

Vidaza[®] (azacytydyna) w leczeniu zespołów mielodysplastycznych, ostrej białaczki szpikowej i przewlekłej białaczki mielomonocytovej

Analiza ekonomiczna

Warszawa, 15 maj 2017

Autorzy

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

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K.

ul. Mickiewicza 63

01-625 Warszawa

tel/fax +48 22 468 05 34

[REDACTED]

<http://www.healthquest.pl>

Zamawiający

Celgene Sp. z o.o.

ul. Królowej Marysieńki 74,

02-954 Warszawa

Konflikt interesów

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez Celgene Sp. z o.o.

Spis treści

Spis treści	2
Wykaz skrótów i akronimów	5
Streszczenie	6
1 Wprowadzenie	8
1.1 Cel analizy	8
1.2 Komparatory	8
1.3 Populacja	9
1.4 Typ analizy ekonomicznej	10
1.5 Perspektywa	10
1.6 Horyzont czasowy i dyskontowanie	10
1.7 Cena przedmiotowej technologii	11
1.8 Mechanizm dzielenia ryzyka	12
1.9 Ustalanie ceny progowej	12
2 Metody analizy	13
2.1 Ogólna charakterystyka	13
2.2 Opis modelu	14
2.2.1 Założenia ogólne	14
2.2.2 PFS w podgrupie wchodzącej na etapie MDS+CMML+AML 20-30% blastów	17
2.2.3 RFS i PFS w podgrupie wchodzącej na etapie AML >30% blastów	18
2.3 Parametry kliniczne	19
2.3.1 Analiza przeżycia	19
2.3.2 Zdarzenia niepożądane	23
2.4 Użyteczności	24
2.4.1 MDS+CMML+AML 20-30% blastów	24
2.4.2 AML >30% blastów	26
2.5 Struktura zużycia zasobów	27
2.5.1 Udział pacjentów otrzymujących poszczególne formy leczenia w ramach CCR i parametry demograficzne	28
2.5.2 Dawkowanie leków	29
2.5.3 Podanie chemioterapii i monitorowanie leczenia	32
2.5.4 Transfuzja preparatów krwiopochodnych	34
2.5.5 Najlepsze leczenie wspomagające (BSC)	36
2.5.6 Opieka paliatywna	38
2.5.7 Leczenie zdarzeń niepożądanych	39

2.6	Koszty.....	39
2.6.1	Koszty prowadzonej chemioterapii.....	40
2.6.2	Transfuzja preparatów krwiopochodnych	46
2.6.3	Najlepsze leczenie wspomagające (BSC).....	47
2.6.4	Opieka paliatywna	49
2.6.5	Leczenie zdarzeń niepożądanych.....	52
2.7	Zestawienie parametrów.....	55
2.8	Zakres analizy wrażliwości.....	55
2.8.1	Scenariuszowa analiza wrażliwości.....	55
2.8.2	Probabilistyczna analiza wrażliwości	60
2.9	Walidacja modelu	61
3	Wyniki	63
3.1	Wyniki analizy podstawowej.....	63
3.2	Scenariuszowa analiza wrażliwości.....	64
3.2.1	Analiza bez RSS	64
3.2.2	Analiza z RSS	68
3.3	Probabilistyczna analiza wrażliwości	72
4	Ograniczenia	75
5	Dyskusja	77
6	Wnioski końcowe	79
Aneks 1	- przegląd wartości użyteczności	80
	Metodyka przeglądu	80
	Wyniki przeglądu.....	80
	Omówienie włączonych badań	85
Aneks 2	- przegląd analiz ekonomicznych	87
	Metodyka przeglądu	87
	Wyniki przeglądu.....	88
	Omówienie włączonych badań i wnioski.....	91
Aneks 3	- zestawienie parametrów	92
Aneks 4	- omówienie załączonych plikówMS Excel	100
Aneks 5	- metodyka i wyniki badania ankietowego	104
	Cel i zakres badania	104
	Metodyka	104
	Wyniki.....	104
	Informacja dotycząca konfliktu interesów ankietowanych	108
Spis rysunków		109

Spis tabel	110
Bibliografia	112

Wykaz skrótów i akronimów

AML	ostra białaczka szpikowa (ang. <i>acute myeloid leukaemia</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AZA	azacytydyna
BSA	powierzchnia ciała (ang. <i>Body Surface Area</i>)
BSC	najlepsze leczenie wspomagające (ang. <i>best supportive care</i>), w analizie zdefiniowane jako monitorowanie stanu pacjentów + leki z katalogu A Obwieszczenia MZ (tj. nie obejmuje przetoczeń, które są analizowane osobno)
CCR	terapia standardowa (ang. <i>conventional care regimens</i>): LDAC, IC, BSC
CR	całkowita remisja (ang. <i>complete remission</i>)
CRi	CR bez pełnej odnowy hematologicznej we krwi obwodowej (ang. <i>CR with incomplete blood count recovery</i>)
ChPL	charakterystyka produktu leczniczego
CMMI	przewlekła białaczka mielomonocytoza (ang. <i>chronic myelomonocytic leukaemia</i>)
EFS	przeżycie wolne od zdarzeń (ang. <i>event free survival</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
IC	intensywna chemioterapia
ICER	inkrementalny współczynnik efektywności kosztów (ang. <i>incremental cost effectiveness ratio</i>)
ICUR	inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ang. <i>incremental cost utility ratio</i>)
LYG	liczba zyskanych lat życia (ang. <i>life years gained</i>)
JGP	jednorodne grupy pacjentów
LDAC	chemioterapia w postaci niskich dawek a rabinozydu cytozyny (ang. <i>low-dose ara-c</i>)
KCCz	koncentrat krwinek czerwonych
KKP	koncentrat/ubogoleukocyta koncentrat krwinek płytkowych z aferezy
MDS	zespoły mielodysplastyczne (ang. <i>myelodysplastic syndromes</i>)
n. d.	nie dotyczy
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OS	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
QALY	liczba lat życia skorygowana o jakość (ang. <i>quality-adjusted life year</i>)
PD	progresja choroby (ang. <i>progressive disease</i>)
PFS	przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression free survival</i>)
RFS	przeżycie wolne od nawrotu (ang. <i>relapse free survival</i>)
RSS	mechanizm dzielenia ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>)
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
SE	błąd standardowy (ang. <i>standard error</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)

Streszczenie

Cel

Celem niniejszej analizy było określenie ekonomicznej zasadności objęcia finansowaniem w pełnym zakresie wskazań rejestracyjnych leku Vidaza® (azacytydyna) w ramach listy leków refundowanych w katalogu C (chemioterapia), tj. zasadności uwzględniającej zarówno koszt stosowania, jak i uzyskiwane efekty zdrowotne.

Metoda

[Redacted text block]

Wyniki

[Redacted text block]

Podsumowanie

Lek Vidaza[®] jest opcją kosztowo-efektywną w porównaniu do leczenia standardowego (CCR) przy uwzględnieniu zaproponowanego mechanizmu RSS. Analiza wrażliwości wykazała dużą stabilność uzyskanych wyników, a co za tym idzie wniosków. Analiza wskazuje na zasadność refundacji leku Vidaza[®].

1 Wprowadzenie

1.1 Cel analizy

Celem niniejszej analizy było określenie ekonomicznej zasadności objęcia finansowaniem w ramach listy leków refundowanych w chemioterapii preparatu Vidaza[®], tj. zasadności uwzględniającej zarówno koszt stosowania, jak i uzyskiwane efekty zdrowotne w całym spektrum zarejestrowanych wskazań, tj. leczeniu dorosłych chorych niekwalifikujących się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. *haematopoietic stem cell transplantation*, HSCT), z:

- zespołami mielodysplastycznymi (ang. *myelodysplastic syndromes*, MDS) o pośrednim-2 i wysokim ryzyku, zgodnie z Międzynarodowym Punktowym Systemem Rokowniczym (ang. *International Prognostic Scoring System*, IPSS),
- przewlekłą białaczką mielomonocytową (ang. *chronic myelomonocytic leukaemia*, CMML) z 10-29% blastów w szpiku, bez choroby mieloproliferacyjnej,
- ostrą białaczką szpikową (ang. *acute myeloid leukaemia*, AML) z 20-30% blastów i wieloliniową dysplazją, zgodnie z klasyfikacją Światowej Organizacji Zdrowia (WHO),
- AML z >30% blastów w szpiku, zgodnie z klasyfikacją WHO.

Vidaza[®] dostępna jest w postaci opakowania z 1 fiolką zawierającą 100 mg azacytydyny (25 mg/ml).

1.2 Komparatory

Komparatorem w analizie jest standardowe postępowanie, które zdefiniowane jest jako jedna z trzech form leczenia:

- chemioterapia w niskich dawkach (LDAC) + najlepsze leczenie wspomagające (BSC),
- intensywna chemioterapia (IC) + najlepsze leczenie wspomagające (BSC),
- najlepsze leczenie wspomagające (BSC).

W warunkach polskich, w zakresie LDAC, stosuje się cytarabinę w niskich dawkach, natomiast w zakresie intensywnej chemioterapii stosuje się następujące schematy leczenia:

- cytarabina + daunorubicyna,
- cytarabina + etopozyd + mitoksantron (tylko chorzy na etapie MDS+CMML+AML 20-30% blastów),
- cytarabina + daunorubicyna + kladrybina (tylko chorzy na etapie AML >30% blastów),
- cytarabina + idarubicyna.

Wszystkie wymienione powyżej substancje (z wyjątkiem daunorubicyny, która w Polsce dostępna jest na drodze importu docelowego), refundowane są w ramach katalogu C (leki stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym) i wydawane pacjentom bezpłatnie.

W zakresie najlepszego leczenia wspomagającego (BSC), w modelu uwzględniono transfuzje preparatów krwiopochodnych, farmakoterapię oraz monitorowanie stanu zdrowia (transfuzje analizowane są jako odrębna kategoria kosztowa, gdyż w przeciwieństwie do pozostałych składowych BSC zużycie zasobów z nimi związane zależy od stanu, w jakim znajduje się pacjent). Założono, że BSC otrzymują wszyscy pacjenci, którzy zakończyli aktywne leczenie (chemioterapię) lub go nie otrzymywali, tj. pacjenci stosujący azacytydynę, LDAC oraz IC, a także grupa nieleczona poprzez chemioterapię. Leczenie BSC kontynuowane jest aż do zgonu.

Wybór takiego komparatora jest zgodny z PICOS i spójny w obrębie wszystkich przygotowanych analiz (APD, analizy klinicznej i analizy wpływu na budżet). Wszystkie preparaty składające się na chemioterapię będącą komparatorem są refundowane przez płatnika publicznego w ramach katalogu C i wydawane pacjentom bezpłatnie. Wszystkie leki uwzględnione w BSC są refundowane w ramach katalogu B z odpłatnością 50%.

1.3 Populacja

Analizowaną populację stanowią dorośli pacjenci niekwalifikujący się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. *haematopoietic stem cell transplantation*, HSCT), z:

- zespołami mielodysplastycznymi (ang. *myelodysplastic syndromes*, MDS) o pośrednim-2 i wysokim ryzyku, zgodnie z Międzynarodowym Punktowym Systemem Rokowniczym (ang. *International Prognostic Scoring System*, IPSS),
- przewlekłą białaczką mielomonocytową (ang. *chronic myelomonocytic leukaemia*, CMML) z 10-29% blastów w szpiku, bez choroby mieloproliferacyjnej,
- ostrą białaczką szpikową (ang. *acute myeloid leukaemia*, AML) z 20-30% blastów i wieloliniową dysplazją, zgodnie z klasyfikacją Światowej Organizacji Zdrowia (WHO),
- ostrą białaczką szpikową z >30% blastów w szpiku zgodnie z klasyfikacją WHO.

Wybór takiej populacji jest zgodny z PICOS i spójny w obrębie wszystkich przygotowanych analiz (APD, analizy klinicznej i analizy wpływu na budżet).

Analizowaną populację stanowią zatem pacjenci z ciężką chorobą, często starsi, w złym stanie ogólnym i z chorobami współtowarzyszącymi, dla których dostępne opcje terapeutyczne są bardzo ograniczone, przez co część chorych leczonych jest wyłącznie objawowo. Azacytydyna stanowi w tej grupie pacjentów odpowiedź na niezaspokojone potrzeby medyczne. Dodatkowo, liczebność populacji, w której wnioskowana technologia

może być stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją wyniesie od 180 do 420 pacjentów. Jest to liczebność populacji niższa niż ustalony przez Komisję Europejską próg chorób ultrarzadkich (1 przypadek na 50 tys. mieszkańców co dla populacji Polski oznacza około 750 pacjentów). [Rozporządzenie PE i Rady 2014]

1.4 Typ analizy ekonomicznej

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono analizę użyteczności kosztów, której wyniki mierzono w zyskanych latach życia skorygowanych o jakość (QALY) i przedstawiono w postaci inkrementalnego współczynnika użyteczności kosztów (ICUR). Wybór typu analizy ekonomicznej jest podyktowany nie tylko zapisami Rozporządzenia MZ z 2012 r. (Rozporządzenie MZ 2012), ale wynika również ze wskazań, w jakich lek jest stosowany – MDS, CMML i AML (zarówno 20-30%, jak i >30% blastów), które wpływają na długość życia chorych oraz obniżają jego jakość.

Przeprowadzenie analizy użyteczności kosztów uzasadnione jest również ze względu na wykazane w ramach analizy klinicznej różnice na korzyść azacytydyny pod względem ważnych z punktu widzenia analizy ekonomicznej punktów końcowych (AEK Vidaza).

1.5 Perspektywa

Analizę, zgodnie z obowiązującymi przepisami (Rozporządzenie MZ 2012), wykonano z perspektywy podmiotu finansującego świadczenia ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ). Ze względu na znikomą udział kosztów ponoszonych przez pacjenta (jedynie 3 substancje czynne stosowane w ramach BSC u części pacjentów refundowane są przy 50% odpłatności – leki te to mniej niż 10% kosztów BSC, w stosunku do całości kosztów różnica ta nie przekracza kilku procent), nie przeprowadzono analizy z perspektywy wspólnej.

1.6 Horyzont czasowy i dyskontowanie

W analizie przyjęto dożywotni horyzont obserwacji. Pacjenci wchodzi do modelu w wieku 72 lat (średnia ważona median wieku z badań AZA-001 i AZA-AML-001) i są obserwowani do ukończenia 101. roku życia (tj. ostatnim rokiem analizy jest rok, w którym pacjenci mają 100 lat), co pozwala na odzwierciedlenie wszystkich istotnych różnic pod względem kosztów i efektów zdrowotnych między porównywanymi interwencjami.

W związku z przyjęciem horyzontu dożywotniego, konieczna była ekstrapolacja przeżycia poza horyzont badań AZA-001 i AZA-AML-001.

Wszystkie koszty i efekty podlegały dyskontowaniu zgodnie z zaleceniami AOTMiT. W analizie podstawowej wykorzystano stopy dyskontowe równe 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów, zaś w analizie wraz z ilością wykorzystano dodatkowo stopy:

- 0,0% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych;
- 5,0% dla kosztów i 0,0% dla efektów zdrowotnych;

- 0,0% dla kosztów i 0,0% dla efektów zdrowotnych (brak dyskontowania kosztów i efektów).

Jako bieżącą (przypadającą na początek analizowanego okresu, oznaczany $t=0$) wartość (PV, ang. *present value*) kosztu c_T poniesionego w momencie T przy stopie dyskontowania r (np. $r=5\%$) przyjęto

$$PV = c_T \times (1 + r)^{-T}, \quad (1)$$

Analogiczny wzór zastosowano do efektów i do innych stóp dyskontowych. Koszty ponoszone w ciągu pierwszego roku mają $T=0$ i są niedyskontowane. Parametr T w kolejnych latach przyjmuje wartości całkowite.

1.7 Cena przedmiotowej technologii



Tab. 1. Koszt opakowania leku Vidaza®.

[Redacted text block]

1.8 Mechanizm dzielenia ryzyka

[Redacted text block]

1.9 Ustalanie ceny progowej

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

2 Metodyka analizy

2.1 Ogólna charakterystyka

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

2.2 Opis modelu

2.2.1 Założenia ogólne

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[†] Podejście takie wynika z braku danych pierwotnych pozwalających otrzymać krzywą PFS.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

¹ Zgodnie z intuicyjnym założeniem, że nie ma możliwości wejścia do leczenia w stanie remisji.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

2.2.3 RFS i PFS w podgrupie wchodzącej na etapie AML > 30% blastów

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted]

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

2.3 Parametry kliniczne

2.3.1 Analiza przeżycia

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted]

[Redacted]

2.3.2 Zdarzenia niepożądane

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

2.4 Użyteczności

2.4.1 MDS+CMML+AML 20-30% blastów

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

2.4.2 AML >30% blastów

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

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

2.5 Struktura zużycia zasobów

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]

[REDACTED]

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]

2.5.1 Udział pacjentów otrzymujących poszczególne formy leczenia w ramach CCR i parametry demograficzne

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

2.5.2 Dawkowanie leków

[Redacted text block]

2.5.2.1 Azacytydyna

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

2.5.2.2 CCR

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

2.5.2.2.1 Chemioterapia w niskich dawkach (LDAC)

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

2.5.2.2.2 Intensywna chemioterapia (IC)

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[REDACTED]

2.5.2.2.3 Najlepsze leczenie wspomagające (BSC)

[REDACTED]

[REDACTED]

2.5.3 Podanie chemioterapii i monitorowanie leczenia

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted section header]

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

[Redacted text block]

2.5.4 Transfuzja preparatów krwiopochodnych

[REDACTED]

2.5.4.1 Liczba przetaczanych jednostek

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

2.5.4.2 Hospitalizacja związana z transfuzjami

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

2.5.5 Najlepsze leczenie wspomagające (BSC)

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

2.5.5.1 Monitorowanie stanu pacjentów (w ramach BSC)

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

2.5.5.2 Leki stosowane w BSC

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

2.5.6 Opieka paliatywna

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

2.5.7 Leczenie zdarzeń niepożądanych

Zużycie zasobów związane z leczeniem zdarzeń niepożądanych omówiono w rozdziale 2.6.5.

2.6 Koszty

Poniżej przedstawiono rodzaje uwzględnionych kosztów oraz sposób ich szacowania. Konieczne było określenie zużycia zasobów oraz kosztów związanych z:

- podawaną chemioterapią:
 - koszt azacytydyny,
 - koszt leków podawanych w ramach OCR:
 - chemioterapii w niskich dawkach,
 - intensywnej chemioterapii,
 - koszt podania chemioterapii i monitorowania leczenia,
- transfuzją preparatów krwiopochodnych:
 - koszt przetaczanych jednostek,
 - koszt hospitalizacji związanej z transfuzjami,
- najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC):
 - koszty monitorowania stanu pacjentów,
 - koszty leków,

- opieką paliatywną;
 - o koszt hospicjum,
 - o koszt przetaczanych jednostek w ramach transfuzji preparatów krwiopochodnych,
- koszt leczenia zdarzeń niepożądanych.

2.6.1 Koszty prowadzonej chemioterapii

Koszty prowadzonej chemioterapii obejmują koszty leków (z wyjątkiem leków stosowanych w ramach BSC) oraz koszty podania i monitorowania leczenia.

Lista leków stosowanych w ramach chemioterapii wynika z założeń badań AZA-001 oraz AZA-AML-001 oraz wyników ankiety skierowanej do ekspertów klinicznych.

Koszty podania i monitorowania leczenia szacowano w oparciu o wyniki ankiety skierowanej do ekspertów klinicznych.

2.6.1.1 Leki

Wszystkie koszty leków szacowane były w oparciu o Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 27 czerwca 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2017 r. oraz komunikat centrali NFZ o wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, za styczeń - kwiecień 2017 r. z dnia 21 lipca 2017 r. (komunikat DGL). Obwieszczenie MZ posłużyło przede wszystkim do identyfikacji kodów EAN refundowanych preparatów. Wszystkie leki uwzględnione w tej części analizy refundowane są w ramach katalogu C.

W każdym przypadku (z wyjątkiem azacytydyny, której podstawowy koszt przyjęto w oparciu o wysokość limitu finansowania określonego na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 27 czerwca 2017 r. oraz daunorubicyny, która nie jest dopuszczona do obrotu na terenie RP) ceny leków oszacowano na podstawie komunikatu DGL (w oparciu o informacje o liczbie zrefundowanych opakowań leku oraz kwocie refundacji). W przypadku, gdy refundowany jest więcej niż jeden preparat zawierający daną substancję czynną, pod uwagę brano ceny ważone liczbą zrefundowanych mg, ml lub innych jednostek podstawowych. Przyjęte w analizie koszty oparto na oszacowanym koszcie 1 mg, 1 ml lub innej jednostki podstawowej, który uwzględniono bezpośrednio w przyjętych założeniach dotyczących zużycia (tj. nie modelowano kosztów zużytych opakowań).

Zgodnie z zasadami rozliczeń obowiązującymi w warunkach polskich, świadczeniodawca ma prawo rozliczyć tylko taką ilość leku, która została podana lub wydana pacjentom (koszty niewykorzystanych części opakowań nie obciążają budżetu płatnika publicznego). W związku z tym koszty leków modelowano w oparciu o koszt zrefundowanego 1 mg, 1 ml lub innej jednostki podstawowej.

W tabelach podano ceny z VAT i marżą hurtową. Koszty w przeliczeniu na cykl uwzględniają założenia przedstawione w rozdziałach 2.5.1 i 2.5.2.

2.6.1.1.1 Azacytydyna

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

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

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

2.6.1.1.2 CCR

W skład schematów LDAC i IC wchodzi cytarabina. Na podstawie obwieszczenia MZ ustalono, że obecnie jest refundowanych 12 preparatów, zawierających w swoim składzie cytarabinę, w tym 11 włączonych do analizy (12. preparat, DepoCyte, pominięto, gdyż jest to produkt leczniczy o długotrwałym uwalnianiu cytarabiny, przeznaczonym do bezpośredniego podawania do płynu mózgowo-rdzeniowego, co odróżnia go od pozostałych refundowanych preparatów cytarabiny).

Koszty pozostałych leków stosowanych w ramach IC omówiono w rozdziale 2.6.1.1.2.2. Koszty leków stosowanych w ramach BSC omówiono w rozdziale 0.

Koszty LDAC i IC zależą od etapu choroby, na jakim pacjent wchodzi do modelu (tzn. leki wchodzące w skład porównywanych schematów mogą różnić się dawką lub czasem podawania leku w zależności od etapu choroby. W przypadku IC stosowane są również różne schematy).

2.6.1.1.2.1 Chemioterapia w niskich dawkach (LDAC)

W ramach chemioterapii w niskich dawkach (LDAC, ang. *low dose chemotherapy*) pacjenci otrzymują cytarabinę w dawkach nieprzekraczających 40 mg/m² pc. na dobę. Oszacowane koszty 1 mg substancji oraz koszt jednego cyklu leczenia przedstawiono w Tab. 22.

Tab. 22. Koszt LDAC.

2.6.1.1.2.2 Intensywna chemioterapia (IC)

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Daunorubicyna nie jest dopuszczona do obrotu na terenie RP, nie posiada swojego kodu EAN i nie figuruje ani w Obwieszczeniu MZ, ani w komunikacie DGL (niemożliwa jest jego identyfikacja w komunikacie DGL).

Daunorubicyna dostępna jest w Polsce jedynie na drodze importu docelowego, w związku z czym koszt jej stosowania oszacowano na podstawie informacji zawartych w załączniku 2 (1t) (Katalog świadczeń dodatkowych - leczenie szpitalne - chemioterapia, część A substancje czynne wchodzące w skład leków niedopuszczonych do obrotu na terytorium RP) do zarządzenia Prezesa NFZ 40/2017/DGL z dnia 13 czerwca 2017 r. Oszacowanie kosztu 1 mg daunorubicyny przedstawiono w Tab. 23.

Tab. 23. Koszt 1 mg daunorubicyny.

Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Wycena punktowa procedury (PLN)	Wycena punktu rozliczeniowego (PLN)	Koszt za 1 mg substancji (PLN)
Procedura podania leku zawierającego substancję czynną (Daunorubicinum) - 100 mg	5.08.05.0000025	5,6615	52,00	2,9440

Koszty pozostałych leków oszacowano zgodnie z postępowaniem opisanym na początku rozdziału 2.6.1.1. Oszacowane koszty 1 mg substancji każdego z leków stosowanych w ramach IC oraz koszt jednego cyklu leczenia przedstawiono w Tab. 24.

Tab. 24. Koszt IC.

Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Wycena punktowa procedury (PLN)	Wycena punktu rozliczeniowego (PLN)	Koszt za 1 mg substancji (PLN)
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

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

[REDACTED]

2.6.1.2 Podanie chemioterapii i monitorowania leczenia

Założono, że monitorowanie leczenia odbywa się w czasie wizyt związanych z podaniem leczenia, w związku z czym nie naliczono kosztów wizyt monitorujących leczenie jako oddzielnej kategorii.

Koszt podania leczenia szacowano w oparciu o załącznik 1e (2) do zarządzenia Prezesa NFZ nr 54/2017/DGL z dnia 20 lipca 2017 r., zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju *leczenie szpitalne* w zakresie *chemioterapia* (pod uwagę brano załączniki wchodzące w życie z dniem 1 października

2017 r.). Udział pacjentów otrzymujących poszczególne świadczenia oraz inne parametry związane z podaniem leczenia przyjęto zgodnie z założeniami przedstawianymi w rozdziale 2.5.3.

Koszty jednostkowe stanowiące podstawę oszacowania kosztów podania chemioterapii przedstawiono w Tab. 25, natomiast oszacowane koszty podania dla każdego analizowanego schematu - w Tab. 26.

Tab. 25. Podstawa oszacowania kosztów podania chemioterapii.

Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Wycena punktowa w zależności od liczby dni			
		1	2	3	4+
5.08.05.0000170	hospitalizacja hematologiczna u dorosłych/zakwaterowanie	648,96	648,96	648,96	594,88
5.08.05.0000171	hospitalizacja onkologiczna związana z chemioterapią u dorosłych/zakwaterowanie	540,80	540,80	540,80	486,72
5.08.05.0000175	hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z katalogu 1n część A	378,56	-	-	-
5.08.05.0000173	porada ambulatoryjna związana z chemioterapią	108,16	-	-	-

Tab. 26. Oszacowane koszty podania chemioterapii w przeliczeniu na cykl.

Nazwa świadczenia	Kod świadczenia				
	1	2	3	4+	

2.6.2 Transfuzja preparatów krwiopochodnych

2.6.2.1 Koszt przetaczanych jednostek preparatów krwiopochodnych

Koszt transfuzji preparatów krwiopochodnych szacowano w oparciu o załącznik 1c (6) do zarządzenia Prezesa NFZ nr 57/2017/DSOZ z dnia 26 lipca 2017 r., zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju *leczenie szpitalne* (pod uwagę brano załączniki wchodzące w życie z dniem 1 października 2017 r.). Założenia dotyczące liczby przetaczanych jednostek analizowanych preparatów krwiopochodnych oraz udział pacjentów hospitalizowanych w związku z transfuzją preparatów krwiopochodnych omówiono w rozdziale 2.5.4.1.

Koszty jednostkowe stanowiące podstawę oszacowania kosztów przetaczanych jednostek preparatów krwiopochodnych przedstawiono w Tab. 27, natomiast oszacowane koszty transfuzji (łącznie dla krwinek płytkowych i krwinek czerwonych) w przeliczeniu na cykl dla każdego analizowanego schematu - w Tab. 28 (bez uwzględnienia kosztów hospitalizacji).

Tab. 27. Podstawa oszacowania kosztów przetaczanych jednostek preparatów krwiopochodnych.

Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Wartość punktowa (PLN)
Przetoczenie napromienianego koncentratu krwinek czerwonych	5.53.01.0001507	214,70
Przetoczenie koncentratu / ubogoleukocytowego koncentratu krwinek płytkowych z afe rezy	5.53.01.0000942	1155,69

Tab. 28. Koszt całkowity przetaczanych jednostek preparatów krwiopochodnych (P+KKCz).

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

2.6.2.2 Hospitalizacja związana z transfuzjami

Koszt hospitalizacji związanej z przetoczeniem krwi i produktów krwiopochodnych, w tym immunoglobulin szacowano w oparciu o załącznik 1b (4) do zarządzenia Prezesa NFZ nr 57/2017/DSOZ z dnia 26 lipca 2017 r., zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia

warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju *leczenie szpitalne* (pod uwagę brano załączniki wchodzące w życie z dniem 1 października 2017 r.). Założenia dotyczące udziału pacjentów hospitalizowanych w związku z transfuzją preparatów krwiopochodnych omówiono w rozdziale 2.5.4.2. Oszacowane koszty hospitalizacji związanej z przetoczeniem krwi i produktów krwiopochodnych przedstawiono w Tab. 29.

Tab. 29. Koszt hospitalizacji związanej z przetoczeniem krwi, produktów krwiopochodnych.

Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Wartość punktowa (PLN)
Hospitalizacja związana z przetoczeniem krwi, produktów krwiopochodnych, w tym immunoglobulin	5.52.01.0001464	270

2.6.3 Najlepsze leczenie wspomagające (BSC)

Założenia dotyczące BSC, będące podstawą obliczeń w rozdziałach 2.6.3.1 i 2.6.3.2, opisano w rozdziale 2.5.5. Przyjęto jednakowe założenia dotyczące BSC bez względu na etap choroby, na jakim pacjenci wchodzi do modelu (MDS+CMML+AML 20-30% vs AML >30%).

2.6.3.1 Monitorowanie stanu pacjentów

Koszt monitorowania szacowano w oparciu o załącznik 4 do zarządzenia Prezesa NFZ nr 62/2017/DSOZ z dnia z dnia 26 lipca 2017 r., w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna (pod uwagę brano załączniki wchodzące w życie z dniem 1 października 2017 r.). Założenia dotyczące zużycia zasobów związanego z monitorowaniem stanu pacjentów przedstawiono w rozdziale 2.5.5.1.

Morfologia krwi, jak i wymienione przez ekspertów parametry biochemiczne (kreatynina, kwas moczowy, bilirubina, sód, potas, ALAT, ASPAT), są świadczeniami z listy W1, w związku z czym w przypadku samej morfologii przyjęto koszt świadczenia W11, natomiast w przypadku parametrów biochemicznych (co najmniej 3 procedury z listy W1), przyjęto koszt świadczenia W12.

Oszacowanie kosztów monitorowania leczenia przedstawiono w Tab. 30.

Tab. 30. Koszt monitorowania stanu pacjentów (w ramach BSC).

2.6.3.2 Leki stosowane w BSC

Wszystkie koszty leków szacowane były w oparciu o Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 27 czerwca 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2017 r. oraz komunikat centrali NFZ o wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, za styczeń - kwiecień 2017 r. z dnia 21 lipca 2017 r. (komunikat DGL). Obwieszczenie MZ posłużyło przede wszystkim do identyfikacji kodów EAN refundowanych preparatów. Wszystkie leki uwzględnione w tej części analizy są refundowane w ramach katalogu A1 (hydroksykarbamid refundowany jest również w katalogu C, jednak dla ujednoczenia przyjęto do obliczeń jedynie refundację apteczną).

W każdym przypadku ceny leków oszacowano na podstawie komunikatu DGL (w oparciu o informacje o liczbie zrefundowanych opakowań leku oraz kwocie refundacji). W przypadku, gdy refundowany jest więcej niż jeden preparat zawierający daną substancję czynną, pod uwagę brano ceny ważone liczbą zrefundowanych mg, ml lub innych jednostek podstawowych. Przyjęte w analizie koszty oparto na oszacowanym koszcie 1 mg, 1 ml lub innej jednostki podstawowej, który uwzględniono bezpośrednio w przyjętych założeniach dotyczących zużycia (tj. nie modelowano kosztów zużytych opakowań).

Zgodnie z zasadami rozliczeń obowiązującymi w warunkach polskich, świadczeniodawca ma prawo rozliczyć tylko taką ilość leku, która została podana lub wydana pacjentom (koszty niewykorzystanych części opakowań nie obciążają budżetu płatnika publicznego). W związku z tym koszty leków modelowano w oparciu o koszt zrefundowanego 1 mg, 1 ml lub innej jednostki podstawowej.

W tabelach podano ceny z VAT i marżą hurtową. Koszty w przeliczeniu na cykl uwzględniają założenia przedstawione w rozdziale 2.5.5.2. Szczegółowe nazwy preparatów

uwzględnionych w ramach poszczególnych grupy substancji czynnych przedstawiono w modelu w arkuszu „Koszty jednostkowe”.

Ponieważ wszystkie leki uwzględnione w ramach BSC podawane są doustnie, przyjęto zerowe koszty podania.

Koszty leków stosowanych w BSC zestawiono w Tab. 31.

Tab. 31. Koszt leków stosowanych w BSC.

2.6.4 Opieka paliatywna

Opieka paliatywna dotyczy ostatniego cyklu przed zgonem.

2.6.4.1 Hospicjum

Tab. 32. Hospicjum domowe vs hospicjum stacjonarne - udział pacjentów objętych świadczeniami.

Koszt opieki hospicyjnej szacowano w oparciu o załącznik nr 1 do zarządzenia Prezesa NFZ nr 116/2016/DGL z dnia 25 listopada 2016 r., zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna. Założono, że udział pacjentów korzystających z różnych form hospicjum stacjonarnego jest jednakowy, w związku z czym jako liczbę punktów za świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym przyjęto średnią arytmetyczną świadczeń wchodzących w skład stacjonarnej opieki hospicyjnej. Ostateczną wycenę punktową hospicjum obliczono uwzględniając udziały pacjentów korzystających z obu form hospicjum. Wycenę punktu rozliczeniowego przyjęto w oparciu o świadczenia w zakresie świadczeń w hospicjum domowym (15.2180.027.02) w każdym województwie (po jednej umowie o największej wartości z każdego województwa za 2017 r.). Przyjęte wartości zestawiono w Tab. 33.

Tab. 33. Koszt leczenia w hospicjum.

2.6.4.2 Transfuzja preparatów krwiopochodnych

Przyjęto koszty transfuzji preparatów krwiopochodnych w ramach opieki paliatywnej (tj. w ostatnim cyklu przed zgonem) równe kosztom transfuzji w stanie progresji choroby. Założenia dotyczące transfuzji w stanie progresji przedstawiono w rozdziałach 2.5.4.1 i 2.6.2.1. Wszystkim pacjentom zostały doliczone dodatkowo koszty hospitalizacji związanej z transfuzjami. W Tab. 34. zestawiono przyjęte koszty transfuzji preparatów krwiopochodnych w ramach opieki paliatywnej, oparte na wcześniej opisanych danych.

Tab. 34. Koszt transfuzji preparatów krwiopochodnych w ramach opieki paliatywnej.

2.6.5 Leczenie zdarzeń niepożądanych

Zdarzenia niepożądane wyróżnione w modelu przedstawiono w rozdziale 2.3.2. Koszty ich leczenia zostały wyznaczone w oparciu o średni koszt hospitalizacji zgodnie z danymi ze statystyk JGP. Uwzględniono jedynie koszty ponoszone na hospitalizację pacjentów, u których wystąpiło dane zdarzenie niepożądane. Konserwatywnie (biorąc pod uwagę udziały pacjentów, u których stwierdzono zdarzenia niepożądane) założono, że całość leczenia zdarzeń niepożądanych związana jest z hospitalizacją (tzn. przyjęto brak ambulatoryjnego leczenia zdarzeń niepożądanych), a także, że całość kosztów ponoszona jest w pierwszym cyklu leczenia. Koszty całkowite zostały obliczone jako średni koszt hospitalizacji wszystkich analizowanych zdarzeń niepożądanych właściwych dla etapu, w jakim pacjenci wchodzi do modelu (MDS+CMML+AML 20-30% vs AML>30%, zgodnie z danymi przedstawionymi w rozdziale 2.3.2).

Ze względu na mały udział kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych w ogóle analizowanych kosztów oraz zbliżone koszty leczenia poszczególnych zdarzeń, w modelowaniu nie uwzględniono intensywności zdarzeń niepożądanych (tj. u jakiej części pacjentów wystąpiło każde ze zdarzeń osobno), a jedynie ich średni koszt.

Koszty zdarzeń niepożądanych oraz podstawy oszacowań dla pacjentów wchodzących do modelu na etapie MDS+CMML+AML 20-30% blastów zestawiono w Tab. 35, zaś dla pacjentów na etapie AML>30% - w Tab. 36.

Tab. 35 . Koszt zdarzeń niepożądanych dla pacjentów wchodzących do modelu w stanie MDS+CMML+ AML 20-30% blastów.

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

Tab. 36 . Koszt zdarzeń niepożądanych dla pacjentów wchodzących do modelu w stanie AML >30% blast ów.

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

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

2.7 Zestawienie parametrów

Parametry i założenia przyjęte w analizie zestawiono w Tab. 52 w aneksie 3.

2.8 Zakres analizy wrażliwości

Poniżej zdefiniowano warianty analizy wrażliwości, które wykorzystano, aby zbadać odporność uzyskiwanych wyników na przyjęte założenia i wartości parametrów.

2.8.1 Scenariuszowa analiza wrażliwości

Stabilność wyników scenariusza podstawowego testowano poprzez jednokierunkowe analizy wrażliwości podstawowych parametrów wejściowych w celu oceny, które parametry miały krytyczny wpływ na stabilność wyników. Dla niepewnych parametrów określono zakresy, w ramach których oczekuje się prawdziwej wartości - zakresy te wraz z uzasadnieniem przedstawiono w Tab. 37. Zidentyfikowano następujące elementy obarczone największą niepewnością:




























- udział pacjentów wchodzących do modelu na każdym z analizowanych etapów choroby,
- horyzont analizy,
- sposób ekstrapolacji krzywych przeżycia,
- dyskontowanie,
- udział mężczyzn,
- masa ciała,
- powierzchnia ciała,
- wskaźnik remisji w populacji z AML >30% blastów,
- odsetki pacjentów doświadczających zdarzeń niepożądanych,
- wartości użyteczności,

- w ramach zużycia zasobów i kosztów:
 - o liczba cykli chemioterapii,
 - o koszty leków w CCR (chemioterapia),
 - o udział pacjentów przyjmujących AZA w ambulatorium ,
 - o koszty podania chemioterapii,
 - o koszty preparatów krwiopochodnych,
 - o koszty podania preparatów krwiopochodnych,
 - o koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
 - o koszty BSC,
 - o koszty hospicjum .

Jedynie dla części parametrów dostępne były dane dotyczące zmienności – w pozostałych przypadkach przyjęto SE na poziomie 10% wartości wyjściowej (co wiąże się z szerokim, 20% zakresem zmienności testowanej wartości wyrażonej jako 95% przedział ufności), a w niektórych scenariuszach testowano zupełnie inne zestawy wartości. W przypadku populacji z AML >30% blastów w zakresie parametrów demograficznych dostępne były jedynie mediany (dla części parametrów jedynie wartości min/max), w związku z czym dla wszystkich parametrów demograficznych przyjęto wyżej opisany założony zakres zmienności (SE na poziomie 10% wartości średniej).

Tab. 37. Zestawienie parametrów wykorzystanych w scenariuszowej analizie wrażliwości.

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

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

2.8.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości

Wiele parametrów wykorzystanych w obliczeniach szacowano na podstawie prób losowych, zatem ich wartość obarczona jest błędem statystycznym. Wpływ tych błędów (występujących jednocześnie dla wszystkich szacowanych parametrów modelu) zbadano przy wykorzystaniu probabilistycznej analizy wrażliwości (PSA, ang. *probabilistic sensitivity analysis*). W analizie tej wykorzystano podejście symulacji Monte Carlo (2000 powtórzeń): wartości szacowanych parametrów generowano z określonych rozkładów

prawdopodobieństwa i dla tak wygenerowanych zestawów parametrów szacowano parametry wynikowe (koszty, efekty zdrowotne, itd.). W ten sposób otrzymano rozkład prawdopodobieństwa parametrów wynikowych odpowiadających szumowi związanemu z oszacowaniami parametrów wejściowych.

Wyniki PSA zilustrowano przy pomocy wykresu rozrzutu (ang. *scatter plot*) w tzw. przestrzeni koszty-efekty (ang. *CE-plane*) w wersji inkrementalnej, przedstawiając na jednym wykresie rozkład różnic między analizowaną interwencją a komparatorem dla kosztów i efektów zdrowotnych. Dodatkowo wykreślono krzywe akceptowalności (CEAC, ang. *cost-effectiveness acceptability curve*), tj. krzywe wskazujące prawdopodobieństwo tego, że analizowana technologia jest kosztowo efektywna w zależności od wartości progu opłacalności (progu, do którego porównywane są wartości ICER/ICUR, obecnie 130 002 PLN).

W Tab. 38. zestawiono informacje o rozkładach wykorzystanych w probabilistycznej analizie wrażliwości. W przypadkach, gdy brakowało danych dotyczących zmienności parametrów, założono SE na poziomie 10% wartości wyjściowej.

Tab. 38. Parametry randomizowane w probabilistycznej analizie wrażliwości wraz z typem wykorzystanych rozkładów.

Rozkład	Parametr
Normalny	Udział pacjentów wchodzących do modelu na każdym z analizowanych etapów choroby Udział procentowy mężczyzn Parametry podstawowego rozkładu krzywej przeżycia (log-normalny)
Gamma	Masa ciała Powierzchnia ciała Liczba cykli leczenia chemioterapią Koszty
Beta	Wskaźnik remisji w populacji AML >30% Udział pacjentów z AE \geq 3 stopnia Wartości użyteczności

2.9 Walidacja modelu

Przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu, wykorzystując następujące podejście:

1. Podstawiono zerowe wartości dla składowych kosztowych/cen, aby upewnić się, że otrzymujemy oczekiwane wyniki (brak kosztów w danej kategorii),
2. Zrównywano wartości parametrów wejściowych dla analizowanej technologii i komparatorów, aby upewnić się, że nie występują różnice dla wartości wynikowych (możliwe jedynie dla części założeń),
3. Analizowano kierunek zmian w kolejnych scenariuszach jednoczynnikowej analizy wrażliwości.

Walidacja wewnętrzna potwierdziła poprawność modelu.

W wyniku przeglądu systematycznego nie odnaleziono innych modeli, w których oceniana byłaby wnioskowana technologia w populacji takiej, jak wskazana we wniosku. Odnaleziono jedynie trzy analizy dotyczące populacji na etapie MDS wyższego ryzyka lub AML 20-30% blastów oraz jedną analizę dotyczącą populacji na etapie AML >30% blastów, jednak w związku z odmiennym zdefiniowaniem populacji, niemożliwe jest proste porównanie najważniejszej wartości wynikowej, czyli współczynnika ICER/ICUR. Możliwe jest jednak porównanie założeń odnalezionych modeli – źródła założeń klinicznych (badania AZA-001 i AZA-AML-001), wartości użyteczności (mapowanie bezpośrednio z badania AZA-AML-001 lub z 2 badań oceniających jakość życia u pacjentów otrzymujących AZA lub BSC albo IC lub LDAC), długość cyklu (około miesiąca), horyzont analizy (dożywni) i perspektywa (płatnika publicznego), jak również komparator (CCR zdefiniowany jako terapia IC, LDAC lub BSC) są zbliżone^{ff} lub identyczne z tymi, jakie przyjęto w niniejszej analizie.

^{ff} Jedna z odnalezionych analiz dotyczyła porównania azacytydyny i decytabiny w horyzoncie 24-letnim.

3 Wyniki

3.1 Wyniki analizy podstawowej

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

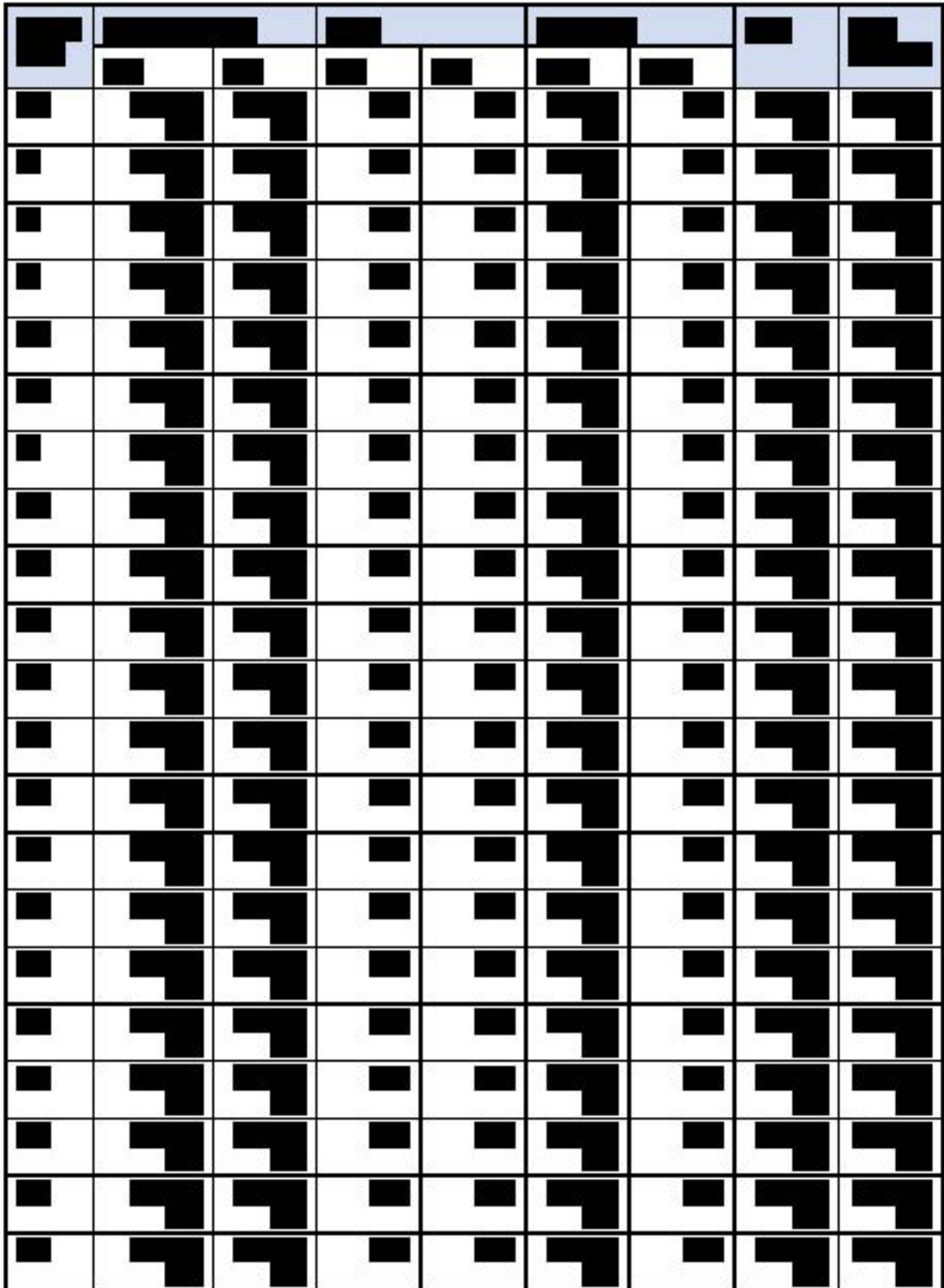
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]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

3.2 Scenariuszowa analiza wrażliwości

3.2.1 Analiza bez RSS

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





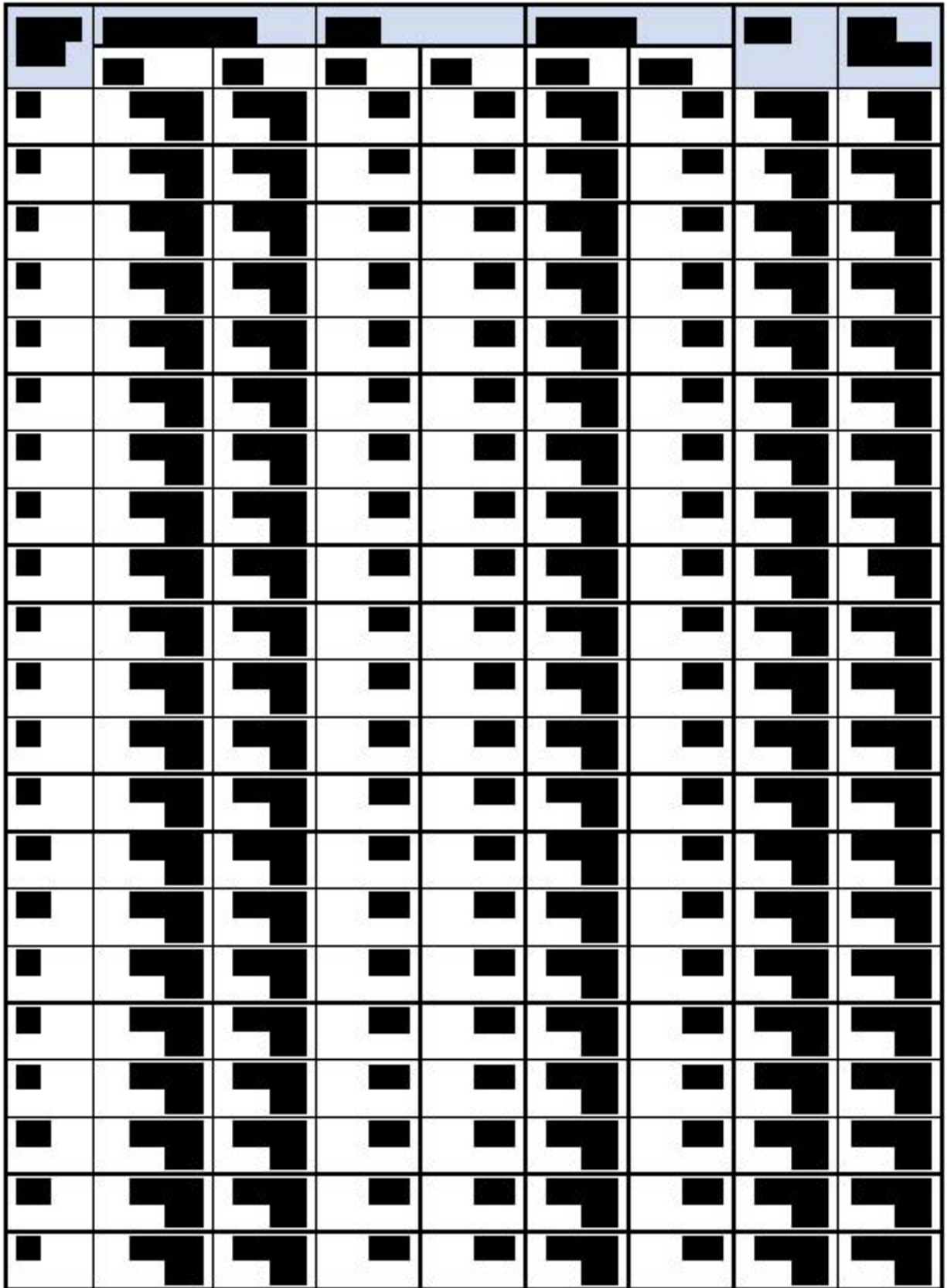
	Kategoria 1		Kategoria 2		Kategoria 3		Kategoria 4	Kategoria 5
	Podkategoria 1.1	Podkategoria 1.2	Podkategoria 2.1	Podkategoria 2.2	Podkategoria 3.1	Podkategoria 3.2		

3.2.2 Analiza z RSS

[Redacted text block]

[Redacted section header]

	Kategoria 1		Kategoria 2		Kategoria 3		Kategoria 4	Kategoria 5
	Podkategoria 1.1	Podkategoria 1.2	Podkategoria 2.1	Podkategoria 2.2	Podkategoria 3.1	Podkategoria 3.2		





No.	Kategori		Sub Kategori		Indikator		Kategori	Sub Kategori
	1	2	3	4	5	6		
1								
2								
3								
4								
5								
6								
7								
8								
9								
10								
11								
12								
13								
14								
15								
16								
17								
18								
19								
20								
21								
22								
23								
24								
25								
26								
27								
28								
29								
30								
31								
32								
33								
34								
35								
36								
37								
38								
39								
40								
41								
42								
43								
44								
45								
46								
47								
48								
49								
50								
51								
52								
53								
54								
55								
56								
57								
58								
59								
60								

3.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]



4 Ograniczenia

Model oparto na danych pochodzących z dwóch badań, w których oceniano chorych na różnych etapach tej samej choroby – MDS+CMML+AML 20-30% i AML >30% blastów. Rozbicie takie, wynikające z wprowadzenia klasyfikacji WHO (zamiast klasyfikacji FAB) po etapie randomizacji badania AZA-001, warunkuje konstrukcję modelu i stanowi jednocześnie ograniczenie w postaci mniejszej homogeniczności danych. Wpływ tego ograniczenia starano się minimalizować poprzez wprowadzenie możliwie dużej jednorodności modelowania i przyjęcie spójnych wartości bez względu na etap choroby, w jakim chory wchodzi do modelu, co z kolei w przypadku części parametrów sprawiło, że konieczne stało się wprowadzenie w analizie wrażliwości zmienności modelowanej, a nie obserwowanej. Podejście takie, często spotykane w przypadku parametrów, dla których nie ma danych dotyczących zmienności, zastosowano również w zakresie danych kosztowych. Przyjęte szerokie zakresy zmienności parametrów pozwalają jednocześnie na możliwe pełne oszacowanie wpływu poszczególnych czynników na wyniki analizy, co ma szczególne znaczenie przy mnogości wykorzystanych źródeł i założeń. Przeprowadzona analiza wrażliwości (szczególnie scenariuszowa analiza wrażliwości) wykazała dużą stabilność wyników analizy bez względu na wartość testowanych parametrów.

Pomimo dążenia do jednorodności pomiędzy dwoma modelowanymi etapami choroby, część założeń pozostała różna, przy czym najczęściej wynika to z różnego realnego zużycia zasobów związanego z różnym nasileniem objawów. Główną taką niezgodność stanowi podejście w zakresie wartości użyteczności – dane dotyczące jakości życia zbierano jedynie w badaniu AZA-AML-001, w związku z czym konieczne było założenie literaturowych wartości użyteczności w przypadku chorych wchodzących do modelu na etapie MDS+CMML+AML 20-30%. Ostatecznie dla takich pacjentów przyjęto wartości użyteczności takie, jak we wniosku ocenianym przez AOTM w 2013 r. [Wniosek 2013 r.]. Istnieje również pewna niezgodność w zastosowaniu algorytmów mapowania wartości użyteczności – dla etapu AML >30% blastów przyjęto w analizie podstawowej algorytm Proskorovsky’ego, tak jak w analizie ocenianej przez NICE [NICE 2016], natomiast dla etapu MDS+CMML+AML 20-30% dostępne były tylko dane mapowane algorytmem McKenziego. Ograniczenie to testowano w analizie wrażliwości, która wykazała minimalny wpływ wyboru algorytmu mapowania (wybór możliwy tylko dla AML >30% blastów) na wyniki analizy.

Dane ekstrapolowano poza horyzont badań, co jest typowym zabiegiem w przypadku analiz przeżycia, gdzie jest duża liczba cenzurowanych obserwacji. Zarówno sam fakt ekstrapolacji, jak i jej metodę testowano w analizie wrażliwości – analiza wykazała dość dużą spójność uzyskiwanych wyników.

Innym ograniczeniem, jest brak dostępu do danych pierwotnych pozwalających otrzymać krzywą PFS dla MDS+CMML+AML 20-30%. Z tego względu w analizie wykorzystano PFS modelowany metodą przeskalowanego czasu życia (ang. *accelerated failure time models*, AFT) na bazie dostępnej krzywej OS z uwzględnieniem stosunku median przeżycia w danego od progresji.

W odróżnieniu od analizy z 2013 r. pominięto podział populacji na podgrupy. Rozbicie na podgrupy byłoby niespójne z celem wniosku, jakim jest zapewnienie leczenia jak najszerszej grupie chorych i jednocześnie prowadziłoby do większego skomplikowania i tak złożonego modelu i zmniejszenia czytelności analizy.

Pewnym ograniczeniem jest również brak możliwości porównania wyników niniejszej analizy z danymi literaturowymi – nie odnaleziono żadnych analiz dla populacji zdefiniowanej we wniosku. Odnalezione analizy ekonomiczne przeprowadzone dla poszczególnych etapów choroby wskazują jednak na poprawność założeń przyjętych w niniejszej analizie.

5 Dyskusja

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Aneks 1 - przegląd wartości użyteczności

Metodyka przeglądu

Przeprowadzono przegląd systematyczny mający na celu odnalezienie opracowań pierwotnych oraz wtórnych dotyczących wartości użyteczności w populacji dorosłych pacjentów z MDS/CMML/AML niekwalifikujących się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych. Przeglądem objęto bazę MEDLINE (PubMed).

Włączano opracowania spełniające następujące kryteria:

- populacja dorosłych pacjentów z MDS/CMML/AML, niekwalifikujących się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych;
- publikacje z danymi i pozwalającymi sparametryzować model, tj. z remisją (tj. CR lub CRi); brakiem remisji (tj. częściowa odpowiedź; ang. *partial response*, PR), stabilną chorobą (ang. *stable disease*, SD) i progresją choroby (ang. *progressed disease*, PD) lub niepowodzeniem leczenia (ang. *treatment failure*, TF);
- publikacje pełnotekstowe (nie analizowano abstraktów lub doniesień konferencyjnych).

W celu zidentyfikowania najbardziej aktualnych opracowań, przeszukiwanie zawężono do 5 ostatnich lat. Strategię wyszukiwania przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 44. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie MEDLINE (PubMed), 03.03.2017.

Klasyfikacja zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Leukemia, Myeloid, Acute [MeSH Terms]	48 060
#2	Acute Myeloid Leukemia [tw]	22 093
#3	Myelodysplastic Syndromes [MeSH Terms]	18 197
#4	Myelodysplastic Syndromes [tw]	14 133
#5	Leukemia, Myelomonocytic, Chronic [MeSH Terms]	1 122
#6	Chronic Myelomonocytic Leukemia [tw]	1 371
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	75 144
#8	Quality of life [tw]	246 941
#9	#7 AND #8	627

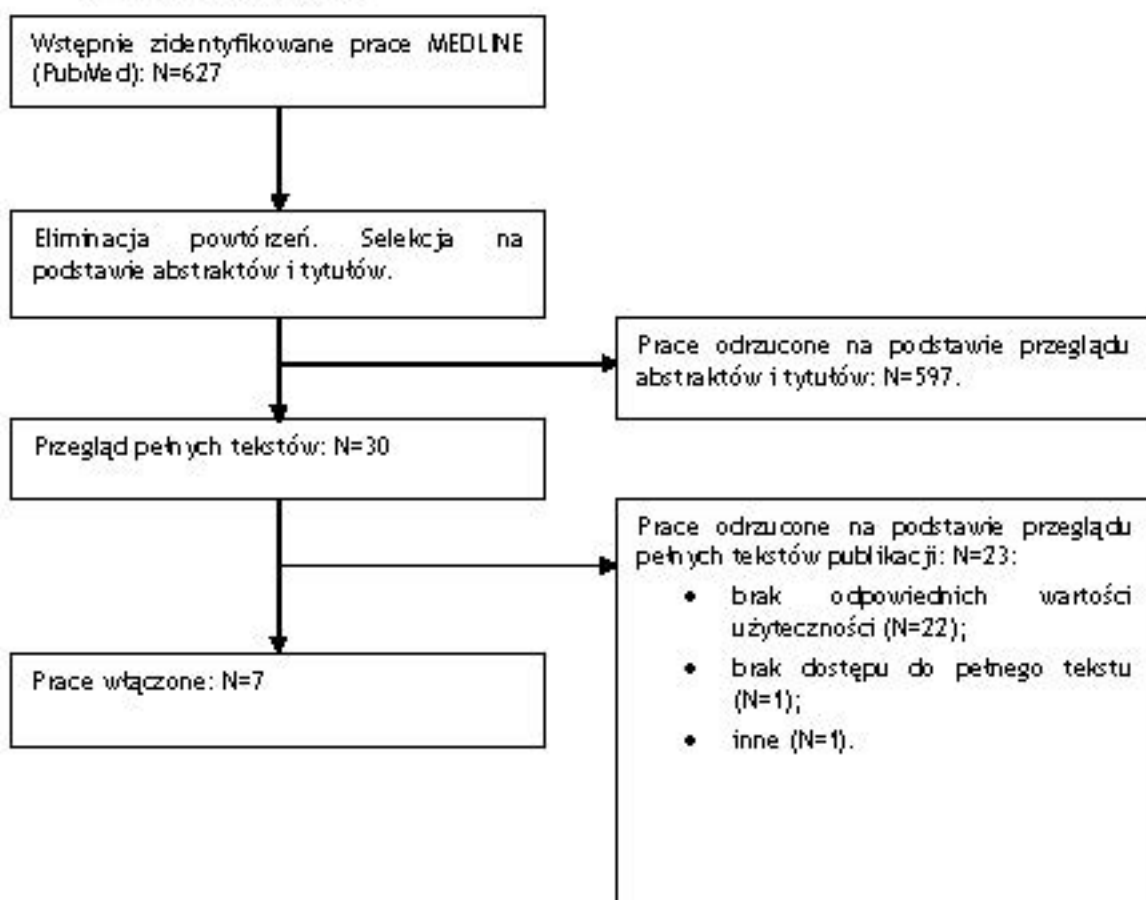
Wyniki przeglądu

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (B.Sz. i T.M.). W toku przeszukiwań 627 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod względem

zgodności z tematem opracowania. Następnie po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy 30 pełnych tekstów zostało poddanych szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania. Odnaleziono 7 prac z wartościami użyteczności, które potencjalnie mogą być wykorzystane w modelu, z których 2 prace (Sekeres 2004 i GALGB 9221) użyto w modelu (patrz rozdział 2.4.1). Nie zidentyfikowano prac, w których opublikowane zostałyby wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu w ramieniu AML. Wartości użyteczności uwzględnione w modelu zostały omówione w raporcie NICE (publikacja Tikhonova 2016 zidentyfikowana w trakcie przeglądu analiz ekonomicznych, NICE 2016).

Diagram selekcji prac przedstawiono na rysunku poniżej.

Rys. 10. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu analiz użyteczności.



W tabelach zamieszczonych poniżej przedstawiono prace włączone i wykluczone z przeglądu wartości użyteczności.

Tab. 45. Prace wykluczone z opracowania.

Kod badania	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
Alibhai 2015	Alibhai SM, Breunis H, Timilshina N, Brignardello-Petersen R, Tomlinson G, Mohamedali H, Gupta V, Minden MD, Li M, Buckstein R, Brandwein JM. Quality of Life and physical function in adults treated with intensive chemotherapy for acute myeloid leukemia improve over time independent of age. <i>J Geriatr Oncol.</i> 2015 Jul 6(4):262-71.	Brak wartości użyteczności dla stanów zdrowia zdefiniowanych w modelu.
Albrecht 2016	Albrecht TA, Boyiadzis M, Elswick RK Jr, Starkweather A, Rosenzweig M. Symptom Management and Psychosocial Needs of Adults With Acute Myeloid Leukemia During Induction Treatment: A Pilot Study. <i>Cancer Nurs.</i> 2016 Sep 14. [Epub ahead of print]	Brak dostępu do pełnego tekstu.
Amler 2015	Amler S, Sauerland MC, Deiters C, Büchner T, Schumacher A. Factors influencing life satisfaction in acute myeloid leukemia survivors following allogeneic stem cell transplantation: a cross-sectional study. <i>Health Qual Life Outcomes.</i> 2015 Feb 27;13:28.	Brak wartości użyteczności dla stanów zdrowia zdefiniowanych w modelu.
Buckley 2016	Buckley SA, Lee SJ, Walter RB. Measuring Quality of Life in acute myeloid leukemia: limitations and future directions. <i>Expert Rev Hematol.</i> 2016 Sep;9(9):821-3.	Artykuł wstępny.
Cannella 2015	Cannella L, Caocci G, Jacobs M, Vignetti M, Mandelli F, Efficace F. Health-related Quality of Life and symptom assessment in randomized controlled trials of patients with leukemia and myelodysplastic syndromes: What have we learned? <i>Crit Rev Oncol Hematol.</i> 2015 Dec 96(3):542-54.	Brak wartości użyteczności dla stanów zdrowia zdefiniowanych w modelu.
Crespo 2013	Crespo C, Moreno E, Sierra J, Serip S, Rubio M. Cost-effectiveness analysis of azacitidine in the treatment of high-risk myelodysplastic syndromes in Spain. <i>Health Econ Rev.</i> 2013 Dec 5;3(1):28. doi: 10.1186/2191-1991-3-28.	Brak wartości użyteczności dla stanów zdrowia zdefiniowanych w modelu.
Deschler 2013	Deschler B, Ihorst G, Platzbecker U, Germing U, März E, de Figuerido M, Fritzsche K, Haas P, Salih HR, Giagounidis A, Selleslag D, Labar B, de Witte T, Wijemans P, Lübbert M. Parameters detected by geriatric and Quality of Life assessment in 195 older patients with myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia are highly predictive for outcome. <i>Haematologica.</i> 2013 Feb 98(2):208-16.	Brak wartości użyteczności dla stanów zdrowia zdefiniowanych w modelu.

Kod badania	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
Kenealy 2016	Kenealy M, Patton N, Filshie R, Nicol A, Ho SJ, Hertzberg M, Mills T, Prosser I, Link E, Cowan L, Zannino D, Seymour JF. Results of a phase II study of thalidomide and azacitidine in patients with clinically advanced myelodysplastic syndromes (MDS), chronic myelomonocytic leukemia (CMML) and low blast count acute myeloid leukemia (AML). <i>Leuk Lymphoma</i> . 2017 Feb;58(2):298-307.	Brak wartości użyteczności dla stanów zdrowia zdefiniowanych w modelu.
Komrokji 2016	Komrokji RS, List AF. Short- and long-term benefits of lenalidomide treatment in patients with lower-risk del(5q) myelodysplastic syndromes. <i>Ann Oncol</i> . 2016 Jan;27(1):62-8.	Brak wartości użyteczności dla stanów zdrowia zdefiniowanych w modelu.
Leak Bryant 2015	Leak Bryant A, Lee Walton A, Shaw-Kokot J, Mayer D, Reeve BB. Patient-reported symptoms and Quality of Life in adults with acute leukemia: a systematic review. <i>Oncol Nurs Forum</i> . 2015 Mar;42(2):E91-E101.	Brak wartości użyteczności dla stanów zdrowia zdefiniowanych w modelu.
Leunis 2014	Leunis A, Redekop WK, Uyl-de Groot CA, Löwenberg B. Impaired health-related Quality of Life in acute myeloid leukemia survivors: a single-center study. <i>Eur J Haematol</i> . 2014 Sep;93(3):198-206.	Brak wartości użyteczności dla stanów zdrowia zdefiniowanych w modelu.
Lundberg 2014	Lundberg J, Höglund M, Björkholm M, Åkerberg Ö. Economic evaluation of posaconazole versus fluconazole or itraconazole in the prevention of invasive fungal infection in high-risk neutropenic patients in Sweden. <i>Clin Drug Investig</i> . 2014 Jul;34(7):483-9. doi: 10.1007/s40261-014-0199-9.	Brak wartości użyteczności dla stanów zdrowia zdefiniowanych w modelu.
Kurosawa 2015	Kurosawa S, Yamaguchi T, Mori T, Kanamori H, Onishi Y, Emi N, Fujisawa S, Kohno A, Nakaseko C, Saito B, Kondo T, Hino M, Nawa Y, Kato S, Hashimoto A, Fukuda T. Patient-reported Quality of Life after allogeneic hematopoietic cell transplantation or chemotherapy for acute leukemia. <i>Bone Marrow Transplant</i> . 2015 Sep;50(9):1241-9.	Brak wartości użyteczności dla stanów zdrowia zdefiniowanych w modelu.
Kurosawa 2016	Kurosawa S, Yamaguchi H, Yamaguchi T, Fukunaga K, Yui S, Wakita S, Kanamori H, Usuki K, Uoshima N, Yanada M, Shono K, Ueki T, Mizuno I, Yano S, Takeuchi J, Kanda J, Okamura H, Inamoto Y, Inokuchi K, Fukuda T. 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. <i>Biol Blood Marrow Transplant</i> . 2016 Jun;22(6):1125-32.	Brak wartości użyteczności dla stanów zdrowia zdefiniowanych w modelu.

Kod badania	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
Mao 2015	Mao C, Fu XH, Yuan JQ, Yang ZY, Huang YF, Ye QL, Wu XY, Hu XF, Zhai ZM, Tang JL. Interleukin-2 as maintenance therapy for children and adults with acute myeloid leukaemia in first complete remission. <i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 2015 Nov 6;(11):CD010248.	Brak wartości użyteczności dla stanów zdrowia zdefiniowanych w modelu.
Tenti 2016	Tenti E, Papayannidis C, Marconi G, Parisi S, Simonetti G, Paolini S, Sartor C, Ottaviani E, Testoni N, Martinelli G. Efficacy of Azacitidine in the treatment of adult patients aged 65 years or older with AML. <i>Expert Opin Pharmacother.</i> 2016 Dec;17(18):2479-2486. Epub 2016 Nov 21.	Brak wartości użyteczności dla stanów zdrowia zdefiniowanych w modelu.
Timilshina 2014	Timilshina N, Breunis H, Brandwein JM, Minden MD, Gupta V, O'Neill S, Tomlinson GA, Buckstein R, Li M, Alibhai SM. Do Quality of Life or physical function at diagnosis predict short-term outcomes during intensive chemotherapy in AML? <i>Ann Oncol.</i> 2014 Apr;25(4):883-8.	Brak wartości użyteczności dla stanów zdrowia zdefiniowanych w modelu.
Wang 2009	Wang XQ, Ryder J, Gross SA, Lin G, Irons RD. Prospective analysis of clinical and cytogenetic features of 435 cases of MDS diagnosed using the WHO (2001) classification: a prognostic scoring system for predicting survival in RCMD. <i>Int J Hematol.</i> 2009 Oct;90(3):361-9.	Brak wartości użyteczności dla stanów zdrowia zdefiniowanych w modelu.
Zhang 2011	Zhang B, Donga PZ, Comal M, Sasane M, Miller JD, Pashos CL. Pharmacoeconomic considerations in treating iron overload in patients with B-thalassaemia, sickle cell disease and myelodysplastic syndromes in the US: a literature review. <i>Pharmacoeconomics.</i> 2011 Jun 29(6):461-74.	Brak wartości użyteczności dla stanów zdrowia zdefiniowanych w modelu.
Durairaj 2011	Durairaj S, Chew S, Hyslop A, Keenan N, Groves MJ, Tauro S. Predicted costs of iron-chelators in myelodysplastic syndromes: a 10-year analysis based on actual prevalence and red cell transfusion rates. <i>Am J Hematol.</i> 2011 May;86(5):406-10.	Brak wartości użyteczności dla stanów zdrowia zdefiniowanych w modelu.
Tolley 2010	Tolley K, Oliver N, Miranda E, Migliaccio-Walle K, Bozkaya D, Li Q. Cost effectiveness of deferasirox compared to desferrioxamine in the treatment of iron overload in lower-risk, transfusion-dependent myelodysplastic syndrome patients. <i>J Med Econ.</i> 2010;13(3):559-70.	Brak wartości użyteczności dla stanów zdrowia zdefiniowanych w modelu.
Warren 2004	Warren E, Ward S, Gordois A, Scuffham P. Cost-utility analysis of imatinib mesylate for the treatment of chronic myelogenous leukemia in the chronic phase. <i>Clin Ther.</i> 2004 Nov;26(11):1924-33.	Brak wartości użyteczności dla stanów zdrowia zdefiniowanych w modelu.

Kod badania	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
Uyl-de Groot 1998	Uyl-de Groot CA, Löwenberg B, Mellenga E, Suciū S, Willemze R, Rutten FF. 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. <i>Br J Haematol.</i> 1998 Mar;100(4):629-36.	Brak wartości użyteczności dla stanów zdrowia zdefiniowanych w modelu.

Tab. 46. Prace włączone do opracowania.

Kod badania	Publikacja
Gidwani 2012	Gidwani R, Khan ZM, Fenaux P, Beach CL, Pashos CL. A cost-effectiveness analysis of using azacitidine vs. decitabine in treating patients with myelodysplastic syndromes. <i>J Med Econ.</i> 2012;15(1):145-54.
Pan 2010	Pan F, Peng S, Fleurence R, Linnehan JE, Knopf K, Kim E. Economic analysis of decitabine versus best supportive care in the treatment of intermediate- and high-risk myelodysplastic syndromes from a US payer perspective. <i>Clin Ther.</i> 2010 Dec;32(14):2444-56.
Szende 2009	Szende A, Schaefer C, Goss TF, et al. Valuation of transfusion-free living in MDS: Results of health utility interviews with patients. <i>Health Qual Life Outcomes.</i> 2009;7:81.
Goss 2006	Goss TF, Szende A, Schaefer C, Totten PJ, Knight R, Jädersten M, Hellström-Lindberg E, List AF. Cost effectiveness of lenalidomide in the treatment of transfusion-dependent myelodysplastic syndromes in the United States. <i>Cancer Control.</i> 2006 Dec;13 Suppl:17-25.
Dalziel 2005	Dalziel K, Round A, Garside R, et al. Cost effectiveness of imatinib compared with interferon-alpha or hydroxycarbamide for first-line treatment of chronic myeloid leukaemia. <i>Pharmacoeconomics</i> 2005;23:515-26.
Sekeres 2004	Sekeres MA, Stone RM, Zahrieh D, Neuberg D, Morrison V, De Angelo DJ, Galinsky I, Lee SJ. Decision-making and quality of life in older adults with acute myeloid leukemia or advanced myelodysplastic syndrome. <i>Leukemia.</i> 2004 Apr;18(4):809-16.
GALGB 9221	Komblith AB, Hemdon JE 2nd, Silverman LR, et al. Impact of azacytidine on the quality of life of patients with myelodysplastic syndrome treated in a randomized phase iii trial: a Cancer and Leukemia Group B study. <i>J Clin Oncol</i> 2002;20:2441-52

Omówienie włączonych badań

Odnaleziono 7 prac z wartościami użyteczności, które potencjalnie mogą być wykorzystane w modelu, z których 2 prace (Sekeres 2004 i GALGB 9221) użyto w modelu (patrz rozdział

2.4.1). Zestawienie wyników pozostałych 5 prac nieużytych w modelu przedstawiono w tabeli poniżej. Dokładane omówienie pozostałych prac przedstawiono w rozdziale 2.4.1.

Tab. 47. Inne wartości użyteczności zidentyfikowane w przeglądzie.

Stan zdrowia	Wartość użyteczności	Źródło
MDS niezależne od transfuzji	0,84	Szende 2009
	0,91	Goss 2006
MDS zależne od transfuzji	0,60	Szende 2009
	0,50	Goss 2006
AML	0,53	Pan 2010
	0,524	Dalziel 2005

Aneks 2 - przegląd analiz ekonomicznych

Metodyka przeglądu

Wykonano przegląd systematyczny analiz ekonomicznych dotyczących azacytydyny stosowanej w populacji wskazanej we wniosku. Przeglądem objęto bazy Medline (poprzez PubMed), oraz The Cochrane Library.

Włączano opracowania spełniające następujące kryteria:

- analizy ekonomiczne, w których oszacowano wartość współczynnika ICUR/ICER;
- populacja wskazana we wniosku - w przypadku braku analiz zidentyfikowanych dla populacji wskazanej we wniosku, pod uwagę brano analizy w populacji szerszej niż wskazana we wniosku (strategii nie zawężano do populacji)^{††};
- publikacje w języku polskim lub angielskim;
- poszukiwano jedynie publikacji pełnotekstowych, odrzucano abstrakty.

Ekstrahowano dane dotyczące:

- wskazania,
- uwzględnionych stanów zdrowia,
- źródeł danych klinicznych,
- interwencji i komparatora,
- horyzontu czasowego,
- długości cyklu,
- źródło wartości użyteczności,
- uzyskanych wyników

Strategię wyszukiwania przedstawiono w Tab. 48 i Tab. 49.

Tab. 48. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie MEDLINE (PubMed), 03.03.2017.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	azacitidine [MeSH]	5 760
#2	azacitidine [tw]	6 103

^{††} W przypadku zidentyfikowania analiz ekonomicznych w populacji zgodnej z populacją wskazaną we wniosku, analizy odnalezione w populacji szerszej niż wskazana we wniosku nie były brane pod uwagę.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#3	azacytidine [tw]	3018
#4	5-Azacytidine [tw]	2762
#5	5 Azacytidine [tw]	2762
#6	Vidaza [tw]	57
#7	NSC-102816 [tw]	19
#8	NSC 102816 [tw]	19
#9	NSC102816 [tw]	0
#10	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	7223
#11	Economics [MeSH]	536913
#12	Economics [tw]	42 3280
#13	cost [tw]	40 5471
#14	#11 OR #12 OR #13	86 2161
#15	#10 AND #14	35

Tab. 49. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane Library, 03.03.2017.

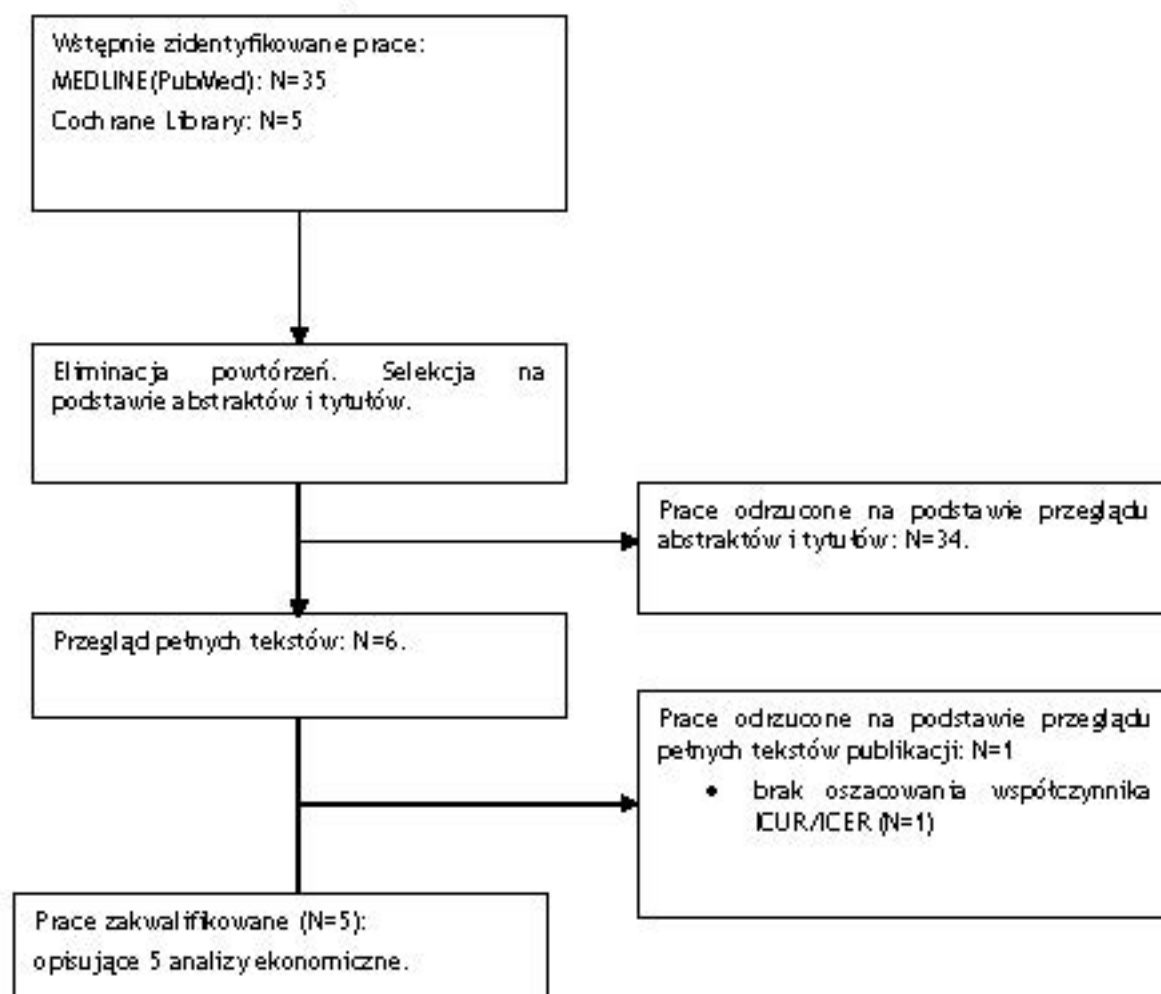
Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	MeSH descriptor: [Azacitidine] explode all trees	87
#2	azacitidine	252
#3	5-Azacytidine	29
#4	Vidaza	10
#5	NSC 102816	2
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	268
#7	Economic Evaluations	5

Wyniki przeglądu

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (D.Ch., B.Sz.). W toku przeszukiwań baz danych, 40 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania. Następnie po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy 6 pełnych tekstów zostało poddanych szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania. Spośród tych prac do analizy włączono jedną publikację. Nie było niezgodności między analitykami dokonującymi selekcji prac.

Diagram selekcji prac przedstawiono na Rys. 11.

Rys. 11. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu analiz ekonomicznych.



Tab. 50. Prace włączone do przeglądu analiz ekonomicznych.

Kod badania	Publikacja	Opis
Tikhonova 2017	Tikhonova IA, Hoyle MW, Snowsill TM, Cooper C, Varley-Campbell JL, Rudin CE, Mujica Mota RE. Azacitidine for Treating Acute Myeloid Leukaemia with More Than 30 % Bone Marrow Blasts: An Evidence Review Group Perspective of a National Institute for Health and Care Excellence Single Technology Appraisal. <i>Pharmacoeconomics</i> . 2017 Mar;35(3):363-373. doi: 10.1007/s40273-016-0453-5	Analiza ekonomiczna przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego w Wielkiej Brytanii w populacji z AML >30%.

Kod badania	Publikacja	Opis
Levy 2014	Levy AR, Zou D, Risebrough N, Bucksstein R, Kim T, Breton N. Cost-effectiveness in Canada of azacitidine for the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes. <i>Curr Oncol</i> . 2014 Feb;21(1):e29-40. doi: 10.3747/co.21.1311.	Analiza ekonomiczna przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego w Kanadzie w populacji z MDS wyższego ryzyka lub AML 20-30% blastów.
Crespo 2013	Crespo C, Moreno E, Sierra J, Serip S, Rubio M. Cost-effectiveness analysis of azacitidine in the treatment of high-risk myelodysplastic syndromes in Spain. <i>Health Econ Rev</i> . 2013 Dec 5;3(1):28. doi: 10.1186/2191-1991-3-28.	Analiza ekonomiczna przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego w Hiszpanii w populacji z MDS wyższego ryzyka lub AML 20-30% blastów.
Gidwani 2012	Gidwani R, Khan ZM, Fenaux P, Beach CL, Pashos CL. A cost-effectiveness analysis of using azacitidine vs. decitabine in treating patients with myelodysplastic syndromes. <i>J Med Econ</i> . 2012;15(1):145-54. doi: 10.3111/13696998.2011.631067. Epub 2011 Nov 4.	Analiza ekonomiczna przeprowadzona z perspektywy płatnika w Stanach Zjednoczonych w populacji z MDS wyższego ryzyka lub AML 20-30% blastów (w przypadku AZA zgodnej z badaniem AZA-001).
Edlin 2010	Edlin R, Connock M, Tubeuf S, Round J, Fry-Smith A, Hyde C, Greenheld W. Azacitidine for the treatment of myelodysplastic syndrome, chronic myelomonocytic leukaemia and acute myeloid leukaemia. <i>Health Technol Assess</i> . 2010 May;14 Suppl 1:69-74. doi: 10.3310/hta14Suppl1/10.	Brak dostępu do pełnego tekstu.

Tab. 51. Prace wykluczone z przeglądu analiz ekonomicznych.

Kod badania	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
Wang 2012	Wang R, Gross CP, Frick K, Xu X, Long J, Raza A, Galili N, Zikria J, Guan Y, Ma X. The impact of hypomethylating agents on the cost of care and survival of elderly patients with myelodysplastic syndromes. <i>Leuk Res</i> . 2012 Nov;36(11):1370-5. doi: 10.1016/j.leukres.2012.07.020. Epub 2012 Aug 20.	Analiza kosztów poniesionych przez Medicare (Stany Zjednoczone) w populacji starszych pacjentów z MDS. Brak oszacowania współczynnika ICUR lub ICER oraz efektów zdrowotnych.

Omówienie włączonych badań i wnioski

Parametr	Tikhonov 2017	Levy 2014	Crespo 2013	Gidvani 2012	Edlin 2010
Wskaźnik	AML >30% blastów	MDS wyższego ryzyka lub AML 20-30% blastów	MDS wyższego ryzyka lub AML 20-30% blastów	MDS wyższego ryzyka lub AML 20-30% blastów	MDS wyższego ryzyka lub AML 20-30% blastów
Kraj	Wielka Brytania	Kanada	Hiszpania	Stany Zjednoczone	Wielka Brytania
Porównanie ^a	AZA vs CCR (IC+BSC, LDAC+BSC, BSC)	AZA vs CCR (IC, LDAC, BSC)	AZA vs CCR (IC, LDAC, BSC)	AZA vs decytabina	AZA vs CCR (IC, LDAC, BSC)
Perspektywa	Patnika i społeczną	Patnika	Patnika	Patnika	Patnika
Źródło danych klinicznych (dla AZA)	AZA-AML-001	AZA-001	AZA-001	AZA-001	AZA-001
Stany wyróżnione w modelu	Remisja, brak remisji, nawrót choroby/progressja, zgon	MDS, AML >30%, zgon	MDS z leżeniem, MDS bez leżenia, AML, zgon	MDS niezależny od transfuzji, MDS zależny od transfuzji, AML, zgon	MDS, AML >30%, zgon
Źródło wartości użyteczności	Mapowanie z EORTC QLQ-C30 z AZA-AML-001	Mapowanie z QLQ-C30 oraz SF12 z 2 badań	Mapowanie z QLQ-C30 (AZA i BSC) oraz SF12 (IC i LDAC)	Przegląd literaturowy	Mapowanie z QLQ-C30 oraz SF12 z 2 badań
Horyzont obserwacji	Dożywotni (10 lat)	Dożywotni	Dożywotni	2 lata	Dożywotni
Długość cyklu	28 dni	35 dni	nie podano	1 miesiąc	35 dni
Wyniki (ICUR/ICER)	Analiza podstawowa wioskodawcy: 20 645 GBP /QALY Analiza probabilistyczna wioskodawcy: 17 423 GBP /QALY Analiza ERG: 277 123 GBP /QALY	86 182 CAD/QALY	34 673 EUR/QALY	Analiza podstawowa: -92 901 USD/QALY	Wspornieństwo podstawowym dla azacytydyny vs BSC, LDAC i 5DC wynosił odpowiednio 47 432 GBP /QALY, 40 754 GBP /QALY i 37 105 GBP /QALY.

^a Użyto skrótów zgodnych z wykazem skrótów i skrótów w niżejszej analizie.

Nie odnaleziono żadnych analiz, w których oceniana byłaby wnioskowana technologia w populacji takiej, jak wskazano we wniosku. Odnaleziono jedynie trzy analizy dotyczące populacji na etapie MDS wyższego ryzyka lub AML 20-30% blastów oraz jedną analizę dotyczącą populacji na etapie AML >30% blastów. Wszystkie analizy (co najmniej w zakresie modelowania leczenia azacytydyną) opierały się na badaniach AZA-001 lub AZA-AML-001. Długość cyklu wahała się od 28 do 35 dni (w jednym przypadku nie podano długości cyklu). Większość analiz przeprowadzono w horyzoncie dożywotnim, wszystkie co najmniej z perspektywy płatnika publicznego (w jednej analizie uwzględniono również perspektywę społeczną). Wartości użyteczności oparto na mapowaniu wyników z badania AZA-AML-001 lub mapowaniu z QLQ-C30 i SF12 (w jednej analizie wartości użyteczności pochodziły z przeglądu literaturowego). W 3 z 4 analiz azacytydynę porównywano z CCR (zdefiniowanym jako IC, LDAC albo BSC), w 1 - z decytabiną. W każdym przypadku azacytydyna była skuteczniejsza od komparatora, a w porównaniu z decytabiną również tańsza.

Aneks 3 - zestawienie parametrów

Tab. 52. Zestawienie parametrów wykorzystanych w analizie podstawowej.

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

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

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

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

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

Aneks 4 - omówienie załączonych plików MS Excel

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z wykorzystaniem modelu zaimplementowanego w programie MS Excel, wykonanego na potrzeby niniejszej analizy na podstawie dwóch modeli dostarczonych przez Wnioskodawcę (modelu będącego częścią wniosku z 2013 r. oraz modelu stworzonego przez firmę PRMA Consulting). Model pozwala na przeprowadzenie analizy ekonomicznej oraz analizy wpływu na budżet.

Analizowany model umożliwia przeprowadzenie analizy użyteczności kosztów – porównania azacytydyny + BSC (AZA) względem standardowej terapii (CCR), na którą składają się trzy opcje:

- chemioterapia w niskich dawkach (LDAC) + najlepsze leczenie wspomagające (BSC);
- intensywna (standardowa) chemioterapia (IC) + najlepsze leczenie wspomagające (BSC);
- najlepsze leczenie wspomagające (BSC).

Model pozwala na porównanie AZA względem CCR (wszystkich trzech opcji łącznie, poprzez uwzględnianie odsetka pacjentów stosujących dany typ terapii).

Model zawiera wiele arkuszy podzielonych na 4 główne grupy:

- arkusz wejściowy i arkusze wynikowe oznaczone kolorem niebieskim:
 - o „Start modelu” – ustawienie parametrów analizy,
 - o „Wyniki” – wyniki analizy deterministycznej, wraz przyjętymi w analizie krzywymi przeżycia,
 - o „PSA wyniki” – wyniki analizy probabilistycznej,
 - o „SA wyniki” – wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości,
- arkusze, w których zdefiniowano parametry wejściowe, oznaczone kolorem granatowym:
 - o „PSA input” – arkusz, z którego bezpośrednio zaciągane są wartości wykorzystywane w modelu (wyjątek stanowi podanie leczenia, które przechodzi przez ten arkusz, jednak bezpośrednio zaciągane jest z arkusza „Zużycie zasobów”),
 - o „Zużycie zasobów” – definicje zużycia zasobów i wynikające z nich wartości,
 - o „Koszty jednostkowe” – podstawowe koszty uwzględnione w arkuszu „Zużycie zasobów”,
 - o „Default values” – wartości podstawowe wpływające na funkcjonowanie modelu,

- o „Utilities MDS” – wartości użyteczności dla etapu MDS+CMML+AML 20-30%,
- o „Tablice trwania życia” – dane GUS za 2015 r. wraz z obliczonym na ich podstawie miesięcznym ryzykiem zgonu,
- o „Wartości KM” – wartości pozwalające na uzyskanie wykresów krzywych Kaplana-Meiera,
- o „KM PFS MDS” - obliczenie wartości „krzywej Kaplana-Meiera” PFS na podstawie OS dla etapu MDS+CMML+AML 20-30%,
- o „PFS MDS lognormal” – jw., dla rozkładu log-normalnego,
- o „Mechanika” – arkusz sterujący komórkami zmieniającymi wartości w zależności od wybranej opcji; arkusz, na których bezpośrednio pracuje makro „Wyniki SA”,
- o arkusze z parametrami kolejnych modelowanych krzywych:
 - „OCR CurveParams AML STATA”,
 - „AZA CurveParams AML STATA”,
 - „OCR CurveParams MDS R”,
 - „AZA CurveParams MDS R”,
- o arkusze wykorzystywane do obliczeń zapotrzebowania na transfuzje na etapie MDS+CMML+AML 20-30% blastów:
 - „Krwinki czerwone MDS+CMML+AML”,
 - „Płytki krwi MDS+CMML+AML”,
- arkusze obliczeniowe modelu oznaczone kolorem jasnoniebieskim:
 - o „PSA” – kolejne iteracje analizy probabilistycznej oraz elementy krzywej akceptowalności,
 - o „Survival analysis” – arkusz generujący krzywe wybrane w modelu,
 - o „Dopasowanie krzywych” – arkusz, w którym w formie graficznej zestawiono przebiegi krzywych Kaplana-Meiera raz krzywe modelowane,
 - o arkusze stanowiące główną część modelowania (tzw. „engine”):
 - „AML model AZA”,
 - „AML model CCR”,
 - „MDS model AZA”,
 - „MDS model CCR”,
- arkusze analizy wpływu na budżet, oznaczone kolorem szarym:
 - o „BIA-wyniki”,

- o „BIA-engineAZAobecny”,
- o „BIA-engineAZAnowy”,
- o „BIA-engineCCRobecny”,
- o „BIA-engineCCRnowy”,
- o „BIA-populacja”.

Arkusz zawiera również 6 makr:

- 5 pozwalających na wygodne przechodzenie między arkuszami wynikowymi i startem modelu:
 - o „SelectSheetPSA”,
 - o „SelectSheetStartModelu”,
 - o „SelectSheetBIA”,
 - o „SelectSheetWyniki”,
 - o „SelectSheetSAWyniki”,
- „WynikiSA”, makro pozwalające na wygodne i szybkie przejście przez zdefiniowane scenariusze analizy wrażliwości.

Przyciski pozwalające na uruchamianie makr służących do wygodnego przechodzenia między arkuszami umieszczono w pasku na górze arkuszy wynikowych, arkusza startowego i niektórych innych arkuszy wejściowych.

Scenariuszowa analiza wrażliwości

Przycisk uruchamiający analizę wrażliwości (oznaczony literami „SA”) umieszczono w arkuszu „SA wyniki”. Kluczowym arkuszem, na którym działa to makro jest „Mechanika” – dodawanie lub usuwanie wierszy albo kolumn w tym arkuszu uniemożliwi działanie makra. Czas takiej analizy to kilka - kilkanaście minut. Przed uruchomieniem analizy należy sprawdzić w arkuszu „Start modelu”, czy wszystkie parametry ustawione są zgodnie z intencjami, w szczególności pole „Analiza” powinno być ustawione na wartość „Deterministyczna”. Pozostałe pola powinny być ustawione na wartości podstawowe. Możliwe jest przeprowadzenie analizy zarówno dla ceny z RSS, jak i bez RSS, a także dla innych krzywych (w tym ostatnim przypadku jeden ze scenariuszy serii 3 da takie same wyniki co analiza „podstawowa”).

Analizę wrażliwości można także przeprowadzić dla dowolnego scenariusza indywidualnie, zmieniając parametry w arkuszu „Start modelu”.

Probabilistyczna analiza wrażliwości

Analizę probabilistyczną wykonano w postaci tabeli danych. W celu ponownego przeprowadzenia analizy należy:

1. W arkuszu PSA usunąć dotychczasowe wartości z zakresu C14:D2013.

2. W arkuszu „Start modelu” wybrać w polu „Analiza” opcję „PSA”.
3. W arkuszu PSA zaznaczyć obszar C13:D2013.
4. W pasku narzędziowym Excela wybrać kartę „Formuły”, a następnie „Opcje obliczania” i zaznaczyć „Automatyczne”.
5. W pasku narzędziowym Excela wybrać kartę „Dane”, a następnie „Analiza warunkowa” -> „Tabela danych”. Pole „Wierszowa komórka wejściowa” należy pozostawić puste, jako pole „Kolumnowa komórka wejściowa” należy wybrać dowolną pustą komórkę (spoza obszaru C14:D2013) i zatwierdzić wybór.
6. Po zakończonej analizie ponownie należy wybrać w pasku narzędziowym Excela kartę „Formuły”, a następnie „Opcje obliczania” – tym razem należy zaznaczyć „Automatyczne z wyjątkiem tabel danych”. **Jest to bardzo ważny krok, gdyż przy pozostawieniu zaznaczonej opcji „Automatyczne” praca z arkuszem staje się bardzo trudna ze względu na ciągłe przeliczenia analizy probabilistycznej.**

Przeprowadzenie analizy probabilistycznej trwa ok. 20 minut - 1 h. W tym czasie nie należy w żaden sposób modyfikować ustawień analizy, także ruszenie myszą w celu sprawdzenia na jakim etapie jest analiza probabilistyczna może spowodować jej nieprawidłowe działanie lub zatrzymanie.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Spis rysunków

Rys. 1. Schemat modelu - analiza użyteczności kosztów.....	16
Rys. 2. Porównanie krzywej Kaplana-Meiera z modelowaną rozkładem log-normalnym – AZA, etap MDS+CMML+AML 20-30%.	21
Rys. 3. Porównanie krzywej Kaplana-Meiera z modelowaną rozkładem log-normalnym – CCR, etap MDS+CMML+AML 20-30%	22
Rys. 4. Porównanie krzywej Kaplana-Meiera z modelowaną rozkładem log-normalnym – AZA, AML >30%.	22
Rys. 5. Porównanie krzywej Kaplana-Meiera z modelowaną rozkładem log-normalnym – CCR, AML >30%	23
Rys. 6. Wykres rozrzutu dla porównania AZA vs OCR – analiza bez RSS.	72
Rys. 7. Krzywa akceptowalności dla AZA vs OCR – analiza bez RSS.	73
Rys. 8. Wykres rozrzutu dla porównania AZA vs OCR – analiza z RSS.	73
Rys. 9. Krzywa akceptowalności dla AZA vs OCR – analiza z RSS.	74
Rys. 10. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu analiz użyteczności.	81
Rys. 11. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu analiz ekonomicznych.	89

Spis tabel

Tab. 1. Koszt opakowania leku Vidaza®.....	12
Tab. 2. Dane dotyczące odpowiedzi z badania AZA-AML-001.....	19
Tab. 3. Wartości AIC i BIC dla poszczególnych sposobów modelowania funkcji przeżycia.	20
Tab. 4. Mediany przeżycia modelowane (log-normalnie) i obserwowane w badaniach.....	21
Tab. 5. Udział pacjentów doświadczających zdarzeń niepożądanych 3 lub 4 stopnia.	23
Tab. 6. Wartości użyteczności – AZA i BSC.....	25
Tab. 7. Wartości użyteczności – LDAC i IC.	25
Tab. 8. Wartości użyteczności na etapie AML>30% blastów.	27
Tab. 9. Parametry demograficzne i udział pacjentów na poszczególnych etapach choroby.	28
Tab. 10. Udział pacjentów otrzymujących poszczególne formy leczenia w ramach OCR. ..	28
Tab. 11. Parametry zużycia azacytydyny.	29
Tab. 12. Oszacowana liczba cykli leczenia CCR.	29
Tab. 13. Parametry zużycia LDAC.	30
Tab. 14. Parametry zużycia IC.	31
Tab. 15. Zużycie zasobów związane z podawanym leczeniem (chemioterapią).	33
Tab. 16. Zużycie zasobów związane z transfuzją preparatów krwiopochodnych (liczba przetaczanych jednostek).	35
Tab. 17. Hospitalizacja związana z transfuzjami.	35
Tab. 18. Liczba świadczeń związanych z monitorowaniem stanu pacjentów (w ramach BSC).	36
Tab. 19. Leki stosowane w ramach BSC.....	37
Tab. 20. Składowe opieki paliatywnej przyjęte w modelu.....	38
Tab. 21. Koszt azacytydyny (Vidaza®).....	41
Tab. 22. Koszt LDAC.	42
Tab. 23. Koszt 1 mg daunorubicyny.....	43
Tab. 24. Koszt IC.	43
Tab. 25. Podstawa oszacowania kosztów podania chemioterapii.	45
Tab. 26. Oszacowane koszty podania chemioterapii w przeliczeniu na cykl.	45
Tab. 27. Podstawa oszacowania kosztów przetaczanych jednostek preparatów krwiopochodnych.....	46
Tab. 28. Koszt całkowity przetaczanych jednostek preparatów krwiopochodnych (P+KKCz).....	46

Tab. 29. Koszt hospitalizacji związanej z przetoczeniem krwi, produktów krwiopochodnych.....	47
Tab. 30. Koszt monitorowania stanu pacjentów (w ramach BSC).....	48
Tab. 31. Koszt leków stosowanych w BSC.	49
Tab. 32. Hospicjum domowe vs hospicjum stacjonarne - udział pacjentów objętych świadczeniami.	50
Tab. 33. Koszt leczenia w hospicjum.	50
Tab. 34. Koszt transfuzji preparatów krwiopochodnych w ramach opieki paliatywnej.....	51
Tab. 35. Koszt zdarzeń niepożądanych dla pacjentów wchodzących do modelu w stanie MDS+CMML+AML 20-30% blastów.	52
Tab. 36. Koszt zdarzeń niepożądanych dla pacjentów wchodzących do modelu w stanie AML >30% blastów.	54
Tab. 37. Zestawienie parametrów wykorzystanych w scenariuszowej analizie wrażliwości.....	56
Tab. 38. Parametry randomizowane w probabilistycznej analizie wrażliwości wraz z typem wykorzystanych rozkładów.	61
Tab. 39. Wyniki analizy podstawowej.....	63
Tab. 40. Scenariuszowa analiza wrażliwości - analiza bez RSS.....	65
Tab. 41. Scenariuszowa analiza wrażliwości, różnice w stosunku do scenariusza podstawowego - analiza bez RSS.....	67
Tab. 42. Scenariuszowa analiza wrażliwości - analiza z RSS.....	68
Tab. 43. Scenariuszowa analiza wrażliwości, różnice w stosunku do scenariusza podstawowego - analiza z RSS.....	70
Tab. 44. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie MEDLINE (PubMed), 03.03.2017....	80
Tab. 45. Prace wykluczone z opracowania.	82
Tab. 46. Prace włączone do opracowania.	85
Tab. 47. Inne wartości użyteczności zidentyfikowane w przeglądzie.	86
Tab. 48. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie MEDLINE (PubMed), 03.03.2017.	87
Tab. 49. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane Library, 03.03.2017.	88
Tab. 50. Prace włączone do przeglądu analiz ekonomicznych.	89
Tab. 51. Prace wykluczone z przeglądu analiz ekonomicznych.	90
Tab. 52. Zestawienie parametrów wykorzystanych w analizie podstawowej.	92

Bibliografia

- AOTM 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016.
- Brazier et al. 2002** Brazier J, Roberts J, Deverill M. The estimation of a preference-based measure of health from the SF-36. *J Health Econ.* 2002 Mar;21(2):271-92.
- Dombret 2016** Dombret H, Seymour JF, Butrym A, Wierzbowska A, Selleslag D, Jang JH, Kumar R, Cavenagh J, Schuh AC, Candoni A, Récher C, Sandhu I, Bernal del Castillo T, Al-Ali HK, Martinelli G, Falantes J, Noppeney R, Stone RM, Minden MD, McIntyre H, Songer S, Lucy LM, Beach CL, Döhner H. International phase 3 study of azacitidine vs conventional care regimens in older patients with newly diagnosed AML with >30% blasts. *Blood.* 2015 Jul 16;126(3):291-9. doi: 10.1182/blood-2015-01-621664. Epub 2015 May 18.
- EMA** http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000978/human_med_001138.jsp&mid=WC0b01ac058001d124, dostęp online: 2017.03.17.
- Fenaux 2009** Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, Santini V, Finelli C, Giagounidis A, Schoch R, Gattermann N, Sanz G, List A, Gore SD, Seymour JF, Bennett JM, Byrd J, Backstrom J, Zimmerman L, McKenzie D, Beach C, Silverman LR; International Vidaza High-Risk MDS Survival Study Group. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study. *Lancet Oncol.* 2009 Mar;10(3):223-32. doi: 10.1016/S1470-2045(09)70003-8. Epub 2009 Feb 21.
- Fenaux 2010** Fenaux P, Mufti GJ, Hellström-Lindberg E, Santini V, Gattermann N, Germing U, Sanz G, List AF, Gore S, Seymour JF, Dombret H, Backstrom J, Zimmerman L, McKenzie D, Beach CL, Silverman LR. Azacitidine prolongs overall survival compared with conventional care regimens in elderly patients with low bone marrow blast count acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol.* 2010 Feb 1;28(4):562-9. doi: 10.1200/JCO.2009.23.8329. Epub 2009 Dec 21.
- Franks et al. 2004** Franks P, Lubetkin EI, Gold MR, Tancredi DJ, Jia H. Mapping the SF-12 to the EuroQol EQ-5D Index in a national US sample. *Med Decis Making.* 2004 May-Jun;24(3):247-54.
- GALGB 9221** Komblith AB, Herndon JE 2nd, Silverman LR, et al. Impact of azacitidine on the quality of life of patients with myelodysplastic syndrome treated in a randomized phase iii trial: a Cancer and Leukemia Group B study. *J Clin Oncol* 2002;20:2441-52
- Gray et al. 2006** Gray AM, Rivero-Arias O, Clarke PM. Estimating the association between SF-12 responses and EQ-5D utility values by response mapping. *Med Decis Making.* 2006 Jan-Feb;26(1):18-29.
- McKenzie 2009** McKenzie L, van der Pol M. Mapping the EORTC QLQ C-30 onto the EQ-5D instrument: the potential to estimate QALYs without generic preference data. *Value Health.* 2009 Jan-Feb;12(1):167-71.
- NICE 2016** University of Exeter Medical School. Azacitidine for treating acute myeloid leukaemia with more than 30% bone marrow blasts. <https://www.nice.org.uk/guidance/TA399/documents/committee-papers>, dostęp: 2017.02.09.
-

Pan 2010	Pan F, Peng S, Fleurence R, Linnehan JE, Knopf K, Kim E. Economic analysis of decitabine versus best supportive care in the treatment of intermediate- and high-risk myelodysplastic syndromes from a US payer perspective. <i>Clin Ther.</i> 2010 Dec;32(14):2444-56. doi: 10.1016/j.clinthera.2010.12.003.
Proskorovsky et al. 2014	Proskorovsky I, Lewis P, Williams CD, Jordan K, Kyriakou C, Ishak J, et al. Mapping EORTC QLQ-C30 and QLQ-MY20 to EQ-5D in patients with multiple myeloma. <i>Health Qual Life Outcomes.</i> 2014;12:35
Rozporządzenie MZ 2012	Rozporządzenie 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.
Rozporządzenie PE i Rady 2014	http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32014R0536&qid=1421232837997&from=EN , dostęp online: 2017.02.28.
Sekeres et al. 2004	Sekeres MA, Stone RM, Zahrieh D, et al. Decision-making and quality of life in older adults with acute myeloid leukemia or advanced myelodysplastic syndrome. <i>Leukemia</i> 2004;18:809-16.
Silverman 2011	Silverman LR, Fenaux P, Mufti GJ, Santini V, Hellström-Lindberg E, Gattermann N, Sanz G, List AF, Gore SD, Seymour JF. Continued azacitidine therapy beyond time of first response improves quality of response in patients with higher-risk myelodysplastic syndromes. <i>Cancer.</i> 2011 Jun 15;117(12):2697-702. doi: 10.1002/cncr.25774. Epub 2011 Jan 10.
Ustawa refundacyjna 2011	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).
Wniosek 2013	Wniosek o objęcie refundacją leku Vidaza® we wskazaniu: leczenie pacjentów dorosłych niekwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych z zespołami mielodysplastycznymi, przewlekłą białaczką mielomonocytową, ostrą białaczką szpikową (ocenianego przez AOTM w 2013 r.).