

*Uzupełnienie analityków Instytutu Arcana
do raportu HTA dla produktu leczniczego
Trisenox[®] w odpowiedzi na uwagi Prezesa
AOTMiT [REDACTED]*

Instytut Arcana Sp. z o.o.

Ul. Płk. St. Dąbka 8

30-732 Kraków, Poland

Tel. +48 12 26 36 038

Kraków, 11.05.2017r.



Uwagi zawarte w piśmie Prezesa AOTMiT, ██████████ i odpowiedzi Instytutu Arcana (INAR)

Informacje zawarte w analizie klinicznej są **nie aktualne na dzień złożenia wniosku**, co najmniej w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa (§ 2, § 4. ust. 3 pkt 2 Rozporządzenia). W analizie klinicznej strategia wyszukiwania została przeprowadzona dn. 18.11.2016, natomiast wniosek refundacyjny został złożony dn. 14.03.2017.

INAR:

W ramach aktualizacji wyszukiwania opartego o strategię przedstawioną w analizie klinicznej nie odnaleziono żadnych nowych doniesień naukowych, które opublikowane zostały w zakresie czasowym 18. listopada 2016 – 14. marca 2017., a które w pełni spełniałyby predefiniowane kryteria włączenia PICO.

Odnaleziono jedynie abstrakt konferencyjny: *Russell NH, Burnett AK, Hills RK, Betteridge S, Dennis M, Dillon R, Grimwade D, Long Term Follow up from the NCR1 AML17 Trial of Attenuated Arsenic Trioxide and ATRA Therapy for Newly Diagnosed and Relapsed Acute Promyelocytic Leukaemia*, opublikowany w przeszukiwanych bazach informacji medycznej (Embase, Cochrane) w 2017 roku. Abstrakt ten stanowi uzupełnienie danych klinicznych do badania opatrzonego akronimem *AML-17* (publikacja główna *Burnett 2015*). Próbę kliniczną *AML-17* uwzględniono w analizie klinicznej dla produktu leczniczego Trisenox® jako dane dodatkowe poszerzające opis z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji. Obarczona jest ona bowiem pewnymi ograniczeniami wynikającymi z: 1) braku zgodności dawkowania ATO z rekomendowanym w ChPL Trisenox®, tj. 0,15 mg/kg/dzień (natomiast w omawianej próbie klinicznej ATO podawano w dawce 0,3 mg/kg/(dni 1-5) a następnie 0,25 mg/kg/2 razy na tydzień aż do uzyskania całkowitej remisji choroby lub przez 60 dni); 2) poszerzonych kryteriów włączenia pacjentów do badania obejmujących również chorych z ostrą białaczką promielocytową z wysokim ryzykiem (~80% pacjentów zakwalifikowanych do udziału w badaniu miało APL z niskim lub pośrednim ryzykiem, pozostali z wysokim ryzykiem). Niewielka część wyników w publikacji *Burnett 2015* oraz w odnalezionym w ramach aktualizacji wyszukiwania, abstrakcie, została przedstawiona także dla wnioskowanej podgrupy pacjentów (*non-high risk*).

W ww. abstrakcie konferencyjnym zaprezentowano wyniki dla wydłużonego okresu obserwacji, tj. 53,4 miesięcy (mediana); (w publikacji pełnotekstowej *Burnett 2015* włączonej do analizy, wyniki ujęto do 30,5 miesięcznego *follow-up* (mediana)).

Szczegółowe wyniki zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Skuteczność kliniczna dla porównania ATO+ATRA vs ATRA+chemioterapia; wydłużony okres obserwacji (*AML-17*)

Punkt końcowy/populacja		Interw.	%	HR (95% CI)	Wartość p
Badanie					
Przeżycie całkowite (OS) 5-letnie	Populacja ogółem	ATRA+CT	93	0,61 (0,27-1,35)	0,2
		ATO+ATRA	87		
Przeżycie wolne od nawrotu choroby (RFS)	Populacja ogółem	ATO+ATRA	96	0,30 (0,13-0,67)	0,004
		ATRA+CT	82		
	<u>Populacja non-high risk</u>	ATO+ATRA	95	0,45 (0,17-1,20)	0,11
		ATRA+CT	86		

Wystąpienie nawrotu	Populacja ogółem	ATO+ATRA	2	0,19 (0,09-0,45)	0,0005
		ATRA+CT	16		

Statystycznie istotne różnice pomiędzy ocenianymi grupami na korzyść leczenia z udziałem ATO+ATRA zanotowano w przypadku następujących parametrów z zakresu oceny skuteczności: przeżycie wolne od nawrotu choroby ($p=0,004$) oraz wystąpienie nawrotu (0,0005). Należy podkreślić, iż dane te dotyczą populacji ogółem (~20% pacjentów włączonych do analizowanej próby klinicznej, miało postać ostrą białaczkę promielocytową z wysokim ryzykiem). Dla grupy pacjentów stanowiących populację wnioskowaną (APL z niskim lub pośrednim ryzykiem) nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic pomiędzy porównywanymi grupami.

II. W ramach analizy ekonomicznej:

W analizie wrażliwości pominięto istotny parametr modelu. W analizie wrażliwości wnioskodawca nie testował (§ 5. ust.9 pkt 1 Rozporządzenia):

- horyzontu zgodnego z horyzontem badań klinicznych;
- parametru - "Probability of relapse following first line remission at 48 month" w zakresie 95%CI, mającego istotny wpływ na generowane przez model wyniki;
- wariantu analizy, w którym zgodnie z wytycznymi AOTMiT 2016 wykorzystane zostaną tylko parametry o wykazanej znamienności statystycznej, natomiast pozostałe parametry powinny być wykluczone z modelowania lub też powinny mieć neutralny wpływ na wynik modelu.

INAR:

Dostarczony model ekonomiczny wykonano w arkuszu kalkulacyjnym Microsoft® Office Excel® (CUA_TRISENOX.xlsm), stąd możliwa jest dowolna modyfikacja wskazanych przez analityków AOTMiT parametrów: długości horyzontu czasowego / przyjęcie skumulowanego prawdopodobieństwa nawrotu choroby w oparciu o zakres 95% CI oraz wariantu, w którym wykorzystane zostaną tylko parametry o wykazanej znamienności statystycznej.

W ramach niniejszego uzupełnienia do analizy ekonomicznej wprowadzono w pierwotnym pliku dodatkowe aktywne opcje wyboru wspomnianych 4 wariantów analizy wrażliwości (uaktualniony arkusz kalkulacyjny CUA_TRISENOX_1.01.xlsm):

1) Horyzont czasowy zgodny z horyzontem badań klinicznych

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT 2016 „W przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty różniące ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien być dożywotni. Wpływ założeń dotyczących długości horyzontu czasowego należy przetestować w ramach analizy wrażliwości (opracowany model powinien umożliwiać dokonywanie zmian długości horyzontu czasowego).”

Ze względu na charakter schorzenia, jakim jest ostro 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.

Tabela 2 przedstawia wyniki analizy użyteczności kosztów, gdzie jednostką efektywności były zyskane lata życia skorygowane o jakość (QALY). Wyniki przedstawiają wartości zdyskontowane oszacowane

dla 4-letniego horyzontu czasowego (długość okresu obserwacji wynosiła maksymalnie 50 miesięcy w badaniu Platzbecker 2016¹), w przeliczeniu na jednego „uśrednionego” pacjenta.

Tabela 2. Wyniki analizy użyteczności kosztów dla porównania ATRA+ATO vs AIDA (ATRA+IDA) – 4 letni horyzont czasowy analizy

Parametr	[REDACTED]		[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt leczenia [PLN]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt inkrementalny [PLN]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Efekt [QALY]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Efekt inkrementalny [QALY]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Inkrementalny współczynnik koszty/użyteczność ICUR	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Progowa cena zbytu netto produktu leczniczego Trisenox®	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Wyniki analizy CUA dla 4-letniego horyzontu czasowego wskazują na względnie wysoki poziom efektu terapeutycznego: zastąpienie AIDA przez ATRA+ATO pozwala na uzyskanie dodatkowo 0,13 lat życia skorygowanych o jakość.

Należy zauważyć, iż w przypadku rozważanego problemu zdrowotnego zgodnie z pracą Douer 2013² 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 (50 miesięcy; patrz Tabela 3) determinuje długotrwałe utrzymywanie efektu terapeutycznego. Uwzględnienie tylko okresu obserwacji z badania bez całościowego spojrzenia na problem zdrowotny może wprowadzać w błąd potencjalnego odbiorcę, gdyż skutkuje znaczącym niedoszacowaniem efektu terapeutycznego interwencji przy równoczesnym zaniżeniu kosztów po stronie komparatora.

Równocześnie zgodnie z danymi z rejestru European LeukemiaNet³ ryzyko drugiego i kolejnych nawrotów choroby znacząco wzrasta w grupie osób po skutecznej terapii II linii (tj. chorzy po pierwszym nawrocie choroby odpowiadający na leczenie II linii), stąd możliwe generowanie wysokich kosztów dla płatnika publicznego przez grupę pacjentów z nawrotem.

Ponadto aktualne wytyczne AOTMiT 2016 w przeciwieństwie do poprzednich wersji wytycznych HTA (tj. z 2007 oraz 2009 roku) nie determinują konieczności przedstawienia wyników analizy w horyzoncie badań klinicznych, lecz wskazują, iż opracowany model powinien umożliwiać modyfikację długości horyzontu czasowego.

¹ Platzbecker U, Awisat 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)

² 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.

³ Lengfelder E. et al., Arsenic trioxide-based therapy of relapsed acute promyelocytic leukemia: registry results from the European LeukemiaNet; *Leukemia* (2015) 29, 1084–1091

Dodatkowo Agencja uwzględniła zgłaszane uwagi⁴ dotyczące sytuacji klinicznych, w których **zmiana horyzontu czasowego modelu jest nieuzasadniona (np. ostre choroby)**, co potwierdza prawidłowe podejście zaprezentowane w analizie ekonomicznej (tj. oparcie się na wynikach dla dożywotniego horyzontu czasowego).

2-3) Minimalne oraz maksymalne skumulowane prawdopodobieństwo nawrotu po uzyskaniu remisji

W poniższej tabeli przedstawiono skumulowane prawdopodobieństwo wystąpienia nawrotu choroby po uzyskaniu remisji uwzględnione w uaktualnionym modelu CUA (arkusz kalkulacyjny CUA_TRISENOX_1.01.xlsm) wraz z zakresem 95% CI (w oparciu o wyniki badania Platzbecker 2016¹).

Należy zauważyć, iż bezpośrednio związany ze wskazanym przez analityków Agencji parametrem "Probability of relapse following first line remission at 48 months" jest współczynnik określający skumulowane prawdopodobieństwo nawrotu po 24 miesiącach (tj. "Probability of relapse following first line remission at 24 months"), stąd zmiana w zakresie 95%CI dotyczy równocześnie oby wskaźników. W przeciwnym przypadku przyjęcie tylko minimalnej wartości z zakresu 95% CI dla 48 miesięcy skutkowało **błędem w postaci wyższego skumulowanego prawdopodobieństwa po 24 miesiącach, niż po 48 miesiącach**: odpowiednio 0,9% i 0,0% dla ATO+ATRA oraz 8,2% i 7,1% dla AIDA (patrz Tabela 3).

Tabela 3. Skumulowane prawdopodobieństwo wystąpienia nawrotu choroby po uzyskaniu remisji w modelu CUA – Platzbecker 2016¹

Skumulowane prawdopodobieństwo wystąpienia nawrotu choroby po uzyskaniu remisji (95% CI) [%]		
Okres czasu	ATRA + ATO	AIDA
Po 24 miesiącach	0,9 (0,0; 2,7)	8,2 (3,3; 13,2)
Po 48 miesiącach	1,9 (0,0; 4,5)	13,9 (7,1; 20,6)

W Tabeli 4 przedstawiono wyniki analizy CUA przy uwzględnieniu odpowiednio minimalnych oraz maksymalnych wartości z zakresu 95% CI dla skumulowanego prawdopodobieństwa wystąpienia nawrotu choroby po uzyskaniu remisji.

Tabela 4. Wyniki analizy użyteczności kosztów dla porównania ATRA+ATO vs AIDA (ATRA+IDA) – zakres z 95% CI dla skumulowanego prawdopodobieństwa wystąpienia nawrotu choroby po uzyskaniu remisji

Parametr	Perspektywa NFZ bez RSS		[REDACTED]	
	ATO+ATRA	AIDA	[REDACTED]	[REDACTED]
Minimalne skumulowane prawdopodobieństwo nawrotu po uzyskaniu remisji				
Koszt leczenia [PLN]	262 125	307 120	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt inkrementalny [PLN]	-44 995		[REDACTED]	[REDACTED]
Efekt [QALY]	15,83	12,49	[REDACTED]	[REDACTED]
Efekt inkrementalny [QALY]	3,35		[REDACTED]	[REDACTED]
Inkrementalny współczynnik koszty/użyteczność ICUR	ATO+ATRA terapia dominująca (ICUR = -13 451 PLN/QALY)		[REDACTED]	[REDACTED]
Progowa cena zbytu netto produktu leczniczego Trisenox ⁹	58 145,17		[REDACTED]	[REDACTED]

⁴ Zestawienie uwag wniesionych do projektu aktualizacji Wytycznych HTA Wraz z informacją o ich uwzględnieniu; http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Zestawienie_uwag.pdf

Parametr	Perspektywa NFZ bez RSS		[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
	ATO+ATRA	IDA		
Maksymalne skumulowane prawdopodobieństwo nawrotu po uzyskaniu remisji				
Koszt leczenia [PLN]	338 955	434 359	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Koszt inkrementalny [PLN]	-95 404		[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Efekt [QALY]	14,69	10,40	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Efekt inkrementalny [QALY]	4,29		[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Inkrementalny współczynnik koszty/użyteczność ICUR	ATO+ATRA terapia dominująca (ICUR = - 22 220 PLN/QALY)		[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Progowa cena zbytu netto produktu leczniczego Trisenox®	77 518,33		[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

Uwzględnienie w ramach analizy wrażliwości odpowiednio minimalnego oraz maksymalnego skumulowanego prawdopodobieństwa wystąpienia nawrotu choroby po uzyskaniu remisji (z zakresu 95%CI) nie zmienia wniosku: terapia z udziałem produktu Trisenox® (ATRA+ATO) jest opcją dominującą (tj. strategia tańsza oraz bardziej efektywna).

4) Wariant analizy w którym wykorzystano w modelu CUA tylko parametry o wykazanej znamienności statystycznej, natomiast pozostałe parametry mają neutralny wpływ na wynik modelu (tj. zmienne przyjmują identyczne wartości zarówno w ramieniu interwencji jak i komparatora)

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT 2016 „W przypadku uwzględnienia w modelu kluczowych danych wejściowych, dla których nie uzyskano różnic istotnych statystycznie, konieczne jest przeprowadzenie w ramach analizy wrażliwości obliczeń, w których wykorzystane zostaną tylko parametry o wykazanej znamienności statystycznej; pozostałe parametry powinny być wykluczone z modelowania lub też powinny mieć neutralny wpływ na wynik modelu.”

W poniższych tabelach przedstawiono zastosowane w wariantcie analizy wykorzystującym tylko parametry o wykazanej znamienności statystycznej wartości parametrów określających skuteczność oraz bezpieczeństwo porównywanych terapii (w przypadku braku różnic parametry mają neutralny wpływ na wynik modelu).

Tabela 5. Skuteczność terapii – wariant dodatkowy analizy wrażliwości

Parametr	Wartość parametru		Wartość parametru w analizie wrażliwości	
	ATRA + ATO	ATRA + IDA		
Odsetek remisji hematologicznych	0,9845	0,9635	0,9845 dla obu interwencji	
Odsetek pacjentów zakwalifikowanych do badania PCR	0,9055	0,9015	0,9055 dla obu interwencji	
Odsetek remisji molekularnych (wśród osób zakwalifikowanych do PCR)	Pierwsza linia	1	0,9832	1,0 dla obu interwencji
	Druga linia (indukcja+1 cykl konsolidacji)	0,8	0,7	0,8 dla obu interwencji
	Druga linia (konsolidacja)	1	1	Brak różnic
	Po alloSCT	0,9811	0,9811	Brak różnic
	Po autoSCT	0,9811	0,9811	
Prawdopodobieństwo nawrotu po remisji	Po 24 miesiącach	0,0090	0,082	Platzbecker 2016 – jak w analizie podstawowej – statystycznie istotne różnice pomiędzy grupami

Parametr	Wartość parametru		Wartość parametru w analizie wrażliwości
	ATRA + ATO	ATRA + IDA	
Po 48 miesiącach (przy braku nawrotu po 24 miesiącach)	0,0190	0,139	Platzbecker 2016 – jak w analizie podstawowej – statystycznie istotne różnice pomiędzy grupami
Nawrót w stanie remisji po drugiej linii leczenia	Prawdopodobieństwo nawrotu	0,59	Brak różnic
	Czas nawrotu (miesiące)	36	
Prawdopodobieństwo nawrotu w stanie remisji po wykonaniu przeszczepu alloSCT	0,39	0,39	Brak różnic
Prawdopodobieństwo nawrotu w stanie remisji po wykonaniu przeszczepu autoSCT	0,37	0,37	

Tabela 6. Prawdopodobieństwa wystąpienia poszczególnych zdarzeń – wariant dodatkowy analizy wrażliwości*

Zdarzenie	Prawdopodobieństwo zdarzenia				Czas trwania zdarzenia [dni]				Uwagi
	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 – jak w analizie podstawowej – statystycznie istotne różnice pomiędzy grupami
Neutropenia (stopień 3-4, > 15 dni)	0,350	0,127	0,640	0,813	19	19	19	19	Platzbecker 2016 – jak w analizie podstawowej – statystycznie istotne różnice pomiędzy grupami
Infekcja/zakażenie	0,230	0,042	0,550	0,152	17	17	17	17	Platzbecker 2016 – jak w analizie podstawowej – statystycznie istotne różnice pomiędzy grupami
Leukocytoza	0,434	0,000	0,240	0,000	14	14	14	14	Platzbecker 2016 – jak w analizie podstawowej – statystycznie istotne różnice pomiędzy grupami
Toksyczne uszkodzenie wątroby	0,400	0,002	0,030	0,002	10	10	10	10	Zmiana dla konsolidacji
Neurotoksyczność	0,000	0,050	0,000	0,000	365	365	0	0	Zmiana dla indukcji
Zespół różnicowania APL	0,160	0,000	0,160	0,000	4	4	4	4	Zmiana dla indukcji
Zdarzenia sercowe	0,000	0,000	0,000	0,000	1	1	1	1	Zmiana dla indukcji
Wydłużenie odstępu QT	0,085	0,000	0,007	0,000	0,5	0,5	0,5	0,5	Zmiana dla konsolidacji
Zespół mielodysplastyczny (MDS)	0,000	0,000	0,000	0,000	-	-	-	-	Platzbecker 2016 / analiza kliniczna / przyjęto 0% dla AIDA

Zdarzenie	Prawdopodobieństwo zdarzenia				Czas trwania zdarzenia (dni)				Uwagi
	ATRA+ATO		ATRA+IDA		ATRA+ATO		ATRA+IDA		
	Indukcja	Konsolidacja	Indukcja	Konsolidacja	Indukcja	Konsolidacja	Indukcja	Konsolidacja	
Zgon	0,000	0,0079	0,000	0,0079	-	-	-	-	Zmiana dla konsolidacji
II linia leczenia									
Trombocytopenia (stopień 3-4, > 15 dni)	0,380	0,187	0,620	0,810	20	25	20	25	Platzbecker 2016 – jak w analizie podstawowej – statystycznie istotne różnice pomiędzy grupami
Neutropenia (stopień 3-4, > 15 dni)	0,350	0,127	0,640	0,813	19	19	19	19	Platzbecker 2016 – jak w analizie podstawowej – statystycznie istotne różnice pomiędzy grupami
Infekcja/zakażenie	0,230	0,042	0,550	0,152	17	17	17	17	Platzbecker 2016 – jak w analizie podstawowej – statystycznie istotne różnice pomiędzy grupami
Leukocytoza	0,434	0,000	0,240	0,000	14	14	14	14	Platzbecker 2016 – jak w analizie podstawowej – statystycznie istotne różnice pomiędzy grupami
Toksyczne uszkodzenie wątroby	0,400	0,002	0,030	0,002	10	10	10	10	Zmiana dla konsolidacji
Neurotoksyczność	0,000	0,050	0,000	0,000	365	365	0	0	Zmiana dla indukcji
Zespół różnicowania APL	0,160	0,000	0,160	0,000	4	4	4	4	Zmiana dla indukcji
Zdarzenia sercowe	0,000	0,000	0,000	0,000	1	1	1	1	Zmiana dla indukcji
Wydłużenie odstępu QT	0,085	0,000	0,007	0,000	0,5	0,5	0,5	0,5	Zmiana dla konsolidacji
Zespół mielodysplastyczny (MDS)	0,000	0,000	0,000	0,000	-	-	-	-	Platzbecker 2016 / analiza kliniczna / przyjęto 0% dla AIDA
Zgon	0,000	0,0079	0,000	0,0079	-	-	-	-	Zmiana dla konsolidacji

* Wartości zmienione w stosunku do analizy podstawowej zostały oznaczone kolorem fioletowym (tj. w przypadku braku różnic istotnych statystycznie przyjęto wartość niższą, jak dla komparatora)

W Tabeli 7 przedstawiono wyniki analizy użyteczności kosztów (CUA) przy uwzględnieniu tylko parametrów o wykazanej znamienności statystycznej (pozostałe parametry mają neutralny wpływ na wynik analizy).

Tabela 7. Wyniki analizy użyteczności kosztów dla porównania ATRA+ATO vs AIDA (ATRA+IDA) – wariant dodatkowy analizy wrażliwości z uwzględnieniem tylko parametrów o wykazanej znamienności statystycznej

Parametr	Perspektywa NFZ bez RSS		[REDACTED]	[REDACTED]
	ATO+ATRA	AIDA		
Koszt leczenia [PLN]	307 214	365 704	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt inkrementalny [PLN]	-62 490		[REDACTED]	[REDACTED]
Efekt [QALY]	15,17	11,86	[REDACTED]	[REDACTED]
Efekt inkrementalny [QALY]	3,31		[REDACTED]	[REDACTED]
Inkrementalny współczynnik koszty/użyteczność ICUR	ATO+ATRA terapia dominująca (ICUR = -18 905 PLN/QALY)		[REDACTED]	[REDACTED]
Progowa cena zbytu netto produktu leczniczego Trisenox®	60 069,22		[REDACTED]	[REDACTED]

Uwzględnienie w ramach analizy wrażliwości tylko parametrów o wykazanej znamienności statystycznej nie zmienia wniosku: terapia z udziałem produktu Trisenox® (ATRA+ATO) jest opcją dominującą (tj. strategia tańsza oraz bardziej efektywna).

Nie przedstawiono wyników analizy wrażliwości dla wyników zestawienia kosztów i konsekwencji zdrowotnych (nie uwzględniono LYG) (§ 5. ust.9 pkt 3 Rozporządzenia).

INAR:

W ramach niniejszego uzupełnienia do raportu HTA przedstawiono wyniki zestawienia kosztów i konsekwencji zdrowotnych w postaci zyskanych lat życia (LYG) z uwzględnieniem dodatkowych 4 wariantów analizy wrażliwości (patrz druga uwaga AOTMiT):

- I. Analiza podstawowa
- II. Średnia masa (68 kg) oraz powierzchnia ciała (1,79 m²) z analizy wpływu na budżet Kruse 2015
- 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
- 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
- XIII. Horyzont czasowy – 4 lata (Platzbecker 2016¹)
- XIV. Minimalne skumulowane prawdopodobieństwo nawrotu po uzyskaniu remisji
- XV. Maksymalne skumulowane prawdopodobieństwo nawrotu po uzyskaniu remisji
- XVI. Wariant dodatkowy analizy wrażliwości z uwzględnieniem tylko parametrów o wykazanej znamiennej statystycznej

Poniższa tabela przedstawia wyniki analizy wrażliwości oraz analizy progowej. We wszystkich wariantach (██████████) strategia z użyciem produktu Trisenox® (ATRA+ATO) jest opcją dominującą, co potwierdza stabilność oszacowań modelu CEA.

Tabela 8. Wyniki analizy wrażliwości oraz analizy progowej

Wariant analizy	Interwencja		Komparator		ICER [PLN/ LYG]	Progowa CZN [PLN]
	Koszt [PLN]	Efekt [LYG]	Koszt [PLN]	Efekt [LYG]		
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Perspektywa NFZ – wariant bez uwzględnienia RSS						
i	307 211	18,31	378 903	14,18	ATO+ATRA terapia dominująca (-17 348)	██████████



Wariant analizy	Interwencja		Komparator		ICER [PLN/ LYG]	Progowa CZN [PLN]
	Koszt [PLN]	Efekt [LYG]	Koszt [PLN]	Efekt [LYG]		
II	302 252	18,31	378 634	14,18	ATO+ATRA terapia dominująca (-18 483)	[REDACTED]
III	302 173	18,31	358 953	14,18	ATO+ATRA terapia dominująca (-13 740)	[REDACTED]
IV	302 910	18,31	352 933	14,18	ATO+ATRA terapia dominująca (-12 104)	[REDACTED]
V	311 039	18,31	402 022	14,18	ATO+ATRA terapia dominująca (-22 016)	[REDACTED]
VI	308 586	18,28	386 160	13,98	ATO+ATRA terapia dominująca (-18 057)	[REDACTED]
VII	305 957	18,34	371 992	14,35	ATO+ATRA terapia dominująca (-16 552)	[REDACTED]
VIII	307 828	18,30	382 230	14,10	ATO+ATRA terapia dominująca (-17 703)	[REDACTED]
IX	306 557	18,43	376 769	14,87	ATO+ATRA terapia dominująca (-19 752)	[REDACTED]
X	307 535	18,24	379 665	13,75	ATO+ATRA terapia dominująca (-16 066)	[REDACTED]
XI	380 172	30,96	615 745	21,82	ATO+ATRA terapia dominująca (-25 768)	[REDACTED]
XII	302 126	16,64	367 345	13,45	ATO+ATRA terapia dominująca (-20 464)	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
XIV	262 125	19,00	307 120	15,41	ATO+ATRA terapia dominująca (-12 550)	[REDACTED]
XV	338 955	17,82	434 359	13,20	ATO+ATRA terapia dominująca (20 647)	[REDACTED]
XVI	307 214	18,31	369 704	14,81	ATO+ATRA terapia dominująca (-17 853)	[REDACTED]