT</i> oraz 0,01 <i>alloSCT</i>	po fazie konsolidacji w ramach II linii leczenia lub w fazie remisji: 0,59 <i>autoSCT</i> oraz 0,01 <i>alloSCT</i>	W analizie przyjęto podejście wysoce konserwatywne zakładające brak przeprowadzania (0%) przeszczepu w przypadku kontynuacji leczenia konsolidującego i tym samym w stanie remisji po zakończeniu leczenia konsolidującego II linii. W ramach analizy wrażliwości analogicznie, jak autorzy modelu [19] bazują na publikacji <i>de Botton 2005</i> [17] uwzględniono 60% skumulowane prawdopodobieństwo wykonania przeszczepu w wyżej wymienionych stanach w modelu.

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego TRISENOX® (trójtlenek arsenu) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką promielocytową (APL) z niskim lub pośrednim ryzykiem

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości*	Komentarz/ uzasadnienie zakresu zmienności w analizie wrażliwości
<i>Pozostałe parametry</i>			
Stopa dyskontowa	Koszty 5%, efekty 3,5%	Koszty 0%, efekty 0%	Przyjęte roczne stopy dyskontowe są zgodne z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie wymagań minimalnych oraz z Wytycznymi HTA [1].
Długość cyklu modelu	1 miesiąc (=28 dni)	Nie dotyczy	Odcinek czasu pozwalający modelować zmiany w chorobie.
Współczynnik compliance	100%	Nie dotyczy	Uzasadnienie przedstawiono w rozdziale 1.3.9.
Horyzont czasowy w modelu	Dożywni (wiek graniczny: 100 lat)	30 lat	Uzasadnienie przedstawiono w rozdziale 1.1.5. W analizie wrażliwości rozważono alternatywną długość horyzontu czasowego.
Próg opłacalności	130 002 PLN/QALY	Nie dotyczy	Wartość ustalona urzędowo.

* Dotyczy analizy wrażliwości uwzględnionej w rozdziale 1.7.2 (w modelu CUA [19] istnieje możliwość weryfikacji każdej zmiennej, w szczególności przeprowadzenie jednokierunkowej analizy wrażliwości dla każdego parametru w modelu; ponadto przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości; patrz rozdział 1.7.3)

1.6. Zestawienie kosztów i konsekwencji

W poniższej tabeli zestawiono efekty zdrowotne oraz elementy kosztów stosowania porównywanych technologii zdrowotnych bez podania ich końcowej kalkulacji w postaci współczynnika ICUR.

Tabela 20. Zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych

Parametr	Interwencja	Komparator	Różnica	Udział w koszcie całkowitym interwencji	Udział w koszcie całkowitym komparatora
<i>Kategoria kosztu – perspektywa NFZ</i>					
Koszty całkowite [PLN]	307 211	378 903	-71 693	100,00%	100,00%
Koszt leków [PLN]	199 091	71 795	127 296	64,81%	18,95%
Koszt podania leków [PLN]	60 866	81 408	-20 542	19,81%	21,49%
Koszt monitorowania leczenia [PLN]	9 199	9 321	-122	2,99%	2,46%
Koszt AEs [PLN]	4 592	17 336	-12 743	1,49%	4,58%
Koszt HSCT [PLN]	20 123	117 978	-97 854	6,55%	31,14%
Koszt leczenia „ratunkowego” [PLN]	13 339	81 066	-67 727	4,34%	21,39%
<i>Kategoria wyniku zdrowotnego</i>					
Liczba lat życia skorygowana o jakość [QALY]	15,17	11,32	3,85	-	-
Liczba zyskanych lat życia [LYG]	18,31	14,18	4,13	-	-

1.7. Wyniki analizy użyteczności kosztów

1.7.1. Analiza podstawowa

Tabela 21 przedstawiona wyniki analizy użyteczności kosztów, gdzie jednostką efektywności były zyskane lata życia skorygowane o jakość (QALY). Wyniki przedstawiają wartości zdyskontowane oszacowane dla dożywotniego horyzontu czasowego, w przeliczeniu na jednego „uśrednionego” pacjenta.

Tabela 21. Wyniki analizy użyteczności kosztów dla porównania ATRA+ATO vs AIDA (ATRA+IDA)

Parametr	Perspektywa NFZ bez RSS			
	ATO+ATRA	AIDA		
Koszt leczenia [PLN]	307 211	378 903		
Koszt inkrementalny [PLN]	-71 693			
Efekt [QALY]	15,17	11,32		
Efekt inkrementalny [QALY]	3,85			
Inkrementalny współczynnik koszty/użyteczność ICUR	ATO+ATRA terapia dominująca (ICUR = - 23 419 PLN/QALY)			
Progowa cena zbytu netto produktu leczniczego Trisenox®				

Wyniki analizy koszty-użyteczność z perspektywy płatnika publicznego wskazują na **wyraźną dominację** strategii z użyciem produktu Trisenox® (ATRA+ATO to opcja tańsza oraz bardziej efektywna). Ponadto zastąpienie AIDA przez ATRA+ATO pozwala na uzyskanie dodatkowo **3,85 lat** życia skorygowanych o jakość.

1.7.2. Analiza wrażliwości oraz analiza progowa

W ramach analizy wrażliwości oceniono wpływ zmiany następujących zmiennych w modelu na wyniki analizy (wariant I to wyniki analizy podstawowej; szczegóły przyjętych założeń przedstawiono w rozdziale 1.5):

- I. Analiza podstawowa
- II. Średnia masa (68 kg) oraz powierzchnia ciała (1,79 m²) z analizy wpływu na budżet Kruse 2015 [28]
- III. Brak uwzględnienia kosztów leczenia działań niepożądanych (0,00 PLN)
- IV. Minimalny koszt monitorowania oraz leczenia po przeszczepie *alloSCT*
- V. Maksymalny koszt monitorowania oraz leczenia po przeszczepie *alloSCT*
- VI. Skumulowane prawdopodobieństwo wykonania przeszczepu w oparciu o pracę de Botton 2005 [17]
- VII. Minimalne prawdopodobieństwo nawrotu w stanie remisji po leczeniu II rzutu
- VIII. Maksymalne prawdopodobieństwo nawrotu w stanie remisji po leczeniu II rzutu
- IX. Minimalne prawdopodobieństwo nawrotu w stanie remisji po przeszczepie *auto/alloSCT*
- X. Maksymalne prawdopodobieństwo nawrotu w stanie remisji po przeszczepie *auto/alloSCT*
- XI. Brak dyskontowania (0% dla kosztów i 0% dla efektów)
- XII. Horyzont czasowy – 30 lat

Poniższa tabela przedstawia wyniki analizy wrażliwości oraz analizy progowej. W każdy z rozpatrywanych przypadków strategia z użyciem produktu Trisenox® (ATRA+ATO) jest opcją dominującą, co potwierdza stabilność oszacowań modelu CUA.

Tabela 22. Wyniki analizy wrażliwości oraz analizy progowej

Wariant analizy	Interwencja		Komparator		ICUR [PLN/ QALY]	Progowa CZN [PLN]
	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]		

Wariant analizy	Interwencja		Komparator		ICUR [PLN/ QALY]	Progowa CZN [PLN]
	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]		
I						
II						
III						
IV						
V						
VI						
VII						
VIII						
IX						
X						
XI						
XII						
Perspektywa NFZ – wariant bez uwzględnienia RSS						
I	307 211	15,17	378 903	11,32	ATO+ATRA terapia dominująca (-18 635)	
II	302 252	15,17	378 634	11,32	ATO+ATRA terapia dominująca (-19 854)	
III	302 173	15,17	358 953	11,32	ATO+ATRA terapia dominująca (-14 759)	
IV	302 910	15,17	352 933	11,32	ATO+ATRA terapia dominująca (-13 003)	
V	311 039	15,17	402 022	11,32	ATO+ATRA terapia dominująca (-23 649)	
VI	308 586	15,14	386 160	11,18	ATO+ATRA terapia dominująca (-19 567)	
VII	305 957	15,19	371 992	11,44	ATO+ATRA terapia dominująca (-17 637)	
VIII	307 828	15,16	382 230	11,26	ATO+ATRA terapia dominująca (-19 089)	
IX	306 557	15,25	376 769	11,81	ATO+ATRA terapia dominująca (-20 400)	
X	307 535	15,12	379 665	11,02	ATO+ATRA terapia dominująca (-17 605)	
XI	380 172	25,81	615 745	17,48	ATO+ATRA terapia dominująca (-28 271)	
XII	302 126	13,76	367 345	10,73	ATO+ATRA terapia dominująca (-21 568)	

1.7.3. Probabilistyczna analiza wrażliwości

Probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA) polega na przypisaniu parametrom modelu odpowiednich rozkładów prawdopodobieństwa, a następnie na przeprowadzeniu wielokrotnych symulacji dla zestawów parametrów każdorazowo losowanych z zadanych rozkładów prawdopodobieństwa. W probabilistycznej analizie wrażliwości, wykonywano 1000 symulacji dla wszystkich istotnych parametrów w modelu. W ramach każdej symulacji obliczono koszty, QALY oraz inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR).

Wyniki PSA przedstawiono w postaci tabelarycznej (średnia/SD/mediana) oraz dodatkowo w postaci graficznej za pomocą wykresu rozrzutu (ang. *scatterplot*) rezultatów 1000 iteracji na płaszczyźnie kosztów-użyteczności

przedstawiających zależność różnicy w kosztach porównywanych terapii do różnicy w ich efektach (każdy z punktów przedstawia oszacowanie uzyskane w pojedynczym powtórzeniu). Wyniki przedstawiono również w postaci krzywej akceptowalności (ang. *cost-effectiveness acceptability curve*, CEAC) – na osi pionowej odłożono prawdopodobieństwo, z jakim strategia z użyciem produktu Trisenox® (ATRA+ATO) jest kosztowo-efektywna przy skłonności do zapłaty za dodatkową jednostkę QALY – oś pozioma.

Dla poszczególnych parametrów uwzględnionych w modelu przyjęto następujące rozkłady prawdopodobieństwa (wartość średnią w rozkładach przyjęto na poziomie wartości z analizy deterministycznej, odchylenie standardowe lub błąd standardowy wyznaczono zgodnie z założeniami autorów modelu CUA [19]):

- Odsetek mężczyzn: rozkład beta
- Masa ciała i wiek pacjentów – rozkład normalny
- Prawdopodobieństwo przeprowadzenia przeszczepu **allo/autoSCT** wraz z prawdopodobieństwem **Acute/Chronic GvHD** – rozkład beta
- Dane dotyczące skuteczności: rozkłady beta (z wyjątkiem czasu do nawrotu choroby gdzie uwzględniono rozkład normalny)
- Bezpieczeństwo terapii; rozkład beta dla prawdopodobieństwa wystąpienia danego zdarzenia niepożądanego oraz rozkład normalny dla czasu trwania danego zdarzenia
- Dane dotyczące kosztów: rozkład gamma
- Zużycie zasobów: rozkład normalny
- Wartości użyteczności: rozkład beta
- Prawdopodobieństwo zgonu: rozkład beta

Z uwagi na mnogość parametrów uwzględnionych w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości szczegółowy zakres danych wejściowych przedstawiono w kalkulatorze **CUA_TRISENOX.xlsm** stanowiącym integralną część niniejszego raportu. W przypadku wartości prawdopodobieństw równych 100% oraz 0%, zastosowano korektę umożliwiającą przeprowadzenie obliczeń w PSA (np. przyjęcie średniej na poziomie 99,5% zamiast 100%).

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości z/bez uwzględnienia RSS.

Tabela 23. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości dla porównania ATRA+ATO vs AIDA (ATRA+IDA)

Strategia leczenia			Perspektywa NFZ bez RSS	
			Koszt inkrementalny [PLN]	Efekt inkrementalny [QALY]
Analiza podstawowa			-71 693	3,84717
Średnia			-63 796	3,59952
Odchylenie standardowe			94 969	1,75733
Mediana			-68 390	3,59772

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (1000 iteracji) wskazały, że w dożywotnym horyzoncie czasowym analizy (przy założeniu górnej granicy wieku pacjentów na poziomie 100 lat):

- **Wyniki bez RSS:** średnia różnica całkowitych kosztów stosowania **ATRA+ATO** w porównaniu ze schematem **AIDA** wyniosła **-63 796 PLN**, natomiast średnia różnica QALY: **3,60**, co potwierdza dominację strategii **ATRA+ATO**.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

1.8. Przegląd analiz ekonomicznych

W ramach niniejszej analizy ekonomicznej przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania produktu leczniczego Trisenox®. Wyszukiwanie zakończono dnia 25.11.2016 r. Szczegóły kwerend oraz opis selekcji tekstów przedstawiono w rozdziale 2.1. Charakterystyka analiz spełniających kryteria włączenia (Lachaine 2015 [32] oraz Tallman 2015 [64]) znajduje się w Tabeli 27.

W analizie wykorzystano model udostępniony przez firmę Zlecającą [19], który adaptowano do warunków polskich. W obu zidentyfikowanych pracach (Lachaine 2015 [32] oraz Tallman 2015 [64]) przeprowadzono analogiczne, jak w niniejszym raporcie porównanie schematów ATRA+ATO vs ATA+IDA wskazując, że leczenie z zastosowaniem ATO jest opcją kosztowo-efektywną. Należy zauważyć, iż autorzy Lachaine 2015 [32] oraz Tallman 2015 [64] opierali się na wstępnych wynikach badania Lo-Coco 2013 (bez dostępu do danych finalnych z 2016 roku [51]), stąd prawdopodobnie znacznie zaniżone rezultaty analiz

1.9. Ograniczenia analizy

Analiza ekonomiczna została przeprowadzona z wykorzystaniem modelu Markowa bazującego na prawdopodobieństwach progresji wyznaczonych w oparciu o badanie APL0406. Model stanowi pewne uproszczenie rzeczywistości i w sposób przybliżony prognozuje rozwój postępu choroby (APL) i wpływu optymalnej terapii pierwszej linii na efekty leczenia. Niniejsza analiza posiada pewne ograniczenia, z których należy zdawać sobie sprawę podczas interpretacji wyników.

Podstawowym założeniem przyjętym w modelu jest przyjęcie utrzymywania się efektu terapeutycznego w czasie (m.in. w zakresie odpowiedzi na leczenie oraz prawdopodobieństwa nawrotów w oparciu o badanie AML0406). Wyniki analizy klinicznej [43], w szczególności w zakresie analizy skuteczności praktycznej potwierdzają prawidłowość przyjętych efektów w modelu (w trakcie 12 miesięcznej obserwacji grupy pacjentów leczonych ATO+ATRA nie zdiagnozowano nawrotu choroby, zaś remisja całkowita (CM) wystąpiła u 98% leczonych). Dodatkowo zgodnie z pracą Douer 2013 [18] tzw. późne nawroty choroby praktycznie nie występują i chorzy u których stan remisji utrzymywał się powyżej 5 lat mogą zostać uznani za wyleczonych, stąd minimalne prawdopodobieństwo nawrotów w grupie leczonych ATO+ATRA w okresie obserwacji (ponad 50 miesięcy) determinuje długotrwałe utrzymywanie efektu terapeutycznego. Ponadto w oparciu o pracę Zhu 2016 [78] w okresie 12-letnim przeżycie wolne od objawów choroby (DFS) wśród pacjentów leczonych schematem ATO+ATRA wyniosło **92,6%** (grupa niskiego/pośredniego ryzyka), co w porównaniu z wartością **90,3%** z modelu CUA dla 12-letniego horyzontu czasowego wskazuje na prawidłowe podejście analityczne w zakresie analizowanego problemu.

Kolejnym ograniczeniem analizy jest brak uwzględnienia w modelu kolejnych linii leczenia po niepowodzeniu terapii II rzutu oraz w przypadku kolejnego nawrotu choroby. Wprowadzenie uśrednionego kosztu terapii „ratunkowej” („*End of life state*”) w modelu CUA stanowi podejście konserwatywne, gdyż z uwagi na względnie wysoki odsetek nawrotów w grupie komparatora (AIDA) i tym samym znacznie większe prawdopodobieństwo terapii kolejnych rzutów, uśrednione koszty zamiast kosztów kolejnych linii terapii znacząco ograniczają koszty po stronie komparatora.

Ponadto w modelu CUA [19] w oparciu o wyniki badania AML17 [12] rozważono różnice na korzyść interwencji w zakresie liczby niezbędnych transfuzji i czasu trwania antybiotykoterapii zarówno w pierwszej, jak i w drugiej linii leczenia. Należy zauważyć, iż w pracy AML17 [12] zastosowany schemat i dawkowanie ATO jest wyraźnie odmienny od przedstawionego w ChPL Trisenox® [14]. Ponadto struktura oraz główne założenia modelu CUA [19] opierają się na badaniu APL0406 (Lo-Coco 2013 [36]/ Platzbecker 2016 [51]), w którym to nie przedstawiono danych dotyczących liczby niezbędnych transfuzji i czasu trwania antybiotykoterapii. Na podstawie powyższych

danych zdecydowano się na podejście wysoce konserwatywne zakładające, że koszty leczenia dodatkowego (transfuzje/antybiotykoterapia) są kosztami nieróżniącymi rozpatrywane opcje terapeutyczne (**0,00 PLN**).

Dodatkowym ograniczeniem analizy jest brak uwzględnienia mniejszego zużycia ATO w trakcie leczenia I linii (zgodnie z badaniem APL0406 część chorych wymagało czasowego odstawienia leku spowodowanego działaniami niepożądanymi). Niniejsze założenie jest podejściem konserwatywnym, gdyż w sposób znaczący zwiększa koszty po stronie interwencji.

1.10. Dyskusja i wnioski

W analizie wykorzystano model udostępniony przez firmę Zlecającą [19], który adaptowano do warunków polskich. W ramach walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania rozważanej interwencji, w wyniku którego odnaleziono 2 analizy spełniające kryteria włączenia (patrz rozdział 2.1). W obu pracach (Lachaine 2015 [32] oraz Tallman 2015 [64]) przeprowadzono analogiczne, jak w niniejszym raporcie porównanie schematów ATRA+ATO vs ATA+IDA wskazując, że leczenie z zastosowaniem ATO jest opcją kosztowo-efektywną. Należy zauważyć, iż autorzy Lachaine 2015 [32] oraz Tallman 2015 [64] opierali się na wstępnych wynikach badania Lo-Coco 2013 (bez dostępu do danych finalnych z 2016 roku [51]), stąd prawdopodobnie znacznie zaniżone rezultaty analiz.

Wnioski końcowe

Wyniki analizy koszty-użyteczność z perspektywy płatnika publicznego wskazują na wyraźną dominację strategii z użyciem produktu Trisenox® (ATRA+ATO to opcja tańsza oraz bardziej efektywna). Ponadto zastąpienie AIDA przez ATRA+ATO pozwala na uzyskanie dodatkowo **3,85 lat** życia skorygowanych o jakość.

Na podstawie przeprowadzonej analizy ekonomicznej można stwierdzić, iż koszt stosowania ATO (produkt leczniczy Trisenox®) w skojarzeniu z ATRA jest niższy od kosztu obecnie stosowanego schematu ATRA+chemioterapia (z perspektywy NFZ z/bez uwzględnienia proponowanego RSS). Ponadto wnioskowana interwencja medyczna przynosi lepsze efekty w postaci liczby zyskanych lat życia skorygowanych o jakość w porównaniu z komparatorem. Można zatem uznać, iż ATRA+ATO w rozważanej populacji pacjentów jest strategią dominującą. Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała stabilność wyników.

Obecnie refundowana ze środków publicznych opcja terapeutyczna (ATRA+chemioterapia) nie zaspokaja w pełni potrzeb nowo zdiagnozowanych chorych z APL w zakresie wydłużonego przeżycia czy remisji choroby.

Pozytywna decyzja refundacyjna dla produktu leczniczego Trisenox® wpłynie korzystnie na poprawę efektywności leczenia pacjentów z nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką promielocytową z niskim lub pośrednim ryzykiem oraz stanowi szansę podwyższenia jakości ich życia.

2. ZAŁĄCZNIKI

2.1. Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych

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

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

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

W procesie konstruowania strategii wyszukiwania analiz ekonomicznych, oceniających efektywność kosztową preparatu Trisenox®, w pierwszym etapie skorzystano z bazy terminów medycznych MeSH (Medical Subject Headings). W bazie tej znajdują się hasła tematyczne wraz z przyporządkowanymi synonimami oraz terminami bliskoznacznymi. Połączenie wyszukiwania w bazie danych z rozszerzonymi terminami z bazy MeSH pozwala na uniknięcie pominięcia publikacji ze względu na niestandardową terminologię.

Kryterium włączenia zdefiniowano jako publikacje opisujące wyniki analiz ekonomicznych (cost-effectiveness, -utility lub -minimization), oceniające opłacalność stosowania trójtlenku arsenu.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 3 analizy spełniające kryteria włączenia.

W poniższych tabelach przedstawiono strategię wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania produktu Trisenox®.

Tabela 24. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Medline przez PubMed (wyszukiwanie zakończone 25.11.2016 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1	"arsenic trioxide" [Supplementary Concept]) OR (("Arsenic trioxide"[Title/Abstract] OR „diarsenic trioxide"[Title/Abstract] OR „arsenic(III) oxide"[Title/Abstract] OR „arsenous anhydride"[Title/Abstract] OR naonobin[Title/Abstract] OR Trisenox[Title/Abstract] OR Trixenox[Title/Abstract] OR „arsenic sesquioxide"[Title/Abstract] OR „arsenic trioxyde"[Title/Abstract] OR „arsenicum album"[Title/Abstract] OR „arsenious acid"[Title/Abstract] OR „arsenious anhydride"[Title/Abstract] OR „arsenious oxide"[Title/Abstract] OR „arsenious trioxide"[Title/Abstract] OR arsenite[Title/Abstract] OR arsenolite[Title/Abstract] OR „arsenous acid"[Title/Abstract] OR „arsenous acid anhydride"[Title/Abstract] OR „arsenous oxide"[Title/Abstract] OR arsentrioxide[Title/Abstract] OR asadin[Title/Abstract] OR „white arsenic"[Title/Abstract])	8 374
2	economic[Title/Abstract] OR economics[Title/Abstract] OR economic[Title/Abstract] OR pharmaco-economic[Title/Abstract] OR pharmaco-economic*[Title/Abstract] OR "cost effectiveness"[Title/Abstract] OR "cost utility"[Title/Abstract] OR "cost minimization"[Title/Abstract] OR "cost consequences"[Title/Abstract] OR "cost benefit"[Title/Abstract] OR "cost analysis"[Title/Abstract] OR "costs analysis"[Title/Abstract]	227 552
3	#1 AND #2	18

Tabela 25. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane (wyszukiwanie zakończone 25.11.2016 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1	Arsenic trioxide or diarsenic trioxide or arsenicIII oxide or arsenous anhydride or naonobin or Trisenox or Trixenox or arsenic sesquioxide or arsenic trioxyde or arsenicum album or arsenious acid or arsenious anhydride or arsenious oxide or arsenious trioxide or arsenite or arsenolite or arsenous acid or arsenous acid anhydride or arsenous oxide or arsentrioxide or asadin or white arsenic:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	108
2	#1 in Technology Assessments AND Economic Evaluations	2

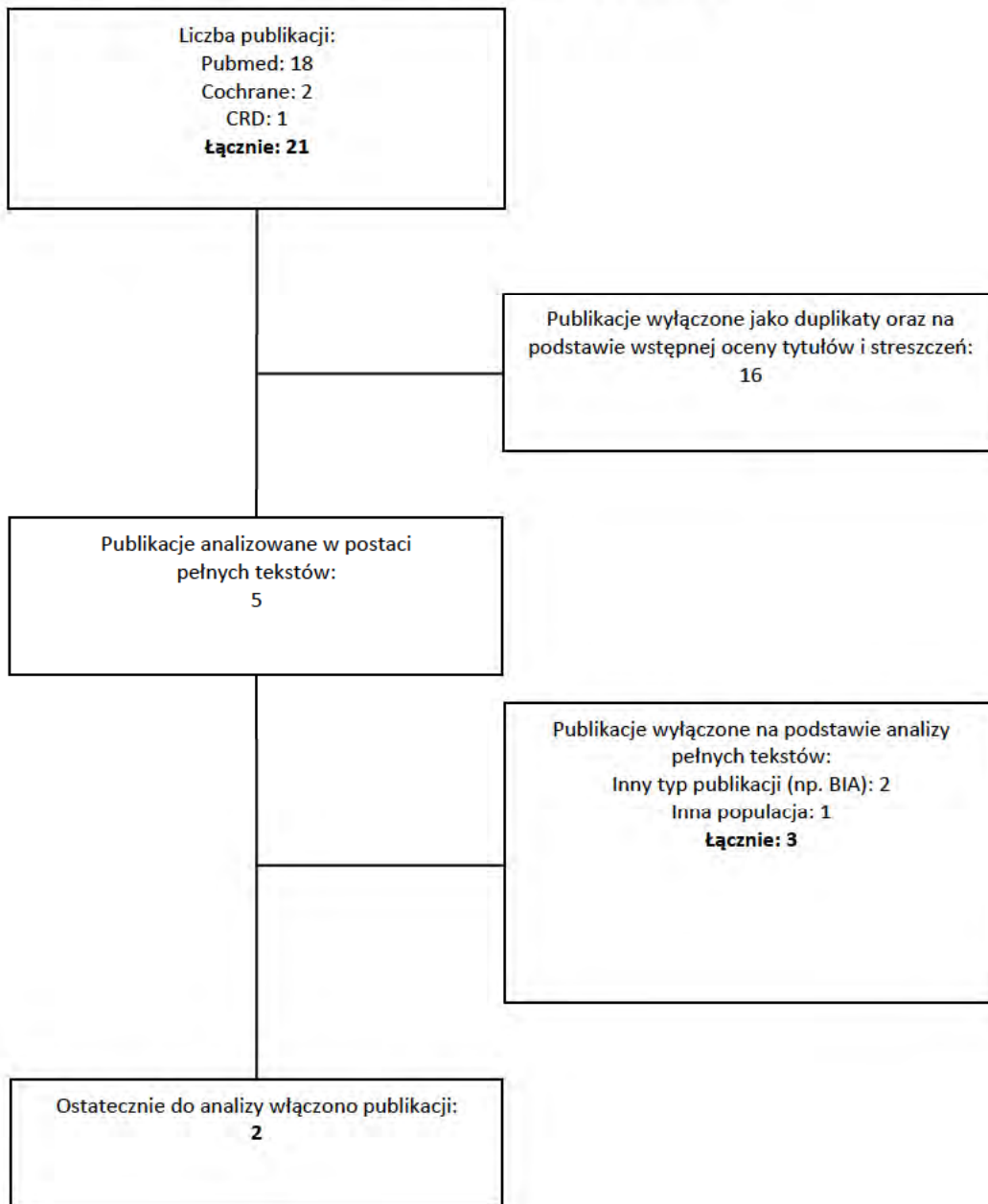
Tabela 26. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie CRD (wyszukiwanie zakończone 25.11.2016 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1	Arsenic trioxide OR diarsenic trioxide OR arsenicIII oxide OR arsenous anhydride OR naonobin OR Trisenox OR Trixenox OR arsenic sesquioxide OR arsenic trioxyde OR arsenicum album OR arsenious acid OR arsenious anhydride OR arsenious oxide OR arsenious trioxide OR arsenite OR arsenolite OR arsenous acid OR arsenous acid anhydride OR arsenous oxide OR arsentrioxide OR asadin OR white arsenic	9
2	economic OR economics OR economic OR pharmacoeconomic OR pharmacoeconomic* OR "cost effectiveness" OR "cost utility" OR "cost minimization" OR "cost consequences" OR "cost benefit" OR "cost analysis" OR "costs analysis"	21 050
3	#1 AND #2	1

2.1.1. Diagram wyszukiwania analiz ekonomicznych

Poniżej przedstawiono diagram opisujący wyniki wyszukiwania analiz ekonomicznych

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



2.1.2. Charakterystyka analiz ekonomicznych włączonych do przeglądu

Tabela 27. Analizy ekonomiczne włączone do przeglądu

Charakterystyka zidentyfikowanych analiz ekonomicznych	
<i>Publikacja Lachaine 2015 [32]</i>	
Interwencje	- arsenic trioxide (ATO) + kwas all-trans retinowy (ATRA), - ATRA + idarubicin (IDA)
Populacja	Dorośli pacjenci z nowozdiagnozowaną ostrą białaczką promielocytową niskiego - pośredniego ryzyka.
Technika analityczna	CUA
Horyzont	Dożywotni

Charakterystyka zidentyfikowanych analiz ekonomicznych	
Dyskontowanie	5%
Kraj	Kanada
Waluta	§CAD
Perspektywa	Kanadyjskie Ministerstwo Zdrowia (MoH), społeczna
Składowe kosztów	Koszty leków, administracji, leczenia zdarzeń niepożądanych, leczenia nawrotów choroby, wizyt kontrolnych oraz straty wydajności.
Wyniki i wnioski	ICUR=§CAD 50 193/QALY (MoH) ICUR= §CAD 50 338/QALY (p. społeczna)
Publikacja Tallman 2015 [64]	
Interwencje	- arsenic trioxide (ATO) + kwas all-trans retinowy (ATRA), - ATRA + idarubicin (IDA), - ATRA + cytarabine (AraC) + dodatkowa chemioterapia
Populacja	Dorośli pacjenci z nowozdiagnozowaną ostrą białaczką promielocytową niskiego - pośredniego ryzyka.
Technika analityczna	CEA/CUA
Horyzont	Dożywotni
Dyskontowanie	3%
Kraj	USA
Waluta	§
Perspektywa	Płatnik publiczny/ (third-party payer)
Składowe kosztów	Koszty leków, koszty medyczne, koszty hospitalizacji (w tym koszty leczenia zdarzeń niepożądanych).
Wyniki i wnioski	Współczynnik ICER dla interwencji ATRA + IDA w porównaniu z ATRA + AraC + dodatkowa chemioterapia wynosi \$2 933/LY (\$3 122/QALY). ICER dla scenariusza ATO + ATRA w porównaniu z ATRA + IDA jest równy \$4 512/LY (\$5 614/QALY).

2.2.Strategie wyszukiwania użyteczności

W procesie konstruowania strategii wyszukiwania użyteczności oceniających jakość życia osób z ostrą białaczką promielocytową w pierwszym etapie skorzystano z bazy terminów medycznych MeSH (Medical Subject Headings). W bazie tej znajdują się hasła tematyczne wraz z przyporządkowanymi synonimami oraz terminami bliskoznacznymi. Połączenie wyszukiwania w bazie danych z rozszerzonymi terminami z bazy MeSH pozwala na uniknięcie pominięcia publikacji ze względu na niestandardową terminologię.

Przeszukano następujące bazy medyczne:

- PubMed,
- CRD (Centre for Reviews and Dissemination).

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 5 prac spełniających kryteria włączenia do analizy. Ponadto do przeglądu włączono 3 prace znalezione w ramach wyszukiwania analiz ekonomicznych oraz 4 publikacje pochodzące z przeglądu literatury, które również spełniały zadane kryteria.

Zastosowano następujące ograniczenia:

Kryteria włączenia (spełnione łącznie):

- raportowane użyteczności z przedziału od 0 do 1 (dopuszczano możliwość wartości ujemnych, opisujących stany gorsze niż śmierć),
- populacja dorosłych osób chorych na ostrą białaczkę promielocytową lub inny typ białaczki (ostra białaczka szpikowa, przewlekła białaczka szpikowa, ostra białaczka limfatyczna, przewlekła białaczka limfoblastyczna).

Kryteria wykluczenia (co najmniej jedno):

- populacja osób inna niż opisana powyżej,
- jakość życia mierzona na innej skali lub w sposób opisowy,
- brak wartości użyteczności,
- inny typ badania, np. studium przypadku.

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

Tabela 28. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie Medline przez PubMed (wyszukiwanie zakończone 13.12.2016 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1	<p>„Acute Myeloid Leukemia” OR „Acute Myeloid Leukemias” OR „Leukemias, Acute Myeloid” OR „Myeloid Leukemias, Acute” OR ANLL OR „Leukemia, Acute Myelogenous” OR „Leukemia, Acute Myeloid” OR „Leukemia, Myeloblastic, Acute” OR „Leukemia, Myelocytic, Acute” OR „Leukemia, Myelogenous, Acute” OR „Leukemia, Nonlymphoblastic, Acute” OR „Leukemia, Nonlymphocytic, Acute” OR „Myeloblastic Leukemia, Acute” OR „Acute Myeloblastic Leukemia” OR „Acute Myeloblastic Leukemias” OR „Leukemia, Acute Myeloblastic” OR „Leukemias, Acute Myeloblastic” OR „Myeloblastic Leukemias, Acute” OR „Myelocytic Leukemia, Acute” OR „Acute Myelocytic Leukemia” OR „Acute Myelocytic Leukemias” OR „Leukemia, Acute Myelocytic” OR „Leukemias, Acute Myelocytic” OR „Myelocytic Leukemias, Acute” OR „Myelogenous Leukemia, Acute” OR „Myeloid Leukemia, Acute” OR „Nonlymphoblastic Leukemia, Acute” OR „Acute Nonlymphoblastic Leukemia” OR „Acute Nonlymphoblastic Leukemias” OR „Leukemia, Acute Nonlymphoblastic” OR „Leukemias, Acute Nonlymphoblastic” OR „Nonlymphoblastic Leukemias, Acute” OR „Nonlymphocytic Leukemia, Acute” OR „Acute Nonlymphocytic Leukemia” OR „Acute Nonlymphocytic Leukemias” OR „Leukemia, Acute Nonlymphocytic” OR „Leukemias, Acute Nonlymphocytic” OR „Nonlymphocytic Leukemias, Acute” OR „Acute Myelogenous Leukemia” OR „Acute Myelogenous Leukemias” OR „Leukemias, Acute Myelogenous” OR „Myelogenous Leukemias, Acute” OR „Myeloid Leukemia, Acute, M1” OR „Leukemia, Myeloid, Acute, M1” OR „Acute Myeloid Leukemia without Maturation” OR „Leukemia, Myeloid, Acute, M2” OR „Myeloid Leukemia, Acute, M2” OR „Acute Myeloid Leukemia with Maturation” OR „acute granulocytic leukaemia” OR „acute granulocytic leukemia” OR „acute myeloblastic leukaemia” OR „acute myelogenous leukaemia” OR „acute myeloid leukaemia” OR „acute nonlymphoblastic leukaemia” OR „acute nonlymphocytic leukaemia” OR „granulocytic leukaemia, acute” OR „granulocytic leukemia, acute” OR „leukaemia, acute granulocytic” OR „leukaemia, acute myeloblastic” OR „leukaemia, acute myelocytic” OR „leukaemia, myelocytic, acute” OR „leukaemia, myeloid, acute” OR „leukaemia, nonlymphocytic, acute” OR „leukemia, acute granulocytic” OR „leukemia, myeloid, acute” OR „leukemia, nonlymphocytic, acute” OR „myelocytic leukaemia, acute” OR „nonlymphocytic leukaemia, acute”</p>	74 498
2	<p>„Leukemia, Acute Promyelocytic” OR „Leukemia, Myeloid, Acute, M3” OR „M3 ANLL OR ANLL, M3” OR „Myeloid Leukemia, Acute, M3” OR „Progranulocytic Leukemia” OR „Promyelocytic Leukemia, Acute” OR „AML M3” OR „Acute Promyelocytic Leukemia” OR „Acute Promyelocytic Leukemias” OR „Leukemia, Progranulocytic” OR „acute promyelocyte leukaemia” OR „acute promyelocyte leukemia” OR „acute promyelocytic leukaemia” OR „leukaemia, promyelocytic, acute” OR „leukemia, promyelocytic, acute” OR „promyelocyte leukaemia” OR „promyelocyte leukemia” OR „promyelocytic leukaemia”</p>	15 715
3	#1 OR #2	79 344
4	(„EQ 5D” OR EuroQol OR Euro-Qol OR “short form 36” OR SF36 OR “SF 36” OR HUI OR “health utility index” OR “standard gamble” OR SG OR “time trade off”	21 718

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
	OR TTO) AND (QoL OR "Quality of Life" OR QALY OR "Quality Adjusted Life Years" OR HRQOL OR "health related quality of life" OR Utility OR utilities OR Utilit* OR disutility OR disutilities OR "cost utility")	
5	#3 AND #4	12

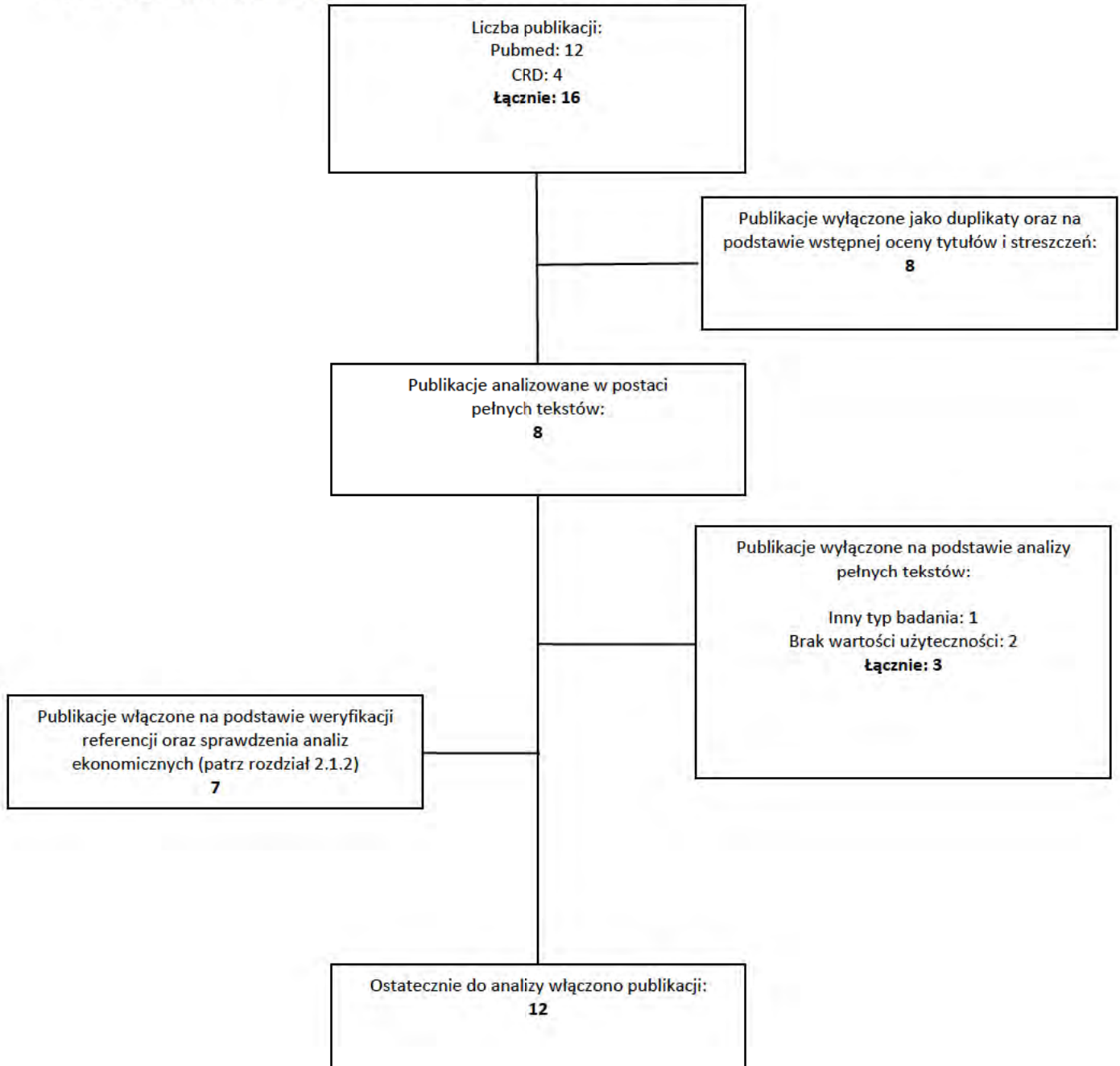
Tabela 29. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie CRD (wyszukiwanie zakończone 14.12.2016 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1	Acute Myeloid Leukemia OR Acute Myeloid Leukemias OR Leukemias, Acute Myeloid OR Myeloid Leukemias, Acute OR ANLL OR Leukemia, Acute Myelogenous OR Leukemia, Acute Myeloid OR Leukemia, Myeloblastic, Acute OR Leukemia, Myelocytic, Acute OR Leukemia, Myelogenous, Acute OR Leukemia, Nonlymphoblastic, Acute OR Leukemia, Nonlymphocytic, Acute OR Myeloblastic Leukemia, Acute OR Acute Myeloblastic Leukemia OR Acute Myeloblastic Leukemias OR Leukemia, Acute Myeloblastic OR Leukemias, Acute Myeloblastic OR Myeloblastic Leukemias, Acute OR Myelocytic Leukemia, Acute OR Acute Myelocytic Leukemia OR Acute Myelocytic Leukemias OR Leukemia, Acute Myelocytic OR Leukemias, Acute Myelocytic OR Myelocytic Leukemias, Acute OR Myelogenous Leukemia, Acute OR Myeloid Leukemia, Acute OR Nonlymphoblastic Leukemia, Acute OR Acute Nonlymphoblastic Leukemia OR Acute Nonlymphoblastic Leukemias OR Leukemia, Acute Nonlymphoblastic OR Leukemias, Acute Nonlymphoblastic OR Nonlymphoblastic Leukemias, Acute OR Nonlymphocytic Leukemia, Acute OR Acute Nonlymphocytic Leukemia OR Acute Nonlymphocytic Leukemias OR Leukemia, Acute Nonlymphocytic OR Nonlymphocytic Leukemias, Acute OR Acute Myelogenous Leukemia OR Acute Myelogenous Leukemias OR Leukemias, Acute Myelogenous OR Myelogenous Leukemias, Acute OR Myeloid Leukemia, Acute, M1 OR Leukemia, Myeloid, Acute, M1 OR Acute Myeloid Leukemia without Maturation OR Leukemia, Myeloid, Acute, M2 OR Myeloid Leukemia, Acute, M2 OR Acute Myeloid Leukemia with Maturation OR acute granulocytic leukaemia OR acute granulocytic leukemia OR acute myeloblastic leukaemia OR acute myelogenous leukaemia OR acute myeloid leukaemia OR acute nonlymphoblastic leukaemia OR acute nonlymphocytic leukaemia OR granulocytic leukaemia, acute OR granulocytic leukemia, acute OR leukaemia, acute granulocytic OR leukaemia, acute myeloblastic OR leukaemia, acute myelocytic OR leukaemia, myelocytic, acute OR leukaemia, myeloid, acute OR leukaemia, nonlymphocytic, acute OR leukemia, acute granulocytic OR leukemia, myeloid, acute OR leukemia, nonlymphocytic, acute OR myelocytic leukaemia, acute OR nonlymphocytic leukaemia, acute	100
2	Leukemia, Acute Promyelocytic OR Leukemia, Myeloid, Acute, M3 OR M3 ANLL OR ANLL, M3 OR Myeloid Leukemia, Acute, M3 OR Progranulocytic Leukemia OR Promyelocytic Leukemia, Acute OR AML M3 OR Acute Promyelocytic Leukemia OR Acute Promyelocytic Leukemias OR Leukemia, Progranulocytic OR acute promyelocyte leukaemia OR acute promyelocyte leukemia OR acute promyelocytic leukaemia OR leukaemia, promyelocytic, acute OR leukemia, promyelocytic, acute OR promyelocyte leukaemia OR promyelocyte leukemia OR promyelocytic leukaemia	20
3	#1 OR 2#	115
4	(EQ 5D OR EuroQoL OR Euro-QoL OR short form 36 OR SF36 OR SF 36 OR HUI OR health utility index OR standard gamble OR SG OR time trade off OR TTO) AND (QoL OR Quality of Life OR QALY OR Quality Adjusted Life Years OR HRQOL OR health related quality of life OR Utility OR utilities OR Utilit* OR disutility OR disutilities OR cost utility)	1 593
5	#3 AND 4#	4

2.2.1. Diagram wyszukiwania użyteczności

Poniżej przedstawiono diagram opisujący wyniki wyszukiwania użyteczności.

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



2.2.2. Charakterystyka publikacji dotyczących użyteczności włączonych do przeglądu

Tabela 30. Publikacje dotyczące użyteczności włączone do przeglądu

Publikacja	Populacja	Skala	Wyniki (użyteczności)
Breitscheidel 2008 [11]	Nowozdiagnozowani pacjenci z CML ¹ (poniżej 40. roku życia)	EQ 5D	Faza przewlekła: 0,854 Faza akceleracji/przełomu blastycznego: 0,595
		SG	Po SCT ² bez GVHD ³ : 0,836 Po SCT z GVHD: 0,769
Ferguson 2008 [23]	CLL ⁴	TTO (10 lat)	Bez progresji po pierwszej linii leczenia: 0,777 Progresja po pierwszej linii leczenia: 0,540 Bez progresji po drugiej linii leczenia: 0,650 Progresja po drugiej linii leczenia: 0,470
			Bez progresji po ostatniej linii leczenia: 0,428 Progresja po ostatniej linii leczenia: 0,279 Średnia wartość dla pierwszej linii leczenia: MabCampath: 0,619 Chlorambucyl: 0,623
Groot 1998 [66]	Nowozdiagnozowani pacjenci z AML (powyżej 60. roku życia)	EuroQoL	Początek indukcji: DNR ⁵ +ARA-C ⁶ : 0,706 DNR+ARA-C z GM-CSF: 0,648
			W trakcie hospitalizacji: DNR+ARA-C: 0,671 DNR+ARA-C z GM-CSF: 0,535 Po hospitalizacji (w domu): DNR+ARA-C: 0,727 DNR+ARA-C z GM-CSF: 0,680
Kurosawa 2015 [30]	AML i ALL ⁷ (powyżej 20. roku życia)	EQ 5D	Chemioterapia: 0,74 (0,71-0,77)
			Allo-HCT⁸: Ogólnie: 0,73 (95% CI: 0,71-0,75) Bez GVHD: 0,80 (95% CI: 0,77-0,83) Z GVHD: 0,65 (95% CI: 0,62-0,69)
Kurosawa 2016 [29]	Dorośli pacjenci z AML po pierwszej całkowitej remisji	EQ 5D	Chemioterapia: 0,71 (0,68-0,75)
			Allo-HCT: Ogólnie: 0,74 (0,71-0,77) Bez GVHD: 0,79 (0,75-0,83) Z GVHD: 0,67 (0,63-0,72)
Lachaine 2014 [31]	Dorośli pacjenci z AML po pierwszej całkowitej remisji (po allo-HCT lub chemioterapii)		Stan zdrowia: W trakcie leczenia (indukcja): 0,800 Całkowita remisja: 0,800 Postfailure (zgodnie z definicją stanu w modelu analizy ekonomicznej): 0,800 Niepowodzenie leczenia/nawrót choroby: 0,500 Zgon: 0
			Zdarzenia niepożądane (utrata użyteczności): Gorączka/infekcja: -0,088 Zespół kwasu retinowego/duszność: -0,219 Nudności/wymioty: -0,128 Biegunka/zatwardzenie: -0,206 Zapalenie błony śluzowej: -0,269 Wysypka skórna: -0,201 Hipokalemia: 0 Hiperglikemia: 0 Zespół Rotor: 0 Krwawienie/zespół DIC: -0,131 Neutropenia: -0,135 Zespół mózdkowy: -0,520 Ból brzucha: -0,105

			Ból głowy: -0,186 Bezsenna: -0,090
			Stan zdrowia: Przeżycie wolne od zdarzeń: 0,900 Nawrót choroby: 0,500 Druga całkowita remisja: 0,800 Zgon: 0
Lachaine 2015 [32]	Dorośli pacjenci z AML po pierwszej całkowitej remisji (po allo-HCT lub chemioterapii)	—	Zdarzenia niepożądane (utrata użyteczności): Neutropenia: -0,135 Małopłytkowość: -0,095 Gorączka: -0,088 Hepatotoksyczność: 0 Zespół wydłużonego QT: 0
Leunis 2014 [35]	AML	EQ 5D	0,82 (SD: 0,17)
Slovacek 2007 (Rep Pract Oncol Radiother) [62]	Pacjenci z AML poddawani autologicznemu PSCT ⁹	EQ 5D	0,751
Slovacek 2007 (Sao Paulo Med J.) [61]	Dorośli pacjenci z AML	EQ 5D	0,715
Tallman 2015 [64]	CLL	—	I linia leczenia (First-line stable disease): 0,78 Nawrót po I linii leczenia/II linia leczenia (First-line disease event/second-line stable disease): 0,65 Nawrót po II linii leczenia (Second-line disease event): 0,47
			Wartość bazowa: 0,70 (SD: 0,22) Całkowita odpowiedź: 0,91 (SD: 0,11) Częściowa odpowiedź: 0,84 (SD: 0,14) Bez zmian (BZ): 0,78 (SD: 0,14) Progresja choroby: 0,68 (SD: 0,20) BZ+1-2 nudności: 0,73 (SD: 0,17) BZ+1-2 biegunka: 0,70 (SD: 0,19) BZ+3-4 anemia: 0,69 (SD: 0,18) BZ+3-4 gorączka: 0,67 (SD: 0,17) BZ+3-4 zapalenie płuc: 0,58 (SD: 0,19) BZ+druga linia leczenia: 0,71(SD: 0,17)
Woods 2012 [70]	Dorośli pacjenci z CLL	EQ 5D	

¹ CML=chronic myeloid leukemia (przewlekła białaczka szpikowa),

² SCT= allogeneic stem cell transplantation (allogeniczne przeszczepienie komórek macierzystych),

³ GVHD=Graft-versus-host disease (choroba przeszczep przeciw gospodarzowi),

⁴ CLL=chronic lymphocytic leukemia (przewlekła białaczka limfatyczna),

⁵ DNR=daunorubicin, daunomycin (daunorubicyna, daunomycyna),

⁶ ARA-C=cytosine arabinoside (cytarabina, arabinozyd cytozyny),

⁷ ALL=acute lymphoblastic leukemia (ostra białaczka limfoblastyczna),

⁸ Allo-HCT=allogeneic hematopoietic cell transplantation (allogeniczne przeszczepienie komórek krwiotwórczych),

⁹ PSCT= Peripheral Stem Cell Transplantation (przeszczepienie obwodowych komórek macierzystych).

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla produktu leczniczego TRISENOX® (trójtlenek arsenu) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką promielocytową (APL) z niskim lub pośrednim ryzykiem

2.2.3. Sposób kalkulacji użyteczności

Tabela 31. Kalkulacje użyteczności

Nazwa stanu w modelu	Wartość bazowa użyteczności	95% CI	Sposób kalkulacji	Uzasadnienie	Źródło
Pierwsza linia leczenia indukcyjna	0,7	(0,67; 0,73)	$0,7 \times 1,056^{\text{re}} = 0,739$	Korekta wieku (pacjenci z CLL są zwykle starsi niż pacjenci z APL) → to samo podejście zostało wykorzystane w Tallman 2015 [64].	Woods 2012 [70]
Pierwsza linia leczenia konsolidacyjna	0,7	(0,67; 0,73)	$0,7 \times 1,056^{\text{re}} = 0,739$	Takie samo jak dla stanu 1.	Woods 2012 [70]
Pierwsza remisja molekularna	0,91	(0,88; 0,93)	$0,804 \times 0,91 \times 1,056^{\text{re}} = 0,773$	1. Wartość jest dość wysoka, ponieważ punkt odniesienia dla pełnego zdrowia wynosi 1. Będziemy regulować wartość opartą na średniej użyteczności ogólnej populacji w średnim wieku, który dla pacjentów z CLL wynosi 60 lat (wartość użyteczności: 0,804). 2. Korekta wieku (z CLL na APL).	Beusterien 2010 [10]
Remisja +2r	Wartość użyteczności można przyjąć taką samą, jak w ogólnej populacji w wieku 45 lat: 0,849.				
Brak zmian: stabilizacja choroby (objawy nie ulegają poprawie ani pogorszeniu)	0,78	(0,75; 0,82)	-	Wartość wykorzystana do kalibracji innych wartości użyteczności podana w Beusterien 2010 [10].	Beusterien 2010 [10]
Brak zmian + druga linia leczenia	0,71	(0,68; 0,75)	-	Wartość wykorzystana do kalibracji innych wartości użyteczności podana w Beusterien 2010 [10].	Beusterien 2010 [10]
Druga linia leczenia indukcyjna + pierwszy cykl konsolidacyjny	0,7	(0,67; 0,73)	$0,7 \times (0,71/0,78) \times 1,056^{\text{re}} = 0,673$	1. Korekta wieku. 2. Wartość bazowa równa tej dla pierwszej linii leczenia musi być skorygowana za pomocą różnicy wierszy * i ** w celu obliczenia użyteczności dla drugiej linii leczenia.	Woods 2012 [70]
Druga linia leczenia konsolidacyjna	0,7	(0,67; 0,73)	Taki sam jak dla stanu 7 (pacjenci są w stanie remisji molekularnej)	Takie samo jak dla stanu 5.	Woods 2012 [70]
Druga linia leczenia remisja	0,91	(0,88; 0,93)	$0,804 \times 0,91 \times (0,71/0,78) \times 1,056^{\text{re}} = 0,702$	1. Korekta wieku. 2. Taka sama korekta jak dla stanu 3 musi zostać przeprowadzona. 3. Wartość bazowa równa tej dla pierwszej linii leczenia musi być skorygowana za pomocą różnicy wierszy * i ** w celu obliczenia użyteczności dla drugiej linii leczenia.	Beusterien 2010 [10]
Allogeniczny SCT	Disutilities zastosowane do użyteczności w stanie 7		$((0,027 + 0,0041) \times 0,9 + (1 - 0,027 - 0,0041) \times 0,979) \times 0,702 = 0,686$	1. Korekta dla GvHD: - prawdopodobieństwo rozwoju zachorowalności na aGvHD w ciągu 100 dni: 20% (2,7% na cykl), wartość użyteczności: 0,90, - prawdopodobieństwo rozwoju 6-letniej zachorowalności na cGvHD: 52% (0,41% na cykl), wartość użyteczności: 0,90. 2. Reszta pacjentów: po SCT bez cGvHD, wartość użyteczności: 0,979.	Breitscheidel 2008 [11] Rochau 2014 [57]
Autologiczny SCT	Taka sama jak w stanie 10, zastosowane disutility związane z hospitalizacją		$0,702 \times 0,979 = 0,687$	1. Zakłada się, że GvHD może wystąpić tylko w przypadku allogenicznego przeszczepu. 2. Wartość musi być pomnożona przez wartość użyteczności dla stanu 7, aby pokazać obniżoną użyteczność	Breitscheidel 2008 [11] Rochau 2014 [57]

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla produktu leczniczego TRISENOX® (trójtlenek arsenu) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką promielocytową (APL) z niskim lub pośrednim ryzykiem

		pacjentów w stanie remisji po przeszczepie.		
Remisja molekularna po SCT	Przewlekła białaczka szpikowa (CML): średnia wartość użyteczności po SCT bez GvHD (choroba „przeszczep przeciw gospodarzowi”): 0,979	0,702×0,979=0,687	<ol style="list-style-type: none"> 1. Zakłada się, że GvHD może wystąpić tylko w przypadku allogenicznego przeszczepu. 2. Wartość musi być pomnożona przez wartość użyteczności dla stanu 7, aby pokazać obniżoną użyteczność pacjentów w stanie remisji po przeszczepie. 	Rochau 2014 [57]
Zgon	0	-	-	-

^aWspółczynnik korekty wieku jest obliczany jako stosunek użyteczności dla średniego wieku pacjentów z APL (45 lat) w Wielkiej Brytanii do użyteczności dla średniego wieku pacjentów z CLL (60 lat).

Ogół ludności Wielkiej Brytanii w wieku 45 i 60 lat ma średnią wartość użyteczności na poziomie odpowiednio 0,849 i 0,804. Stąd współczynnik korekty wynosi 0,849/0,804=1,056.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla produktu leczniczego TRISENOX® (trójtlenek arsenu) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką promielocytową (APL) z niskim lub pośrednim ryzykiem

3. PIŚMIENNICTWO

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*). Wersja 3.0. Warszawa 2016;
2. Analiza ekonomiczna – uzupełnienie do zlecenia 198/2014; http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/198/AW/198_AW_OT_4351_24_Sprycel_ALL_Ph_CEA_2014_09.26.pdf [data dostępu 03-01-2017]
3. Analiza ekonomiczna do zlecenia 104/201; Analiza ekonomiczna ukierunkowana na uzasadnienie ceny ponatynib (ICLUSIG®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfo blastyczną z obecnością chromosomu filadelfia po niepowodzeniu lub nietolerancji dazatynibu albo z obecnością mutacji T315I; Wersja 1.0; http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/104/AW/104_AW_OT_4351_14_ICLUSIG_ALL_Ph+ AE.pdf
4. Analiza ekonomiczna do zlecenia 134/2016 Analiza ekonomiczna ukierunkowana na uzasadnienie ceny Ponatynib (ICLUSIG®) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową, u których występuje oporność na leczenie innymi inhibitorami kinazy tyrozynowej lub zastosowanie innego niż ponatynib inhibitora kinazy tyrozynowej nie jest właściwe z powodów klinicznych Wersja 1.0; http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/134/AW/134_AW_OT_4351_21_ICLUSIG_CML_AE_2016.07.2_2.pdf
5. Analiza weryfikacyjna Agencji do zlecenia 104/2016; http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/104/AWA/104_AWA_OT_4351_14_ICLUSIG_ALL_Ph+.pdf
6. Analiza weryfikacyjna Agencji do zlecenia 134/2016; http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/134/AWA/134_AWA_OT_4351_21_ICLUSIG_CML_2016.07.2_2.pdf
7. Analiza weryfikacyjna Agencji do zlecenia 198/2014; http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/198/AWA/198_AWA_OT_4351_24_Sprycel_ALL_Ph_2014.09_26.pdf [data dostępu 03-01-2017]
8. Assessment report EMA/CHMP/623089/2016; Trisenox International non-proprietary name: arsenic trioxide; Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP); 13 October 2016
9. Attard C.L. et al., *Cost-effectiveness of Folfirinix for first-line treatment of metastatic pancreatic cancer*, *Curr Oncol* 2014, Vol. 21, pp. e41-51.
10. Beusterien K., Davies J., Leach M., Meiklejohn D., Grinspan J., O'Toole A., Bramham-Jones S., *Population preference values for treatment outcomes in chronic lymphocytic leukaemia: a cross-sectional utility study*, *Health and Quality of Life Outcomes* 2010, 8:50.
11. Breitscheidel L., *Cost utility of allogeneic stem cell transplantation with matched unrelated donor versus treatment with imatinib for adult patients with newly diagnosed chronic myeloid leukaemia.*, *J Med Econ.* 2008, 11(4):571-84.
12. Burnett, AK, Russell NH, Hills RK et al., *Arsenic trioxide and all-trans retinoic acid treatment for acute promyelocytic leukemia in all risk group (AML17): results of a randomised, controlled, phase 3 trial*, *Lancet*, 2015, vol. 16: 1295-1305.
13. Centrum Organizacyjno-Koordynacyjne ds. Transplantacji Poltransplant. Poltransplant Biuletyn Informacyjny Nr 1 (24), maj 2016. http://poltransplant.pl/Download/Biuletyn_2016_www.pdf
14. Charakterystyka produktu leczniczego Trisenox®, 1mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji – udostępniona przez producenta leku
15. Choi H.W. et al., *Cost-effectiveness of Xpert® MTB/RIF for diagnosing pulmonary tuberculosis in the United States*, *Int J Tuberc Lung Dis.* 2013 Oct, 17(10): 1328–1335.
16. Cooperberg M.R. et al., *Primary treatments for clinically localised prostate cancer: a comprehensive lifetime cost-utility analysis*, *BJU International* 2012, 111: 437–450.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla produktu leczniczego Trisenox® (trójtlenek arsenu) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką promielocytową (APL) z niskim lub pośrednim ryzykiem

17. De Botton S, Fawaz A. *Autologous and Allogeneic Stem-Cell Transplantation As Salvage Treatment of Acute Promyelocytic Leukemia Initially Treated With All-Trans-Retinoic Acid: A Retrospective Analysis of the European Acute Promyelocytic Leukemia Group*. *Journal Of Clinical Oncology*. Volume 23, Number 1 - January 1 2005.
18. Douer D. et al., All-trans retinoic acid and late relapses in acute promyelocytic leukemia: Very long-term follow-up of the North American Intergroup Study I0129 *Leuk Res*. 2013 July ; 37(7): 795–801. doi:10.1016/j.leukres.2013.03.001.
20. Efficace F, Mandelli F, Avvisati G, Cottone F, Ferrara F, Di BE, et al. Randomized phase III trial of retinoic acid and arsenic trioxide versus retinoic acid and chemotherapy in patients with acute promyelocytic leukemia: health-related quality-of-life outcomes. *J Clin Oncol* 2014 Oct 20;32(30):3406-12.
21. Efficace F, Mandelli F, Avvisati G, Randomized phase III trial of retinoic acid and arsenic trioxide versus retinoic acid and chemotherapy in patients with acute promyelocytic leukemia: health-related quality-of-life outcomes, *Journal of Clinical Oncology*, 2014, 32, no.30; 3406-3412 (*quality of life*).
22. Fenau P. et al., *Effect of All Transretinoic Acid in Newly Diagnosed Acute Promyelocytic Leukemia. Results of a Multicenter Randomized Trial*, *Blood* 1993, Vol82, No 11: pp 3241 -3249.
23. Ferguson J., Tolley K., Gilmour L., Priaux J., *PCN79 health state preference study mapping the change over the course of the disease process in chronic lymphocytic leukemia (CLL)*, *Value Health* 2008, 11(6):A485.
24. GUS. Trwanie życia 2015. <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/>
25. Holter Chakrabarty JL. et al., Autologous Is Superior to Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Acute Promyelocytic Leukemia in Second Complete Remission; *Biol Blood Marrow Transplant* 20 (2014) 1021e1025
26. Informator o umowach NFZ; <https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/search.aspx>
28. Kruse M., Wildner R., Barnes G., Martin M., Mueller U., Lo-Coco F., Pathak A., *Budgetary impact of treating acute promyelocytic leukemia patients with first-line arsenic trioxide and retinoic acid from an Italian payer perspective*, *PLoS One*. 2015 Aug 12, 10(8):e0134587.
29. Kurosawa S., Yamaguchi H., *Decision Analysis of Postremission Therapy in Cytogenetically Intermediate-Risk Acute Myeloid Leukemia: The Impact of FLT3 Internal Tandem Duplication, Nucleophosmin, and CCAAT/Enhancer Binding Protein Alpha*, *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016 Jun, 22(6):1125-32.
30. Kurosawa S., Yamaguchi T., *Patient-reported quality of life after allogeneic hematopoietic cell transplantation or chemotherapy for acute leukemia*, *Bone Marrow Transplant*. 2015 Sep, 50(9):1241-9.
31. Lachaine J., Mathurin K., Barakat S., Couban S., *Economic evaluation of arsenic trioxide compared to all-trans retinoic acid + conventional chemotherapy for treatment of relapsed acute promyelocytic leukemia in Canada*, *Eur J Haematol*. 2015 Sep, 95(3):218-29.
32. Lachaine J., Mathurin K., Barakat S., Schuh A.C., *Economic evaluation of arsenic trioxide for treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukaemia in Canada*, *Hematol Oncol* 2015, 33: 229–238.
33. Lengfelder E. et al., *Arsenic trioxide-based therapy of relapsed acute promyelocytic leukemia: registry results from the European LeukemiaNet*; *Leukemia* (2015) 29, 1084–1091
34. Leung A.Y.H. Kwong Y., *Haematopoietic stem cell transplantation: current concepts and novel therapeutic strategies*, *British Medical Bulletin* 2010, 93: 85–103.
35. Leunis A., Redekop W.K., Uyl-de Groot C.A., Löwenberg B., *Impaired health-related quality of life in acute myeloid leukemia survivors: a single-center study*, *Eur J Haematol*. 2014 Sep, 93(3):198-206.
36. Lo-Coco F, Avvisati G, Vignetti M et al., Retinoic acid and arsenic trioxide for acute promyelocytic leukemia, *The New England Journal of Medicine*, 2013, vol. 369, no. 2, 111-121 (*original cohort*) + protokół.
37. Lo-Coco F, Di Donato L, Schlenk RF, Targeted therapy alone for acute promyelocytic leukemia, *The New England Journal of Medicine*, 2016, vol. 374, no. 12, 1197-1198 (*updated analysis*).
38. Lo-Coco F., Avvisati G., *Front-line treatment of acute promyelocytic leukemia with AIDA induction followed by risk-adapted consolidation for adults younger than 61 years: results of the AIDA-2000 trial of the GIMEMA Group*, *Blood* 2010, 116:3171-9

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla produktu leczniczego Trisenox® (trójtlenek arsenu) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką promielocytową (APL) z niskim lub pośrednim ryzykiem

39. Lusine Breitscheidel (2008) Cost utility of allogeneic stem cell transplantation with matched unrelated donor versus treatment with imatinib for adult patients with newly diagnosed chronic myeloid leukaemia, *Journal of Medical Economics*, 11:4, 571-584, DOI: 10.3111/13696990802354683
 40. Ma H, Yang J. Insights into the All-trans-Retinoic Acid and Arsenic Trioxide Combination Treatment for Acute Promyelocytic Leukemia: A Meta-Analysis. *Acta Haematol* 2015;134(2):101-8.
 41. Ma Y, Liu L, Jin J, Lou Y. All-trans retinoic acid plus arsenic trioxide versus all-trans retinoic acid plus chemotherapy for newly diagnosed acute promyelocytic leukemia: A meta-analysis. *PLoS ONE* 2016;11(7).
 42. Mathews V., *Single-agent arsenic trioxide in the treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia: durable remissions with minimal toxicity*, *BLOOD* 2006, Vol. 107, Nr 7.
- [REDACTED]
44. Morton R.L. et al., The cost-effectiveness of induction immunosuppression in kidney transplantation., *Nephrol Dial Transplant*. 2009 Jul, 24(7):2258-69.
 45. Narodowy Fundusz Zdrowia, Statystyka JGP; <https://prog.nfz.gov.pl/app-igp/Start.aspx>
 46. NCCN clinical practise guideline on oncology- Acute Myeloid leukaemia. Version 2.2014 [http://williams.medicine.wisc.edu/aml.pdf]
 47. Nshimyumukiza L. et al., *Dabigatran versus warfarin under standard or pharmacogenetic-guided management for the prevention of stroke and systemic thromboembolism in patients with atrial fibrillation: a cost/utility analysis using an analytic decision model*, *Thrombosis Journal* 2013, 11:14, <http://www.thrombosisjournal.com/content/11/1/14>.
- [REDACTED]
49. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 lutego 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdr. 2017.17)
 50. PETHEMA/HOVON. PETHEMA LPA 2005/HOVON 79 APL: Remission Induction with ATRA + Idarubicin. Risk-adapted consolidation with ATRA and Anthracycline-based Chemotherapy (Idarubicin/Mitoxantrone) with Addition of Ara-C for High-risk Patients. Maintenance Therapy with ATRA + Low Dose Chemotherapy (Methotrexate + Mercaptopurine). http://www.hovon.nl/trials/trials-by-type/aml.html?action=showstudie&studie_id=11&categorie_id=4 . 2006.
 51. Platzbecker U, Avvisat G, Cicconi L et al., Improved outcomes with retinoic acid and arsenic trioxide compared with retinoic acid and chemotherapy in non-high-risk acute promyelocytic leukemia: final results of the randomized Italian-German APL0406 trial, *Journal of Clinical Oncology*, 2016, Jul 11; 1-8 (*extended cohort*).
 52. Prica A., Chan K., Cheung M., *Combined modality therapy versus chemotherapy alone as an induction regimen for primary central nervous system lymphoma: a cost-effectiveness analysis*, *Neuro-Oncology* 2014, 0, 1–8.
 53. Raffoux E., Rousselot P., Poupon J. et al., *Combined treatment with arsenic trioxide and all-trans-retinoic acid in patients with relapsed acute promyelocytic leukemia*. *J Clin Oncol*. 2003 Jun 15, 21(12):2326-34.
 54. Ramadan SM. Allogeneic stem cell transplantation for advanced acute promyelocytic leukemia in the ATRA and ATO era. *Haematologica*. 2012 Nov; 97(11): 1731–1735.
 55. Raport AOTM-OT-431-7: Trójtlenek arsenu - leczenie indukacja remisji i konsolidacja ostrej białaczki promielocytowej z translokacją t (15;17) i (lub) obecnością genu PML/RAR-afa po niepowodzeniu leczenia lub w nawrocie choroby; Warszawa styczeń 2012; http://www.wold.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2012/R-06-2012-Trisenox/AOTM-OT-431-7_Trisenox_APL.pdf
 56. Ratnaik RN. *Acute and chronic arsenic toxicity*. *Postgrad Med J* 2003;79:391-396.
 57. Rochau U., Sroczynski G. et al., *Medical decision analysis for first-line therapy of chronic myeloid leukemia*, *Leukemia & Lymphoma*, August 2014, 55(8): 1758–1767.
 58. 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.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla produktu leczniczego Trisenox® (trójtlenek arsenu) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką promielocytową (APL) z niskim lub pośrednim ryzykiem

59. Sanz MA, Montesinos P, Rayon C, Holowiecka A, de la Serna J, Milone G, et al. Risk-adapted treatment of acute promyelocytic leukemia based on all-trans retinoic acid and anthracycline with addition of cytarabine in consolidation therapy for high-risk patients: further improvements in treatment outcome. *Blood* 2010 Jun 24;115(25):5137-46.
60. Siu C-W, Au W-Y. *Effects of oral arsenic trioxide therapy on QT intervals in patients with acute promyelocytic leukemia: implications for long-term cardiac safety.* *Blood*, 1 July 2006 Volume 108, Number 1.
61. Slovacek L., Slovackova B., Jebavy L., Macingova Z., *Psychosocial, health and demographic characteristics of quality of life among patients with acute myeloid leukemia and malignant lymphoma who underwent autologous hematopoietic stem cell transplantation, Sao Paulo Med J.* 2007 Nov 1, 125(6):359-61.
62. Slovacek L., Slovackova B., Pavlik V., Jebavy L., *Health-related quality of life in acute myeloid leukaemia and multiple myeloma survivors undergoing autologous progenitor stem cell transplantation: a retrospective analysis, Rep Pract Oncol Radiother,* 2007, 12(4): 231-238.
63. Stevenson S.M. et al., *Cost-effectiveness of neoadjuvant chemotherapy before radical cystectomy for muscle-invasive bladder cancer, Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations* 32 (2014) 1172–1177.
64. Tallman M., Lo-Coco F., Barnes G., Kruse M., Wildner R., Martin M., Mueller U., Tang B., *Cost-Effectiveness Analysis of Treating Acute Promyelocytic Leukemia Patients With Arsenic Trioxide and Retinoic Acid in the United States, Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2015 Dec, 15(12):771-7.
65. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.).
66. Uyl-de Groot C.A., Löwenberg B., Vellenga E. Suci S., Willemze R., Rutten F.F., *Cost-effectiveness and quality-of-life assessment of GM-CSF as an adjunct to intensive remission induction chemotherapy in elderly patients with acute myeloid leukemia, Br J Haematol.* 1998 Mar, 100(4):629-36.
67. Wierzbowska A. Ostra białaczka szpikowa. In: Maciej Krzakowski, Krzysztof Warzocha, editors. *Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych - 2013 rok.*Gdańsk : Via Medica; 2013.
68. Wniosek o objęcie refundacją leku Trisenox (trójtlenek arsenu), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji; 10 amp. po 10 ml; kod EAN: 5909990016433 we wskazaniu: indukcja remisji i konsolidacja ostrej białaczki promielocytowej (ang. Acute Pro-Myelocytic Leucaemia – APL) u dorosłych pacjentów, charakteryzującej się translokacją t(15; 17) i(lub) obecnością genu (ang. Pro-Myelocytic Leukaemia / Retinoic-Acid Receptor – alpha – PML/RAR-alfa) po niepowodzeniu leczenia lub w nawrocie choroby. Wcześniejsze leczenie powinno obejmować stosowanie retinoidu i chemioterapii., Analiza weryfikacyjna nr: AOTM-OT-4352-2/2012, data ukończenia: 6.12.2012 r
69. Wolff SN, Herzig RH. *High-dose cytarabine and daunorubicin as consolidation therapy for acute myeloid leukemia in first remission: long-term follow-up and results. J Clin Oncol.* 1989 Sep;7(9):1260-7.
70. Woods B., Hawkins N., Dunlop W., O'Toole A., Bramham-Jones S., *Bendamustine versus chlorambucil for the first-line treatment of chronic lymphocytic leukemia in england and wales: A cost-utility analysis, Value Health* 2012, 15(5):759-770.
71. Wu F, Wu D, Ren Y, Duan C, Chen S, Xu A. Bayesian network meta-analysis comparing five contemporary treatment strategies for newly diagnosed acute promyelocytic leukaemia. *Oncotarget* 2016;7(30):47319-31.
72. Yanada M. et al., *Phase 2 study of arsenic trioxide followed by autologous hematopoietic cell transplantation for relapsed acute promyelocytic leukemia, Blood* 2013, 121:3095-3102.
73. Załącznik nr 1 do Obwieszczenia Prezesa GUS z dnia 31 października 2016 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2012–2014, <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-województw-nts2-i-podregionow-nts3,281,3.html>; data dostępu: 02.11.2016.
74. Zarządzenie Nr 129/2016/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 grudnia 2016 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne
75. ZARZĄDZENIE Nr 3/2017/DGL PREZESA NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 20 stycznia 2017 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia
76. Zarządzenie Nr 68/2016/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 chemioterapia (z późn. zm.)

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla produktu leczniczego Trisenox® (trójtlenek arsenu) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką promielocytową (APL) z niskim lub pośrednim ryzykiem



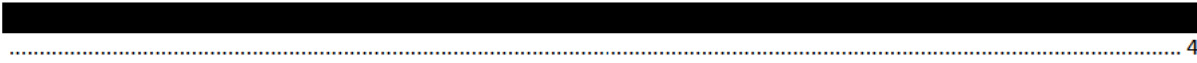
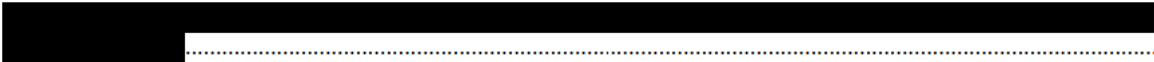
77. Zarządzenie Nr 73/2016/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 czerwca 2016 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie
78. Zhu H. et al., The 12-year follow-up of survival, chronic adverse effects, and retention of arsenic in patients with acute promyelocytic leukemia; BLOOD, 15 SEPTEMBER 2016 x VOLUME 128, NUMBER 11
79. Zhu HH. Oral tetra-arsenic tetra-sulfide formula versus intravenous arsenic trioxide as first-line treatment of acute promyelocytic leukemia: a multicenter randomized controlled trial. J Clin Oncol. 2013 Nov 20;31(33):4215-21

4. SPIS TABEL

Tabela 1. Wyniki analizy użyteczności kosztów dla porównania ATRA+ATO vs AIDA (ATRA+IDA)	7
Tabela 2. Szczegóły dotyczące przejść pomiędzy poszczególnymi stanami modelu Markowa*	16
Tabela 3. Charakterystyka pacjentów	21
Tabela 4. Protokół rozpatrywanych opcji terapeutycznych ATO+ATRA vs ATRA+IDA	21
Tabela 5. Skuteczność terapii	23
Tabela 6. Prawdopodobieństwa wystąpienia poszczególnych zdarzeń.....	24
Tabela 7. Prawdopodobieństwo zgonu z przyczyn naturalnych w zależności od wieku chorego.....	26
Tabela 8. Śmiertelność związana z SCT.....	27
.....	28
Tabela 10. Obecne warunki refundacji kwasu all-trans-retynowego (ATRA)	28
Tabela 11. Obecne warunki refundacji wybranych leków stosowanych w ramach chemioterapii	30
Tabela 12. Koszty hospitalizacji w trakcie leczenia indukującego	32
Tabela 13. Koszty hospitalizacji związanej z podaniem leków w konsolidacji	32
Tabela 14. Koszt badań genetycznych u pacjentów z APL.....	33
Tabela 15. Koszty przeszczepu autoSCT oraz alloSCT	33
Tabela 16. Zużycie zasobów	35
Tabela 17. Wyjściowe wartości użyteczności	36
Tabela 18. Wyjściowe wartości obniżenia użyteczności.....	36
Tabela 19. Zestawienie parametrów wejściowych do modelu.....	38
Tabela 20. Zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych.....	41
Tabela 21. Wyniki analizy użyteczności kosztów dla porównania ATRA+ATO vs AIDA (ATRA+IDA)	42
Tabela 22. Wyniki analizy wrażliwości oraz analizy progowej.....	42
Tabela 23. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości dla porównania ATRA+ATO vs AIDA (ATRA+IDA)	44
Tabela 24. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie <i>Medline</i> przez PubMed (wyszukiwanie zakończone 25.11.2016 r.)	49
Tabela 25. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie <i>Cochrane</i> (wyszukiwanie zakończone 25.11.2016 r.).....	50
Tabela 26. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie <i>CRD</i> (wyszukiwanie zakończone 25.11.2016 r.)	50
Tabela 27. Analizy ekonomiczne włączone do przeglądu.....	51
Tabela 28. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie <i>Medline</i> przez PubMed (wyszukiwanie zakończone 13.12.2016 r.)	53
Tabela 29. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie <i>CRD</i> (wyszukiwanie zakończone 14.12.2016 r.)	54
Tabela 30. Publikacje dotyczące użyteczności włączone do przeglądu	56
Tabela 31. Kalkulacje użyteczności	58

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla produktu leczniczego Trisenox® (trójtlenek arsenu) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką promielocytową (APL) z niskim lub pośrednim ryzykiem

5. SPIS WYKRESÓW I DIAGRAMÓW

Wykres 1. Strategia leczenia pacjentów z nowo zdiagnozowaną APL	6
Wykres 2. Strategia leczenia pacjentów z nowo zdiagnozowaną APL	12
Wykres 3. Struktura modelu Markowa zastosowanego w analizie	15
Wykres 4. Schemat dawkowania w scenariuszu ATRA + CT	31
Wykres 5. Schemat dawkowania dla scenariusza ATO + ATRA	32
	45
	45
	46
	46
Diagram 1. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – analizy ekonomiczne	51
Diagram 2. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – użyteczności	55