

ANALIZA EKONOMICZNA

MIDOSTAURYNA (RYDAPT®) W TERAPII NOWO ROZPOZNANEJ OSTREJ BIAŁACZKI SZPIKOWEJ Z OBECNOŚCIĄ MUTACJI GENU FLT3

Wersja 1.0



[REDAKTOWANE]

Dostosowanie modelu do warunków polskich zostało opracowane przez:

HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

ul. Starowiślna 17/3
31-038 Kraków
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32;
Faks: +48 (0) 12 395-38-32
www.hta.pl

Projekt zakończono: 30 lipca 2018

Kierownik projektu: [REDAKTOWANE]

Autorzy:

[REDAKTOWANE] analiza danych, adaptacja modelu obliczeniowego, opracowanie dokumentu tekstowego

[REDAKTOWANE] analiza danych, koordynacja prac

[REDAKTOWANE] analiza danych, opracowanie dokumentu tekstowego

Nazwiska ekspertów biorących udział w opracowaniu analizy do wiadomości AOTM i ewentualnych innych zainteresowanych urzędów dostępne u wykonawcy. Konflikt interesów ekspertów zewnętrznych nieznan.

Zgodnie z procedurami firmy HTA Consulting analizę poddano wewnętrznej kontroli jakości w następujących obszarach:

Kontrola obliczeń: [REDAKTOWANE]

Korekta językowa: [REDAKTOWANE]

Kontrola merytoryczna: [REDAKTOWANE]

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach, jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Novartis Poland Sp. z o.o.

Ul. Marynarska 15
02-674 Warszawa, Polska

Zamawiającego reprezentowała:

[REDAKTOWANE]

SPIS TREŚCI

STRESZCZENIE	8
1. WPROWADZENIE DO ANALIZY	10
1.1. Cel	10
1.2. Problem zdrowotny	11
1.3. Interwencja oceniania	12
1.4. Uzasadnienie metodyki analizy.....	13
2. METODYKA	15
2.1. Technika analityczna.....	15
2.2. Struktura modelu.....	16
2.3. Populacja docelowa	17
2.4. Porównywane interwencje	18
2.5. Perspektywa analizy	18
2.6. Horyzont czasowy analizy.....	18
2.7. Efekty zdrowotne.....	19
2.8. Koszty.....	19
2.9. Instrument dzielenia ryzyka	20
2.10. Dyskontowanie	20
2.11. Korekta połowy cyklu	20
2.12. Próg opłacalności.....	20
2.13. Analiza wrażliwości	21
3. DANE ŹRÓDŁOWE	23
3.1. Charakterystyka populacji.....	23
3.2. Efektywność interwencji	24
3.2.1. Przeżycie całkowite.....	24
3.2.2. Przeżycie wolne od zdarzeń	27
3.2.3. Nawrót choroby.....	28
3.2.4. Przeszczepienie szpiku.....	30
3.3. Dawkowanie leków.....	31
3.4. Czas trwania terapii.....	34
3.5. Zdarzenia niepożądane.....	35

3.6.	Śmiertelność ogólna.....	36
3.7.	Użyteczności stanów zdrowia	38
3.7.1.	Źródła użyteczności uwzględnionych w modelu.....	38
3.7.2.	Użyteczności skorygowane wiekiem	42
3.8.	Koszty.....	44
3.8.1.	Wprowadzenie	44
3.8.2.	Koszty kwalifikacji	46
3.8.3.	Koszty monitorowania leczenia w PrL.....	49
3.8.4.	Koszty leków	51
3.8.5.	Leczenie indukcyjne.....	53
3.8.6.	Leczenie konsolidujące.....	54
3.8.7.	Leczenie podtrzymujące	57
3.8.8.	Podsumowanie	58
3.8.9.	Leczenie po niepowodzeniu terapii pierwszej linii	59
3.8.10.	Transplantacja komórek hematopoetycznych	60
3.8.11.	Stan po HSCT	63
3.8.12.	Opieka medyczna u pacjentów z remisją i z niepowodzeniem leczenia.....	68
3.8.13.	Opieka paliatywna.....	72
4.	WYNIKI CUA (PORÓWNANIE Z DA)	74
4.1.	Wyniki w zakresie efektów zdrowotnych.....	74
4.2.	Wyniki ekonomiczne – perspektywa płatnika publicznego	74
4.2.1.	Wyniki z uwzględnieniem RSS.....	74
4.2.2.	Wyniki bez uwzględnienia RSS.....	75
4.3.	Probabilistyczna analiza wrażliwości – perspektywa płatnika publicznego	76
4.3.1.	Wyniki z uwzględnieniem RSS.....	76
4.3.2.	Wyniki bez uwzględnienia RSS.....	78
4.4.	Analiza wrażliwości	79
4.4.1.	Scenariusze analizy wrażliwości	79
4.4.2.	Wyniki analizy wrażliwości	81
5.	WYNIKI DLA PORÓWNIANIA Z DAC.....	84
5.1.	Wyniki z uwzględnieniem RSS	84
5.2.	Wyniki bez uwzględnienia RSS	85
6.	WALIDACJA.....	86
6.1.	Walidacja wewnętrzna	86
6.2.	Walidacja konwergencji.....	86
6.3.	Walidacja zewnętrzna	88

7. PODSUMOWANIE I WNIOSKI	90
8. OGRANICZENIA.....	92
9. DYSKUSJA	94
10. BIBLIOGRAFIA	98
11. SPIS TABEL, WYKRESÓW I RYSUNKÓW	103
12. ZGODNOŚĆ Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI	106
ANEKS A.....	109
A.1. Ekstrapolacja krzywych OS i EFS.....	109
A.1.1. Wybór techniki ekstrapolacji.....	109
A.1.2. Ocena ekstrapolacji krzywej OS	111
A.1.3. Ocena ekstrapolacji krzywej EFS.....	114
A.2. Strategie wyszukiwania.....	118
A.2.1. Analizy ekonomiczne	118
A.2.2. Użyteczności.....	120
A.3. Odnalezione analizy ekonomiczne	126

INDEKS SKRÓTÓW

AE	Zdarzenia niepożądane (<i>Adverse Event</i>)
aGVHD	Ostra choroba przeszczep przeciw gospodarzowi (<i>Acute Graft-Versus-Host Disease</i>)
alloHSCT	Allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (<i>Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation</i>)
AML	Ostra białaczka szpikowa (<i>Acute Myeloid Leukemia</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AraC	Cytarabina
autoHSCT	Autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (<i>Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation</i>)
cGVHD	Przewlekła choroba przeszczep przeciw gospodarzowi (<i>Chronic Graft-Versus-Host Disease</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CLAG-M	Kladrybina + cytarabina + mitoksantron
CML	Przewlekła białaczka szpikowa (<i>Chronic Myeloid Leukemia</i>)
CR	Całkowita remisja (<i>Complete Remission</i>)
CUA	Analiza kosztów-użyteczności (<i>Cost-Utility Analysis</i>)
CUR	Współczynnik kosztów-użyteczności (<i>Cost-Utility Ratio</i>)
DA	Daunorubicyna + cytarabina
DAC	Daunorubicyna + cytarabina + kladrybina
DNR	Daunorubicyna
EFS	Przeżycie wolne od zdarzeń (<i>Event-Free Survival</i>)

FLT3	Gen kodujący receptorową kinazę tyrozynową (<i>Fms-like tyrosine kinase 3</i>)
G-CSF	Czynnik stymulujący wzrost kolonii granulocytów (<i>Granulocyte-Colony Stimulating Factor</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
GVHD	Choroba przeszczep przeciw gospodarzowi (<i>Graft-Versus-Host Disease</i>)
HD AraC	Cytarabina w wysokich dawkach (<i>High Dose Cytarabine</i>)
HSCT	Przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (<i>Hematopoietic Stem Cell Transplantation</i>)
ICER	Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (<i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i>)
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (<i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>)
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
MIDO	Midostauryna
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NICE	Brytyjska agencja oceny technologii medycznych (<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OS	Przeżycie całkowite (<i>Overall Survival</i>)
PrL	Program lekowy
PSA	Probablistyczna analiza wrażliwości (<i>Probabilistic Sensitivity Analysis</i>)
RSS	Umowa podziału ryzyka (<i>Risk Sharing Scheme</i>)
SAE	Ciężkie zdarzenia niepożądane (<i>Serious Adverse Events</i>)
QALY	Lata życia skorygowane jakością (<i>Quality-Adjusted Life Years</i>)

STRESZCZENIE

■ Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności midostauryny (Rydapt®) w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania w terapii kwalifikujących się do intensywnej chemioterapii indukującej, dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką szpikową (AML, ang. *acute myeloid leukaemia*) z udokumentowaną obecnością mutacji genu FLT3 (wewnątrzrandemowa duplikacja (ITD, ang. *internal tandem duplication*) lub mutacja w obrębie domeny kinazy tyrozynowej (TKD, ang. *tyrosine kinase domain*)).

■ Metodyka

Przeprowadzenie analizy ekonomicznej poprzedzono analizą problemu decyzyjnego i analizą kliniczną. W ramach wymienionych analiz zdefiniowano problem decyzyjny, ustalono komparatory oraz oceniono skuteczność i bezpieczeństwo terapii midostauryny (MIDO) oraz opcjonalnych sposobów leczenia.

Populację docelową niniejszej analizy stanowią dorośli pacjenci z nowo rozpoznaną ostrą białaczką szpikową z obecnością mutacji genu FLT3 kwalifikujący się do intensywnej chemioterapii indukującej.

Midostauryna stosowana jest w skojarzeniu ze schematem DA (daunorubicyna i cytarabina) i HD AraC (wysokodawkowa cytarabina) odpowiednio w leczeniu indukcyjnym i konsolidującym oraz w monoterapii w ramach leczenia podtrzymującego. Sekwencję leczenia obejmującą MIDO porównano z sekwencją składającą się z: DA w leczeniu indukcyjnym, HD AraC w leczeniu konsolidującym oraz braku leczenia podtrzymującego. Komparator w niniejszej analizie określono na podstawie ankiet przeprowadzonych wśród ekspertów klinicznych.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności. Wykorzystano model ekonomiczny dostarczony przez Zamawiającego, który dostosowano do warunków polskich. W modelu zastosowano podejście przeżycia podzielonego (ang. *partitioned survival model*), a proporcje pacjentów w poszczególnych stanach zdrowia w każdym cyklu modelu określono na podstawie krzywych OS i EFS, odsetków pacjentów z całkowitą remisją (CR, ang. *complete remission*) oraz odsetków pacjentów poddanych przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT, ang. *hematopoietic stem cell transplantation*) z badania RATIFY, będącego badaniem rejestracyjnym preparatu Rydapt®. Model pozwala na śledzenie rozwoju choroby w dożywotnim horyzoncie czasowym, przy uwzględnieniu 28-dniowego cyklu. W ramach dostosowania modelu wprowadzono polskie dane kosztowe, tablice trwania życia oraz zmodyfikowano model w sposób umożliwiający uwzględnienie polskiej praktyki klinicznej.

Dane kosztowe zaczerpnięto z aktualnie obowiązującego obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2018 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2018 roku oraz zarządzeń Prezesa NFZ. Dane dotyczące użyteczności stanów zdrowia uwzględniono na podstawie przeprowadzonego systematycznego przeszukania baz informacji medycznych.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z poszerzonej perspektywy płatnika publicznego i pacjentów (w przypadku współpłacenia za leki). Ze względu na zakładany sposób finansowania preparatu Rydapt® oraz obowiązujący sposób finansowania uwzględnionych interwencji nie

dochodzi do współpłacenia pacjentów za rozważane technologie medyczne (za wyjątkiem kosztów ponoszonych w pierwszym roku po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych).

Wyniki analizy kosztów-użyteczności wyznaczono w dożywotnim horyzoncie czasowym, a zakres prezentowanych rezultatów obejmuje oczekiwane przeżycie skorygowane jakością (QALY), koszty leczenia pacjenta (z podziałem na kategorie), inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR, ang. *incremental cost-utility ratio*) oraz ceny progowe dla MIDO. Wyniki ekonomiczne dyskontowano stopą 5%, a wyniki kliniczne stopą 3,5%. Próg opłacalności przyjęto na poziomie 134 514 zł, zgodnie z obowiązującymi wymaganiami w tym zakresie. Oceny niepewności uzyskiwanych wyników dokonano za pomocą probabilistycznej analizy wrażliwości oraz jednokierunkowych analiz wrażliwości. Wyniki analizy przedstawiono przy uwzględnieniu proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (RSS, ang. *risk-sharing scheme*) i bez uwzględnienia tego instrumentu.

■ Wyniki

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

■ Wnioski końcowe

[Redacted text block]

[Redacted text block]

1. WPROWADZENIE DO ANALIZY

1.1. Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności midostauryny (Rydapt®) w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania w terapii kwalifikujących się do intensywnej chemioterapii indukującej, dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką szpikową (AML, ang. *acute myeloid leukaemia*) z udokumentowaną obecnością mutacji genu FLT3 (wewnątrzrandemowa duplikacja (ITD, ang. *internal tandem duplication*) lub mutacja w obrębie domeny kinazy tyrozynowej (TKD, ang. *tyrosine kinase domain*)).

Analizę przeprowadzono zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparator, wyniki / punkty końcowe):

Populacja

Kwalifikujący się do intensywnej chemioterapii indukującej, dorośli pacjenci z nowo rozpoznaną AML z udokumentowaną obecnością mutacji genu FLT3.

Interwencja

Midostauryna w dawce 100 mg na dobę podawana od 8. do 21. dnia 28-dniowego cyklu chemioterapii indukcyjnej daunorubicyną i cytarabiną oraz chemioterapii konsolidującej wysokodawkową cytarabiną, a następnie codziennie w 28-dniowych cyklach monoterapii w ramach leczenia podtrzymującego.

Komparator

Sekwencja leczenia obejmująca schemat złożony z daunorubicyny i cytarabiny w ramach terapii indukującej, terapię konsolidującą wysokodawkową cytarabiną oraz brak leczenia w ramach terapii podtrzymującej. Dodatkowym komparatorem rozważanym w analizie jest sekwencja leczenia obejmująca schemat złożony z daunorubicyny, cytarabiny i kładrybiny w ramach terapii indukującej, terapię konsolidującą wysokodawkową cytarabiną oraz brak leczenia w ramach terapii podtrzymującej.

Punkty końcowe

- lata życia skorygowane jakością (QALY),
- koszty terapii wyrażone w polskich złotych (zł),
- inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR),
- cena progowa wyrażona jako cena zbytu netto wyznaczona względem wyników inkrementalnych.

1.2. Problem zdrowotny

Ostra białaczka szpikowa (AML, ang. *acute myeloid leukemia*, ICD-10: C92.0), określana również jako ostra białaczka nielimfoblastyczna (ANLL, ang. *acute non-lymphoblastic leukemia*), jest nowotworem złośliwym układu białokrwinkowego, który powstaje wskutek proliferacji klonu stransformowanych komórek wywodzących się z linii mieloidalnej (wczesnych stadiów mielopoezy). Przyczyną tego zjawiska są mutacje na poziomie hematopoetycznych komórek macierzystych lub komórek progenitorowych, które prowadzą do akumulacji niedojrzałych komórek mieloidalnych na różnych etapach różnicowania [1].

Białaczki dzielą się na szpikowe oraz limfocytowe, a dodatkowo ze względu na przebieg białaczki dzieli się na ostre oraz przewlekłe. Białaczki szpikowe stanowią prawie połowę (47%) białaczek ogółem, z czego około $\frac{3}{4}$ przypadków (około 76%) to AML. W ogólnej liczbie zachorowań na białaczki AML stanowi 36% [1].

AML charakteryzuje się obecnością nieprawidłowo zróżnicowanych komórek układu krwiotwórczego w szpiku kostnym, krwi obwodowej oraz innych tkankach. Niekontrolowany wzrost i rozwój prekursorów komórek mieloidalnych prowadzi do zaburzeń hematopoezy (tj. procesu powstawania i różnicowania komórek krwi) oraz niewydolności szpiku kostnego. Dochodzi do powstawania niedojrzałych komórek blastycznych, których akumulacja w szpiku kostnym hamuje powstawanie prawidłowych komórek krwi. Brak dojrzałych komórek hematopoetycznych prowadzi do pojawienia się niedokrwistości, trombocytopenii i neutropenii. AML może rozwijać się *de novo* (około 80% przypadków) lub w wyniku progresji innej choroby, czy narażenia na czynniki cytotoksyczne (wtórna AML) [1].

Wstępne rozpoznanie AML opiera się na objawach klinicznych oraz wynikach badań morfologicznych krwi obwodowej i biopsji aspiracyjnej szpiku kostnego (Tabela 5). Według klasyfikacji WHO z 2016 roku głównym kryterium rozpoznania AML jest odsetek komórek blastycznych we krwi obwodowej lub szpiku kostnym wynoszący $\geq 20\%$. Wyjątkiem są niektóre zmiany cytogenetyczne, które umożliwiają rozpoznanie bez względu na odsetek komórek blastycznych w szpiku. W celu szczegółowego rozpoznania, umożliwiającego dobór leczenia zaleca się wykonanie badań cytogenetycznych i molekularnych oraz fenotypowania [1].

Istotną rolę w diagnozowaniu, określaniu rokowania oraz leczeniu AML odgrywają aberracje chromosomowe, w szczególności mutacje w genie FLT3 (locus 13q12) kodującym receptorową kinazę tyrozynową FLT3 (ang. *fms-like tyrosine kinase 3*). Kinazy tyrozynowe odpowiadają za fosforylację białek zaangażowanych w przekazywanie sygnałów komórkowych. Po połączeniu receptora FLT3 z odpowiednim ligandem dochodzi do aktywacji wewnątrzkomórkowej ścieżki sygnałowej regulującej proliferację oraz różnicowanie komórek. W warunkach fizjologicznych ekspresja genu FLT3 zanika w trakcie różnicowania komórek, jednak u pacjentów z AML często obserwuje się stałą aktywację receptora FLT3, której przyczyną najczęściej jest wewnątrzrandemowa duplikacja (ITD, ang. *internal*

tandem duplication) lub mutacja w obrębie domeny kinazy tyrozynowej (TKD, ang. *tyrosine kinase domain*) [1].

W celu wykrycia i określenia mutacji w genie FLT3 wykorzystuje się badania molekularne (reakcję multipleks PCR, trawienie enzymami restrykcyjnymi oraz techniki elektroforetyczne) DNA izolowanego z komórek szpiku oraz komórek krwi obwodowej. Ponadto, aby potwierdzić otrzymany wynik wykonuje się sekwencjonowanie DNA [1].

Do najczęstszych zmian genetycznych występujących wśród pacjentów z AML należą mutacje w obrębie genu FLT3, które występują u około 30% przypadków AML, w tym:

- podtyp mutacji FLT3-ITD występuje u około 15–35% pacjentów z AML,
- podtyp mutacji FLT3-TKD występuje u około 5–10% chorych na AML [1].

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego przedstawiono w przeprowadzonej analizie problemu decyzyjnego [1].

1.3. Interwencja oceniania

Interwencję ocenianą stanowi midostauryna (MIDO) stosowana zgodnie z zarejestrowanym dawkowaniem:

- w skojarzeniu z chemioterapią indukującą złożoną z daunorubicyny i cytarabiny (MIDO + DA),
- w skojarzeniu z chemioterapią konsolidującą obejmującą wysokodawkową cytarabinę (MIDO + HD AraC),
- w monoterapii w ramach leczenia podtrzymującego (MIDO) [1].

Midostauryna, produkt leczniczy Rydapt® 25 mg, w postaci kapsułki miękkiej wskazana jest do stosowania w skojarzeniu ze standardową chemioterapią indukcyjną daunorubicyną i cytarabiną oraz konsolidacyjną dużymi dawkami cytarabiny u pacjentów z całkowitą odpowiedzią, a następnie jako monoterapia podtrzymująca produktem leczniczym Rydapt® u dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną AML z mutacją genu FLT3, a także w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z agresywną mastocytozą układową (ASM), mastocytozą układową z nowotworem układu krwiotwórczego (SM-AHN) lub białaczką mastocytarną (MCL) [2].

Zalecana dawka midostauryny (produktu leczniczego Rydapt®) w AML wynosi 50 mg doustnie dwa razy na dobę. Produkt leczniczy Rydapt® podawany jest od 8 do 21 dnia cyklu chemioterapii indukcyjnej i konsolidacyjnej, a następnie u pacjentów z całkowitą odpowiedzią codziennie jako monoterapia podtrzymująca do nawrotu choroby przez maksymalnie 12 cykli po 28 dni każdy. U pacjentów będących biorcami przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych leczenie produktem leczniczym Rydapt® należy przerwać 48 godzin przed kondycjonującym schematem leczenia poprzedzającym HSCT [2].

Midostauryna (produkt leczniczy Rydapt®, podmiot odpowiedzialny Novartis Europharm Limited) otrzymała w dniu 18 września 2017 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terytorium Unii Europejskiej [2].

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2018 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2018 roku midostauryna nie jest obecnie refundowana w Polsce [3].

Szczegółowy opis interwencji ocenianej przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego [1].

1.4. Uzasadnienie metodyki analizy

Analizę ekonomiczną przeprowadzono na podstawie wyników analizy klinicznej [4], w ramach której przeprowadzono systematyczny przegląd randomizowanych badań klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji. W wyniku przeszukania odnaleziono jedno badanie randomizowane RATIFY [5], w którym porównano skuteczność i bezpieczeństwo dołączenia MIDO do standardowej chemioterapii u chorych z analizowanej populacji docelowej.

Wyniki analizy klinicznej wskazują, że stosowanie MIDO + DA w porównaniu z DA w populacji docelowej pozwala na znamienne statystycznie wydłużenie przeżycia całkowitego. Współczynnik hazardu względnego (HR, ang. *hazard ratio*) dla porównania MIDO + DA vs DA w zakresie OS wynosi 0,78, a tym samym MIDO dodane do schematu leczenia DA stanowi opcję terapeutyczną, która posiada udowodnioną skuteczność w odniesieniu do przeżycia całkowitego. Wyniki analizy klinicznej wskazują również, że profil bezpieczeństwa MIDO + DA nie różni się istotnie statystycznie od profilu DA odnośnie ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE, ang. *serious adverse events*) oraz zdarzeń niepożądanych (AE, ang. *adverse event*) ogółem oraz w stopniu 3–4. W świetle uzyskanych wyników analizy klinicznej analizę przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA, ang. *cost-utility analysis*).

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) analiza ekonomiczna standardowo powinna składać się z analizy użyteczności kosztów lub analizy efektywności kosztów. Inna metodyka przeprowadzenia analizy dopuszczalna jest w następujących przypadkach:

- w sytuacji braku odpowiednich danych umożliwiających wykonanie analizy użyteczności kosztów należy wykonać analizę efektywności kosztów, w której efekty zdrowotne powinny być przedstawione pod postacią m. in. LY,
- w przypadku stwierdzenia w ramach analizy klinicznej równorzędności klinicznej porównywanych technologii medycznych lub gdy różnice między nimi nie są istotne klinicznie należy przeprowadzić analizę minimalizacji kosztów,

- w przypadku braku możliwości opracowania analizy użyteczności kosztów, efektywności kosztów lub minimalizacji kosztów dopuszcza się przeprowadzenie jedynie analizy konsekwencji kosztów.

Biorąc pod uwagę spostrzeżenia opisane wyżej, dla porównania MIDO z DA żaden z wymienionych przypadków uzasadniających zastosowanie metodyki innej niż CUA nie ma miejsca.

Według rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych [6], analiza kosztów-użyteczności ma zastosowanie w przypadku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną. Wybrana metodyka analizy opłacalności jest zatem zgodna z wytycznymi AOTMiT i ww. rozporządzeniem.

W ramach przeprowadzonej analizy problemu decyzyjnego [1] w analizowanym problemie zdrowotnym wskazane zostały dwa komparatory dla interwencji ocenianej:

- schemat złożony z daunorubicyny i cytarabiny (DA) w ramach terapii indukującej, terapia konsolidująca obejmująca wysokodawkową cytarabinę (HD AraC) oraz brak leczenia podtrzymującego (dla uproszczenia w dalszej części leczenia sekwencja oznaczana jest jako DA),
- schemat złożony z daunorubicyny, cytarabiny i kładrybiny (DAC) w ramach terapii indukującej, terapia konsolidująca obejmująca HD AraC oraz brak leczenia podtrzymującego (dla uproszczenia w dalszej części leczenia sekwencja oznaczana jest jako DAC).

W przeprowadzonej analizie klinicznej [4] nie odnaleziono danych pozwalających na przeprowadzenie bezpośredniego lub pośredniego porównania MIDO + DA z DAC. Odnaleziono dwa badania porównujące DAC z DA (Hołowiecki 2004 [7], Hołowiecki 2012 [7]), które różniły się od badania oceniającego efektywność MIDO (badanie RATIFY [5]) odnośnie do populacji, stosowanych schematów i okresu leczenia oraz czasu, w którym dokonano oceny stanu remisji choroby, jak również wynikami dotyczącymi przeżycia pacjentów w grupie kontrolnej. W odniesieniu do populacji badania nie spełniały kryteriów udokumentowanej obecności mutacji genu FLT3. W konsekwencji w analizie klinicznej nie przeprowadzono porównania MIDO z DAC.

Z powodów omawianych powyżej, w analizie ekonomicznej przeprowadzono pełne porównanie MIDO + DA z DA na podstawie modelowania matematycznego, w wyniku którego wyznaczono wartości kosztów terapii oraz efektów zdrowotnych mierzonych jako lata życia skorygowane jakością (QALY). Dla porównania MIDO + DA z DAC, ze względu na brak danych porównujących efektywność analizowanych interwencji, przeprowadzono porównanie kosztów terapii z podziałem na fazę indukcji, fazę konsolidacji i fazę podtrzymującą.

2. METODYKA

2.1. Technika analityczna

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności. Koszty oraz efekty zdrowotne dla porównywanych schematów zostały wyznaczone w oparciu o model zbudowany na potrzeby niniejszej analizy, który umożliwia przeprowadzenie symulacji rozwoju choroby w horyzoncie czasowym badania klinicznego oraz w 10-letnim i dożywotnym horyzoncie czasowym.

Zasadniczym elementem analizy kosztów-użyteczności jest uwzględnienie informacji o tym, jak przebieg choroby wpływa na jakość życia pacjentów. Im gorsza jest jakość życia pacjenta w określonym stanie zdrowia, tym niższą wagę (użyteczność) przypisuje się danemu stanowi. Użyteczność stanu zdrowia zawiera się najczęściej w przedziale [0,1], gdzie 1 oznacza użyteczność stanu pełnego zdrowia, natomiast 0 oznacza użyteczność przypisywaną zgonowi. Dopuszcza się także użyteczności ujemne, które opisują stany gorsze niż śmierć.

Znając ścieżkę życia pacjenta w modelu, możliwe jest wyznaczenie przeżycia skorygowanego o jakość (QALY). Zestawienie wyników kosztowych oraz QALY dla porównywanych interwencji pozwala wyznaczyć inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR, ang. *incremental cost-utility ratio*), będący podstawą do wnioskowania o opłacalności analizowanej interwencji.

$$ICUR_{L\ vs\ K} = \frac{\text{koszt}_L - \text{koszt}_K}{QALY_L - QALY_K}$$

W sytuacji, gdy oceniana interwencja generuje wyższą liczbę QALY oraz jest droższa względem komparatora, zostanie uznana za interwencję opłacalną w porównaniu z komparatorem, jeżeli ICUR przyjmie wartość niższą od progu opłacalności. Im niższa wartość ICUR w tej sytuacji, tym mniej będzie kosztować uzyskanie dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego przy zastosowaniu ocenianego leku zamiast komparatora.

W sytuacji, gdy oceniana interwencja generuje niższą liczbę QALY oraz jest tańsza względem komparatora, zostanie uznana za interwencję opłacalną w porównaniu z komparatorem, jeżeli ICUR przyjmie wartość wyższą od progu opłacalności. Im wyższa wartość ICUR w tej sytuacji, tym więcej oszczędności będzie generować utrata jednostki efektu zdrowotnego.

Ponadto interwencja oceniana będzie dominować (będzie zdominowana) nad komparatorem, jeżeli jej stosowanie wiązać się będzie z niższymi (wyższymi) kosztami i większymi (mniejszymi) efektami zdrowotnymi – w takim przypadku nie wyznacza się ICUR.

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia [6], cena progowa w analizie kosztów-użyteczności opartej na wynikach ICUR określona jest jako cena zbytu netto za opakowanie lub jednostkę ocenianego leku, przy której wartość współczynnika ICUR dla porównywanych schematów terapeutycznych jest równa progowi opłacalności (patrz rozdz. 2.12).

2.2. Struktura modelu

Modelowanie kosztów i efektów zdrowotnych związanych z leczeniem pacjentów z populacji docelowej za pomocą porównywanych interwencji oparto na dostarczonej przez Zamawiającego modelu ekonomicznym, który dostosowano do warunków polskich poprzez wprowadzenie danych odpowiadających warunkom polskim w zakresie kosztów, wejściowej charakterystyki populacji (wiek, rozkład płci), tablic trwania życia oraz aktualizacji użyteczności stanów zdrowia na podstawie wyników przeprowadzonego przeglądu systematycznego (rozdz. 3.6). Wszelkie zmiany wprowadzone w modelu spowodowane były potrzebą dostosowania obliczeń do warunków polskich (np. naliczanie jednego kosztu indukcji niezależnie od czasu jej trwania, wprowadzenie rozróżnienia kosztów ponoszonych po roku i po >2 latach od przeszczepienia komórek macierzystych).

Ponadto uwzględniono uwagi NICE dotyczące stanu *Nawrót* w modelu oryginalnym przedstawione w dokumentach dotyczących oceny stosowania midostauryny w terapii uprzednio nieleczonych chorych na AML [8]. Eksperti NICE zwrócili uwagę, że model nie daje możliwości odpowiedzi na kolejną linię leczenia i przejścia ze stanu *Nawrót* do stanu *Remisja*, w związku z czym pacjenci, o ile nie przeszli do stanu *Przeszczepienie szpiku*, pozostają w stanie *Nawrót* przez długi czas, generując wysokie koszty i niskie efekty zdrowotne (QALY). Pozostawanie w stanie *Nawrót* w wieloletnim horyzoncie pozostaje ponadto w sprzeczności z przebiegiem klinicznym choroby. We wspomnianych dokumentach wskazano, że ok. 10–15% chorych otrzymujących kolejną linię leczenia uzyskuje remisję, zaś pacjenci, którzy nie odpowiadają na kolejne linie leczenia umierają w ciągu kilku miesięcy od nawrotu choroby. Zasadnym wydaje się zatem założenie, że pacjenci przebywający w stanie *Nawrót* przez dłuższy czas (zgodnie z sugestiami ekspertów NICE: 3 lata) osiągają pewien stopień stabilności choroby lub nawet stan zdrowia porównywalny z uzyskaniem częściowej remisji. W odpowiedzi na powyższe uwagi w dostosowaniu modelu oryginalnego zaimplementowano rozwiązanie, w ramach którego stan *Nawrót* podzielono na dwa podstany: *Nawrót krótkotrwały* i *Nawrót długotrwały*. Stan *Nawrotu krótkotrwałego* reprezentuje 3 pierwsze lata po nawrocie choroby, w których jakość życia jest niska, a koszty opieki medycznej wysokie. Do stanu *Nawrotu długotrwałego* przechodzą pacjenci, u których nawrót choroby utrzymuje się powyżej 3 lat – użyteczności i koszty tego stanu zdrowia stanowią wartości pośrednie pomiędzy użytecznościami i kosztami dla stanów *Nawrót krótkotrwały* i *Remisja*.

Model został zaimplementowany w środowisku MS Excel jako model kohortowy z cyklem o długości 28 dni oraz horyzontem czasowym liczącym 700 cykli (co odpowiada prawie 54 latom i jest tożsame z horyzontem dożywotnym). Model opracowano przy zastosowaniu techniki *partitioned survival*. Podejście takie umożliwia określenie czasu przebywania pacjentów w poszczególnych stanach

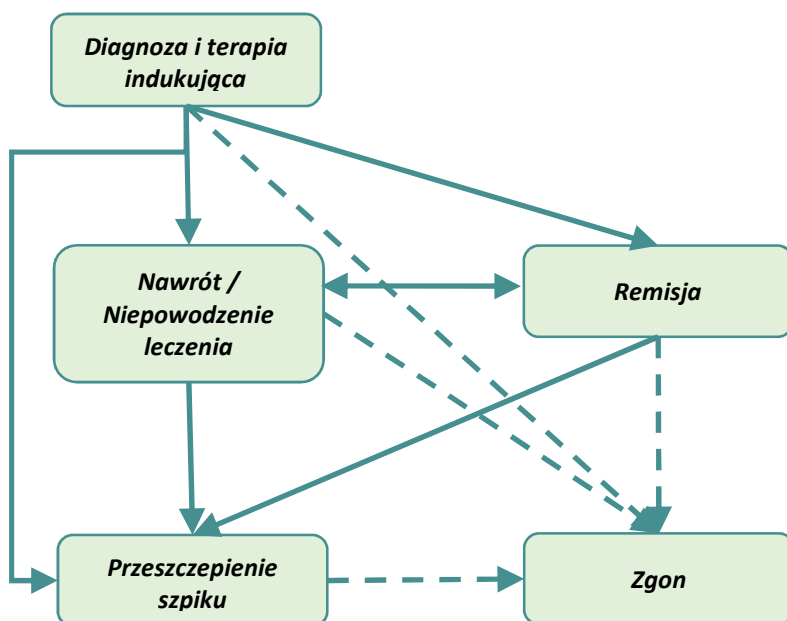
zdrowia bezpośrednio na podstawie krzywych Kaplana-Meiera określonych w ramach badania klinicznego.

Struktura modelu została stworzona w oparciu o ścieżki postępowania klinicznego i aktualne wytyczne leczenia nowo zdiagnozowanych pacjentów z AML z obecnością mutacji genu FLT3 i odzwierciedla rzeczywistą praktykę kliniczną. Model składa się z 5 stanów:

- diagnoza i terapia indukująca – stan początkowy;
- remisja – stan, w którym znajdują się pacjenci, którzy uzyskali całkowitą odpowiedź na leczenie oraz otrzymujący leczenie konsolidujące i podtrzymujące (jeśli zostało włączone do terapii) do momentu nawrotu choroby, przeszczepienia szpiku lub zgonu;
- nawrót / niepowodzenie leczenia – stan obejmujący pacjentów z niepowodzeniem leczenia lub nawrotem choroby, w którym pacjenci przebywają maksymalnie do końca 3. roku analizy;
- przeszczepienie szpiku – zdefiniowany jako stan, w którym znajdują się żywi pacjenci, u których przeprowadzono przeszczepienie szpiku;
- zgon – stan pochłaniający (na podstawie krzywej OS).

Strukturę modelu wraz z zasadami przejść pomiędzy stanami przedstawiono poniżej (Rysunek 1).

Rysunek 1.
Schemat modelu



2.3. Populacja docelowa

Populację docelową dla preparatu Rydapt® stanowią pacjenci z nowo rozpoznaną ostrą białaczką szpikową spełniający kryteria włączenia do programu lekowego (PrL), tj.:

- udokumentowana obecność mutacji genu FLT3 (wewnątrzrandemowej duplikacji (ITD) lub mutacji w obrębie domeny kinazy tyrozynowej (TKD)),
- wiek ≥ 18 lat (wyłącznie pacjenci kwalifikujący się do intensywnej chemioterapii indukującej),
- brak przeciwwskazań wynikających z charakterystyki produktu leczniczego.

Powyższe kryteria muszą być spełnione łącznie [9].

2.4. Porównywane interwencje

Interwencję w niniejszej analizie stanowi sekwencja leczenia rozumiana jako MIDO w skojarzeniu ze schematem DA i HD AraC odpowiednio w ramach leczenia indukcyjnego i konsolidującego oraz MIDO w monoterapii w ramach leczenia podtrzymującego (u pacjentów, u których zasadne jest wprowadzenie odpowiednio leczenia konsolidującego i podtrzymującego). Opłacalność sekwencji leczenia zawierającej MIDO oceniono w porównaniu ze schematem DA w leczeniu indukcyjnym, którego kontynuacją może być leczenie konsolidujące HD AraC. Dla uproszczenia zapisu w dokumencie w sytuacji, gdy jest mowa o pełnej sekwencji leczenia, całe ścieżki terapii są definiowane przez interwencję stosowaną w terapii indukcyjnej tj. MIDO + DA oraz DA.

Opis interwencji ocenianej przedstawiono w rozdziale 1.3. Sposób dawkowania wszystkich interwencji uwzględnionych w niniejszej analizie zaprezentowano rozdziale 3.3.

2.5. Perspektywa analizy

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia – NFZ i Ministerstwo Zdrowia – MZ) oraz z łącznej perspektywy płatnika i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki. Ze względu na zakładany sposób finansowania midostauryny oraz obowiązujący sposób finansowania uwzględnionych interwencji nie dochodzi do współpłacenia pacjentów za rozważane technologie medyczne. Jedyną różnicą w kosztach z perspektywy pacjentów (odnośnie współpłacenia za leki) dotyczy współpłacenia za leki stosowane po przeszczepieniu szpiku w pierwszym okresie po zabiegu. Element ten ma minimalny wpływ na wyniki obliczeń, dlatego wyniki z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów zostały przedstawione wyłącznie w ramach analizy wrażliwości (scenariusz 12).

2.6. Horyzont czasowy analizy

Analizę przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym przy uwzględnieniu cyklu o długości 28 dni. Ze względów technicznych obliczenia przeprowadzono dla 700 cykli, tj. ponad 50 lat (średni wiek początkowy pacjentów w modelu to 54 lata – por. rozdz. 3.1).

Założony horyzont czasowy jest zgodny z charakterem analizowanej jednostki chorobowej i pozwoli na ujęcie wszystkich różnic w efektach zdrowotnych i kosztach wynikających z zastosowania porównywanych technologii. Podejście to jest zgodne z wytycznymi oceny technologii medycznych [10].

2.7. Efekty zdrowotne

Skuteczność i bezpieczeństwo porównywanych interwencji przyjęto na podstawie wyników badań klinicznych uwzględnionych w analizie klinicznej [4]. W modelu uwzględniono następujące efekty zdrowotne:

- przeżycie całkowite (OS, ang. *overall survival*),
- przeżycie wolne od zdarzeń (EFS, ang. *event-free survival*),
- całkowitą remisję (CR, ang. *complete remission*),
- częstość przeszczepienia komórek hematopoetycznych (HSCT, ang. *hematopoietic stem cell transplantation*) w kolejnych cyklach leczenia,
- występowanie działań niepożądanych.

Wyniki analizy klinicznej wskazują na brak istotnych statystycznie różnic z zakresie występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE) oraz zdarzeń niepożądanych (AE) ogółem, a także SAE oraz AE 3–4. stopnia wśród pacjentów stosujących MIDO + DA vs DA (szczegóły dotyczące bezpieczeństwa analizowanych interwencji przedstawiono w rozdziale 3.5). W związku z powyższym finalnie zdecydowano się nie uwzględniać występowania zdarzeń niepożądanych zarówno w zakresie kosztów, jak i ewentualnych spadków użyteczności z nimi związanych.

Szczegółowy opis parametrów efektywności uwzględnionych w analizie przedstawiono w rozdziale 3.2.

Uwzględnione efekty zdrowotne mają przełożenie na lata życia skorygowane jakością (QALY). Użyteczności poszczególnych stanów zdrowia uwzględnionych w modelu określono na podstawie przeprowadzonego systematycznego przeszukania baz danych określonych dla populacji docelowej analizy. Szczegółowy opis przeprowadzonych przeszukań przedstawiono w rozdz. A.2.2.

2.8. Koszty

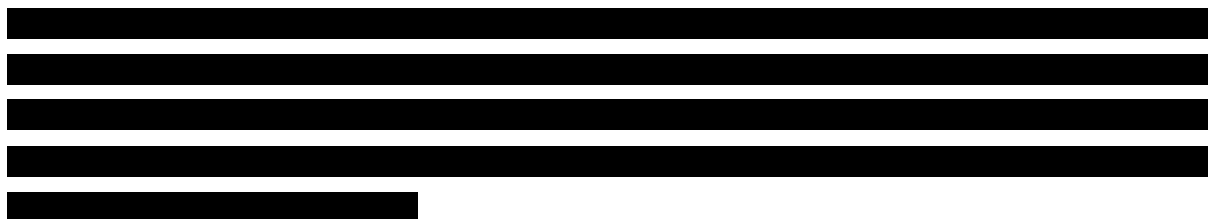
W modelu uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty kwalifikacji do PrL,
- koszty leków,
- koszty leczenia indukcyjnego,
- koszty leczenia konsolidującego,
- koszty leczenia podtrzymującego,

- koszty leczenia po niepowodzeniu terapii pierwszej linii,
- koszty HSCT,
- koszty po HSCT,
- koszty opieki medycznej u pacjentów z remisją i z niepowodzeniem leczenia,
- koszty opieki terminalnej.

Szczegółowy opis kosztów uwzględnionych w analizie przedstawiono w rozdziale 3.8.

2.9. Instrument dzielenia ryzyka



2.10. Dyskontowanie

Horyzont czasowy analizy ekonomicznej przekracza 1 rok, w związku z czym uwzględniono dyskontowanie efektów zdrowotnych i kosztów.

W scenariuszu głównym analizy ekonomicznej przyjęto, że roczne stopy dyskontowe wynoszą 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych, zgodnie z wytycznymi AOTMiT [10] oraz rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych [6].

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości przetestowano wariant, w którym stopy dyskontowe określono na poziomie 0% dla kosztów i efektów zdrowotnych.

2.11. Korekta połowy cyklu

W modelu wykorzystanym w niniejszej analizie długość cyklu wynosi 28 dni - jest zatem względnie krótka, w związku z czym w obliczeniach nie uwzględniono korekty połowy cyklu.

2.12. Próg opłacalności

Próg opłacalności to maksymalny akceptowany koszt uzyskania jednostki efektu zdrowotnego. Zależy od jednostki efektu zdrowotnego oraz skłonności płatnika do płacenia za dodatkowy efekt zdrowotny. Zgodnie art.12 pkt 13 oraz art. 119 ust. 2 pkt 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych,

wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość ustala się jako trzykrotność Produktu Krajowego Brutto na jednego mieszkańca, o którym mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. Nr 114, poz. 1188 oraz z 2009 r. Nr 98, poz. 817).

Wysokość progu opłacalności obowiązująca na dzień zakończenia analizy wynosi 134 514 zł [11].

Dodatkowo w analizie przedstawiono zależność prawdopodobieństwa opłacalności ocenianej technologii od wysokości progu opłacalności, dla progów z zakresu od 0 zł do 500 000 zł.

2.13. Analiza wrażliwości

Parametry uwzględnione w modelu mogą podlegać zmianom w zależności od rozrzutu i niepewności oszacowań danych wejściowych. W związku z tym w ramach analizy przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości oraz jednokierunkowe analizy wrażliwości dla parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością.

Probabilistyczna analiza wrażliwości

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości przypisano parametrom modelu odpowiednie rozkłady prawdopodobieństwa, a następnie przeprowadzono wielokrotne symulacje dla zestawów parametrów, każdorazowo losowanych z zadanych rozkładów prawdopodobieństwa. Uzyskane wyniki pozwalają na wyznaczenie przedziałów ufności dla wyników klinicznych i ekonomicznych, a także na wyznaczenie krzywych akceptowalności w przypadku analiz kosztów-użyteczności lub kosztów-efektywności.

W probabilistycznej analizie wrażliwości wykonywano po 1000 symulacji. W ramach każdej symulacji obliczono koszty, QALY oraz ICUR. Wyniki przeprowadzonych symulacji (różnica w kosztach, różnica w QALY) umieszczono na płaszczyźnie opłacalności. Każdy punkt zaznaczony na wykresie odpowiada jednej symulacji. Na osi poziomej zaznaczono różnicę w uzyskanych efektach zdrowotnych (QALY), a na osi pionowej różnicę w kosztach pomiędzy porównywanymi terapiami. Dodatkowo, na wykresie zaznaczono wynik analizy deterministycznej (trójkąt) oraz prostą obrazującą próg opłacalności (134 514 zł za dodatkowy rok życia w pełnym zdrowiu).

Dla poszczególnych parametrów uwzględnionych w analizie, zgodnie z założeniami autorów oryginalnego modelu, przyjęto następujące rozkłady prawdopodobieństwa (wartość średnią w rozkładach przyjęto na poziomie wartości z analizy deterministycznej, wariancję wyznaczono na podstawie danych z odnalezionych badań):

- dla parametrów krzywych OS i EFS oraz odsetków wykorzystano rozkład log-normalny;
- dla parametrów dotyczących trwania terapii i intensywności dawki przyjęto rozkład beta;
- dla parametru dotyczącego powierzchni ciała pacjentów przyjęto rozkład log-normalny;
- dla parametrów kosztowych przyjęto rozkład log-normalny;
- dla parametrów wyznaczających użyteczności przyjęto rozkład gamma.

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Niezależnie od probabilistycznej analizy wrażliwości przetestowano zmienność wyników modelu w zależności od zmiany wartości parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością lub które nie zostały uwzględnione w probabilistycznej analizie wrażliwości.

W jednokierunkowej analizie wrażliwości zbadano wpływ na wyniki założeń dotyczących:

- stóp dyskontowych,
- średniego wieku pacjentów rozpoczynających leczenie,
- długości krzywej OS z badania RATIFY uwzględnionej w modelu,
- sposobu modelowania krzywej OS,
- parametrów (kosztów i użyteczności) stanu zdrowia *Nawrót długotrwały*,
- odsetków pacjentów, u których przeprowadzono HSCT,
- źródła użyteczności stanów zdrowia,
- skorygowania użyteczności ze względu na wiek pacjentów w kolejnych cyklach modelu,
- sposobu oszacowania kosztów postępowania z pacjentem w trakcie terapii,
- dawkowania MIDO,
- maksymalnego czasu trwania leczenia podtrzymującego,
- perspektywy analizy.

Opis scenariuszy rozważanych w jednokierunkowych analizach wrażliwości, zakres zmienności poszczególnych parametrów oraz uzyskane wyniki przedstawiono w rozdziale 0.

3. DANE ŹRÓDŁOWE

3.1. Charakterystyka populacji

Charakterystykę pacjentów określono na podstawie badania RATIFY będącego głównym źródłem danych dot. efektywności analizowanych interwencji (por. rozdz. 3.2). Z uwagi na zastrzeżenia ekspertów NICE dotyczące wieku pacjentów w badaniu rejestracyjnym, wartość tego parametru przyjęto w oparciu o dane chorych hospitalizowanych w ramach grupy JGP S01: Intensywne leczenie ostrych białaczek > 17 r.ż. Dane przyjęte w analizie zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 1).

Tabela 1.
Charakterystyka populacji

Parametr	Wartość	Źródło
Wiek	54 lata	Statystyka JGP (grupa S01)
Odsetek mężczyzn	44,5%	Badanie RATIFY
Powierzchnia ciała	1,9 m ²	Badanie RATIFY

Średni wiek pacjentów w badaniu rejestracyjnym (45 lat) wydaje się być niższy niż obserwowany w populacji chorych na AML: w publikacji Seferyńska 2014 [12] chorzy powyżej 60. roku życia to ponad 57% pacjentów z AML, zaś w badaniu Budziszewska 2017 [13] mediana wieku chorych na AML wynosi 65 lat. W dokumencie NICE dotyczącym midostauryny w leczeniu AML [8] wskazano, że znaczna część chorych w wieku 60–70 lat kwalifikuje się do intensywnej chemioterapii. Ponadto oszacowano, że ok. 40–60% pacjentów obecnie otrzymujących leczenie w ramach intensywnej chemioterapii w Anglii to chorzy powyżej 60. roku życia.

W celu oszacowania średniego wieku pacjentów leczonych z powodu AML w Polsce przeanalizowano dane dotyczące wieku pacjentów leczonych w ramach grupy JGP S01: Intensywne leczenie ostrych białaczek > 17 r.ż. (Tabela 2).

Tabela 2.
Wiek pacjentów leczonych w ramach grupy JGP S01: Intensywne leczenie ostrych białaczek > 17 r.ż.

Grupa wiekowa	Liczba pacjentów	Udział grupy	Wiek pacjentów w grupie przyjęty w obliczeniach
≤18 lat	6	Grupa pominięta w analizie	Grupa pominięta w analizie
19–40 lat	211	21%	30 lat
41–60 lat	348	34%	50 lat
61–80 lat	451	44%	70 lat
≥81 lat	19	2%	-

Grupa wiekowa	Liczba pacjentów	Udział grupy	Wiek pacjentów w grupie przyjęty w obliczeniach
		Średnia ważona	54 lata

Dodatkowo do powyższych danych dopasowano rozkład log-normalny o parametrach $\mu = 0,22$ oraz $\sigma = 3,95$, na podstawie którego wyznaczono średni wiek pacjentów wynoszący 53 lata. Finalnie średni wiek pacjentów rozpoczynających leczenie określono na 54 lata.

W analizie nie ograniczono się do implementacji średniego wieku jako wieku startowego całej kohorty, ale rozłożono tę kohortę zgodnie z rozkładem wieku pacjentów z badania RATIFY. Uwzględniono przy tym przesunięcia tego rozkładu o 9 lat – z oryginalnej kohorty pacjentów o wieku z zakresu 18–60 i średniej 45 lat uzyskując kohortę pacjentów w wieku 27–69 i średnią 54 lata.

W analizie wrażliwości zbadano wpływ przyjętego założenia dotyczącego wieku pacjentów rozpoczynających leczenie, zakładając wiek pacjentów zgodny z średnim wiekiem pacjentów w badaniu RATIFY (45 lat, scenariusz 2a) oraz wskazywany w analizie NICE (60 lat, scenariusz 2b). Należy zwrócić uwagę, że zmiana średniego wieku pacjentów w modelu wpływa jedynie na śmiertelność w stanach, w których poza horyzontem czasowym badania obliczenia opierają się na krzywej śmiertelności ogólnej, zaś nie wpływa na śmiertelność pacjentów wynikającą z danych z badania RATIFY. Jednakże w świetle dostępnych danych określenie wpływu wieku pacjentów na pozostałe efekty kliniczne (tj. odsetek remisji i częstość wykonywania HSCT) jest niemożliwe.

3.2. Efektywność interwencji

Efektywność interwencji została określona zgodnie z podejściem autorów oryginalnego modelu.

Efektywność schematu leczenia MIDO + DA oparto na włączonym do analizy klinicznej [4] badaniu klinicznym RATIFY, w którym dokonano porównania ocenianej interwencji ze schematem DA u pacjentów z nowo zdiagnozowaną AML z obecnością mutacji FLT3. Analizę oparto na wynikach szczegółowych z badania RATIFY – krzywych Kapłana-Meiera zamieszczonych w modelu otrzymanym od Zamawiającego sięgających 84 oraz 87 28-dniowych cykli obserwacji odpowiednio w przypadku krzywej EFS oraz OS. Wykorzystano ponadto dane z modelu opisujące liczbę pacjentów po HSCT w kolejnych cyklach obserwacji (aż do 86 cyklu).

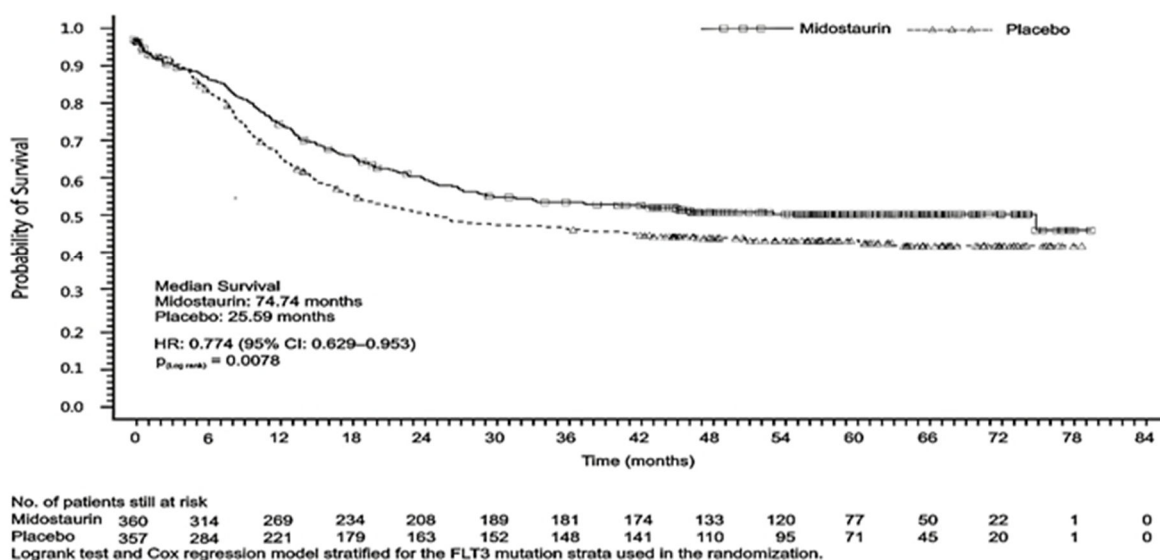
3.2.1. Przeżycie całkowite

Pierwszorzędowym punktem końcowym badania RATIFY było przeżycie całkowite (niecenzorowane w momencie wykonania HSCT), dla którego schemat MIDO + DA wykazał istotną statystycznie poprawę ($p = 0,0078$, test jednostronny, poziom istotności $\alpha = 0,0239$). Ponadto, oszacowane

prawdopodobieństwo 3-letniego przeżycia jest wyższe w ramieniu MIDO w porównaniu z ramieniem komparatora (54% [95% CI: 0,49, 0,59] vs 47% [95% CI: 0,41, 0,52]) [14].

Poniższy wykres (Wykres 1) przedstawia krzywe Kaplana-Meiera dla OS z badania RATIFY.

Wykres 1.
Krzywe Kaplana-Meiera (MIDO + DA vs DA) dla OS z badania RATIFY [14]



Okolo 46% (MIDO + DA) i 42% (DA) pacjentów pozostawało w badaniu w momencie zakończenia zbierania danych (ang. *trial cut-off*) oraz u okolo 27% (MIDO + DA) i 18% (DA) chorych nie wystąpiła progresja choroby. W związku z tym prezentowane na powyższym wykresie dane ekstrapolowano poza horyzont czasowy badania. Proces dopasowywania krzywych OS i PFS przeprowadzony został przez autorów oryginalnego modelu.

Rozważano alternatywne metody ekstrapolacji:

- model typu *piecwise*: funkcja przeżycia Kaplana-Meiera (w horyzoncie badania klinicznego) oraz dopasowany rozkład parametryczny (wykładniczy, Weibulla, Gompertza, lognormalny, logistyczny, gamma) lub śmiertelność ogólna (poza horyzontem badania klinicznego);
- wykorzystanie krzywej parametrycznej w całym horyzoncie czasowym analizy:
 - model proporcjonalnego hazardu (PH, *proportional hazards*) z uwzględnieniem efektów leczenia,
 - model z przeskalowanym czasem życia (AFT, *accelerated failure time*) z uwzględnieniem efektów leczenia,
 - dwa niezależne modele – dopasowanie dwóch niezależnych krzywych: jednej do krzywej OS/PFS dla ramienia MIDO, drugiej dla ramienia DA.

Przy parametryzacji krzywych wykonano następujące kroki:

- wizualna ocena zgodności dopasowania krzywej analitycznej do krzywej KM,

- analiza dopasowania na podstawie kryterium informacyjnego Akaike (AIC, *Akaike Information Criteria*) i Bayesowskiego kryterium informacyjnego Schwartza (BIC, *Bayesian Information Criteria*),
- ocena dopasowanej krzywej w długim horyzoncie czasowym.

Na podstawie wizualnej oceny otrzymanych krzywych parametrycznych stwierdzono, że żadna z uwzględnionych funkcji (z wyjątkiem krzywej uzyskanej przy użyciu rozkładu Gompertza) nie daje odpowiedniego dopasowania do rzeczywistej krzywej z badania klinicznego. Ekstrapolacja przy pomocy rozkładu Gompertza generuje natomiast plateau po ok. 10 latach, które wskazywałoby na brak zgonów w analizowanej populacji po tym czasie.

Autorzy oryginalnego modelu przeprowadzili walidację otrzymanych wyników ekstrapolacji krzywych wśród ekspertów klinicznych, którzy stwierdzili, że zarówno zastosowanie dowolnej krzywej parametrycznej, jak i modelu sklejanego łączącego funkcję przeżycia z badania i dowolną krzywą parametryczną nie umożliwia realnego odwzorowania dalszych losów pacjentów. Zdaniem ekspertów można założyć, że ryzyko zgonu u pacjentów, którzy pozostawali w badaniu w momencie jego zakończenia jest w przybliżeniu takie samo, jak w populacji ogólnej. Jednocześnie zwrócono uwagę, że pacjenci z AML są obciążeni większym ryzykiem wystąpienia kolejnego nowotworu, zatem rzeczywiste ryzyko zgonu w tej populacji może być nieznacznie wyższe niż w populacji ogólnej. Ponadto eksperci kliniczni wskazali, że:

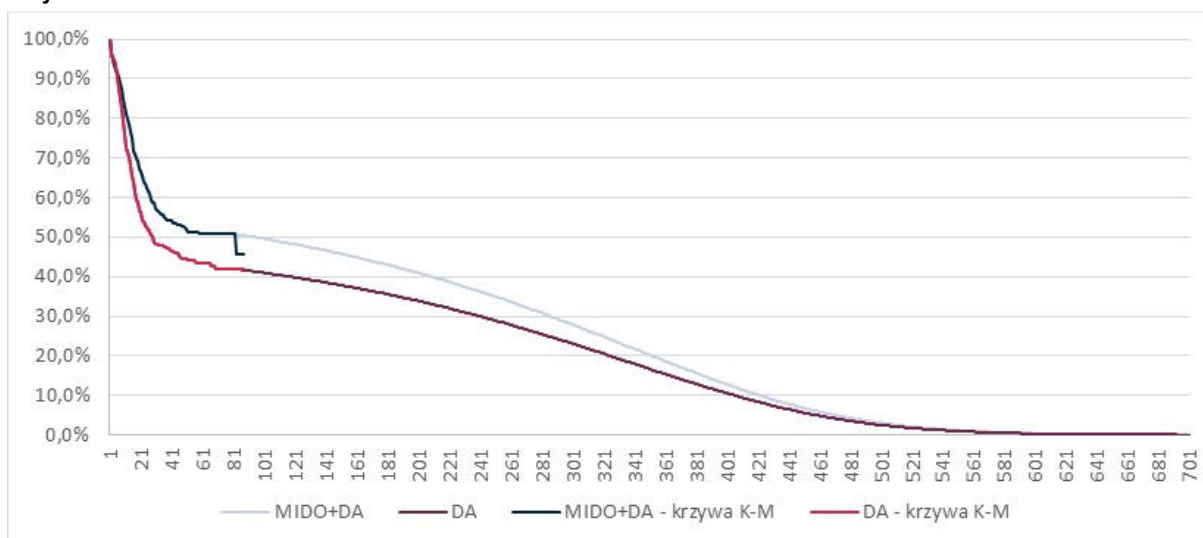
- po upływie pierwszych 2 lat pacjenci prawdopodobnie staną się bardziej stabilni (w zależności od statusu choroby), a nawroty i zgony będą coraz rzadsze (należy oczekiwać, że plateau wystąpi po pierwszych 2–3 latach);
- po 5 latach przeżycie pacjentów będzie prawdopodobnie zgodne z krzywą naturalnej umieralności;
- 10-letnie przeżycie prawdopodobnie będzie o około 10% niższe niż na końcu badania, więc ekstrapolacja krzywej OS nie powinna powodować zbyt gwałtownego spadku przeżycia;
- wysoka śmiertelność i wskaźnik nawrotu w ciągu pierwszych 2–3 lat badania może zaburzać wyniki długoterminowej ekstrapolacji;
- plateau obserwowane na końcu badania prawdopodobnie będzie stosunkowo stałe w czasie (z uwzględnieniem umieralności ogólnej);
- należy rozważyć ewentualną kontynuację efektu plateau (tj. krzywe o długim ogonie nie powinny być automatycznie odrzucane) [14].

Zgodnie z powyższym w podstawowym scenariuszu analizy przyjęto model *piecewise* uwzględniający krzywą KM z badania RATIFY oraz krzywą przeżycia populacji ogólnej poza okresem obserwacji w badaniu klinicznym. Wykorzystano raportowane przez GUS tablice trwania życia w Polsce za rok 2016 [6]. W ramach analizy wrażliwości (scenariusz 4) przetestowano model *piecewise* łączący krzywą KM z badania klinicznego i krzywą parametryczną dopasowaną przy użyciu rozkładu Gompertza (dającego najlepsze dopasowanie).

Należy zauważyć, że krzywa KM dla MIDO gwałtownie spada w 81 cyklu. Autorzy oryginalnego modelu określili, że spadek ten związany jest z wystąpieniem w badaniu jednego zdarzenia, które w sytuacji, gdy w badaniu po ponad 6 latach obserwacji pozostaje niewielu pacjentów, powoduje znaczne obniżenie krzywej OS. Fakt ten pozostaje także w sprzeczności z opiniami ekspertów klinicznych, którzy wskazali, że po ok. 2–3 latach od rozpoczęcia badania spodziewać należy się wypłaszczenia krzywej OS. W ramieniu DA nie obserwuje się nagłego obniżenia krzywej KM w okolicach 81 cyklu. Zatem w związku z możliwą niekonsekwencją danych w ramieniu MIDO, zgodnie z założeniami przyjętymi w oryginalnym modelu, w scenariuszu podstawowym niniejszej analizy wykorzystano krzywą KM z badania ograniczoną do 81 cyklu, zaś w ramach analizy wrażliwości uwzględniono całą krzywą KM (do 87 cyklu, scenariusz 3).

Poniższy wykres (Wykres 2) przedstawia ekstrapolację krzywych OS wykorzystanych w analizie. Biorąc pod uwagę, że śmiertelność wśród pacjentów, którzy pozostawali w badaniu w momencie jego zakończenia będzie zbliżona do umieralności ogólnej, oczekuje się, że zysk OS dla MIDO + DA względem DA obserwowany w badaniu będzie utrzymywany przez całe życie pacjentów. Założenie to zostało poparte opinią kliniczną uzyskaną przez twórców oryginalnego modelu [14].

Wykres 2.
Krzywe OS dla MIDO + DA i DA



3.2.2. Przeżycie wolne od zdarzeń

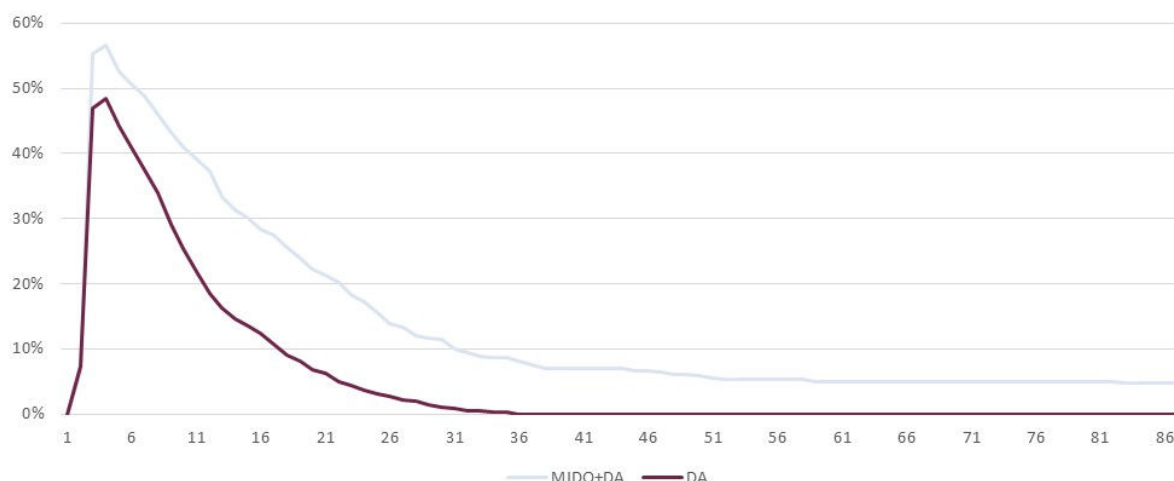
Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) zostało określone w badaniu RATIFY jako krzywa przeżycia uwzględniająca nawrót choroby, brak osiągnięcia całkowitej remisji zdefiniowanej zgodnie z protokołem badania (niepowodzenie leczenia) oraz zgon z dowolnej przyczyny. Dane dotyczące EFS zostały wykorzystane do ekstrapolacji krzywej całkowitej remisji (CR) poza horyzont czasowy badania RATIFY oraz do określenia odsetków pacjentów przechodzących do II linii leczenia w kolejnych cyklach modelu. Odsetki te zostały wyznaczone poprzez odjęcie od krzywej EFS krzywych HSCT i OS z badania rejestracyjnego.

Przy wyborze krzywej parametrycznej wykorzystanej do ekstrapolacji EFS postępowano analogicznie, jak w przypadku krzywej OS (rozdz. 3.2.1).

Zdecydowano, że krzywa EFS zostanie ekstrapolowana przy pomocy modelu *piecewise* wykorzystującego funkcję przeżycia Kaplana-Meiera i dopasowany rozkład parametryczny (rozważano rozkłady: wykładniczy, Weibulla, Gompertza, lognormalny, logistyczny, gamma). Wizualna ocena krzywych pozwala stwierdzić, że rozkład log-logistyczny i gamma dają wiarygodne dopasowanie, jednakże w długim horyzoncie czasowym implikują wyższe EFS w porównaniu do OS. Z kolei rozkład wykładniczy i Weibulla powodują gwałtowny spadek ekstrapolowanych krzywych EFS poza horyzontem czasowym badania, ale dają wyniki zgodne z OS. Ostatecznie do ekstrapolacji EFS wykorzystano rozkład Weibulla.

Na poniższym wykresie (Wykres 3) przedstawiono odsetki pacjentów z całkowitą remisją choroby w kolejnych cyklach leczenia.

Wykres 3.
Krzywe CR dla MIDO + DA i DA



3.2.3. Nawrót choroby

W odniesieniu do uwag NICE dotyczących relatywnie wysokiego odsetka pacjentów pozostających w stanie nawrotu choroby w wieloletnim horyzoncie analizy w oryginalnym modelu dostarczonym przez Zamawiającego [8] (patrz rozdz. 2.2), w ramach dostosowania aplikacji obliczeniowej zdecydowano się dodatkowo na wydzielenie w ramach stanu *Nawrót* dwóch podstanów różniących się wartościami użyteczności i kosztami:

- *Nawrót krótkotrwały*,
- *Nawrót długotrwały*.

Rozwiązanie to wydaje się najlepiej odzwierciedlać przebieg choroby w analizowanej populacji, a jednocześnie ma konserwatywny charakter, ponieważ odsetek pacjentów w stanie *Nawrót*

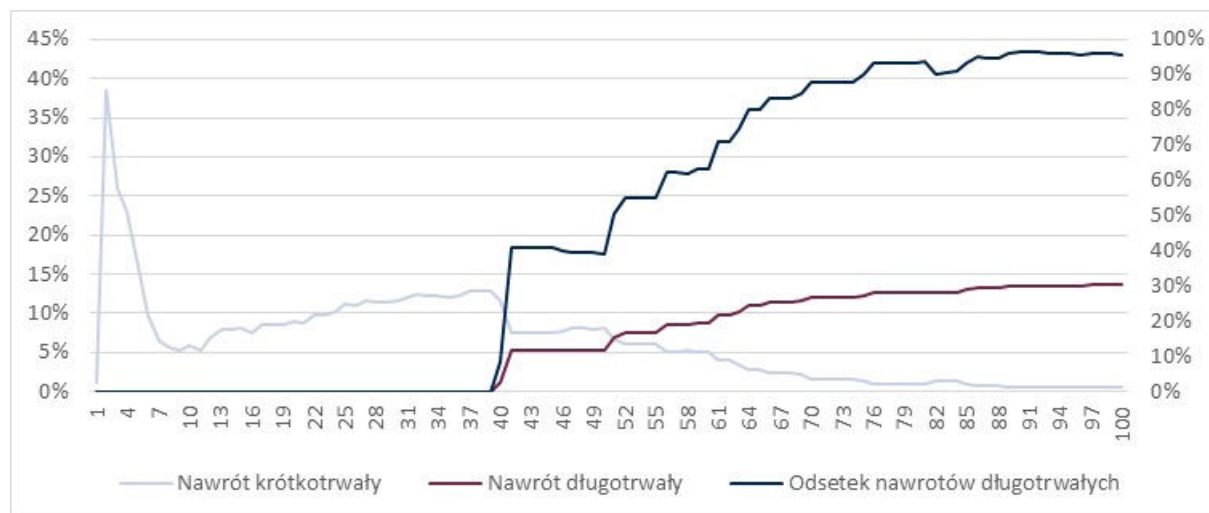
w ramieniu MIDO jest niższy niż w ramieniu komparatora, w związku z tym korzyści wynikające z wprowadzonej modyfikacji modelowania są większe w ramieniu komparatora niż w ramieniu MIDO.

Dzięki implementacji wspomnianego rozwiązania możliwe jest rozróżnienie kosztów i użyteczności między pacjentami, którzy są w stanie ciężkiego, aktywnego nawrotu choroby (nawrót krótkotrwały) charakteryzującego się niskimi użytecznościami i wysokimi kosztami oraz nawrotu długotrwałego, w którym pacjenci są w zdecydowanie lepszym stanie zdrowia. Założono, zgodnie z uwagami ekspertów NICE, że w stanie *Nawrotu krótkotrwałego* pacjenci przebywają maksymalnie 39 cykli (3 lata), a po tym czasie przechodzą do stanu *Nawrotu długotrwałego*.

Brak jest danych dotyczących częstości występowania nawrotu choroby w kolejnych cyklach analizy z badania rejestracyjnego. W związku z czym, w celu wyznaczenia odsetka pacjentów przechodzących do *Nawrotu długotrwałego* konieczne było przyjęcie dodatkowych założeń, umożliwiających określenie tempa przechodzenia pacjentów do analizowanego stanu zdrowia. W analizie przyjęto, że odsetek pacjentów przechodzących do stanu *Nawrotu długotrwałego* w kolejnych cyklach jest wyznaczany na podstawie minimalnego odsetka pacjentów przebywającego w stanie *Nawrót* w ciągu 3 lat poprzedzających dany cykl. Minimalny odsetek pacjentów wykorzystany do oszacowania dynamiki przechodzenia pacjentów do *Nawrotu długotrwałego* reprezentuje możliwie największy odsetek pacjentów, którzy przeżyli ostatnie 3 lata w stanie *Nawrót*, a więc chorych, którzy zostali co najmniej częściowo wyleczeni w ramach kolejnych linii leczenia. Należy mieć na uwadze, że odsetek ten może być przeszacowany, jako że istnieje możliwość, że mimo osiągnięcia odpowiedzi na leczenie w ramach kolejno zastosowanych terapii pacjenci zmarli w ciągu 3 lat. Brak jest jednak innych danych umożliwiających dokładniejsze modelowanie pacjentów doświadczających nawrotu choroby, a uwzględnienie zaproponowanego rozwiązania jest konserwatywne.

Na poniższym wykresie przedstawiono rozkład pacjentów, którzy doświadczyli nawrotu choroby między stany *Nawrót krótkotrwały* i *Nawrót długotrwały* w pierwszych 100 cyklach analizy (Wykres 4).

Wykres 4.
Zależności pomiędzy odsetkami pacjentów przebywających w stanach *Nawrotu krótkotrwałego* i *długotrwałego* w pierwszych 100 cyklach modelu (przy założeniu, że w nawrocie krótkotrwałym pacjenci przebywają maksymalnie 3 lata)

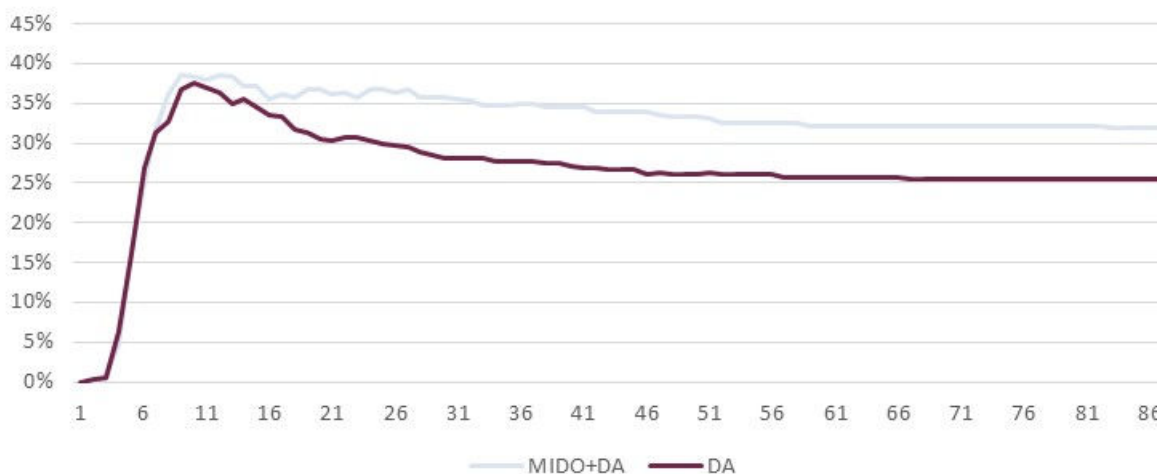


W ramach analizy wrażliwości zbadano wpływ przyjętych założeń przypisując pacjentom w stanie *Nawrót długotrwały* koszty i użyteczności *Nawrotu krótkotrwałego* (co jest tożsame z zachowaniem oryginalnej dynamiki pozostawania pacjentów w stanie *Nawrót*) oraz przetestowano skrajnie optymistyczny scenariusz, że pacjenci przebywający w stanie *Nawrót długotrwały* generują takie same koszty i efekty zdrowotne jak pacjenci w CR (odpowiednio scenariusz 5a oraz 5b).

3.2.4. Przeszczepienie szpiku

Dane dotyczące odsetków pacjentów otrzymujących przeszczepienie szpiku w kolejnych cyklach modelu uzyskano w ramach badania RATIFY. Odsetek ten był podobny w obu ramionach badania: u 60% pacjentów otrzymujących MIDO + DA i u 55% chorych w ramieniu DA zastosowano przeszczepienie – wg. danych z modelu ekonomicznego (wg danych opublikowanych w Stone 2017 – jest to odpowiednio 59% i 55%). Nieznacznie wyższy odsetek przeszczepień w ramieniu MIDO wynikać może z wyższego współczynnika CR w tej grupie. Na poniższym wykresie (Wykres 5) przedstawiono odsetki pacjentów po przeszczepieniu szpiku w kolejnych cyklach modelu z uwzględnieniem zgonów w tej populacji.

Wykres 5.
Odsetki żyjących pacjentów po przeszczepieniu szpiku



Pomimo faktu, że w analizie klinicznej nie została wykazana istotna statystycznie różnica w odsetkach pacjentów, u których wykonano HSCT, w obliczeniach zachowano różnice raportowane dla obu ramion, zgodnie z danymi z oryginalnego modelu. Kluczowym argumentem dla takiego rozwiązania jest fakt, że implementacja danych bezpośrednio z modelu, określonych w oparciu o indywidualnych pacjentów pozwala na określenie momentu, w którym zabiegi te były wykonywane u kolejnych pacjentów, co ma istotne znaczenie w ocenie jakości życia pacjentów i kosztów terapii. Dodatkowo w analizie wrażliwości przeprowadzono obliczenia przy założeniu jednakowej częstości wykonywania HSCT: przyjmując do obliczeń odsetki pacjentów z HSCT w ramieniu MIDO + DA (scenariusz 6a) lub w ramieniu DA (scenariusz 6b).

Ekspertki kliniczni poproszeni o opinię przez twórców oryginalnego modelu wskazali, że po upływie 6 lat pacjenci będą charakteryzować się takim samym przeżyciem niezależnie od tego, czy otrzymali przeszczepienie szpiku czy nie. W związku z tym modelowanie przeżycia pacjentów po HSCT poza horyzontem czasowym badania przeprowadzono na podstawie przyjętej w modelu krzywej OS. Ponadto w modelu założono, że poza horyzontem badania pacjenci nie będą kwalifikowani do przeszczepienia szpiku, co znalazło potwierdzenie w opiniach ekspertów, zdaniem których większość przeszczepień wykonywana jest w ciągu okresu odpowiadającego horyzontowi badania klinicznego [14].

3.3. Dawkowanie leków

Szczegółową charakterystykę interwencji uwzględnionych w analizie przedstawiono w przeprowadzonej analizie problemu decyzyjnego [1].

W analizie podstawowej dawki MIDO stosowanego w leczeniu indukcyjnym, konsolidującym oraz podtrzymującym określono na podstawie danych z badania rejestracyjnego odpowiadających rzeczywistemu zużyciu poszczególnych substancji leczniczych przy uwzględnieniu modyfikacji ich dawki w trakcie leczenia, wynikających np. z wystąpienia zdarzeń niepożądanych oraz *wastage*, który obciąża budżet podmiotu świadczącego usługi medyczne, nie ma natomiast wpływu na koszty ponoszone przez płatnika publicznego w Polsce (Tabela 3).

[Redacted table content]

Tabela 3.

[Redacted table content]

Tabela 4.

W analizie wrażliwości (scenariusz 10) schemat dawkowania MIDO ustalono bezpośrednio w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego [2]. Zalecana dawka produktu leczniczego Rydapt® wynosi 50 mg doustnie dwa razy na dobę. MIDO podaje się od 8 do 21 dnia cyklu chemioterapii indukcyjnej i konsolidacyjnej oraz codziennie przez 28 dni w ramach monoterapii podtrzymującej trwającej maksymalnie 12 cykli (Tabela 5).

Tabela 5.
Dawkowanie midostauryny (analiza wrażliwości, scenariusz 10)

Etap leczenia	Dawka dobową	Liczba dawek / cykl	Całkowita dawka / cykl
Indukcja, konsolidacja	100 mg	14 (8–21 dzień cyklu)	1400 mg
Podtrzymanie	100 mg	28	2800 mg

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block] Informacje uzyskane od ekspertów uczestniczących w badaniu ankietowym [16] posłużyły też do określenia schematów leczenia po

niepowodzeniu leczenia 1. linii. W przypadku leczenia po niepowodzeniu terapii pierwszej linii zdecydowano się uwzględnić schemat CLAG-M/CLAM (kladrybina, cytarabina, mitoksantron + ewentualnie G-CSF). Wg przeprowadzonego badania ankietowego interwencja ta stosowana jest u największej grupy pacjentów zarówno w przypadku niepowodzenia leczenia indukcyjnego (w populacji pacjentów do 65 roku życia), jak i w przypadku nawrotu choroby. Należy zwrócić uwagę, że w analizie podstawowej znaczenie ma wyłącznie dawka MIDO (przyjmuje się, że koszty pozostałych preparatów uwzględnione są już w kosztach świadczeń związanych z realizacją terapii). Wielkość dawki chemoterapeutyków stosowanych w pierwszej linii terapii ma znaczenie w jednokierunkowej analizie wrażliwości, gdzie wycenę świadczeń przeprowadzono w oparciu o świadczenia stosowane w ramach programu lekowego u pacjentów stosujących MIDO (scenariusz 9c) oraz w fazie konsolidacji w ramach katalogu chemioterapii (scenariusz 9b) – jedynie w tych przypadkach do kosztów hospitalizacji doliczane są koszty leków (patrz rozdz. 3.8).

Tabela 6.

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

3.4. Czas trwania terapii

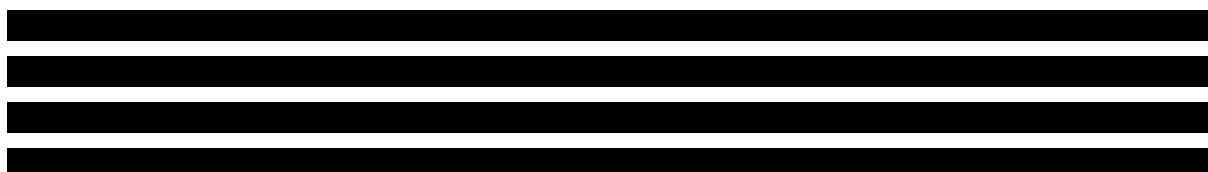
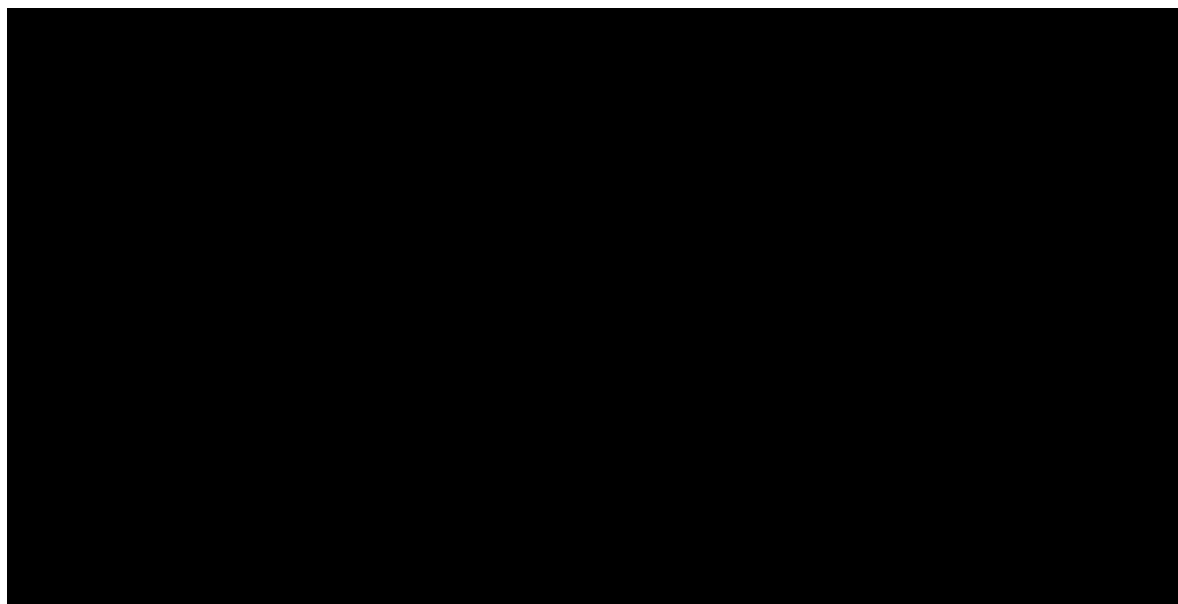
Zgodnie z zapisami charakterystyki produktu leczniczego [2] i programu lekowego [9] terapia MIDO może być podawana jako:

- leczenie indukujące: maksymalnie przez 2 cykle po 28 dni każdy, przy czym 2. cykl leczenia podawany jest w sytuacji, gdy 1. cykl nie pozwolił uzyskać całkowitej remisji;
- leczenie konsolidujące: przez 4 cykle leczenia po 28 dni każdy, u pacjentów, którzy w ramach leczenia indukującego uzyskali całkowitą remisję;
- leczenie podtrzymujące: maksymalnie przez 12 cykli po 28 dni każdy, u pacjentów, u których utrzymana zostaje całkowita remisja choroby.

Leczenie MIDO powinno trwać do czasu podjęcia decyzji o wykonaniu zabiegu przeszczepienia szpiku, wystąpienia wznowy choroby (w trakcie terapii podtrzymującej) lub nieakceptowalnej toksyczności bądź nadwrażliwości na terapię pomimo zastosowania zaleceń dotyczących modyfikacji dawkowania z charakterystyki produktu leczniczego.

W badaniu rejestracyjnym czas trwania terapii zdefiniowano w ten sam sposób, zatem w modelu określono go bezpośrednio na podstawie indywidualnych danych pacjentów objętych leczeniem w kolejnych cyklach leczenia indukcyjnego, konsolidującego oraz podtrzymującego w ramach badania RATIFY (Wykres 6).

Wykres 6.
Czas trwania leczenia w badaniu RATIFY



3.5. Zdarzenia niepożądane

Analiza bezpieczeństwa terapii przeprowadzona w ramach analizy klinicznej [4] wykazała brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami MIDO + DA i DA odnośnie ryzyka wystąpienia SAE i AE ogółem, a także SAE oraz AE 3–4. stopnia. Częstość zdarzeń niepożądanych w stopniu 3–4 raportowana w badaniu RATIFY wskazuje, że jedynie w przypadku obniżenia stężenia hemoglobiny, złuszczonego zapalenia skóry oraz zakażenia związanego z urządzeniem medycznym stwierdzono istotny statystycznie wzrost ryzyka wystąpienia danego AE wśród pacjentów, u których do terapii standardowej dodano MIDO, zaś ryzyko wystąpienia nudności 3–4. stopnia określono na statystycznie niższe w ramieniu MIDO względem DA. Wydaje się, że analizowane zdarzenia niepożądane nie powinny mieć znacznego znaczenia pod względem kosztów leczenia oraz spadku jakości życia pacjentów, w zestawieniu z kosztami i jakością życia wynikającymi z analizowanego wskazania oraz stosowanych interwencji. Dwa spośród trzech zdarzeń niepożądanych, dla których stwierdzono istotnie statystycznie większe ryzyko w ramieniu MIDO występują u niewielkiej grupy pacjentów ($\leq 16\%$), natomiast często występujące obniżenie stężenia hemoglobiny jest zaledwie o niecałe 5% częstsze w grupie stosującej MIDO (Tabela 7).

W związku z powyższym w analizie nie uwzględniono efektów związanych z występowaniem zdarzeń niepożądanych.

Tabela 7. Zdarzenia niepożądane i ciężkie zdarzenia niepożądane w badaniu RATIFY (n/N (%)) dla porównania MIDO + DA vs DA [4]

Punkt końcowy	MIDO + DA	DA	RR [95% CI]	RD/NNH/NNH [95% CI]
AE ogółem	345/345 (100%)	335/335 (100%)	1,00 [0,99; 1,01]	0,00 [-0,01; 0,01]
SAE ogółem	157/355 (44%)	154/354 (44%)	1,02 [0,86; 1,20]	0,01 [-0,07; 0,08]
AE 3–4. stopnia	344/345 (100%)	335/335 (100%)	1,00 [0,99; 1,01]	-0,003 [-0,01; 0,01]
SAE 3–4. stopnia	162/345 (47%)	163/335 (49%)	0,97 [0,82; 1,13]	-0,02 [-0,09; 0,06]
AE prowadzące do zaprzestania terapii	21/345 (6%)	15/335 (4%)	1,36 [0,71; 2,59]	0,02 [-0,02; 0,05]
Zdarzenia niepożądane 3-4. stopnia raportowane u >10% pacjentów w grupie badanej*				
Zmniejszenie liczby płytek krwi	337/345 (98%)	325/335 (97%)	1,01 [0,98; 1,03]	0,01 [-0,02; 0,03]
Zmniejszenie liczby neutrofilów	329/345 (95%)	326/335 (97%)	0,98 [0,95; 1,01]	-0,02 [-0,05; 0,01]
Obniżenie stężenia hemoglobiny	321/345 (93%)	297/335 (89%)	1,05 [1,0003; 1,10]	NNH = 22 [11; 1726]
Gorączka neutropeniczna	287/345 (83%)	279/335 (83%)	0,999 [0,93; 1,07]	-0,001 [-0,06; 0,06]
Biegunka	54/345 (16%)	51/335 (15%)	1,03 [0,72; 1,46]	0,004 [-0,05; 0,06]
Złuszczone zapalenie skóry	47/345 (14%)	26/335 (8%)	1,76 [1,11; 2,77]	NNH = 17 [9; 80]
Nudności	20/345 (6%)	34/335 (10%)	0,57 [0,34; 0,97]	NNT = 23 [12; 351]

Punkt końcowy	MIDO + DA	DA	RR [95% CI]	RD/NNT/NNH [95% CI]
Leukopenia	92/345 (27%)	101/335 (30%)	0,88 [0,70; 1,12]	-0,03 [-0,10; 0,03]
Limfopenia	68/345 (20%)	76/335 (23%)	0,87 [0,65; 1,16]	-0,03 [-0,09; 0,03]
Działanie toksyczne na skórę	bd	bd	ND	ND
Zakażenie związane z urządzeniem medycznym	56/345 (16%)	34/335 (10%)	1,60 [1,07; 2,38]	NNH = 16 [8; 97]
Hipokaliemia	47/345 (14%)	57/335 (17%)	0,80 [0,56; 1,14]	-0,03 [-0,09; 0,02]
Zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym	45/345 (13%)	47/335 (14%)	0,93 [0,64; 1,36]	-0,01 [-0,06; 0,04]
Wzrost stężenia aminotransferazy alaninowej	44/345 (13%)	32/335 (10%)	1,34 [0,87; 2,05]	0,03 [-0,02; 0,08]
Posocznica	24/345 (7%)	25/335 (7%)	0,93 [0,54; 1,60]	-0,01 [-0,04; 0,03]

* Z wyjątkiem nudności oraz posocznicy 3–4. stopnia, których częstość występowania w grupie badanej wynosi <10%, ale mimo tego zostały one zaraportowane.

3.6. Śmiertelność ogólna

W celu określenia śmiertelności ogólnej wykorzystano dane GUS [19] (Tabela 8). Dane dotyczące śmiertelności ogólnej w Polsce zestawiono z procentowym rozkładem wieku pacjentów w badaniu RATIFY, określając śmiertelność ogólną pacjentów rozpoczynających leczenie średnio w wieku 54 lat w kolejnych cyklach leczenia. W związku z tym, że średni wiek pacjentów w badaniu RATIFY wynosił 45 lat, wykorzystany w analizie rozkład wieku chorych przesunięto o 9 lat w kierunku starszych pacjentów, tak aby uzyskać oczekiwany średni wiek pacjentów.

Tabela 8.
Roczne prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej w roku 2016

Wiek	Mężczyźni	Kobiety	Ogółem*	Odsetek pacjentów** - kohorta początkowa	Wiek	Mężczyźni	Kobiety	Ogółem*	Odsetek pacjentów** - kohorta początkowa
-	-	-	-	-	59	0,015260	0,006140	0,010198	■
18	0,000600	0,000220	0,000389	■	60	0,016570	0,006730	0,011109	■
19	0,000720	0,000220	0,000443	■	61	0,017950	0,007370	0,012078	■
20	0,000810	0,000210	0,000477	■	62	0,019390	0,008040	0,013091	■
21	0,000870	0,000200	0,000498	■	63	0,020890	0,008770	0,014163	■
22	0,000900	0,000210	0,000517	■	64	0,022440	0,009540	0,015281	■
23	0,000920	0,000220	0,000532	■	65	0,024060	0,010360	0,016457	■
24	0,000930	0,000240	0,000547	■	66	0,025720	0,011240	0,017684	■
25	0,000960	0,000250	0,000566	■	67	0,027460	0,012160	0,018969	■
26	0,000990	0,000250	0,000579	■	68	0,029290	0,013150	0,020332	■
27	0,001020	0,000260	0,000598	■	69	0,031230	0,014200	0,021778	■
28	0,001060	0,000270	0,000622	■	70	0,033320	0,015350	0,023347	■
29	0,001110	0,000300	0,000660	■	71	0,035610	0,016620	0,025071	■

Wiek	Mężczyźni	Kobiety	Ogółem*	Odsetek pacjentów** - kohorta początkowa	Wiek	Mężczyźni	Kobiety	Ogółem*	Odsetek pacjentów** - kohorta początkowa
30	0,001180	0,000320	0,000703	■	72	0,038140	0,018050	0,026990	■
31	0,001250	0,000350	0,000751	■	73	0,040960	0,019710	0,029166	■
32	0,001340	0,000380	0,000807	■	74	0,044120	0,021660	0,031655	■
33	0,001430	0,000420	0,000869	■	75	0,047660	0,023970	0,034512	■
34	0,001530	0,000460	0,000936	■	76	0,051610	0,026730	0,037802	■
35	0,001640	0,000500	0,001007	■	77	0,056020	0,029990	0,041573	■
36	0,001760	0,000550	0,001088	■	78	0,060900	0,033830	0,045876	■
37	0,001900	0,000600	0,001179	■	79	0,066270	0,038290	0,050741	■
38	0,002060	0,000670	0,001289	■	80	0,072120	0,043400	0,056180	■
39	0,002250	0,000740	0,001412	■	81	0,078470	0,049200	0,062225	■
40	0,002460	0,000830	0,001555	■	82	0,085310	0,055680	0,068865	■
41	0,002720	0,000920	0,001721	■	83	0,092660	0,062840	0,076110	■
42	0,003010	0,001030	0,001911	■	84	0,100510	0,070700	0,083965	■
43	0,003330	0,001160	0,002126	■	85	0,108880	0,079250	0,092435	■
44	0,003700	0,001300	0,002368	■	86	0,117810	0,088510	0,101549	■
45	0,004100	0,001450	0,002629	■	87	0,127300	0,098500	0,111316	■
46	0,004530	0,001620	0,002915	■	88	0,137410	0,109250	0,121781	■
47	0,005010	0,001810	0,003234	■	89	0,148180	0,120810	0,132990	■
48	0,005530	0,002010	0,003576	■	90	0,159590	0,133180	0,144932	■
49	0,006100	0,002240	0,003958	■	91	0,171840	0,146520	0,157787	■
50	0,006710	0,002490	0,004368	■	92	0,184800	0,160770	0,171463	■
51	0,007390	0,002760	0,004820	■	93	0,198480	0,175940	0,185970	■
52	0,008130	0,003060	0,005316	■	94	0,212890	0,192050	0,201324	■
53	0,008930	0,003400	0,005861	■	95	0,228020	0,209090	0,217514	■
54	0,009810	0,003770	0,006458	■	96	0,243870	0,227040	0,234529	■
55	0,010750	0,004170	0,007098	■	97	0,260430	0,245900	0,252366	■
56	0,011770	0,004610	0,007796	■	98	0,277680	0,265640	0,270998	■
57	0,012860	0,005080	0,008542	■	99	0,295620	0,286230	0,290409	■
58	0,014020	0,005590	0,009341	■	100	0,314210	0,307640	0,310564	■

* 44,5% mężczyzn; ** na podstawie danych w badania RATIFY

W analizie upraszczająco zakłada się, że zarówno rozkład płci, jak i struktura wieku (z uwzględnieniem przyrostu o 1 rok co każde 13 cykli modelu) pozostają stałe w przebiegu modelowania. W rzeczywistości, że względu na różnice śmiertelności kobiet i mężczyzn oraz różnice śmiertelności osób w różnym wieku, struktura populacji powinna zmieniać się w czasie w ten sposób, by wzrastał odsetek kobiet (śmiertelność niższa niż u mężczyzn) oraz odsetek osób, które na

początku badania należały do młodszych grup wiekowych. Dostępne dane nie umożliwiają jednak przeprowadzenia szczegółowej analizy z uwzględnieniem tych czynników (niezbędne byłoby określenie pełnej struktury początkowej wieku i płci – z uwzględnieniem odsetka kobiet i mężczyzn dla każdej grupy wiekowej). Jednocześnie zauważyć należy, że przyjęte uproszczenie ma charakter konserwatywny – zawyżanie odsetka mężczyzn i osób ze starszych grup wiekowych w kolejnych cyklach analizy prowadzi do przeszacowania śmiertelności w populacji ogólnej, a zatem do zmniejszenia korzyści wynikających z wpływu midostauryny na zwiększenie odsetka osób, których przeżycie modelowane jest w oparciu o dane o śmiertelności w populacji ogólnej.

3.7. Użyteczności stanów zdrowia

3.7.1. Źródła użyteczności uwzględnionych w modelu

W analizie wykorzystano zestawy użyteczności prezentowane w publikacjach odnalezionych w ramach przeprowadzonego przeszukania baz informacji medycznych (rozdz. A.2.2): wartości z badania Hensen 2017 [20] uwzględniono w analizie podstawowej, zaś z badania Castejon 2017 [21] w analizie wrażliwości (scenariusz 7). Z uwagi na dane kliniczne dotyczące bezpieczeństwa analizowanych interwencji (patrz rozdz. 3.5) w analizie odstąpiono od uwzględnienia występowania zdarzeń niepożądanych oraz związanych z nimi spadków użyteczności.

Poster Hensen 2017 przedstawia wyniki badania użyteczności stanów zdrowia zebrane przy pomocy metody handlowania czasem (TTO, ang. *time trade-off*). Przyjęte w badaniu stany zdrowia zostały wyznaczone w oparciu o dane literaturowe i poddane walidacji przez lekarzy hematologów, pielęgniarki i chorych leczonych z powodu AML. Bezpośredni wywiad kwestionariuszowy przeprowadzono wśród 210 mieszkańców UK. Drugą z uwzględnionych pozycji stanowi poster Castejon 2017 referujący rezultaty badania, którego celem było opracowanie potwierdzonego klinicznie zestawu stanów zdrowia wśród pacjentów z AML oraz określenie ich użyteczności. Przyjęty na podstawie przeglądu literaturowego zestaw stanów zdrowia został zatwierdzony przez lekarzy hematologów zajmujących się leczeniem AML. Badaniem kwestionariuszowym przeprowadzonym metodą TTO oraz VAS (wizualna skala analogowa) objęto 120 dorosłych mieszkańców UK.

W analizie nie uwzględniono użyteczności prezentowanych w publikacjach: Matza 2017 [22] (poster), Forsythe 2018 [23], Forsythe 2017 [24], Kurosawa 2016 [25], Kurosawa 2015 [26], Kurosawa 2014 [27], Leunis 2014 [28], Slovacek 2007 [29] oraz Uyl de Groot 1998 [30]. W pierwszej z nich (Matza 2017) 12 stanów zdrowia zaprojektowanych w badaniu podzielono na dwie kategorie: tzw. *path states*, czyli stany zdrowia zmienne w czasie, odpowiadające sekwencji następujących po sobie stanów związanych z leczeniem indukującym, konsolidującym i przeszczepieniem szpiku (przykładowo: stan zdrowia obejmuje 12 miesięcy, w których przez 5 tygodni pacjent otrzymuje leczenie, a następnie do końca roku wraca do zdrowia) oraz niezienne stany zdrowia związane z czasową remisją pomiędzy terapiami, stałą remisją po przeszczepieniu szpiku, chorobą przed rozpoczęciem leczenia, leczeniem

demetylującym i BSC (najlepsze leczenie wspomagające, ang. *best supportive care*). Rozwiązanie zastosowane w ramach *path states* nie wpisuje się w strukturę modelu analizy. Celem publikacji Forsythe 2018 oraz Forsythe 2017 był przegląd systematyczny umożliwiający określenie użyteczności stanów zdrowia związanych z AML. Autorzy publikacji w opracowanym zestawie użyteczności uwzględnili wartości użyteczności uzyskane przy pomocy mapowania kwestionariuszy QLQ-C30 na podstawie średnich wartości dla poszczególnych domen jakości życia raportowanych w publikacjach źródłowych. Ponadto użyteczności stanów zdrowia związanych z leczeniem konsolidującym i podtrzymującym oraz nawrotem choroby określono na podstawie wartości prezentowanych w analizach ekonomicznych, w których cytowano pierwotne badania użyteczności i inne analizy ekonomiczne dotyczące innych jednostek chorobowych. W pozostałych publikacjach (Kurosawa 2016, Kurosawa 2015, Kurosawa 2014, Leunis 2014, Slovacek 2007 oraz Uyl de Groot 1998) prezentowano użyteczności jedynie dla niektórych stanów zdrowia uwzględnionych w modelu. W związku z powyższym implementacja użyteczności raportowanych we wspomnianych w niniejszym akapicie publikacjach wydaje się niezasadna.

W oryginalnym modelu w obliczeniach podstawowych uwzględniono użyteczności stanów zdrowia określone na podstawie przeglądu systematycznego, który zidentyfikowano w publikacjach Forsythe 2018 [23] oraz Forsythe 2017 [24], natomiast w scenariuszu alternatywnym źródło danych stanowiło nieopublikowane wówczas badanie TTO przeprowadzone przez firmę Novartis, którego wyniki odnaleziono w ramach wykonanego przeszukania w publikacji Hensen 2017 [20]. W związku z wątpliwościami dotyczącymi badań Forsythe 2018 oraz Forsythe 2017 opisanymi powyżej zdecydowano się pominąć raportowane w nich wyniki zaś publikację Hensen 2017 uwzględniono w scenariuszu podstawowym.

Szczegółowy opis publikacji odnalezionych w ramach przeprowadzonego przeszukania przedstawiono w aneksie (Tabela 87, Tabela 88).

Zestawienie użyteczności stanów zdrowia wykorzystanych w niniejszej analizie prezentuje tabela poniżej (Tabela 9).

Tabela 9.
Zestawienie stanów zdrowia i użyteczności przyjętych w modelu oraz odpowiadającym im stanom w publikacjach źródłowych

Stan zdrowia w modelu	Scenariusz podstawowy		Analiza wrażliwości	
	Użyteczność	Stan(y) zdrowia w publikacji Hensen 2017 [20]	Użyteczność	Stan(y) zdrowia w publikacji Castejon 2017 [21]
Leczenie indukcyjne	0,162	Leczenie indukcyjne	0,360	Chemioterapia
Leczenie konsolidujące	0,568	Leczenie konsolidujące	0,460	Leczenie konsolidujące
Leczenie podtrzymujące	0,889	Leczenie podtrzymujące	0,620	Remisja
Remisja	0,887	Długi okres obserwacji, >1 roku	0,760	Powrót do pełnego zdrowia

Nawrót / Niepowodzenie leczenia	Nawrót krótkotrwały	0,505	Nieskuteczne leczenie / nawrót / oporna choroba	-0,005 ^a	<ul style="list-style-type: none"> • Nawrót • Oporna choroba
	Nawrót długotrwały	0,696	Średnia z wartości użyteczności stanów <i>Remisja i Nawrót krótkotrwały</i>	0,378	Średnia z wartości użyteczności stanów <i>Remisja i Nawrót krótkotrwały</i>
Przeszczenie komórek krwiotwórczych		-0,210	Procedura HSCT	0,280	HSCT
Wczesny okres poprzeszczepowy		0,748	<1 roku od HSCT	0,531 ^b	<ul style="list-style-type: none"> • Remisja; • GVHD
Późny okres poprzeszczepowy		0,796 ^b	<ul style="list-style-type: none"> • >1 roku od HSCT, brak GVHD; • >1 roku od HSCT, GVHD 	0,678 ^b	<ul style="list-style-type: none"> • Powrót do pełnego zdrowia; • GVHD

a) Wartość średnia; b) Średnia ważona odsetkami pacjentów, u których nie wystąpiło / wystąpiło powikłanie w postaci GVHD;

Nie zidentyfikowano publikacji umożliwiających określenie użyteczności stanów *Nawrót krótkotrwały* oraz *Nawrót długotrwały* bezpośrednio na podstawie danych źródłowych. Analizując dostępne dane, dla podstanu *Nawrót krótkotrwały* przyjęto wartości użyteczności wyznaczone na podstawie danych dotyczących nieskutecznego leczenia, nawrotu i opornej choroby. W związku z tym, że nawrót długotrwały jest stanem pośrednim między *Remisją* a *Nawrotem krótkotrwałym* zdecydowano, że użyteczność dla tego stanu zdrowia będzie równa średniej użyteczności ww. stanów, co wydaje się najlepiej odzwierciedlać stan zdrowia pacjentów przebywających w stanie nawrotu choroby powyżej 3 lat.

Użyteczności stanów zdrowia *Wczesny okres poprzeszczepowy* oraz *Późny okres poprzeszczepowy* uwzględniają spadki użyteczności wynikające z wystąpienia powikłań związanych z przeszczepieniem komórek krwiotwórczych u części pacjentów. Użyteczność wczesnego okresu poprzeszczepowego określona na podstawie publikacji Hensen 2017 dotyczy wszystkich pacjentów po przeszczepieniu szpiku: zarówno tych, którzy w ciągu roku od przeszczepienia doświadczyli choroby przeszczep przeciw gospodarzowi (GVHD), jak i tych, u których GVHD nie wystąpiło. W pozostałych przypadkach ze względu na sposób prezentacji danych w badaniu źródłowym konieczne było oszacowanie odsetków pacjentów z/bez GVHD. Na jego podstawie otrzymano wartość średnią użyteczności ważoną odsetkami pacjentów z/bez GVHD.

W celu odnalezienia danych dotyczących odsetka pacjentów po HSCT, u których wystąpił GVHD lub inne infekcje, przeprowadzono niesystematyczne przeszukanie sieci Internet. W wyniku przeszukania do analizy włączonych zostało 5 publikacji raportujących odsetki GVHD u pacjentów z białaczką po HSCT (Tabela 10).

Publikacja Nasilowska-Adamska 2016 [31] dotyczyła pacjentów z AML, którzy przeszli transplantację alloHSCT z kondycjonowaniem mieloablacyjnym w 6 polskich ośrodkach i raportowała liczbę pacjentów z aGVHD oraz cGVHD wśród pacjentów z mutacją FLT3 oraz pacjentów ogółem. Dwa spośród odnalezionych artykułów raportują odsetek pacjentów z aGVHD i cGVHD wśród pacjentów z AML i przewlekłą białaczką szpikową (CML, ang. *chronic myeloid leukemia*), po transplantacji szpiku

(alloHSCT) w Klinice Hematologii i Transplantacji Szpiku w Katowicach (Kyrzcz-Krzemień 2011 [32], Helbig 2008 [33]). Publikacja Kozak 2011 [34] podaje zależność występowania poszczególnych postaci GVHD od czynników takich jak np. postać białaczki (w tym AML). Badaniami objęto pacjentów, u których z powodu choroby nowotworowej w Katedrze i Klinice Hematologii, Onkologii i Chorób Wewnętrznych WUM w Warszawie wykonano alloHSCT.

Badaniem Giebel 2009 [35] objęto dorosłych pacjentów z AML lub ALL z alloHSCT przeprowadzonym w 32 ośrodkach we Wschodniej Europie (w tym w Polsce). Mimo tego, że badanie opisuje najliczniejszą grupę pacjentów, nie zostało ono ostatecznie wzięte pod uwagę ze względu na to, że w badaniu tym raportowano odsetek pacjentów z aGVHD w stopniu II–IV (co zaniża odsetek pacjentów z aGVHD) oraz 2-letnie prawdopodobieństwo cGVHD łącznie dla pacjentów z AML i ALL.

W tabeli poniżej przedstawiono wyznaczony odsetek pacjentów z GVHD po HSCT. Wartości w zebranych pracach są do siebie bardzo zbliżone. W przypadku publikacji Nasilowska-Adamska 2016 [31] uwzględniono odsetki opisujące występowanie GVHD w populacji badanej ogółem (bez rozróżnienia na pacjentów z mutacją genu FLT3), uzyskane na większej próbie pacjentów i zbieżne z wartościami w grupie FLT3+.

W obliczeniach dotyczących użyteczności stanów przyjęto częstość występowania ostrej oraz przewlekłej GVHD odpowiednio w przypadku wczesnego oraz późnego okresu poprzyszczepowego.

Tabela 10.
Odsetek pacjentów, u których wystąpiła GVHD po HSCT – dane z badań

Publikacja	Populacja	Subpopulacja	N	Okres obserwacji (mediana)	Odsetek pacjentów		
					aGVHD	cGVHD	bez GVHD
Nasilowska-Adamska 2016 [31]	Pacjenci z AML po alloHSCT z kondycjonowaniem mieloablacyjnym	Ogółem	140	32,4 m-cy	46%	29%	-
		Pacjenci z mutacją FLT3	42		45%	29%	-
Kyrzcz-Krzemień 2011 [32]	Pacjenci z AML lub CML ^a po alloHSCT (BMT ^a)	AML	24	28 m-cy	46%	29%	-
Helbig 2008 [33]	Pacjenci z AML lub CML po alloHSCT (BMT ^b)	AML	15	-	40%	7%	-
Kozak 2011 [34]	Pacjenci po alloHSCT z powodu choroby nowotworowej	AML	30	-	60%	17%	23%
Giebel 2009 [35]	Pacjenci z AML i ALL po alloHSCT (BMT ^b i PBSCT ^c)	Ogółem AML+ALL	615 ^d	21 m-cy	26%	29%	-
Średnia ważona					47%	25%	-

a) Przewlekła białaczka szpikowa (ang. *chronic myeloid leukemia*); b) Przeszczepienie szpiku kostnego (ang. *bone marrow transplantation*); c) Przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych z krwi obwodowej (ang. *peripheral blood stem cell transplantation*); d) W tym 459 pacjentów z AML

3.7.2. Użyteczności skorygowane wiekiem

W analizie NICE [8], w której oceniono oryginalny model ekonomiczny otrzymany od Zamawiającego zwrócono uwagę na fakt, że założenie zachowania stałych użyteczności w czasie w wieloletnim horyzoncie czasowym w populacji, której istotną część stanowią osoby w podeszłym wieku, nie jest rozwiązaniem zasadnym. Mając na uwadze tę opinię, w ramach adaptacji zdecydowano się uwzględnić dynamikę zmiany użyteczności w czasie.

W związku z tym, że w modelu istnieje możliwość określenia średniego wieku pacjentów rozpoczynających leczenie (rozdział 3.1) w obliczeniach uwzględniono zależność jakości życia od wieku. Obliczenia oparto na danych z publikacji Ara 2010 [36] (uwzględnionej przez autorów oryginalnego modelu) oraz Golicki 2017 [37] dotyczących odpowiednio użyteczności dla populacji ogólnej UK oraz Polski. W badaniu Ara 2010 zależność jakości życia od wieku i płci przedstawiono następującą zależnością:

$$EQ - 5D = 0,9508566 + 0,212126 * \text{płeć_męska} - 0,0002587 * \text{wiek} - 0,0000332 * \text{wiek}^2$$

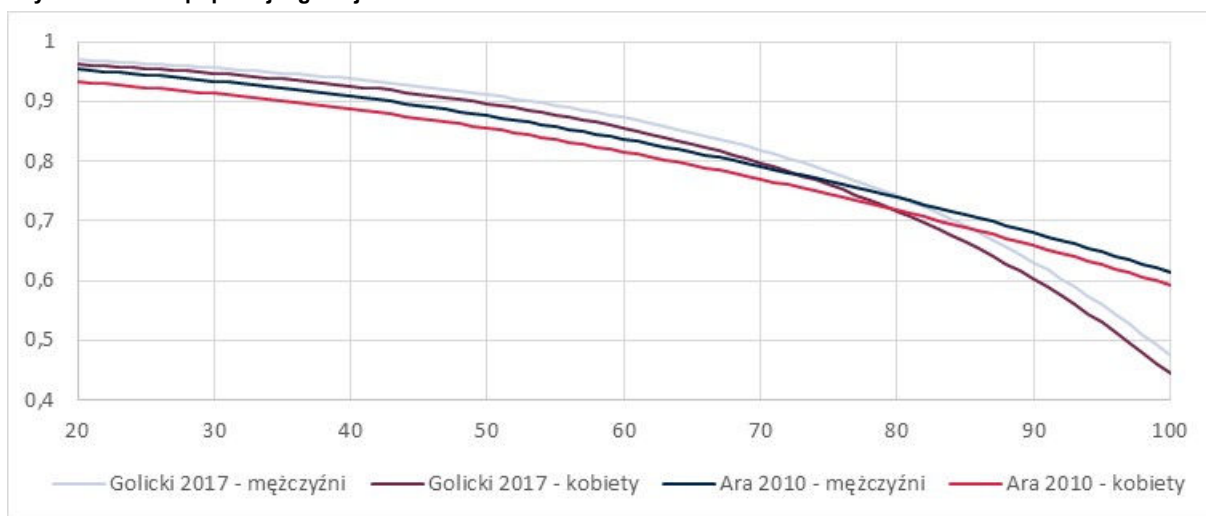
Do danych z publikacji Golicki 2017 opisujących przeciętną jakość życia w 8 grupach wiekowych wśród kobiet i mężczyzn dopasowano trend potęgowy:

$$EQ - 5D_{\text{mężczyźni}} = 1 - 0,0150264 * e^{0,0355674 * \text{wiek}}$$

$$EQ - 5D_{\text{kobiety}} = 1 - 0,0191864 * e^{0,0336813 * \text{wiek}}$$

Wartości użyteczności w zależności od wieku i płci określone na podstawie ww. publikacji przedstawia poniższy wykres (Wykres 7).

Wykres 7.
Użyteczności dla populacji ogólnej w zależności od wieku



Na podstawie danych prezentowanych w ww. publikacjach obliczono mnożnik wyrażający stosunek użyteczności w kolejnych latach życia do jakości życia w wieku, w którym średni pacjent z AML rozpoczyna leczenie. Dla przyjętego w analizie średniego wieku pacjentów współczynnik ten przyjmuje wartość 1, a następnie maleje wraz z malejącymi wraz z wiekiem wartościami użyteczności – zgodnie z dynamiką zmian w populacji ogólnej (Tabela 11). Użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w modelu są odpowiednio korygowane poprzez przemnożenie przez uprzednio wyznaczony współczynnik w zależności od wieku pacjentów przebywających w danym stanie zdrowia.

Tabela 11.
Mnożnik obrazujący zmiany użyteczności w czasie względem jakości życia w wieku 54 lat

Wiek	Golicki 2017		Ara 2010		Wiek	Golicki 2017		Ara 2010	
	Użyteczność*	Mnożnik	Użyteczność*	Mnożnik		Użyteczność*	Mnożnik	Użyteczność*	Mnożnik
-	-	-	-	-	59	0,015260	0,006140	0,8695	0,977
18	0,9685	1,088	0,9470	1,112	60	0,016570	0,006730	0,8649	0,972
19	0,9673	1,087	0,9455	1,110	61	0,017950	0,007370	0,8602	0,966
20	0,9662	1,085	0,9439	1,108	62	0,019390	0,008040	0,8552	0,961
21	0,9650	1,084	0,9423	1,107	63	0,020890	0,008770	0,8501	0,955
22	0,9638	1,083	0,9406	1,105	64	0,022440	0,009540	0,8448	0,949
23	0,9625	1,081	0,9389	1,102	65	0,024060	0,010360	0,8394	0,943
24	0,9612	1,080	0,9371	1,100	66	0,025720	0,011240	0,8337	0,936
25	0,9598	1,078	0,9352	1,098	67	0,027460	0,012160	0,8278	0,930
26	0,9584	1,077	0,9332	1,096	68	0,029290	0,013150	0,8218	0,923
27	0,9569	1,075	0,9312	1,093	69	0,031230	0,014200	0,8155	0,916
28	0,9554	1,073	0,9291	1,091	70	0,033320	0,015350	0,8090	0,909
29	0,9538	1,071	0,9270	1,088	71	0,035610	0,016620	0,8023	0,901
30	0,9522	1,070	0,9248	1,086	72	0,038140	0,018050	0,7953	0,893
31	0,9505	1,068	0,9225	1,083	73	0,040960	0,019710	0,7881	0,885
32	0,9488	1,066	0,9201	1,080	74	0,044120	0,021660	0,7806	0,877
33	0,9470	1,064	0,9177	1,078	75	0,047660	0,023970	0,7728	0,868
34	0,9451	1,062	0,9152	1,075	76	0,051610	0,026730	0,7648	0,859
35	0,9432	1,059	0,9127	1,072	77	0,056020	0,029990	0,7565	0,850
36	0,9412	1,057	0,9101	1,069	78	0,060900	0,033830	0,7480	0,840
37	0,9391	1,055	0,9074	1,065	79	0,066270	0,038290	0,7391	0,830
38	0,9370	1,052	0,9046	1,062	80	0,072120	0,043400	0,7299	0,820
39	0,9347	1,050	0,9018	1,059	81	0,078470	0,049200	0,7203	0,809
40	0,9324	1,047	0,8989	1,056	82	0,085310	0,055680	0,7105	0,798
41	0,9301	1,045	0,8960	1,052	83	0,092660	0,062840	0,7003	0,787
42	0,9276	1,042	0,8930	1,049	84	0,100510	0,070700	0,6897	0,775
43	0,9250	1,039	0,8899	1,045	85	0,108880	0,079250	0,6787	0,762

Wiek	Golicki 2017		Ara 2010		Wiek	Golicki 2017		Ara 2010	
	Użyteczność*	Mnożnik	Użyteczność*	Mnożnik		Użyteczność*	Mnożnik	Użyteczność*	Mnożnik
44	0,9224	1,036	0,8867	1,041	86	0,117810	0,088510	0,6674	0,750
45	0,9197	1,033	0,8835	1,037	87	0,127300	0,098500	0,6557	0,736
46	0,9168	1,030	0,8802	1,034	88	0,137410	0,109250	0,6435	0,723
47	0,9139	1,027	0,8769	1,030	89	0,148180	0,120810	0,6309	0,709
48	0,9109	1,023	0,8735	1,026	90	0,159590	0,133180	0,6179	0,694
49	0,9077	1,020	0,8700	1,022	91	0,171840	0,146520	0,6044	0,679
50	0,9045	1,016	0,8665	1,017	92	0,184800	0,160770	0,5905	0,663
51	0,9011	1,012	0,8628	1,013	93	0,198480	0,175940	0,5760	0,647
52	0,8976	1,008	0,8592	1,009	94	0,212890	0,192050	0,5611	0,630
53	0,8940	1,004	0,8554	1,004	95	0,228020	0,209090	0,5456	0,613
54	0,8903	1,000	0,8516	1,000	96	0,243870	0,227040	0,5296	0,595
55	0,8864	0,996	0,8477	0,995	97	0,260430	0,245900	0,5130	0,576
56	0,8824	0,991	0,8438	0,991	98	0,277680	0,265640	0,4958	0,557
57	0,8783	0,987	0,8398	0,986	99	0,295620	0,286230	0,4780	0,537
58	0,8740	0,982	0,8357	0,981	100	0,314210	0,307640	0,4596	0,516

* 54,4% mężczyzn

W analizie podstawowej wykorzystano współczynniki określone w oparciu o polskie dane z publikacji Golicki 2017. W analizie wrażliwości przetestowano wpływ założeń dotyczących użyteczności skorygowanych wiekiem w ramach dwóch dodatkowych wersji obliczeń: w oparciu o dane dla populacji UK raportowane w badaniu Ara 2010 (scenariusz 8b) oraz bez uwzględnienia zmian użyteczności w czasie (scenariusz 8a).

3.8. Koszty

3.8.1. Wprowadzenie

Kategorie kosztowe uwzględnione w analizie można podzielić na trzy rodzaje:

- koszty leków,
- koszty postępowania z pacjentem w trakcie terapii,
- koszty stanów zdrowia pacjentów po terapii (remisja, nawrót, HSCT, stan po HSCT, opieka paliatywna).

O ile koszty leków są ściśle związane z terapią, jaką stosuje pacjent, koszty postępowania z pacjentem w trakcie terapii nie powinny być zróżnicowane w zależności od zastosowanego leczenia; również koszty stanów zdrowia pacjentów po terapii powinny być równe dla pacjentów stosujących MIDO oraz DA. Terapia MIDO jest terapią dodaną do aktualnie stosowanej chemioterapii;

jednocześnie w analizie założono, że MIDO stosowane będzie w ramach programu lekowego. Sytuacja ta może budzić wątpliwości co do rozliczania świadczeń w ramach programu lekowego, zwłaszcza w przypadku leczenia indukującego oraz w fazie konsolidacji, gdzie stosowane są u pacjenta zarówno leki rozliczane w ramach programu lekowego (MIDO), jak i w ramach katalogu chemioterapii (DNR, AraC). W związku z tym w analizie przyjęto szereg założeń testowanych w ramach jednokierunkowych analiz wrażliwości, w celu przetestowania różnych sposobów rozliczania świadczeń. W analizie podstawowej założono, że koszty postępowania z pacjentem w trakcie terapii nie powinny być zróżnicowane pomiędzy interwencjami (ich różnicowanie wynikające z trybu rozliczania świadczeń rozważono w ramach analizy wrażliwości). W rzeczywistości po wprowadzeniu MIDO katalog świadczeń gwarantowanych przez NFZ może ulec zmianie tak, aby zostać dostosowanym do opisywanej sytuacji terapeutycznej.

W analizie założono, że w przypadku fazy indukcji stan pacjenta jest na tyle ciężki, że wymaga ciągłej hospitalizacji. Ze względu na długi czas hospitalizacji w analizie podstawowej założono rozliczanie hospitalizacji w ramach grup JGP – pod uwagę wzięto świadczenia z grupy S – choroby układu krwiotwórczego, zatrucia i choroby zakaźne. W tym przypadku koszty stosowanej chemioterapii zawierają się w koszcie hospitalizacji. Koszty MIDO zostały naliczone dodatkowo.

W fazie konsolidacji założono, że pacjenci poddawani są hospitalizacji na czas stosowania chemioterapii, a następnie leczenie MIDO stosowane jest w warunkach domowych (forma MIDO pozwala na przyjmowanie samodzielne przez pacjentów). W analizie podstawowej wycenę hospitalizacji przeprowadzono również na podstawie wyceny świadczeń z grupy S z katalogu JGP.

W fazie podtrzymującej założono wycenę stanu zdrowia na podstawie liczby świadczeń przeprowadzanych u pacjentów w stanie remisji. W pierwszym kroku koszt świadczeń z fazy podtrzymującej określono na podstawie zapisów programu lekowego, jednak ze względu na uzyskane wartości niższe niż w fazie remisji choroby zdecydowano się na ewentualne zawyżenie kosztów postępowania z pacjentem w trakcie leczenia podtrzymującego (podejście konserwatywne).

W ramieniu MIDO + DA na każdym etapie leczenia dodatkowo naliczono koszty MIDO (zarówno w analizie podstawowej, jak i we wszystkich scenariuszach analizy wrażliwości). W przypadku pozostałych leków, ze względu na założenia dotyczące świadczeń rozliczanych w trakcie terapii AML, w analizie podstawowej oraz scenariuszu 9a analizy wrażliwości przyjęto, że aktualnie refundowane preparaty stosowane w ramach leczenia ostrej białaczki szpikowej finansowane są w ramach grup JGP. W pozostałych scenariuszach analizy wrażliwości przeprowadzono natomiast oszacowanie kosztów substancji czynnych stosowanych w ramach leczenia przeciwnowotworowego na poszczególnych etapach leczenia, które to koszty dodane zostały do uprzednio wyznaczonych kosztów hospitalizacji: w scenariuszu 9b dodatkowo naliczono koszty HD AraC w fazie konsolidacji, zaś w scenariuszu 9c w ramieniu MIDO + DA – koszty DNR i AraC w fazie indukcji oraz HD AraC w fazie konsolidacji.

Szczegółowy opis kosztów wraz z wyceną poszczególnych świadczeń przedstawiono w kolejnych rozdziałach. Poniżej zestawiono podstawowe założenia przyjmowane w analizie podstawowej oraz w poszczególnych scenariuszach jednokierunkowej analizy wrażliwości.

Tabela 12.

3.8.2. Koszty kwalifikacji

[Redacted text block containing the details of qualification costs]

[Redacted text block 1]

[Redacted text block 2]

[Redacted text block 3]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

3.8.3. Koszty monitorowania leczenia w PrL

[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 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 text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted content]

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

3.8.4. Koszty leków

3.8.4.1. Midostauryna

Koszty midostauryny określono na podstawie informacji uzyskanej od Zamawiającego (Tabela 22). W obliczeniach oparto się na cenie hurtowej preparatu, koszty leku dodane zostały do kosztów hospitalizacji.

W analizie uwzględniono proponowane przez Podmiot Odpowiedzialny zasady umowy podziału ryzyka (RSS, *risk sharing scheme*), w ramach której Podmiot Odpowiedzialny zobowiązuje się do zapewnienia, [Redacted]

Tabela 22.
Koszty jednostkowe MIDO na opakowanie

RSS	Opakowanie	Cena zbytu netto	Cena hurtowa	Koszt 1 mg
Nieuwzględniony	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Uwzględniony	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

* Efektywna cena zbytu netto, tj. cena zbytu netto, przy której osiągnięta zostałaby maksymalna cena hurtowa

Poniżej przedstawiono koszty midostauryny na cykl leczenia z podziałem na etap leczenia (indukcja, konsolidacja, podtrzymanie) przy uwzględnieniu i przy braku uwzględnienia RSS.

Tabela 23.
Koszty MIDO / cykl leczenia

Etap leczenia	Analiza podstawowa*			Analiza wrażliwości (scenariusz 10)**		
	Całkowita dawka	Koszt leku bez RSS	Koszty leku z RSS	Całkowita dawka	Koszt leku bez RSS	Koszty leku z RSS
Indukcja	██████	██████	██████	1400 mg	██████	██████
Konsolidacja	██████	██████	██████		██████	██████
Podtrzymanie	██████	██████	██████	2800 mg	██████	██████

* Dawka rzeczywista na podstawie danych w badania RATIFY;

** Dawkowanie na podstawie ChPL

3.8.4.2. Pozostałe preparaty

Koszty pozostałych leków stosowanych w analizie uwzględnione zostały w scenariuszu 9c analizy wrażliwości w ramieniu MIDO oraz w scenariuszu 9b (poza etapem leczenia indukującego rozliczonym w ramach grupy S01) – w pozostałych scenariuszach, w tym w analizie podstawowej, przyjęto, że aktualnie refundowane preparaty stosowane w ramach leczenia ostrej białaczki szpikowej finansowane są w ramach grupy JGP.

Zestawienie danych wykorzystanych w obliczeniach zamieszczone zostało w tabeli poniżej (Tabela 24).

Tabela 24.

	██████	██████	+	██████		██████		+	██████	+	██████
				██████	██████	██████	██████				
█	██████	██████	+	██████	██████	██████	██████	+	██████	+	██████
	██████	██████	+	██████	██████	██████	██████	+	██████	+	██████
█	██████	██████	+	██████	██████	██████	██████	+	██████	+	██████
	██████	██████	+	██████	██████	██████	██████	+	██████	+	██████
█	██████	██████	+	██████	██████	██████	██████	+	██████	+	██████
	██████	██████	+	██████	██████	██████	██████	+	██████	+	██████
█	██████	██████	+	██████	██████	██████	██████	+	██████	+	██████
	██████	██████	+	██████	██████	██████	██████	+	██████	+	██████
█	██████	██████	+	██████	██████	██████	██████	+	██████	+	██████
	██████	██████	+	██████	██████	██████	██████	+	██████	+	██████

3.8.5. Leczenie indukcyjne

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------

3.8.6. Leczenie konsolidujące

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[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 text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[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 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]
------------	------------

3.8.7. Leczenie podtrzymujące

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

3.8.8. Podsumowanie

Poniżej w sposób tabelaryczny przedstawiono podsumowanie wartości kosztów przyjmowane w poszczególnych scenariuszy analizy dla leczenia w fazie indukcji, konsolidacji i podtrzymania.

Tabela 36.

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

3.8.9. Leczenie po niepowodzeniu terapii pierwszej linii

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

3.8.10. Transplantacja komórek hematopoetycznych

W celu oszacowania średniego kosztu przeszczepienia krwiotwórczych komórek szpiku przeanalizowano dane NFZ [43, 44, 49, 50] oraz dane Poltransplantu [51–53].

Przyjęto, że na koszty związane bezpośrednio z HSCT składają się następujące koszty:

- procedury transplantacji oraz
- doboru niespokrewnionych dawców szpiku dla pacjentów zakwalifikowanych do przeszczepienia oraz badania zgodności tkankowej.

W kolejnych rozdziałach zestawiono koszty jednostkowe dla poszczególnych świadczeń oraz określono średni koszt całkowity związany z HSCT.

3.8.10.1. Procedura transplantacji

W katalogu świadczeń gwarantowanych publikowanym w Zarządzeniach Prezesa NFZ występują trzy zależne od rodzaju dawcy procedury wyceny przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (Tabela 38) [43]. Koszty związane z transplantacją w zależności od każdej z tych procedur przedstawiono poniżej (Tabela 39). Rzeczywisty roczny koszt wyznaczono na podstawie wyceny podstawowej (ryczałt) poszczególnych grup oraz stosunku średniej rzeczywistej wartości hospitalizacji [44] do wyceny podstawowej grup w 2016 roku (procentowego wzrostu kosztów ponad ryczałt) [49]. Powyższe przeliczenie wykonano z uwagi na znaczne różnice w wycenie ryczałtu uwzględnionych grup JGP pomiędzy 2016 a 2018 rokiem.

Tabela 38.
Procedury wyceny przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych - hospitalizacja

Grupa JGP	Kod	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa (ryczałt)	Cena za pkt NFZ	Liczba dni pobytu finansowana grupą	Wartość punktowa osobodnia ponad ryczałt finansowany grupą
S21	5.51.01.0016021	Przeszczepienie autologicznych komórek krwiotwórczych	54 080	1 zł	30	811
S22	5.51.01.0016022	Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od rodzeństwa identycznego w HLA ^a	127 250	1 zł	30	811
S23	5.51.01.0016023	Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od dawcy alternatywnego	254 446	1 zł	30	811

a) główny układ zgodności tkankowej (ang. *human leukocyte antigens*)

Tabela 39.
Koszt związany z transplantacją krwiotwórczych komórek macierzystych - hospitalizacja

Grupa JGP	Kod	Nazwa świadczenia	Ryczałt finansowany grupą (2018)	Iloraz kosztów całkowitych i ryczałtu (2016)	Szacowany koszt całkowity
S21	5.51.01.0016021	Przeszczepienie autologicznych komórek krwiotwórczych	54 080 zł	1,05	56 716 zł

Grupa JGP	Kod	Nazwa świadczenia	Ryczałt finansowany grupą (2018)	Iloraz kosztów całkowitych i ryczałtu (2016)	Szacowany koszt całkowity
S22	5.51.01.0016022	Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od rodzeństwa identycznego w HLA ^a	127 250 zł	1,12	142 369 zł
S23	5.51.01.0016023	Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od dawcy alternatywnego	254 446 zł	1,12	285 602 zł

a) główny układ zgodności tkankowej (ang. *human leukocyte antigens*)

3.8.10.2. Dobór dawcy szpiku i badanie zgodności tkankowej

W analizie przyjęto, że w sytuacji, gdy dawcą przeszczepu jest osoba spokrewniona z pacjentem, wykonuje się badanie zgodności tkankowej, natomiast w sytuacji, gdy dawcą przeszczepu jest osoba niespokrewniona z chorym, realizowane są procedury doboru dawcy niespokrewnionego lub dawcy haploidentycznego.

Na podstawie umów podpisanych z NFZ przez świadczeniodawców w 2018 roku [50] wyznaczono średni koszt świadczenia obejmującego badanie zgodności tkankowej (Tabela 40).

Tabela 40.
Koszt badania zgodności tkankowej w poszczególnych oddziałach NFZ w 2018 roku

Oddział NFZ	Ośrodek	Cena
Dolnośląski	Dolnośląskie Centrum Transplantacji Komórkowych z Krajowym Bankiem Dawców Szpiku	-
Kujawsko-Pomorski	Brak	-
Lubelski	Uniwersytecki Szpital Dziecięcy w Lublinie	-
Lubuski	Brak	-
Łódzki	Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. M. Kopernika w Łodzi	-
Małopolski	Uniwersytecki Szpital Dziecięcy W Krakowie	-
Mazowiecki	Samodzielny Publiczny Centralny Szpital Kliniczny	-
	Instytut Hematologii i Transfuzjologii	520,00 zł
	Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej "Medigen Diagnostyka Molekularna"	520,00 zł
	Szpital Kliniczny Dzieciątka Jezus	-
	Wojskowy Instytut Medyczny	-
	Instytut "Pomnik - Centrum Zdrowia Dziecka" w Warszawie	-
Opolski	Brak	-
Podkarpacki	Brak	-
Podlaski	Podlaska Służba Krwi	560,00 zł
Pomorski	Uniwersyteckie Centrum Kliniczne	-
Śląski	Regionalne Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa	585,00 zł
Świętokrzyski	Regionalne Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa w Kielcach	520,00 zł

Oddział NFZ	Ośrodek	Cena
Warmińsko-Mazurski	Brak	-
Wielkopolski	Regionalne Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa	550,00 zł
Zachodniopomorski	Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 2 Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego	-
Średnia		542,50 zł

Na podstawie biuletynu Poltransplantu z 2017 roku [51] raportującego umowy zawarte w 2016 roku na realizację doboru niespokrewnionych dawców szpiku dla pacjentów zakwalifikowanych do przeszczepienia oraz załączników do konkursów na realizację świadczeń w zakresie *Poszukiwania i Dobór Niespokrewnionych / Haploidentycznych Dawców Komórek Krwiotwórczych* opisujących zasady tych świadczeń w okresie do 30 czerwca 2018 r. [52, 53] oszacowano koszty związane z poszukiwaniem dawcy niespokrewnionego oraz dawcy haploidentycznego (Tabela 41).

Tabela 41.

3.8.10.3. Struktura HSCT i podsumowanie kosztów HSCT

W rejestrze Poltransplantu [51] odnaleziono dane dotyczące podziału transplantacji wykonywanych u pacjentów ze względu na rodzaj dawcy (Tabela 42). Na tej podstawie oszacowano odsetki pacjentów z AML, którzy otrzymali przeszczepienie szpiku od dawcy rodzinnego, niespokrewnionego i haploidentycznego oraz autotransplantacje w latach 2010–2016 (Tabela 43). Wartości rozkładu ze względu na rodzaj dawcy wszystkich HSCT uzyskane z danych Poltransplantu są stabilne w czasie. Ze względu na to ostatecznie w analizie zastosowano dane z 2016 roku (najbardziej aktualne).

Tabela 42.
Podział przeszczepień ze względu na rodzaj dawcy – liczba pacjentów

Rok	Liczba pacjentów			
	Autotransplantacje	Dawca rodzinny	Dawca niespokrewniony	Dawca haploidentyczny
2016*	4	59	173	13
2015*	6	67	174	bd
2014*	10	66	159	bd
2013	4	54	116	0
2012	13	70	90	0
2011	bd	44	88	0

bd – brak danych; * brak dostępnych danych dotyczących liczby przeszczepień bez retransplantacji (przyjęto transplantacje ogółem)

Tabela 43.
Podział przeszczepień ze względu na rodzaj dawcy – rozkład procentowy

Parametr	Rozkład procentowy			
	Autotransplantacje	Dawca rodzinny	Dawca niespokrewniony	Dawca haploidentyczny
AML 2016*	1,61%	23,69%	69,48%	5,22%
AML 2015*	2,43%	27,13%	70,45%	bd
AML 2014*	4,26%	28,09%	67,66%	bd
AML 2013	2,30%	31,03%	66,67%	0%
AML 2012	7,51%	40,46%	52,02%	0%
AML 2011	bd	33,33%	66,67%	0%

bd – brak danych; * brak dostępnych danych dotyczących liczby przeszczepień bez retransplantacji (przyjęto transplantacje ogółem)

Średni koszt przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych ponoszony przez płatnika publicznego wyznaczono na podstawie danych zamieszczonych w powyższych tabelach (Tabela 44).

Tabela 44.

3.8.11. Stan po HSCT

Na koszty postępowania terapeutycznego po HSCT składają się:

- koszty wizyt ambulatoryjnych,
- koszty leków immunosupresyjnych,
- koszty hospitalizacji związanej z GVHD i innymi infekcjami (w tym koszty transfuzji krwi).

3.8.11.1. Wizyty ambulatoryjne

Monitorowanie pacjentów, u których przeprowadzone zostanie przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych można rozliczyć w ramach świadczenia *Monitorowanie skutków leczenia u chorego po przeszczepie szpiku lub wątroby lub serca i/lub płuca lub trzustki*. Koszt powyższego świadczenia oszacowano w oparciu o Zarządzenie Nr 22/2018/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 14 marca 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna [38] (Tabela 45).

Tabela 45.
Koszt monitorowania pacjentów po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych

Kod	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Cena za pkt NFZ	Koszt wizyty diagnostycznej
5.05.00.0000048	Monitorowanie skutków leczenia u chorego po przeszczepie szp ku lub wątroby lub serca i/lub płuca lub trzustki	271	1 zł	271 zł

Częstość wizyt w kolejnych latach po HSCT określono na podstawie publikacji „Zasady opieki potransplantacyjnej” [54] (Tabela 46).

Tabela 46.

3.8.11.2. Leki immunosupresyjne

Oprócz badań diagnostycznych monitorujących skutki HSCT, pacjent po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych musi stosować leki immunosupresyjne, aby zapobiec odrzuceniu przeszczepu. Koszty terapii immunosupresyjnej zostały oszacowane w oparciu o informacje na temat dawkowania na podstawie opinii ekspertów zebranych w ramach ankiety przeprowadzonej do analizy „Ponatinib (Iclusig®) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową, u których występuje oporność na leczenie innymi inhibitorami kinazy tyrozynowej lub zastosowanie innego niż ponatinib inhibitora kinazy tyrozynowej nie jest właściwe z powodów klinicznych” [55] oraz na podstawie obwieszczenia MZ z dnia 29 czerwca 2018 [3] (Tabela 47, Tabela 48, Tabela 49).

Tabela 47.
Ceny leków immunosupresyjnych uwzględnione w analizie – cyklosporyna [zł]

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Cena detaliczna	Limit finansowania	Koszt 100 mg	
						NFZ	NFZ + pacjent
Cyclaid, kaps. miękkie, 25 mg	50 kaps.	53,95	56,65	67,13	67,03	5,36	5,63
Cyclaid, kaps. miękkie, 50 mg	50 kaps.	113,89	119,58	134,06	134,06	5,36	5,49
Cyclaid, kaps. miękkie, 100 mg	50 kaps.	238,09	249,99	268,47	268,12	5,36	5,43
Equoral, kaps. elastyczne, 25 mg	50 kaps. (5 blist.po 10 szt.)	54,00	56,7	67,18	67,03	5,36	5,63
Equoral, kaps. elastyczne, 50 mg	50 kaps. (5 blist.po 10 szt.)	113,94	119,64	134,12	134,06	5,36	5,49

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Cena detaliczna	Limit finansowania	Koszt 100 mg	
						NFZ	NFZ + pacjent
Equoral, kaps. elastyczne, 100 mg	50 kaps. (5 blist.po 10 szt.)	238,14	250,05	268,53	268,12	5,36	5,43
Sandimmun Neoral, kaps. elastyczne, 25 mg	50 kaps.	82,97	87,12	97,6	67,03	5,36	8,06
Sandimmun Neoral, kaps. elastyczne, 50 mg	50 kaps.	150,52	158,05	172,53	134,06	5,36	7,03
Sandimmun Neoral, kaps. elastyczne, 100 mg	50 kaps.	301,32	316,39	334,87	268,12	5,36	6,76
Sandimmun Neoral, kaps. elastyczne, 10 mg	60 kaps.	46,72	49,06	55,86	32,17	5,36	9,84

Tabela 48.
Ceny leków immunosupresyjnych uwzględnione w analizie – mykofenolan mofetylu [zł]

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Cena detaliczna	Limit finansowania	Koszt 100 mg	
						NFZ	NFZ + pacjent
CellCept, tabl., 500 mg	50 tabl.	129,60	136,08	148,88	97,38	0,39	0,61
CellCept, kaps. twarde, 250 mg	100 kaps.	129,60	136,08	148,88	97,38	0,39	0,61
Mycophenolate Mofetil Accord, tabl. powł., 500 mg	50 szt.	67,50	70,88	83,63	83,63	0,33	0,35
Mycophenolate Mofetil Accord, kaps. twarde, 250 mg	100 szt.	67,50	70,88	83,63	83,63	0,33	0,35
Mycophenolate mofetil Apotex, kaps., 250 mg	100 kaps.	86,40	90,72	103,52	97,38	0,39	0,43
Mycophenolate mofetil Apotex, tabl. powł., 500 mg	50 tabl. (5 blist.po 10 szt.)	86,40	90,72	103,52	97,38	0,39	0,43
Mycophenolate mofetil Sandoz 500, tabl. powł., 500 mg	50 tabl. (5 blist.po 10 szt.)	75,60	79,38	92,18	92,18	0,37	0,38
Mycophenolate mofetil Stada, kaps., 250 mg	100 kaps.	137,16	144,02	156,82	97,38	0,39	0,64
Mycophenolate mofetil Stada, tabl. powł., 500 mg	50 tabl.	137,16	144,02	156,82	97,38	0,39	0,64
Myfenax, kaps. twarde, 250 mg	100 kaps.	81,00	85,05	97,85	97,38	0,39	0,40
Myfenax, tabl. powł., 500 mg	50 tabl.	81,00	85,05	97,85	97,38	0,39	0,40

Tabela 49.
Koszty leków immunosupresyjnych po HSCT

Lek	Dawkowanie (dziennie) ^a	Czas leczenia [dni] ^a	Płatnik publiczny		Płatnik publiczny + pacjent	
			Koszt za 100 mg	Całkowity koszt terapii	Koszt za 100 mg	Całkowity koszt terapii
Cyklosporyna	2x 150-175 mg^b	150 – 180^d	5,36 zł	2 875,58 zł	5,68 zł	3 048,31 zł
Mykofenolan	3x 360 lub 2x 720	60	0,39 zł	291,83 zł	0,55 zł	417,45 zł

Lek	Dawkowanie (dziennie) ^a	Czas leczenia [dni] ^a	Płatnik publiczny		Płatnik publiczny + pacjent	
			Koszt za 100 mg	Całkowity koszt terapii	Koszt za 100 mg	Całkowity koszt terapii
mofetylu	mg ^c					
Suma				3 167,42 zł		3 465,76 zł

a) na podstawie AE CML Iclusig 2016 [55] (dane spójne z AE ALL Iclusig 2016 [56]) b) przyjęto średnią dawkę 325 mg / dzień; b) przyjęto średnią dawkę 1260 mg / dzień; c) przyjęto średni czas leczenia 165 dni;

3.8.11.3. Koszty hospitalizacji związanej z GVHD

Oszacowano koszty hospitalizacji w kolejnych latach związane z ostrą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi (aGVHD), przewlekłą GVHD (cGVHD) oraz innymi infekcjami, w tym infekcją cytomegalowirusem (CMV).

W celu odnalezienia danych dotyczących odsetka pacjentów po HSCT, u których wystąpił GVHD lub inne infekcje, przeprowadzono niesystematyczne przeszukanie sieci Internet, którego wyniki opisane zostały w rozdziale 3.7.1.

W tabeli poniżej przedstawiono wyznaczony odsetek pacjentów z GVHD po HSCT (Tabela 50). Odsetek pacjentów, u których występują inne infekcje, w tym infekcja CMV, zaczerpnięto z analizy „Ponatinib (Iclusig®) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową, u których występuje oporność na leczenie innymi inhibitorami kinazy tyrozynowej lub zastosowanie innego niż ponatinib inhibitora kinazy tyrozynowej nie jest właściwe z powodów klinicznych” (AE CML Iclusig 2016) [55], gdzie został oszacowany na podstawie opinii ekspertów zebranych w ramach ankiety.

Tabela 50.
Średni odsetek pacjentów z GVHD oraz innymi infekcjami w tym infekcją CMV po HSCT

	aGVHD	cGVHD	Inne
Średni odsetek pacjentów z GVHD	47%	25%	40%

Roczne liczby hospitalizacji przyjęto na podstawie AE CML Iclusig 2016 [55] (Tabela 51).

Tabela 51.
Liczba hospitalizacji w kolejnych latach po HSCT

Przyczyna	1. rok po alloHSCT	2. rok po alloHSCT	Kolejne lata po alloHSCT
Ostre GVHD	3	0 ^a	0
Przewlekłe GVHD	2	1,5	0
Inne infekcje (w tym CMV)	1	1	0

a) Założono, że ostre GVHD występuje do 100 dni po przeszczepieniu (na podstawie PTOK [57])

Koszty hospitalizacji określono zgodnie z Zarządzeniem Nr 119/2017/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 listopada 2017 [43] (Tabela 52).

Tabela 52.

		Midostauryna (Rydapt®)			Inna terapia		
		Wzrost	Ciężar ciała	Wiek	Wzrost	Ciężar ciała	Wiek
Kategoria 1	Podzespół	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Wzrost	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Kategoria 2	Podzespół	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Wzrost	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Kategoria 3	Podzespół	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Wzrost	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Kategoria 4	Podzespół	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Wzrost	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

W tabeli poniżej przedstawiono średnie koszty hospitalizacji w kolejnych latach po HSCT (Tabela 53).

Tabela 53.

		Midostauryna (Rydapt®)			Inna terapia		
		Wzrost	Ciężar ciała	Wiek	Wzrost	Ciężar ciała	Wiek
Kategoria 1	Podzespół	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Wzrost	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Kategoria 2	Podzespół	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Wzrost	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Kategoria 3	Podzespół	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Wzrost	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Kategoria 4	Podzespół	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Wzrost	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

3.8.11.4. Podsumowanie

[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 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 text block]

3.8.12. Opieka medyczna u pacjentów z remisją i z niepowodzeniem leczenia

Nie odnaleziono polskich danych dotyczących kosztów lub zużycia zasobów w populacji pacjentów z AML w stanie remisji lub po niepowodzeniu leczenia / nawrotu. Przeprowadzone przeszukanie zagranicznych badań kosztowych również nie pozwoliło na ocenę sposobu postępowania z pacjentami z AML w okresach niezwiązanych z aktywną terapią lub HSCT (w opublikowanych badaniach szacowany jest przede wszystkim koszt chemioterapii lub łączne koszty leczenia [58–63]). W analizie w ocenie kosztów opieki medycznej u pacjentów z remisją i niepowodzeniem leczenia

zdecydowano się wykorzystać wybrane dane z oryginalnego modelu, którego dostosowanie przeprowadzono w niniejszej analizie. W oryginalnym modelu źródłem danych o zużyciu zasobów w stanach remisji i niepowodzenia leczenia są parametry z analizy efektywności azacytydyny w porównaniu z chemioterapią konwencjonalną w leczeniu pacjentów z AML i z odsetkiem blastów >30% ocenianej przez NICE (rekomendacja TA399 [64]). Dane z tego opracowania ustalone zostały w drodze konsultacji z ekspertami. Parametry dotyczące korzystania ze świadczeń z opracowania TA399 zestawione zostały w tabeli poniżej (Tabela 56).

Tabela 56.

Liczba świadczeń, jakich wymagają pacjenci z AML podczas remisji, progresji oraz stabilnej choroby na cykl – dane z rekomendacji NICE TA399 [64], wartość średnia na pacjenta

Świadczenie	Azacytydyna			Chemioterapia standardowa		
	Remisja	Choroba stabilna	Progresja choroby	Remisja	Choroba stabilna	Progresja choroby
Pielęgniarka ze specjalizacją w zakresie hematologii	1,66	2,08	2,03	0,87	2,37	2,62
Konsultant (≈lekarz specjalista)	0,92	1,29	2,03	1,13	1,66	1,60
Konsultacje – lekarze inni niż konsultanci	2,96	5,74	6,64	26,03	23,2	6,47
Pielęgniarka opieki dziennej	5,54	6,00	3,69	0,95	3,41	3,47
Pielęgniarka podstawowej opieki zdrowotnej	0,31	0,62	0,62	5,61	6,33	0,59
Farmaceuta (szpitalny)	2,77	2,95	0,31	1,78	1,37	0,42
Pielęgniarka onkologiczna	0,31	0,62	0,62	0,05	0,50	0,59
Dni hospitalizacji	0,25	2,30	1,73	0,90	9,20	2,61

W ramach obliczeń zdecydowano się wykorzystać wyłącznie dane dotyczące liczby konsultacji specjalistycznych oraz dni hospitalizacji. Przyjęto, że pozostałe świadczenia – praca lekarzy, pielęgniarek czy farmaceuty w szpitalu, są rozliczane w ramach uwzględnionych w obliczeniach konsultacji specjalistycznych i hospitalizacji lub w ramach świadczeń podstawowej opieki zdrowotnej. W obliczeniach wykorzystano średnią liczbę świadczeń dla obu ramion z analizy źródłowej (azacytydyna, konwencjonalna chemioterapia). Liczbę konsultacji specjalistycznych i liczbę dni hospitalizacji w stanie *Nawrotu krótkotrwałego* określono jako średnią arytmetyczną świadczeń przypisanych do stanu choroby stabilnej i stanu progresji choroby, co związane jest z charakterystyką tych stanów w analizie źródłowej (stan „choroby stabilnej” przypisany jest do pacjentów, którzy nie uzyskali remisji). W przypadku nawrotu długotrwałego zgodnie ze stanem klinicznym pacjentów zasadnym wydaje się, założenie że zużycie świadczeń w ramach tego stanu zdrowia jest niższe niż w stanie *Nawrót krótkotrwały*, ale jednocześnie, z uwagi na brak możliwości dokładnego określenia skuteczności kolejnych linii leczenia pacjentów po nawrocie choroby w modelu, wyższe niż w CR. W związku z czym, liczbę konsultacji specjalistycznych i liczbę dni hospitalizacji w stanie *Nawrót długotrwały* oszacowano uśredniając zużycie tych świadczeń dla remisji, choroby stabilnej i progresji choroby, otrzymując wartość pośrednią między stanami *Nawrót krótkotrwały* a *Remisja*. W ramach

analizy wrażliwości przetestowano wpływ przyjętych założeń przyjmując koszty w stanie *Nawrót krótkotrwały* na podstawie wyceny kosztów w stanach *Nawrót krótkotrwały* i *Remisja* (scenariusz 5a i 5b).

Tabela 57. Zużycie świadczeń medycznych w stanie remisji i braku odpowiedzi na leczenie na cykl na pacjenta – parametry modelu

Rodzaj świadczenia	Remisja	Nawrót krótkotrwały			Nawrót długotrwały			
		Choroba stabilna	Progresja choroby	Średnia	Remisja	Choroba stabilna	Progresja choroby	Średnia
Konsultacje specjalistyczne	1,03	1,48	1,82	1,65	1,03	1,48	1,82	1,82
Dni hospitalizacji	0,58	5,75	2,17	3,96	0,58	5,75	2,17	2,17

[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]

[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]

3.8.13. Opieka paliatywna

Koszty związane z opieką nad pacjentem w stanie terminalnym naliczane są w modelu u każdego pacjenta, u którego wystąpił zgon, niezależnie od uwzględnienia innych kosztów. Koszty takiej opieki wyznaczono na podstawie założeń prezentowanych w analizie weryfikacyjnej dla leku Vidaza® (azacytydyna) we wskazaniu ostro białaczka szpikowa (AML) z >30% blastów w szpiku [65]. Przyjęto 28-dniowy czas trwania opieki u schyłku życia, w ramach której 13,7% pacjentów przebywa w oddziale medycyny paliatywnej lub hospicjum stacjonarnym, zaś u 86,3% chorych leczenie odbywa się w hospicjum domowym.

Tabela 61.

Ponadto zgodnie ze wspomnianą analizą weryfikacyjną założono, że u wszystkich pacjentów w stanie terminalnym konieczna jest hospitalizacja z powodu transfuzji preparatów krwiopochodnych (Tabela 62), w ramach której podawane jest średnio 5,78 jednostki koncentratu krwinek płytkowych oraz 4,67 jednostki koncentratu krwinek czerwonych (Tabela 63).

Tabela 62.

Wycena hospitalizacji związanej z podaniem preparatów krwiopochodnych [43]

Kod produktu	Nazwa produktu rozliczeniowego	Wartość punktowa	Koszt
5.52.01.0001464	Hospitalizacja związana z przetoczeniem krwi, produktów krwiopochodnych w tym immunoglobulin	270,00	270,00 zł

Tabela 63.

Koszt preparatów krwiopochodnych [67]

Kod produktu	Nazwa produktu rozliczeniowego	Wartość punktowa za jednostkę	Koszt za jednostkę	Liczba jednostek*	Koszt
5.53.01.0001512	Przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych z krwi pełnej	180,00	180,00 zł	4,67	839,70 zł
5.53.01.0001514	Przetoczenie koncentratu krwinek płytkowych z krwi pełnej	90,00	90,00 zł	5,87	519,75 zł

*Na podstawie AWA Vidaza 2017 [65]

Finalne oszacowanie kosztów opieki terminalnej przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 64).

Tabela 64.

4. WYNIKI CUA (POROWNANIE Z DA)

4.1. Wyniki w zakresie efektów zdrowotnych

[Redacted content]

Tabela 65.
Wyniki oceny klinicznej - porównanie MIDO+DA vs DA

	MIDO + DA	DA
Wartości bezwzględne	[Redacted]	[Redacted]
Różnica względem MIDO	[Redacted]	[Redacted]

4.2. Wyniki ekonomiczne – perspektywa płatnika publicznego

Wyniki ekonomiczne przedstawiono z perspektywy płatnika publicznego. Finansowanie leków i świadczeń uwzględnionych w analizie obciąża niemal wyłącznie płatnika publicznego – współpłacenie pacjentów dotyczy jedynie leków immunosupresyjnych stosowanych w pierwszym okresie po HSCT. W związku z powyższym, wyniki z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów są bardzo zbliżone do wyników z perspektywy płatnika publicznego i w niniejszym dokumencie przedstawione zostały wyłącznie w ramach analizy wrażliwości.

4.2.1. Wyniki z uwzględnieniem RSS

[Redacted content]

Tabela 66.

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

Tabela 67.

Tabela 68.

4.2.2. Wyniki bez uwzględnienia RSS

Tabela 69.

Tabela 70.

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

Tabela 71.

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

4.3. Probabilistyczna analiza wrażliwości – perspektywa płatnika publicznego

4.3.1. Wyniki z uwzględnieniem RSS

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

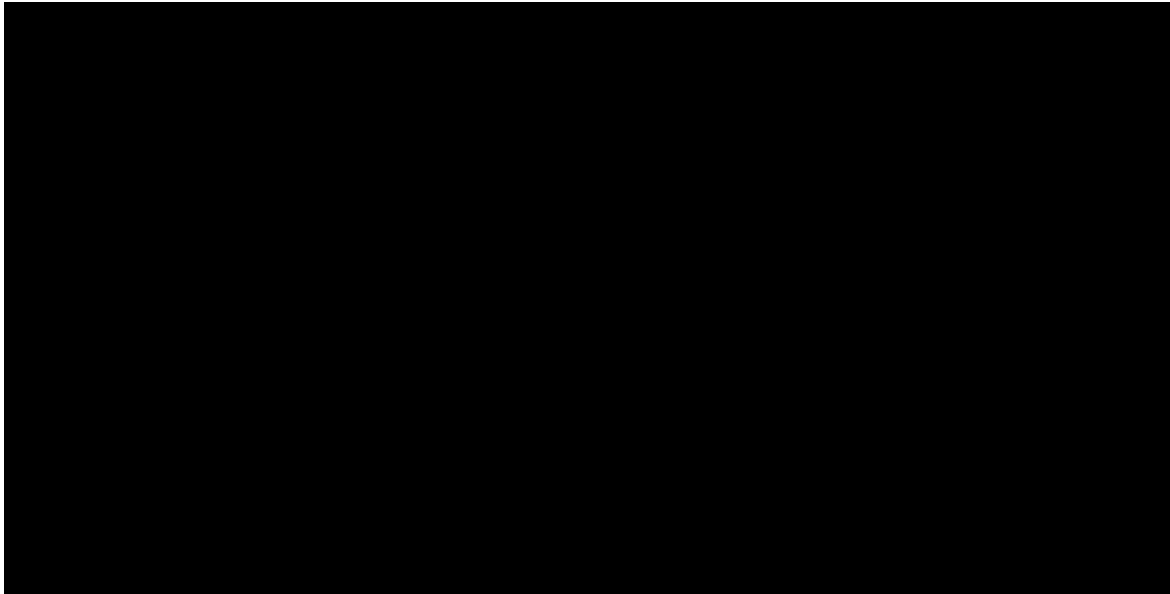
[REDACTED]

[REDACTED]

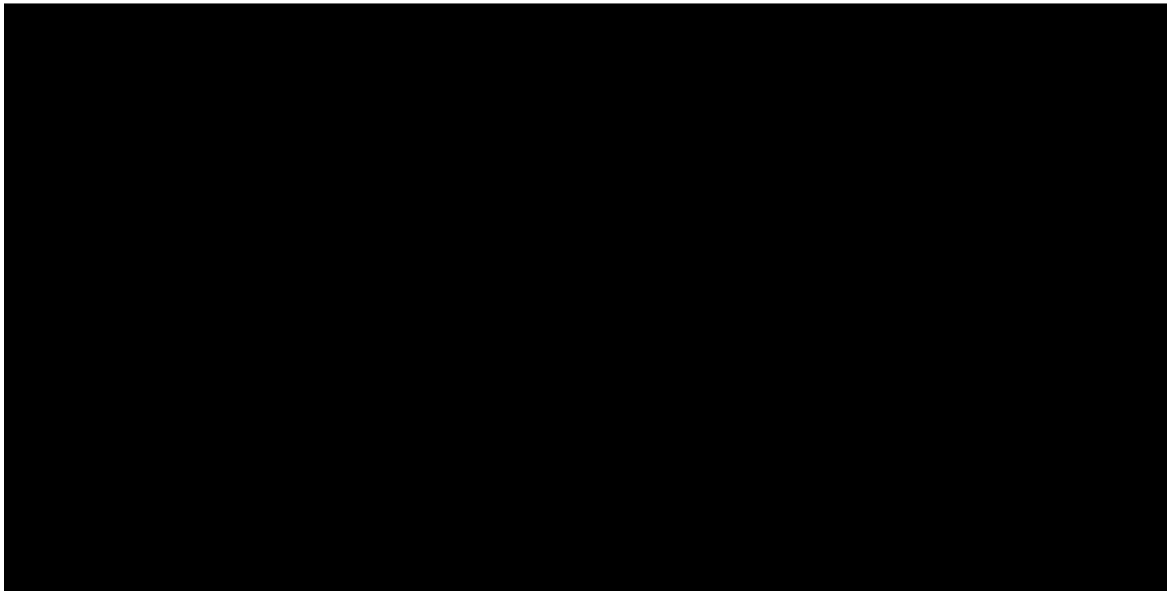
[REDACTED]

[REDACTED]

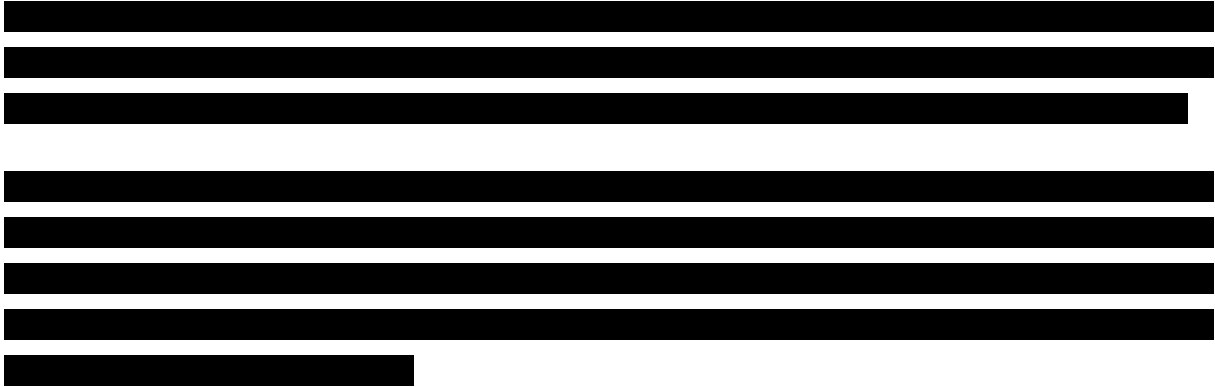
Wykres 8.
Płaszczyzna opłacalności dla QALY dla porównaniu MIDO + DA vs DA – z uwzględnieniem RSS



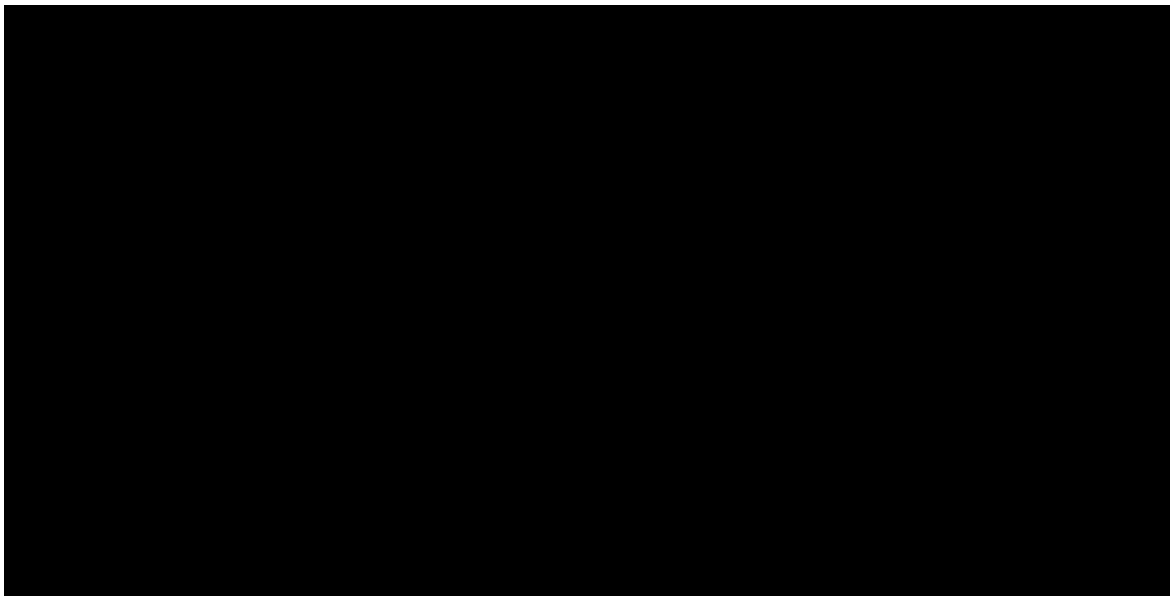
Wykres 9.
Krzywa akceptowalności MIDO + DA – z uwzględnieniem RSS



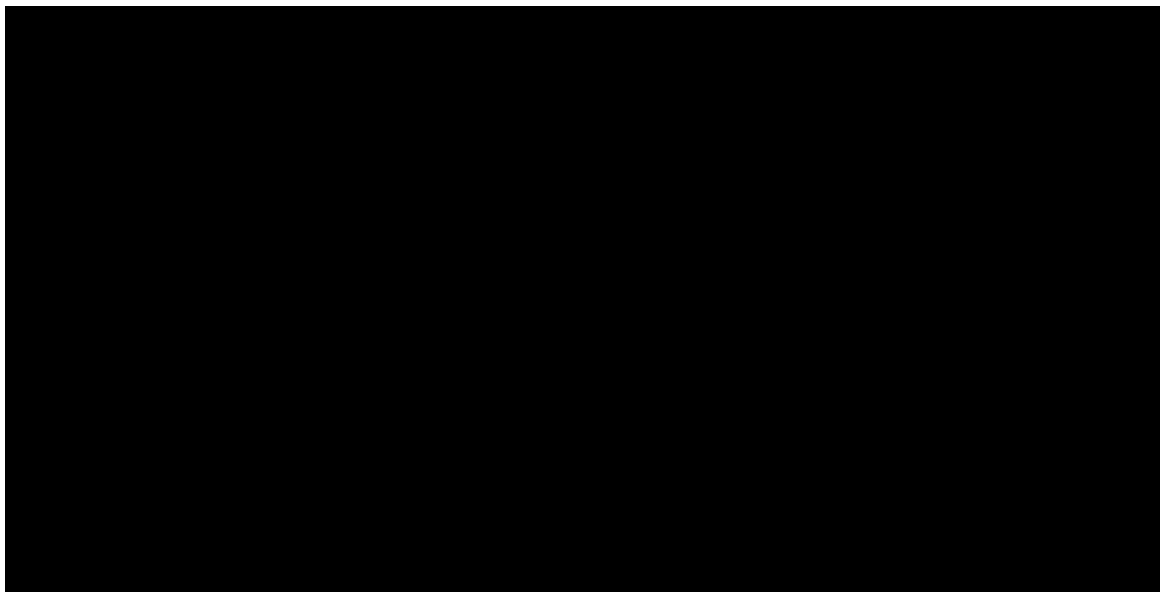
4.3.2. Wyniki bez uwzględnienia RSS



Wykres 10.
Płaszczyzna opłacalności dla QALY dla porównaniu MIDO + DA vs DA – bez uwzględnieniem RSS



Wykres 11.
Krzywa akceptowalności MIDO + DA – bez uwzględnienia RSS



4.4. Analiza wrażliwości

4.4.1. Scenariusze analizy wrażliwości

Tabela 72.
Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności
1	Dyskontowanie (5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych)	0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT i minimalnymi wymaganiami dot. analizy ekonomicznej.
2a	Średni wiek pacjentów (54 lata)	45 lat	W ramach analizy podstawowej przyjęto średni wiek pacjentów wyznaczony na podst. danych chorych leczonych w Polsce w ramach grupy JGP: S01. W badaniu RATIFY średni wiek pacjentów określono na 45 lat, zaś eksperci NICE oszacowali go na ok. 60 lat. Parametr ten wpływa na uwzględnioną w analizie krzywą śmiertelności ogólnej, zatem w ramach analizy wrażliwości przetestowano wpływ przyjętego założenia na otrzymane wyniki.
2b		60 lat	
3	Krzywa OS z badania RATIFY (krzywa KM ograniczona do 81 cykli)	Cała krzywa KM obejmująca 87 cykli leczenia	Krzywa OS z badania RATIFY gwałtownie spada w 81 cyklu dla ramienia MIDO, nie obserwuje się natomiast takiej sytuacji w ramieniu DA. W związku z możliwą niekonsekwencją danych w ramieniu MIDO w ramach analizy podstawowej uwzględniono krzywą KM ograniczoną do 81 cykli. Wpływ uwzględnionej korekty przeanalizowano w ramach analizy wrażliwości.

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności
4	Modelowanie OS (krzywa KM + śmiertelność naturalna)	KM + dopasowanie Gomperta	Modelowanie krzywej OS przeprowadzono zgodnie z metodyką przyjętą w oryginalnym modelu (z uwzględnieniem polskich danych dot. śmiertelności). W ramach analizy wrażliwości przyjęto alternatywne podejście uwzględniające krzywą KM w horyzoncie badania klinicznego oraz krzywą parametryczną określoną na podst. ekstrapolacji przeprowadzonej przez autorów oryginalnego modelu.
5a	Parametry stanu zdrowia <i>Nawrót długotrwały</i> (pośrednie koszty i użyteczności między stanami <i>Nawrót krótkotrwały</i> a <i>Remisja</i>)	Koszty i użyteczności jak w stanie <i>Nawrót krótkotrwały</i>	Obliczenia podstawowe przeprowadzono w oparciu o wartości pośrednie analizowanych parametrów, które wydają się w największym stopniu odzwierciedlać stan kliniczny pacjentów. W analizie wrażliwości przyjęto maksymalny racjonalny zakres analizowanych parametrów, tj. określono je na podstawie danych dla stanu <i>Nawrót krótkotrwały</i> (co jest tożsame z zachowaniem oryginalnej dynamiki modelu bazującej na ekstrapolacji danych z badania RATIFY) oraz <i>Remisja</i> (skrajnie optymistyczny scenariusz zakładający, że pacjentów przebywających w stanie <i>Nawrót / Niepowodzenie leczenia</i> powyżej 3 lat można uznać za wyleczonych)
5b		Koszty i użyteczności jak w stanie <i>Remisja</i>	
6a	Odsetki pacjentów otrzymujących HSCT (indywidualne krzywe HSCT dla MIDO + DA oraz komparatora)	Jednakowa częstość wykonywania HSCT określona na podst. danych dla MIDO + DA	Implementacja danych określonych w oparciu o dane indywidualnych pacjentów pozwala na dokładne określenie momentu wykonania zabiegu, co ma znaczący wpływ na wyniki uzyskane wśród pacjentów po HSCT. Z uwagi na wykazany w analizie klinicznej brak istotnych statystycznie różnic w odsetkach pacjentów, u których przeprowadzono HSCT pomiędzy ramionami badania RATIFY, w analizie wrażliwości przeprowadzono obliczenia przy założeniu jednakowej częstości HSCT określonej na podst. danych dla MIDO + DA lub DA.
6b		Jednakowa częstość wykonywania HSCT określona na podst. danych dla DA	
7	Źródło użyteczności (Hensen 2017)	Castejon 2017	Badanie RATIFY nie obejmowało analizy jakości życia pacjentów z AML, zatem użyteczności stanów zdrowia w niniejszej analizie określono na podst. przeprowadzonego przeszkukania baz informacji medycznych. W analizie podstawowej uwzględniono publikację Hensen 2017, w której raportowano stany zdrowia odpowiadające stanom w modelu, zaś w analizie wrażliwości drugą z odnalezionych publikacji (Castejon 2017).
8a	Sposób modelowania użyteczności (z uwzględnieniem korekty ze względu na wiek – Golicki 2017)	Bez uwzględnienia korekty ze względu na wiek	Mając na względzie uwagi ekspertów NICE do oryginalnego modelu w analizie podstawowej uwzględniono dynamikę zmian użyteczności w czasie przy zastosowaniu polskiego zestawu użyteczności. W analizie wrażliwości zbadano wpływ korekty użyteczności ze względu na wiek na uzyskane wyniki oraz uwzględniono zestaw użyteczności zastosowany przez autorów oryginalnego modelu.
8b		Z uwzględnieniem korekty w oparciu o dane z pracy Ara 2010	
9a	Sposób oszacowania kosztów postępowania z pacjentem w trakcie terapii (faza indukcji i konsolidacji: hospitalizacja w ramach grup JGP – wycena na podst. statystyk JGP, leczenie podtrzymujące: koszt opieki medycznej)	Faza indukcji i konsolidacji: hospitalizacja w ramach grup JGP – wycena na podst. taryfikatora z obowiązującego zarządzenia; leczenie podtrzymujące: bez zmian	W analizie rozważono różne możliwe sposoby wyceny świadczeń stosowanych w ramach leczenia pacjentów z AML.
9b		Faza konsolidacji: wartość osobodnia hospitalizacji na podst. katalogu chemioterapii; leczenie indukujące i podtrzymujące: bez zmian	

■		■		■		■
■		■		■		■
■		■		■		■
■		■		■		■
■		■		■		■
■		■		■		■
■		■		■		■
■		■		■		■
■		■		■		■
■		■		■		■
■		■		■		■
■		■		■		■
■		■		■		■
■		■		■		■

6. WALIDACJA

6.1. Walidacja wewnętrzna

W celu ujawnienia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą obliczeń przeprowadzono systematyczne testowanie modelu. Przeanalizowano wyniki symulacji przy założeniu skrajnych wartości parametrów. Sprawdzone kod źródłowy pod kątem błędów syntaktycznych oraz przetestowano powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości parametrów wejściowych. Wszystkie błędy wykryte podczas walidacji wewnętrznej zostały poprawione.

6.2. Walidacja konwergencji

W celu przeprowadzenia walidacji konwergencji przeszukano w sposób systematyczny bazę MEDLINE oraz Cochrane pod kątem odnalezienia analiz ekonomicznych, których wyniki mogłyby zostać porównane z wynikami walidowanego modelu. Dodatkowo przeszukano bazy agencji HTA (NICE, CADTH, PBAC, SMC) oraz strony ISPOR i DARE. Schemat wyszukiwania publikacji zamieszczono w rozdziale A.2.1. Do przeprowadzenia walidacji konwergencji wybrano modele charakteryzujące się zgodnością populacji oraz zastosowanych interwencji, w których raportowanymi punktami końcowymi były całkowite QALY bądź zyskane lata życia. Nie porównywano wielkości kosztów z powodu różnic w systemie finansowania świadczeń w poszczególnych krajach.

W wyniku przeprowadzonego wyszukania zidentyfikowano 4 analizy oceniające efektywność MIDO (NICE 2017 [68], CADTH 2017 [69], Stein 2017 [70], Tremblay 2017 [71]), których wyniki porównano z wynikami niniejszej analizy.

W odnalezionych raportach przedstawiono wyniki analiz kosztów-użyteczności MIDO w porównaniu z terapią standardową w leczeniu dorosłych nowo zdiagnozowanych pacjentów z AML z obecnością mutacji FLT3. Trzy spośród zidentyfikowanych analiz (NICE 2017, CADTH 2017, Tremblay 2017) zostały opracowane z wykorzystaniem tego samego oryginalnego modelu, co niniejsza analiza, dostosowanego odpowiednio do warunków brytyjskich, kanadyjskich oraz amerykańskich. W publikacji Stein 2017 prezentowano wyniki uzyskane na podstawie modelu składającego się z 4 stanów: aktywna choroba, całkowita remisja, nawrót i zgon. We wszystkich analizach prawdopodobieństwa przejść między stanami wyznaczono w oparciu o krzywe przeżycia z badania klinicznego RATIFY.

Wyniki zaprezentowane w raporcie NICE przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 77). Porównano je z wynikami modelu wykorzystanego w niniejszej analizie po odpowiedniej modyfikacji ustawień, w oparciu o zidentyfikowane różnice pomiędzy założeniami niniejszej analizy a założeniami przedstawionymi w raporcie NICE (średni wiek pacjentów rozpoczynających leczenie wynoszący

45 lat). QALY i liczba zyskanych lat życia dla DA oszacowane w publikacji NICE 2017 są wyższe niż wartości obliczone w walidowanym modelu. Przyczyną może być fakt, że podczas ekstrapolacji krzywych poza horyzont badania klinicznego wykorzystano inne tablice trwania życia: dla populacji brytyjskiej w analizie NICE 2017 oraz populacji polskiej w niniejszej analizie. Ponadto potencjalną przyczyną różnic w wynikach QALY są odmienne zestawy użyteczności i ich dostosowanie względem wieku pacjentów w kolejnych cyklach modelu oraz modyfikacja dotycząca wydzielenia ze stanu *Nawrót / Niepowodzenie leczenia* dodatkowych podstanów różniących się wartościami użyteczności przyjętymi podczas obliczeń.

Tabela 77.
Zestawienie wyników raportowanych w publikacji NICE 2017 oraz wyników niniejszej analizy

Horyzont czasowy	Dyskontowanie	Średni wiek pacjentów	Kategoria	Wyniki odnalezionej analizy*	Wyniki walidowanego modelu
Dożywni (53,7 roku)	3,5%	45 lat	Zyskane lata życia	8,93	8,55
			QALY	6,32	5,87

* Wyniki dla ramienia DA, wyniki dla MIDO niejawnie

Wyniki prezentowane w pozostałych analizach przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 78). W żadnej z prezentowanych publikacji nie podano wartości stopy dyskontowej oraz średniego wieku pacjentów rozpoczynających leczenie. W celu dokonania porównania wyników analiz w przypadku stopy dyskontowej założono wartości zgodne z wytycznymi odpowiednimi dla kraju analizy, zaś wiek pacjentów określono na podstawie charakterystyki początkowej pacjentów w badaniu RATIFY. Podobnie jak w przypadku porównania z wynikami z raportu NICE, wprowadzono odpowiednie modyfikacje w walidowanym modelu, celem uwzględnienia założeń analogicznych jak w rozważanych publikacjach. Poniższe zestawienie pokazuje rozbieżność otrzymanych wyników względem wyników prezentowanych w odnalezionych publikacjach (Tabela 78). Powodem mogą być różnice w przyjętych założeniach, niemniej jednak brak szczegółowych informacji odnośnie charakterystyk początkowych pacjentów w zidentyfikowanych analizach uniemożliwia dokładną weryfikację przyczyn zaobserwowanych rozbieżności. Wydaje się, że różnice wynikają z przyjęcia innych krzywych śmiertelności ogólnej, założeń dotyczących użyteczności stanów zdrowia oraz modyfikacji związanej z wydzieleniem ze stanu *Nawrót / Niepowodzenie leczenia* dodatkowych podstanów różniących się wartościami użyteczności przyjętymi podczas obliczeń.

Tabela 78.
Wyniki raportowane w publikacjach CADTH 2017, Stein 2017 i Tremblay 2017 oraz wyniki niniejszej analizy

Horyzont czasowy	Dyskontowanie	Średni wiek pacjentów	Kategoria	Wyniki odnalezionej analizy	Wyniki walidowanego modelu
CADTH 2017					
15 lat	5% ^a	45 lat ^d	Zyskane lata życia	0,62	0,87
			QALY	0,80	0,79

Horyzont czasowy	Dyskontowanie	Średni wiek pacjentów	Kategoria	Wyniki odnalezionej analizy	Wyniki walidowanego modelu
Stein 2017^e					
Dożywni	3% ^b	45 lat ^d	Zyskane lata życia	11,44 vs 9,85	10,77 vs 9,08
			QALY	7,30 vs 5,94	7,61 vs 6,22
Tremblay 2017					
Dożywni	3,5% ^c	45 lat ^d	Zyskane lata życia	1,67	1,59
			QALY	1,47	1,30

a) Założenie na podstawie wytycznych CADTH [72]; b) Założenie na podstawie Sanders 2016 [73]; c) Założenie na podstawie wytycznych NICE [74]; d) Założenie na podstawie danych z badania RATIFY; e) Wyniki MIDO vs SOC (schemat DA);

6.3. Walidacja zewnętrzna

Walidacja zewnętrzna odnosi się do zgodności wyników uzyskanych za pomocą zastosowanego modelowania z zaobserwowanymi dowodami empirycznymi i polega na porównaniu danych wyjściowych modelu z opublikowanymi wynikami wieloletnich badań obserwacyjnych.

W celu przeprowadzenia walidacji zewnętrznej przeprowadzono niesystematyczne przeszukanie sieci Internet oraz bazy PubMed (w tym Medline) pod kątem odnalezienia badań obserwacyjnych, których wyniki mogłyby zostać porównane z wynikami modelu. Odnaleziono 1 badanie raportujące długoterminowe dane dla pacjentów z mutacją genu FLT3, którego wyniki zestawiono z wynikami otrzymanymi w ramach niniejszej analizy.

Publikacja Linch 2014 [75] stanowi analizę retrospektywną 1609 dorosłych pacjentów z AML z średnim ryzykiem cytogenetycznym na podstawie danych z badań UK MRC (ang. *United Kingdom Medical Research Council*): AML 10, AML 12 oraz AML 15 przeprowadzonych w latach 1988–2009. Spośród 1609 pacjentów objętych badaniem u 451 osób stwierdzono obecność mutacji FLT3-ITD. W subpopulacji chorych na AML z mutacją FLT3-ITD zakres wieku chorych wynosił 16–67 lat, 57% badanych stanowiły kobiety, u 22% pacjentów przeprowadzono procedurę alloHSCT, nie raportowano informacji o zastosowanych wśród pacjentów schematach leczenia. W badaniu raportowano następujące punkty końcowe: CR (całkowita remisja, ang. *complete remission*) oraz 10-letnie współczynniki OS i CIR (skumulowane ryzyko nawrotu, ang. *cumulative incidence of relapse*). Wyniki raportowane w publikacji Linch 2014 dotyczące przeżycia całkowitego zestawiono z wynikami niniejszej analizy w tabeli poniżej (Tabela 79).

Tabela 79.
Zestawienie wyników analizy z wynikami badania Linch 2014 (dla populacji FLT3-ITD ogółem)

Parametr	Linch 2014	Wyniki walidowanego modelu
OS (10-letnie)	29%	MIDO + DA: 47,6% DA: 39,4%

10-letnie OS uzyskane w niniejszej analizie jest wyższe od wartości przedstawionej w publikacji Linch 2014. Różnica ta może wynikać z różnych schematów leczenia zastosowanych w badaniach, na podstawie których wyznaczono powyższe współczynniki. Jako że w badaniu Linch 2014 nie raportowano danych na temat zastosowanego leczenia, informacje te odnaleziono w publikacji Grimwade 2010 [76]. W badaniu tym opisano schematy leczenia stosowane wśród pacjentów objętych badaniami AML 10, AML 12 i AML 15 – pacjenci leczeni byli: DAT (DNR + Ara-C + 6-tioguanina), ADE (Ara-C + DNR + etopozyd), MACE (m-amsakryna + Ara-C + etopozyd), MidAC (mitoksantron + Ara-C), DA, FLAG-Ida (fludarabina + G-CSF + idarubicyna). Wydaje się, że tak szeroki zakres stosowanych interwencji może generować wspomniane różnice w przeżyciu pacjentów. Należy zwrócić ponadto uwagę na znacznie niższy odsetek pacjentów, u których wykonano HSCT – może to świadczyć zarówno o gorszej kondycji pacjentów, jak i o niższych odsetkach odpowiedzi na leczenie – obie te możliwości mogą również częściowo wyjaśniać zidentyfikowane różnice w przeżyciu całkowitym pacjentów.

7. PODSUMOWANIE I WNIOSKI

Wyniki w zakresie efektów zdrowotnych

[Redacted text block]

Podsumowanie oceny ekonomicznej

Z uwzględnieniem RSS

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Bez uwzględnienia RSS

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wnioski

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

8. OGRANICZENIA

- W analizie przyjęto, że pacjenci pozostający w stanie *Nawrót / Niepowodzenie leczenia* po 3 latach od rozpoczęcia terapii przechodzą z podstanu *Nawrót krótkotrwały* związanego z ciężkim, aktywnym nawrotem choroby do podstanu *Nawrót długotrwały*, który z kolei reprezentuje stabilizację stanu zdrowia pacjenta, a prawdopodobnie nawet częściową remisję. Rozwiązanie to stanowi odpowiedź na uwagi zawarte w analizie weryfikacyjnej NICE [8] do analizy opartej na oryginalnym modelu, który zaadaptowany został w obliczeniach w niniejszym opracowaniu. Wg opinii klinicystów, którą posiłkowano się w oryginalnym modelu, pozostawanie pacjentów w stanie *Nawrotu / Niepowodzenia leczenia* w wieloletnim horyzoncie jest mało prawdopodobne i najbardziej właściwym rozwiązaniem jest przyjęcie, że po 3 latach od rozpoczęcia terapii pacjenci przechodzą do stanu *Remisja*. Założenie to ma charakter konserwatywny, ponieważ korzyści kliniczne i ekonomiczne wynikające z takiego technicznego przeniesienia pacjentów do stanu *Nawrót długotrwały* w modelu są większe w ramieniu DA, niż w ramieniu MIDO + DA. Wariant, w którym zachowano oryginalną dynamikę pozostawania w stanie *Nawrotu / Niepowodzenia leczenia* testowany był w ramach analizy wrażliwości.
- W obliczeniach przyjęto, zgodnie z założeniami oryginalnego modelu wspartymi konsultacjami z klinicystami, że po przekroczeniu horyzontu badania klinicznego (ponad 6 lat terapii) śmiertelność pacjentów pozostających przy życiu odpowiada śmiertelności pacjentów z populacji ogólnej. W rzeczywistości śmiertelność pacjentów z AML, nawet po wielu latach od zakończenia terapii, jest prawdopodobnie w pewnym stopniu wyższa niż w populacji ogólnej.

Jednym z kryteriów włączenia do badania RATIFY był wiek z zakresu 18–59 lat – średni wiek pacjentów w badaniu określono na 45 lat. W ramach oceny modelu centralnego w NICE wskazano, że wiek ten jest nieadekwatny do rzeczywistego wieku leczonych i dokonano próby określenia średniego wieku pacjentów kwalifikujących się do leczenia MIDO w Anglii, oszacowując go na ok. 60 lat. W publikacji Budziszewska 2015 [77] oceniającej dostępne ścieżki leczenia chorych z AML w wieku >60 lat wskazano, że ok. 68% pacjentów objętych badaniem kwalifikowało się do leczenia w ramach intensywnej chemioterapii. W ramach niniejszej analizy przyjęto (na podstawie wieku pacjentów leczonych w ramach JGP S01: Intensywne leczenie ostrych białaczek > 17 r.ż.), że średni wiek pacjentów leczonych w Polsce z powodu AML to 54 lata. Parametr ten ma wpływ na śmiertelność ogólną wykorzystaną podczas ekstrapolacji krzywej OS poza horyzontem badania klinicznego. Na podstawie dostępnych danych niemożliwa jest natomiast analiza wpływu średniego wieku pacjentów rozpoczynających leczenie na efekty kliniczne uzyskiwane w horyzoncie badania klinicznego.

- Nie odnaleziono polskich danych dotyczących zużycia zasobów wśród pacjentów z remisją lub nawrotem choroby / niepowodzeniem leczenia w kolejnych latach leczenia w długoterminowej perspektywie. Oszacowanie kosztów tych stanów zdrowia oparto na najlepszych dostępnych

danych zagranicznych przedstawionych w rekomendacji NICE dotyczącej azacytydyny w leczeniu pacjentów z AML i z odsetkiem blastów >30% [64]. Dane te nie umożliwiają uwzględnienia zmian wspomnianych kosztów w czasie, wydaje się natomiast, że w kolejnych miesiącach przebywania pacjenta w danym stanie zdrowia koszty te powinny maleć (tak jak to ma miejsce w przypadku kosztów opieki nad chorymi po HSCT). Należy jednak podkreślić, że naliczanie stosunkowo wysokiego kosztu remisji choroby w długim horyzoncie czasowym jest rozwiązaniem konserwatywnym, generującym wyższe koszty całkowite w ramieniu MIDO + DA.

- Odsetek pacjentów, u których przeprowadzono procedurę HSCT w kolejnych cyklach modelu określono bezpośrednio na podstawie danych z badania RATIFY. Nie zidentyfikowano dokładniejszych danych dotyczących częstości wykonywania przeszczepień krwiotwórczych komórek macierzystych w kolejnych cyklach i na kolejnych etapach leczenia. Pomimo ewentualnych różnic w praktyce klinicznej w Stanach Zjednoczonych i Kanadzie (gdzie przeprowadzono badanie RATIFY) a Polską wydaje się, że dane te najlepiej odzwierciedlają możliwe ścieżki leczenia pacjentów z AML.
- W analizie przyjęto szereg założeń kosztowych wynikających z aktualnego systemu rozliczania świadczeń w Polsce. W rzeczywistości po wprowadzeniu midostauryny na wykaz leków refundowanych mogą zostać wprowadzone dodatkowe świadczenia do wyceny procedur wykonywanych u pacjentów stosujących to leczenie. Możliwe jest również, że poszczególni świadczeniodawcy rozliczają świadczenia u pacjentów z AML w odmienny sposób.

9. DYSKUSJA

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności preparatu Rydapt® w populacji pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką szpikową (AML) z obecnością mutacji genu FLT3.

Analiza przeprowadzona została w oparciu o wyniki badania RATIFY – wielośrodkowego randomizowanego badania klinicznego, w którym wykazano przewagę schematu MIDO + DA nad schematem DA. Badanie to charakteryzuje się wysoką wiarygodnością, przeprowadzone zostało na dużej grupie pacjentów (ponad 700 osób), a czas obserwacji w tym badaniu sięga 7 lat od rozpoczęcia terapii. Pomimo tego, adaptacja wyników klinicznych tego badania na potrzeby oceny finansowania midostauryny w Polsce obarczona jest realną niepewnością.

W pierwszej kolejności należy zwrócić uwagę, że do badania klinicznego RATIFY kwalifikowano wyłącznie pacjentów z grupy wiekowej 18–59 (średnia wieku: 45 lat), podczas gdy w projekcie programu lekowego, idąc za charakterystyką produktu leczniczego, nie wprowadza się górnego ograniczenia wieku. Na wątpliwości związane z realnym średnim wiekiem pacjentów w analizie zwraca uwagę NICE w swojej ocenie wyników analizy przeprowadzonej w oparciu o model centralny, wykorzystany w niniejszym opracowaniu [8]. Z tego względu w niniejszej analizie zmieniono średni wiek pacjentów względem wartości przyjmowanych w modelu oryginalnym. W analizie podstawowej średni wiek pacjentów wyznaczono w oparciu o dane historyczne dotyczące pacjentów leczonych w ramach grupy JGP S01: *Intensywne leczenie ostrych białaczek > 17 r.ż.* Szacowana średnia wieku pacjentów z tej populacji to 54 lata, a zatem jest to populacja wyraźnie starsza niż pacjenci w badaniu RATIFY. Zmiana wieku początkowego modelu wpływa na śmiertelność w stanach, w których modelowanie częstości zgonów odbywa się w oparciu o tablice śmiertelności w populacji ogólnej (tj. u pacjentów z remisją po ok. 7 latach od rozpoczęcia leczenia). Dostępne dane nie pozwalają na określenie, w jaki sposób wiek pacjentów wpływa na wyniki kliniczne w horyzoncie badania, takie jak uzyskanie odpowiedzi, kwalifikacja do HSCT i wyniki leczenia po HSCT. W podsumowaniu jednoramiennego badania klinicznego Schlenk 2015 [78], w którym terapię z zastosowaniem midostauryny wprowadzono u pacjentów w wieku 18–70 wskazano, że wiek nie wpływa na ocenę efektywności terapii, jednak w badaniu tym schemat leczenia MIDO nie był w pełni zgodny ze schematem w badaniu RATIFY i w niniejszej analizie.

Kolejnym, po charakterystyce pacjentów, elementem, jaki może różnicować praktykę kliniczną w Polsce od przebiegu terapii w badaniu RATIFY jest kwestia kwalifikacji do HSCT. Zastosowanie HSCT warunkowane jest nie tylko wynikami klinicznymi pacjenta, ale również możliwością znalezienia dla pacjenta odpowiedniego dawcy komórek szpiku. Wydaje się, że dostęp do takiej terapii może różnić się pomiędzy państwami, może też zmieniać się w czasie – wg danych Poltransplantu liczba HSCT wykonywanych u pacjentów z AML w roku 2016 była o ok. 70% wyższa niż w roku 2011. Odnosząc liczbę HSCT u pacjentów z AML z danych Poltransplant dla roku 2016, tj. 245 zabiegów do

liczby hospitalizacji związanej z wdrożeniem intensywnego leczenia AML, tj. 716, można oceniać, że tylko u ok. 35% pacjentów rozpoczynających leczenie indukcyjne wykonywane jest później przeszczepienie (przy czym w analizie tej nie ma możliwości wyróżnienia pacjentów leczonych schematem DA). [REDACTED]

[REDACTED] Wyniki badania RATIFY zaimplementowane w modelu wskazują, że odsetek pacjentów, u których wykonano HSCT to ok. 60% w ramieniu MIDO i ok. 55% w ramieniu DA, a więc mieści się on w granicach zarysowanych przez dane o częstości wykonywania HSCT w Polsce. Dostępne dane nie pozwalają jednak na bardziej precyzyjną analizę tego parametru.

Elementem, jaki wymagać może omówienia jest również kwestia przyjętego rozwiązania dotyczącego pozostawiania pacjentów w stanie *Nawrót / Niepowodzenie leczenia*. W oryginalnym modelu odsetek pacjentów pozostających w tym stanie określony został w oparciu o dane indywidualnych pacjentów, na podstawie informacji o przeżyciu całkowitym, przeżyciu wolnym od zdarzeń oraz odsetkach pacjentów otrzymujących HSCT i uzyskujących remisję. Uzyskane w ten sposób wyniki wskazują, że w wieloletnim horyzoncie w badaniu RATIFY relatywnie duża grupa chorych pozostawała w stanie *Nawrót / Niepowodzenie leczenia*. Przeprowadzona ekstrapolacja danych z badania implikuje z kolei, że grupa ta pozostaje w analizowanym stanie nawet po kilkudziesięciu latach – powyżej 10% chorych z populacji wejściowej znajduje się w stanie *Nawrót / Niepowodzenie leczenia*. W analizie weryfikacyjnej przeprowadzonej przez NICE [8] po konsultacji z ekspertami klinicznymi zwrócono uwagę, że taka sytuacja jest bardzo mało prawdopodobna. W rzeczywistości w opinii ekspertów NICE, pacjenci po nawrocie mogą uzyskać remisję w ramach kolejnej linii leczenia, jeśli natomiast nie odpowiedzą na terapię, żyją tylko kilka miesięcy. W ramach przeprowadzonej adaptacji modelu do warunków polskich uwzględniono wskazane uwagi i zastosowano rozwiązanie, które w sposób najbardziej prawdopodobny przybliży rzeczywiste wyniki uzyskiwane przez pacjentów – z uwzględnieniem zarówno danych z badania RATIFY, jak i oceny klinicystów – tj. przyjęto, że po 3 latach od rozpoczęcia leczenia, pacjenci, którzy pozostawali w stanie *Nawrót / Niepowodzenie leczenia* przechodzą z podstanu *Nawrót krótkotrwały* do podstanu *Nawrót długotrwały*. Jest oczywiste, że to techniczne rozwiązanie jest w znacznej mierze oparte na założeniach arbitralnych, jednak takie właśnie modelowanie uznano za najbliższe rzeczywistej praktyce leczenia. Podkreślić przy tym należy, że przyjęta metoda obliczeń ma charakter konserwatywny – więcej pacjentów w ramieniu DA niż w ramieniu MIDO + DA po 3 latach od rozpoczęcia terapii pozostaje w stanie *Nawrót / Niepowodzenie leczenia*, w związku z czym korzyść kliniczna i ekonomiczna, jaka wynika z przeniesienia ich ze stanu *Nawrót krótkotrwały* do stanu *Nawrót długotrwały* jest większa w ramieniu DA niż MIDO + DA. Podczas oszacowania użyteczności i kosztów stanu zdrowia *Nawrót długotrwały* przyjęto, że parametry te mają wartości pośrednie między odpowiednimi wartościami w stanach zdrowia *Nawrót krótkotrwały* oraz *Remisja*. Wydaje się, że założenie takie jest najbardziej racjonalne i zgodne ze stanem klinicznym pacjentów. Testowany w ramach analizy wrażliwości scenariusz polegający na przyjęciu kosztów i użyteczności jak w stanie *Remisja* wydaje się być skrajnie

optymistyczną, względem poprawy stanu pacjenta, opcją obliczeń zakładającą całkowite wyleczenie chorych opornych na wcześniejsze linie leczenia.

Kolejnym elementem modelowania wyników klinicznych, na jaki warto zwrócić uwagę jest założenie, że po osiągnięciu okresu obserwacji badania (tj. po ponad 6 latach od rozpoczęcia terapii) przyjmuje się, że śmiertelność pacjentów odpowiada śmiertelności populacji ogólnej. Jest to uwarunkowane faktem, że dla obu porównywanych ramion w horyzoncie badania krzywe przeżycia osiągnęły wyraźnie poziom plateau wskazując, że sytuacja pacjentów jest już stabilna. Podejście to znajduje potwierdzenie w opiniach ekspertów klinicznych, na których opierano się przy projektowaniu oryginalnego modelu. Eksperti ci wskazywali, że śmiertelność w populacji ogólnej lepiej przybliży występowanie zgonów w wieloletnim horyzoncie u pacjentów niż ekstrapolacja przeżycia w oparciu o dane z badania klinicznego. Ekstrapolacja taka z konieczności bazuje bowiem na danych z początkowego etapu badania, charakterystycznych dla specyficznej dynamiki choroby w pierwszym etapie od diagnozy.

Omawiając wyniki analizy należy zwrócić również uwagę na znacząca niepewność dotycząca kosztów stanów zdrowia (kosztów świadczeń) w przeprowadzonej analizie. Przyjęto, że całość kosztów leczenia indukcyjnego i konsolidującego mieści się w kosztach hospitalizacji w ramach wybranych grup JGP, przy czym w obliczeniach nie korzystano ze średniej wartości grupy, lecz ze średniej wartości hospitalizacji (wartość grupy i dodatkowych procedur – na przykład przetoczeń preparatów krwi). To szacowanie „z góry do dołu” pozwala prosto i wiarygodnie ocenić faktyczne obciążenie płatnika publicznego związane z realizacją świadczeń, jednak uniemożliwia jednocześnie ewentualne zróżnicowanie kosztów w zależności od interwencji (np. ze względu na niewielkie różnice częstości występowania zdarzeń niepożądanych). Wątpliwości dotyczące kosztów przypisanych poszczególnym stanom zdrowia dotyczą również stanów *Remisja* i *Nawrót / Niepowodzenie leczenia*. Ocena tych kosztów oparta została na danych dotyczących korzystania przez pacjentów ze świadczeń medycznych w Wielkiej Brytanii zestawionych z polskimi kosztami jednostkowymi. Wykorzystanie danych zagranicznych już samo w sobie jest realnym obciążeniem przeprowadzonych obliczeń, uzyskane wyniki wydają się ponadto być relatywnie wysokie (np. w zestawieniu z kosztami terapii po HSCT, określonymi w oparciu o polskie dane). Podkreślić jednak należy, że wszystkie przyjęte założenia dotyczące kosztów mają charakter konserwatywny. W szczególności – wysokie koszty pozostawania w stanie *Remisja* obciążają przede wszystkim pacjentów w ramieniu MIDO + DA.

Analizując wyniki niniejszego opracowania trudno pominąć kwestię doboru komparatora w analizie. W badaniu ankietowym przeprowadzonym wśród ekspertów zajmujących się leczeniem AML w Polsce [16] wskazano, że największa grupa chorych z populacji docelowej leczona jest schematem DAC. Niestety, dostępne dane nie pozwalają na porównanie efektywności MIDO + DA i schematu DAC. W kontekście porównania z DAC pozostaje się zatem odwołać do opinii ekspertów uczestniczących w badaniu ankietowym, [redacted].

[redacted]. Niestety,

oczekiwania dotyczące wyższej efektywności terapii MIDO + DA w porównaniu z DAC nie sposób jest obecnie przełożyć na obiektywną ocenę opłacalności.

Szerokie omówienie ograniczeń przeprowadzonej analizy nie powinno przesłonić jednak podstawowych wniosków z niej płynących. W analizie klinicznej wykazano istotną statystycznie przewagę schematu MIDO + DA nad terapią DA. W modelu ekonomicznym dla niniejszej analizy podjęto próbę możliwie dokładnego i wiarygodnego odzwierciedlenia zidentyfikowanych różnic klinicznych i w przypadku wątpliwości stosowano rozwiązania konserwatywne, uzupełnione jeszcze w ramach przeprowadzonej adaptacji modelu do warunków polskich. Jednoznacznym wnioskiem z tak przeprowadzonego modelowania jest wskazanie, że zastosowanie MIDO realnie wydłuża życie pacjentów i poprawia jego jakość. Choć rozważana jednostka chorobowa jest bardzo dynamiczna, rokowanie w przypadku stwierdzenia obecności mutacji FLT3 jest niekorzystne, a jednocześnie początkowy wiek pacjentów jest relatywnie wysoki (ok. 54 lata), to w ramach przeprowadzonych obliczeń prognozuje się, że zastosowanie MIDO pozwala średnio na uzyskanie dodatkowo 1,35 lat i 1,13 lat życia skorygowanych jakością. Na podkreślenie zasługuje zarówno znaczne wydłużenie czasu życia, jak i fakt, że w trakcie tych dodatkowych lat życia pacjenci mogą oczekiwać stosunkowo wysokiej jakości swojego stanu zdrowia. Dodatkowo w przypadku uwzględnienia proponowanych zapisów umowy podziału ryzyka MIDO jest interwencją opłacalną względem aktualnie stosowanego schematu DA.

10. BIBLIOGRAFIA

1. ██████████ (2018) Analiza problemu decyzyjnego. Midostauryna (Rydapt®) w terapii nowo rozpoznanej ostrej białaczki szpikowej z obecnością mutacji genu FLT3.
2. Charakterystyka Produktu Leczniczego - Rydapt®. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004095/WC500237581.pdf (12.3.2018).
3. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2018 r. Dostęp: <https://www.gov.pl/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-lipca-2018> (2.7.2018).
4. ██████████ (2018) Analiza kliniczna. Midostauryna (Rydapt®) w terapii nowo rozpoznanej ostrej białaczki szpikowej z obecnością mutacji genu FLT3.
5. Stone RM, Mandrekar SJ, Sanford BL, Laumann K, Geyer S, Bloomfield CD, Thiede C, Prior TW, Döhner K, Marcucci G, Lo-Coco F, Klisovic RB, Wei A, Sierra J, Sanz MA, i in. (2017) Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a FLT3 Mutation. *New England Journal of Medicine* 377(5):454–464.
6. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dostęp: <http://prawo.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20120000388/O/D20120388.pdf> (10.1.2018).
7. Hołowiecki J, Grosicki S, Giebel S, Robak T, Kyrzcz-Krzemien S, Kuliczkowski K, Skotnicki AB, Hellmann A, Sulek K, Dmoszynska A, Kloczko J, Jedrzejczak WW, Zdziarska B, Warzocha K, Zawilska K, i in. (2012) Cladribine, but not fludarabine, added to daunorubicin and cytarabine during induction prolongs survival of patients with acute myeloid leukemia: a multicenter, randomized phase III study. *J. Clin. Oncol.* 30(20):2441–2448.
8. NICE. (2017) Appraisal consultation dokument. Midostaurin for untreated acute myeloid leukaemia. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10124/documents> (20.3.2018).
9. Projekt Programu Lekowego. Midostauryna w leczeniu ostrej białaczki szpikowej (ICD-10 C 92.0).
10. AOTMiT. (2016) Wytoczne oceny technologii medycznych. Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytoczne_hta/2016/20160913_Wytoczne_AOTMiT.pdf (10.1.2018).
11. GUS. Obwieszczenie w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2013-2015 na poziomie województw (NTS2) i podregionów (NTS3). Dostęp: <http://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/obwieszczenie-w-sprawie-szacunkow-wartosci-produktu-krajowego-brutto-na-jednego-mieszkanca-w-latach-2013-2015-na-pozymie-wojewodztw-nts2-i-podregionow-nts3,281,4.html> (9.1.2018).
12. Seferyńska I, Warzocha K. (2014) Raport z rejestru zachorowań na ostre białaczki u osób dorosłych w Polsce w latach 2004–2010 prowadzonego przez Instytut Hematologii i Transfuzjologii w imieniu Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (PALG). *Hematologia* 5(2):162–172.
13. Budziszewska B, Więckowska B, Lech-Marańda E, Mikołajczyk T, Dągiel J, Jędrzejczak W. (2017) Zachorowalność i chorobowość na nowotwory układu krwiotwórczego w Polsce (2009–2015) określone na podstawie analizy danych Narodowego Funduszu Zdrowia wykorzystanych w projekcie „Mapy potrzeb zdrowotnych — baza analiz systemowych i wdrożeniowych”. *Hematologia* 8(2):89–104.
14. Purple Squirrel Economics (PSE). (2017) Cost-effectiveness model midostaurin in patients with newly diagnosed FLT3 mutation-positive acute myeloid leukemia.
15. Wierzbowska A. Ostra białaczka szpikowa *Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok: praca zbiorowa*. T. 2 Gdańsk 2013.
16. Ankieta mająca na celu określenie wielkości populacji z ostrą białaczką szpikową (AML) w Polsce kwalifikujących się do leczenia preparatem Rydapt (midostauryna).
17. Lech-Marańda E, Seweryn M, Giebel S, Hołowiecki J, Piatkowska-Jakubas B, Węgrzyn J, Skotnicki A, Kielbiski M, Kuliczkowski K, Paluszewska M, Jedrzejczak WW, Dutka M, Hellmann A, Flont M, Zdziarska B, i in. (2010) Infectious complications in patients with acute myeloid leukemia treated according to the protocol with daunorubicin and cytarabine with or without addition of cladribine. A multicenter study by the Polish Adult Leukemia Group (PALG). *International Journal of Infectious Diseases* 14(2):e132–e140.

18. (2014) Evoltra (klofarabina) we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa (ICD-10: C.92.0). Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej. Raport Nr: AOTM- OT-431-30/2014. Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/179/RPT/179_RPT_OT_431_30_klofarabina_C92.0_2014.09.19.pdf.
19. GUS. Trwanie życia w 2016 r. Dostęp: <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2016-r-,2,11.html> (10.1.2018).
20. Hensen M, Joshi N, Xu W, Patel S, Bal V, Lasch K. Assessment of utility values for treatment-related health states of acute myeloid leukemia in the United Kingdom. *ISPOR 22nd Annual International Meeting 2017*; 20 maj 2017; Boston, MA, USA. .
21. Castejón N, Cappelleri JC, Cuervo J, Lang K, Mehta P, Mokgokong R, Mamolo C. Estimating Health State Utilities for Patients With Acute Myeloid Leukemia. *ISPOR 22nd Annual International Meeting 2017*; 20 maj 2017; Boston, MA, USA. .
22. Matza LS, Deger K, Howell T, Hillgruber NK, Yeager AM, Hogge D, Fisher V, Louie AC, Chung KC. Health State Utilities Associated With Treatment Options for Acute Myeloid Leukaemia (AML). *ISPOR 20th Annual European Congress*; 4 listopad 2017; Glasgow, Scotland. .
23. Forsythe A, Brandt PS, Dolph M, Patel S, Rabe APJ, Tremblay G. (2018) Systematic review of health state utility values for acute myeloid leukemia. *Clinicoecon Outcomes Res* 10:83–92.
24. Forsythe A, Bal V, Dolph M, Patel S, Tremblay G. (2017) Systematic review of health state utility values for economic evaluation of acute myeloid leukemia. Abstract E945. EHA Learning Center Dostęp: <http://learningcenter.ehaweb.org/eha/2017/22nd/180721/anna.forsythe.systematic.review.of.health.state.utility.values.for.economic.html> (7.3.2018).
25. 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, i in. (2016) Decision Analysis of Postremission Therapy in Cytogenetically Intermediate-Risk Acute Myeloid Leukemia: The Impact of FLT3 Internal Tandem Duplication, Nucleophosmin, and CCAAT/Enhancer Binding Protein Alpha. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 22(6):1125–1132.
26. 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, i in. (2015) Patient-reported quality of life after allogeneic hematopoietic cell transplantation or chemotherapy for acute leukemia. *Bone Marrow Transplant.* 50(9):1241–1249.
27. Kurosawa S, Yamaguchi H, Yamaguchi T, Fukunaga K, Yui S, Kanamori H, Usuki K, Uoshima N, Yanada M, Shono K, Ueki T, Mizuno I, Yano S, Takeuchi J, Kanda J, i in. (2014) Decision Analysis of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Versus Chemotherapy in Cytogenetically Standard-Risk Acute Myeloid Leukemia in First Complete Remission: The Impact of FLT3-ITD Profile. *Blood* 124(21):1221.
28. Leunis A, Redekop WK, Uyl-de Groot CA, Löwenberg B. (2014) Impaired health-related quality of life in acute myeloid leukemia survivors: a single-center study. *Eur. J. Haematol.* 93(3):198–206.
29. Slovacek L, Slovackova B, Jebavy L, Macingova Z. (2007) Psychosocial, health and demographic characteristics of quality of life among patients with acute myeloid leukemia and malignant lymphoma who underwent autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Sao Paulo Med J* 125(6):359–361.
30. Uyl-de Groot CA, Löwenberg B, Vellenga E, Suciú S, Willemze R, Rutten FF. (1998) Cost-effectiveness and quality-of-life assessment of GM-CSF as an adjunct to intensive remission induction chemotherapy in elderly patients with acute myeloid leukemia. *Br. J. Haematol.* 100(4):629–636.
31. Nasilowska-Adamska B, Czyż A, Markiewicz M, Rzepecki P, Piatkowska-Jakubas B, Paluszewska M, Dzierżak-Mietla M, Solarska I, Borg K, Prochorec-Sobieszek M, Szydło R, Lewandowski K, Skotnicki A, Jedrzejczak WW, Kyrzcz-Krzemien S, i in. (2016) Mild chronic graft-versus-host disease may alleviate poor prognosis associated with FLT3 internal tandem duplication for adult acute myeloid leukemia following allogeneic stem cell transplantation with myeloablative conditioning in first complete remission: a retrospective study. *Eur. J. Haematol.* 96(3):236–244.
32. Kyrzcz-Krzemien S, Helbig G, Zielińska P, Markiewicz M. (2011) The kinetics of mRNA transforming growth factor beta1 expression and its serum concentration in graft-versus-host disease after allogeneic hemopoietic stem cell transplantation for myeloid leukemias. *Med. Sci. Monit.* 17(6):CR322-328.
33. Helbig G, Krzemien S, Francuz T, Wojnar J, Hołowiecki J. (2008) Elastin metabolism is disrupted in patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (alloHSCT) for acute and chronic myeloid leukemia. *Med. Sci. Monit.* 14(11):CR584-588.
34. Kozak I, Dwilewicz-Trojaczek J, Siemińska J, Górska R. (2011) Czynniki ryzyka występowania choroby przeciw gospodarzowi u pacjentów po allogenicznym przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych. *Wiad. Lek.* 64(3):164–169.
35. Giebel S, Labopin M, Holowiecki J, Labar B, Komarnicki M, Koza V, Masszi T, Mistrik M, Lange A, Hellmann A, Vitek A, Pretnar J, Mayer J, Rzepecki P, Indrak K, i in. (2009) Outcome of HLA-matched related allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for patients with acute leukemia in first complete remission treated in Eastern European centers. Better results in recent years. *Ann. Hematol.* 88(10):1005–1013.

36. Ara R, Brazier JE. (2010) Populating an economic model with health state utility values: moving toward better practice. *Value Health* 13(5):509–518.
37. Golicki D, Niewada M. (2017) EQ-5D-5L Polish population norms. *Arch Med Sci* 13(1):191–200.
38. Zarządzenie Nr 22/2018/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 14 marca 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-222018dsoz,6739.html> (15.3.2018).
39. Patkowska E, Lech-Marańda E, Warzocha K. (2013) Zajęcie ośrodkowego układu nerwowego u dorosłych chorych w przebiegu ostrej białaczki szpikowej. *Hematologia* 4(3):218–226.
40. Zarządzenie Nr 127/2017/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 grudnia 2017 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-1272017dsoz,6708.html> (7.6.2018).
41. Lewandowski G. Biopsja aspiracyjna cienkoigłowa szpiku kostnego w diagnostyce chorób układu krwiotwórczego – techniczne aspekty prawidłowo wykonanego zabiegu. Wskazania i przeciwwskazania do wykonania procedury zabiegowej. *Diagnostyka Laboratoryjna* 46(2):135–140.
42. Riley RS, Hogan TF, Pavot DR, Forysthe R, Massey D, Smith E, Wright L, Ben-Ezra JM. (2004) A pathologist's perspective on bone marrow aspiration and biopsy: I. Performing a bone marrow examination. *J. Clin. Lab. Anal.* 18(2):70–90.
43. Zarządzenie Nr 119/2017/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 30 listopada 2017 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-1192017dsoz,6695.html> (7.3.2018).
44. Statystyka JGP. Dostęp: <https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/Start.aspx>.
45. Anticancer Fund. Ostra białaczka szpikowa (AML): poradnik dla pacjentów – informacje oparte na wytycznych ESMO dotyczących praktyki klinicznej -wer. 2011.2. Dostęp: <http://www.esmo.org/content/download/88301/1617918/file/ESMO-ACF-Ostra-Bia%C5%82aczka-Szpikowa-AML-Poradnik-dla-Pacjent%C3%B3w.pdf>.
46. Foryciarz K. (2008) OSTRA BIAŁACZKA - Informacja dla Pacjenta. Dostęp: http://www.spchn.lbl.pl/uploads/Informacje_o_chorobach/Info_ostra.pdf.
47. Zarządzenie Nr 44/2018/DGL. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-442018dgl,6761.html> (8.6.2018).
48. Zarządzenie Nr 54/2017/DGL prezesa NFZ z dnia 19 lipca 2017 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-542017dgl,6593.html> (6.3.2018).
49. Zarządzenie Nr 71/2016/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 30 czerwca 2016 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-712016dsoz,6514.html> (7.3.2018).
50. Informator o zawartych umowach NFZ. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/o-nfz/informator-o-zawartych-umowach/> (7.3.2018).
51. Biuletyn Informacyjny Centrum Organizacyjno-Koordynacyjnego ds. Transplantacji „Poltransplant”. Archiwum Biuletynów. Dostęp: <http://www.poltransplant.org.pl/biuletyny.html> (7.3.2018).
52. Konkurs ofert na realizację świadczeń zdrowotnych w okresie 1.01.2018 - 30.06.2018r. w zakresie: Poszukiwanie i Dobór Niespokrewnionych Dawców Komórek Krwiotwórczych. Dostęp: <http://bip.poltransplant.org.pl/index.php?id=148&p=55> (7.3.2018).
53. Konkurs na realizację świadczeń zdrowotnych w okresie do 30 czerwca 2018 r. w zakresie: Poszukiwania i Doboru Haploidentycznych Dawców Komórek Krwiotwórczych. Dostęp: <http://bip.poltransplant.org.pl/index.php?id=148&p=60> (7.3.2018).
54. Anna Czyż. Zasady opieki potransplantacyjnej. *Praktyka Hematologiczna 2015*; 24 kwiecień 2015; Warszawa. .
55. (2015) Analiza ekonomiczna ukierunkowana na uzasadnienie ceny. Ponatynib (Iclusig®) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową, u których występuje oporność na leczenie innymi inhibitorami kinazy tyrozynowej lub zastosowanie innego niż ponatynib inhibitora kinazy tyrozynowej nie jest właściwe z powodów klinicznych. Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/134/AW/134_AW_OT_4351_21_ICLUSIG_CML_AE_2016.07.22.pdf (7.3.2018).
56. (2015) Analiza ekonomiczna ukierunkowana na uzasadnienie ceny. Ponatynib (Iclusig®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z obecnością chromosomu filadelfia po niepowodzeniu lun nietolerancji dazatynibu albo z obecnością mutacji T315I. Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/104/AW/104_AW_OT_4351_14_ICLUSIG_ALL_Ph+_AE.pdf (7.3.2018).

57. Giebel S. Transplantacja krwiotwórczych komórek macierzystych *Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok: praca zbiorowa. T. 1* Gdańsk 2013.
58. Aly A, Bapat B, Ray S, Chen Z, Marc B. (2017) Economic Burden of Relapsed/Refractory (R/R) Acute Myeloid Leukemia (AML) in the US. *American Society of Hematology* 130(Suppl 1):3386.
59. Irish W, Ryan M, Gache L, Gunnarsson C, Bell T, Shapiro M. (2017) Acute myeloid leukemia: a retrospective claims analysis of resource utilization and expenditures for newly diagnosed patients from first-line induction to remission and relapse. *Current Medical Research and Opinion* 33(3):519–527.
60. Wang H-I, Aas E, Howell D, Roman E, Patmore R, Jack A, Smith A. (2014) Long-Term Medical Costs and Life Expectancy of Acute Myeloid Leukemia: A Probabilistic Decision Model. *Value in Health* 17(2):205–214.
61. Hagiwara M, Sharma A, Chung K, Delea T. Acute myeloid leukemia (AML) treatment practice patterns, healthcare resource utilization (HRU) and costs in a US commercially-insured population. *22nd Congress of European Hematology Association*; 23 czerwiec 2017; Feria de Madrid. P372.
62. Medeiros BC, Pandya B, Chen C-C, Groves E, Bui C, Horvath LE, Wade R. Economic Burden of Treatment Episodes in Acute Myeloid Leukemia (AML) Patients in the US: A Retrospective Analysis of a Commercial Payer Database. *59th Annual Meeting & Exposition*; 11 grudzień 2017; Atlanta, GA, USA. .
63. El-Zawahry HM, Zeeneldin AA, Samra MA, Mattar MM, El-Gammal MM, Abd El-Samee A, Darwish T. (2007) Cost and outcome of treatment of adults with acute myeloid leukemia at the National Cancer Institute-Egypt. *J Egypt Natl Canc Inst* 19(2):106–113.
64. NICE project team. *Azacitidine for treating acute myeloid leukaemia with more than 30% bone marrow blasts. Technology appraisal guidance TA399*. 2016.
65. (2017) Wniosek o objęcie refundacją leku VIDAZA (azacytydyna) we wskazaniu: Ostra białaczka szpikowa (AML) z >30% blastów w szpiku, zgodnie z klasyfikacją WHO. Analiza weryfikacyjna. NR: OT.4352.2.2017. Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/102/AWA/102_AWA_OT_4352_2_Vidaza_AML_2017.10.27.pdf (7.3.2018).
66. Zarządzenie Nr 83/2017/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 9 września 2017r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-832017dsoz,6637.html> (15.3.2018).
67. Zarządzenie Nr 14/2018/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 22 lutego 2018 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-142018dsoz,6732.html> (15.3.2017).
68. NICE. (2017) Single Technology Appraisal. Midostaurin for untreated acute myeloid leukaemia. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10124/documents/committee-papers> (8.1.2018).
69. CADTH. (2017) pan-Canadian Oncology Drug Review Initial Economic Guidance Report. Midostaurin (Rydapt) for Acute Myeloid Leukemia. Dostęp: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_midostaurin_rydapt_all_fn_cgr.pdf (8.1.2018).
70. Stein EM, Xie J, Duchesneau E, Bhattacharyya S, Ndife B, Bonifacio G, Joseph GJ. Cost-Effectiveness of Midostaurin in the Treatment of Newly Diagnosed FLT3-Mutated Acute Myeloid Leukemia in the United States. *ASH 59th Annual Meeting & Exposition*; 9 grudzień 2017; Atlanta, GA, USA. .
71. Tremblay G., Dolph M., Patel S., Brandt P., Forsythe A. Cost-effectiveness analysis of midostaurin (MIDO) with standard chemotherapy (SOC) for acute myeloid leukemia (AML) in the United Kingdom (UK). *ISPOR 20th Annual European Congress Research Abstracts*; 4 listopad 2017; Glasgow, Scotland. .
72. Paulden M, Galvanni V, Chakraborty S, Kudinga B, McCabe C. (2016) Discounting and the Evaluation of Health Care Programs. Dostęp: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/CP0008_Economic_Evaluation_Guidelines_Discount_Rate_Report.pdf (20.3.2018).
73. Sanders GD, Neumann PJ, Basu A, Brock DW, Feeny D, Krahn M, Kuntz KM, Meltzer DO, Owens DK, Prosser LA, Salomon JA, Sculpher MJ, Trikalinos TA, Russell LB, Siegel JE, i in. (2016) Recommendations for Conduct, Methodological Practices, and Reporting of Cost-effectiveness Analyses: Second Panel on Cost-Effectiveness in Health and Medicine. *JAMA* 316(10):1093–1103.
74. Developing NICE guidelines: the manual | Guidance and guidelines | NICE. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/process/pmg20/chapter/incorporating-economic-evaluation> (20.3.2018).
75. Linch DC, Hills RK, Burnett AK, Khwaja A, Gale RE. (2014) Impact of FLT3(ITD) mutant allele level on relapse risk in intermediate-risk acute myeloid leukemia. *Blood* 124(2):273–276.
76. Grimwade D, Hills RK, Moorman AV, Walker H, Chatters S, Goldstone AH, Wheatley K, Harrison CJ, Burnett AK, National Cancer Research Institute Adult Leukaemia Working Group. (2010) Refinement of cytogenetic classification in acute myeloid leukemia: determination of prognostic significance of rare recurring chromosomal abnormalities among 5876 younger adult patients treated in the United Kingdom Medical Research Council trials. *Blood* 116(3):354–365.

77. Budziszewska BK, Pluta A, Sulek K, Wierzbowska A, Robak T, Giebel S, Holowiecka-Goral A, Sawicki W, Ejduk A, Patkowska E, Manko J, Gajkowska-Kulik J, Piszcz J, Mordak-Domagala M, Madry K, i in. (2015) Treatment of elderly patients with acute myeloid leukemia adjusted for performance status and presence of comorbidities: a Polish Adult Leukemia Group study. *Leuk. Lymphoma* 56(8):2331–2338.
78. Schlenk RF, Fiedler W, Salih HR, Wulf G, Thol F, Kündgen A, Kindler T, Salwender. (2016) Impact of Age and Midostaurin-Dose on Response and Outcome in Acute Myeloid Leukemia with FLT3-ITD: Interim-Analyses of the AMLSG 16-10 Trial. *Blood* 128(22):449.
79. Gabriel Tremblay, Patrick Haines, Andrew Briggs. (2015) A Criterion-based Approach for the Systematic and Transparent Extrapolation of Clinical Trial Survival Data. *Journal of Health Economics and Outcomes Research* 2(2):147–160.
80. Latimer NR. (2013) NICE DSU Technical Support Document 14: Survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials - extrapolation with patient-level data. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Dostęp: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK395885/>.
81. Home - PubMed - NCBI. Dostęp: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/> (7.3.2018).
82. Cochrane Library. Dostęp: <http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/> (9.3.2018).
83. CADTH. Dostęp: <https://www.cadth.ca/> (9.3.2018).
84. ISPOR Scientific Presentations Database. Dostęp: https://www.ispor.org/RESEARCH_STUDY_DIGEST/research_index.asp (9.3.2018).
85. NIHR Centre for Reviews and Dissemination - CRD Database. Dostęp: <https://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/> (9.3.2018).
86. NICE | The National Institute for Health and Care Excellence. CorporatePage, Dostęp: <https://www.nice.org.uk/> (9.3.2018).
87. Scottish Medicines Consortium. Dostęp: <https://www.scottishmedicines.org.uk/> (9.3.2018).
88. Health AGD of. Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS) | PBAC Outcomes. Australian Government Department of Health Dostęp: <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes> (9.3.2018).

11. SPIS TABEL, WYKRESÓW I RYSUNKÓW

Spis tabel

Tabela 1.	Charakterystyka populacji	23
Tabela 2.	Wiek pacjentów leczonych w ramach grupy JGP S01: Intensywne leczenie ostrych białaczek > 17 r.ż.	23
Tabela 3.	Procentowy rozkład zużycia dawek dobowych MIDO w poszczególnych fazach leczenia (na podst. indywidualnych danych pacjentów z badania RATIFY)	31
Tabela 4.	Dawkowanie midostauryny (analiza podstawowa)	32
Tabela 5.	Dawkowanie midostauryny (analiza wrażliwości, scenariusz 10)	32
Tabela 6.	Dawkowanie substancji czynnych stosowanych w ramach chemioterapii	33
Tabela 7.	Zdarzenia niepożądane i ciężkie zdarzenia niepożądane w badaniu RATIFY (n/N (%)) dla porównania MIDO + DA vs DA [4].....	35
Tabela 8.	Roczne prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej w roku 2016	36
Tabela 9.	Zestawienie stanów zdrowia i użyteczności przyjętych w modelu oraz odpowiadającym im stanom w publikacjach źródłowych	39
Tabela 10.	Odsetek pacjentów, u których wystąpiła GVHD po HSCT – dane z badań	41
Tabela 11.	Mnożnik obrazujący zmiany użyteczności w czasie względem jakości życia w wieku 54 lat	43
Tabela 12.	Podsumowanie założeń kosztowych w analizie podstawowej i wrażliwości (bez uwzględnienia kosztów leków)	46
Tabela 13.	Badania uwzględnione w proponowanym programie lekowym	47
Tabela 14.	Kwalifikacja do programu – wycena testów diagnostycznych.....	48
Tabela 15.	Koszt badań genetycznych na obecność mutacji FLT3 [40].....	48
Tabela 16.	Koszty kwalifikacji do leczenia MIDO	48
Tabela 17.	Monitorowanie leczenia – wycena świadczeń	49
Tabela 18.	Średni roczny koszt EKG i badań laboratoryjnych wykonywanych w ramach monitorowania leczenia pacjentów w PrL	50
Tabela 19.	Koszt hospitalizacji związanej z biopsją szpiku kostnego.....	50
Tabela 20.	Średni roczny koszt zabiegów aspiracyjnej biopsji szpiku wykonywanych w ramach monitorowania leczenia pacjentów w programie lekowym	50
Tabela 21.	Średni koszt monitorowania leczenia pacjentów w PrL	51
Tabela 22.	Koszty jednostkowe MIDO na opakowanie	51
Tabela 23.	Koszty MIDO / cykl leczenia	52
Tabela 24.	Koszty substancji czynnych stosowanych w ramach chemioterapii oszacowane na podst. dawkowania określonego w oparciu o opinie ekspertów oraz dane literaturowe (analiza wrażliwości, scenariusz 9c).....	52
Tabela 25.	Koszty hospitalizacji w fazie indukcji – analiza podstawowa	53
Tabela 26.	Koszty hospitalizacji w fazie indukcji – analiza wrażliwości, scenariusz 9a	54
Tabela 27.	Koszty hospitalizacji w fazie indukcji – analiza wrażliwości, scenariusz 9c, ramię MIDO + DA	54
Tabela 28.	Koszt leczenia indukującego (2 cykle leczenia) – analiza wrażliwości, scenariusz 9c	54
Tabela 29.	Koszty hospitalizacji w fazie konsolidacji – analiza podstawowa [44].....	55
Tabela 30.	Koszt hospitalizacji w fazie konsolidacji – analiza wrażliwości, scenariusz 9a	55
Tabela 31.	Koszt hospitalizacji w fazie konsolidacji – analiza wrażliwości, scenariusz 9b	56
Tabela 32.	Koszty hospitalizacji w fazie konsolidacji – analiza wrażliwości, scenariusz 9c, ramię MIDO + DA.....	56
Tabela 33.	Koszt leczenia konsolidującego na cykl – analiza wrażliwości, scenariusz 9c	56
Tabela 34.	Koszt leczenia podtrzymującego na cykl – analiza podstawowa.....	57
Tabela 35.	Koszt leczenia podtrzymującego na cykl – analiza wrażliwości, scenariusz 9c.....	57

Tabela 36.	Zestawienie oszacowań kosztów leczenia (bez uwzględnienia kosztów leków) na poszczególnych etapach leczenia.....	58
Tabela 37.	Koszty hospitalizacji w trakcie chemioterapii – leczenie 2. linii.....	59
Tabela 38.	Procedury wyceny przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych - hospitalizacja.....	60
Tabela 39.	Koszt związany z transplantacją krwiotwórczych komórek macierzystych - hospitalizacja	60
Tabela 40.	Koszt badania zgodności tkankowej w poszczególnych oddziałach NFZ w 2018 roku	61
Tabela 41.	Koszty związane z transplantacją krwiotwórczych komórek macierzystych (badania zgodności tkankowej i doboru dawcy szpiku).....	62
Tabela 42.	Podział przeszczepień ze względu na rodzaj dawcy – liczba pacjentów.....	62
Tabela 43.	Podział przeszczepień ze względu na rodzaj dawcy – rozkład procentowy	63
Tabela 44.	Średni ważony koszt przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych	63
Tabela 45.	Koszt monitorowania pacjentów po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych	64
Tabela 46.	Koszty wizyt w kolejnych latach po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych	64
Tabela 47.	Ceny leków immunosupresyjnych uwzględnione w analizie – cyklosporyna [zł]	64
Tabela 48.	Ceny leków immunosupresyjnych uwzględnione w analizie – mykofenolan mofetylu [zł]	65
Tabela 49.	Koszty leków immunosupresyjnych po HSCT	65
Tabela 50.	Średni odsetek pacjentów z GVHD oraz innymi infekcjami w tym infekcją CMV po HSCT	66
Tabela 51.	Liczba hospitalizacji w kolejnych latach po HSCT	66
Tabela 52.	Świadczenia hospitalizacyjne po HSCT	67
Tabela 53.	Średnie koszty hospitalizacji w kolejnych latach po HSCT	67
Tabela 54.	Całkowite koszty monitorowania po HSCT.....	68
Tabela 55.	Całkowite koszty monitorowania po HSCT – koszty przyjęte w analizie	68
Tabela 56.	Liczba świadczeń, jakich wymagają pacjenci z AML podczas remisji, progresji oraz stabilnej choroby na cykl – dane z rekomendacji NICE TA399 [64], wartość średnia na pacjenta	69
Tabela 57.	Zużycie świadczeń medycznych w stanie remisji i braku odpowiedzi na leczenie na cykl na pacjenta – parametry modelu.....	70
Tabela 58.	Koszt wizyty diagnostycznej.....	70
Tabela 59.	Średni koszt osobodnia hospitalizacji – remisja i brak odpowiedzi na leczenie.....	70
Tabela 60.	Koszty opieki medycznej w stanach remisja i brak odpowiedzi na leczenie	71
Tabela 61.	Wycena świadczeń z zakresu opieki paliatywnej [66]	72
Tabela 62.	Wycena hospitalizacji związanej z podaniem preparatów krwiopochodnych [43].....	72
Tabela 63.	Koszt preparatów krwiopochodnych [67].....	72
Tabela 64.	Podsumowanie kosztów opieki terminalnej	73
Tabela 65.	Wyniki oceny klinicznej - porównanie MIDO+DA vs DA	74
Tabela 66.	Wyniki analizy podstawowej – porównanie MIDO+DA vs DA, z RSS.....	74
Tabela 67.	Współczynniki ICUR – porównanie MIDO+DA vs DA, z RSS	75
Tabela 68.	Ceny progowe (ceny zbytu netto) substancji czynnej – porównanie MIDO+DA vs DA, z RSS.....	75
Tabela 69.	Wyniki analizy podstawowej – perspektywa płatnika publicznego, bez RSS.....	75
Tabela 70.	Współczynniki ICUR – perspektywa płatnika publicznego, bez RSS	76
Tabela 71.	Ceny progowe (ceny zbytu netto) substancji czynnej – porównanie MIDO+DA vs DA, bez RSS.....	76
Tabela 72.	Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości	79
Tabela 73.	Wyniki analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS.....	81
Tabela 74.	Wyniki analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS.....	82
Tabela 75.	Porównanie kosztów z zastosowaniem MIDO + DA vs DAC (z RSS)	84
Tabela 76.	Porównanie kosztów leczenia z zastosowaniem MIDO + DA vs DAC (bez RSS)	85
Tabela 77.	Zestawienie wyników raportowanych w publikacji NICE 2017 oraz wyników niniejszej analizy	87
Tabela 78.	Wyniki raportowane w publikacjach CADTH 2017, Stein 2017 i Tremblay 2017 oraz wyniki niniejszej analizy	87

Tabela 79.	Zestawienie wyników analizy z wynikami badania Linch 2014 (dla populacji FLT3-ITD ogółem).....	88
Tabela 80.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku	106
Tabela 81.	Wyniki ekstrapolacji krzywej OS, niepewność oraz wartości współczynników AIC/BIC	112
Tabela 82.	Wyniki ekstrapolacji krzywej EFS, niepewność oraz wartości współczynników AIC/BIC.....	116
Tabela 83.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie PubMed.....	118
Tabela 84.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w Bibliotece Cochrane.....	118
Tabela 85.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w pozostałych bazach informacji medycznej (CADTH, ISPOR, DARE, NICE, SMC, PBAC).....	119
Tabela 86.	Strategia wyszukiwania użyteczności stanów zdrowia w AML	121
Tabela 87.	Charakterystyka badań raportujących użyteczności stanów zdrowia wśród pacjentów z AML.....	122
Tabela 88.	Wyniki przeglądu systematycznego prezentowane publikacji Forsythe 2018 (z pominięciem publikacji niespełniających kryteriów włączenia do przeszukania wykonanego w ramach niniejszej analizy)	124
Tabela 89.	Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące interwencji stosowanych w populacji pacjentów z AML.....	126

Spis wykresów

Wykres 1.	Krzywe Kaplana-Meiera (MIDO + DA vs DA) dla OS z badania RATIFY [14]	25
Wykres 2.	Krzywe OS dla MIDO + DA i DA.....	27
Wykres 3.	Krzywe CR dla MIDO + DA i DA.....	28
Wykres 4.	Zależności pomiędzy odsetkami pacjentów przebywających w stanach <i>Nawrotu krótkotrwałego</i> i <i>długotrwałego</i> w pierwszych 100 cyklach modelu (przy założeniu, że w nawrocie krótkotrwałym pacjenci przebywają maksymalnie 3 lata).....	29
Wykres 5.	Odsetki żyjących pacjentów po przeszczepieniu szpiku.....	30
Wykres 6.	Czas trwania leczenia w badaniu RATIFY.....	34
Wykres 7.	Użyteczności dla populacji ogólnej w zależności od wieku.....	42
Wykres 8.	Płaszczyzna opłacalności dla QALY dla porównaniu MIDO + DA vs DA – z uwzględnieniem RSS.....	77
Wykres 9.	Krzywa akceptowalności MIDO + DA – z uwzględnieniem RSS	77
Wykres 10.	Płaszczyzna opłacalności dla QALY dla porównaniu MIDO + DA vs DA – bez uwzględnieniem RSS.....	78
Wykres 11.	Krzywa akceptowalności MIDO + DA – bez uwzględnienia RSS	79
Wykres 12.	Wykres log-skumulowanych hazardów OS	111
Wykres 13.	Wykresy log-skumulowanych hazardów OS dla ekstrapolowanych krzywych.....	112
Wykres 14.	Wykres log-skumulowanych hazardów EFS.....	114
Wykres 15.	Wykresy log-skumulowanych hazardów EFS dla ekstrapolowanych krzywych (model PH ze zmienną dot. leczenia)	115
Wykres 16.	Wykresy log-skumulowanych hazardów EFS dla ekstrapolowanych krzywych (niezależne krzywe parametryczne dla obu ramion badania).....	116

Spis rysunków

Rysunek 1.	Schemat modelu	17
Rysunek 2.	Sposób wyboru metody ekstrapolacji danych.....	110
Rysunek 3.	Schemat selekcji opublikowanych analiz ekonomicznych dot. interwencji stosowanych w populacji pacjentów z AML.....	120
Rysunek 4.	Schemat selekcji publikacji raportujących użyteczności stanów zdrowia wśród pacjentów z AML.....	122

12. ZGODNOŚĆ Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI

Tabela 80.

Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
§ 2.	
Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Ceny, poziom i sposób finansowania zgodne z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2018 roku [4], skuteczność i bezpieczeństwo ocenione na podstawie analizy efektywności klinicznej aktualnej na dzień złożenia wniosku [5]
§ 5.1 Analiza ekonomiczna zawiera:	
1. analizę podstawową	Rozdz. 4.1, 4.2.1, 4.2.2
2. analizę wrażliwości	Rozdz. 4.3, 0
3. przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (...)	Rozdz. A.2.1, A.3
§ 5.2 Analiza podstawowa zawiera:	
1. zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych (...)	Rozdz. 4
2. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	Rozdz. 4
3. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią – w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2;	Nie dotyczy
4. oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy;	Rozdz. 4
5. zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdz. 3
6. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdz. 2, 3
7. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań (...)	Załącznik do analizy
§ 5.3	
W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (...)	Nie dotyczy
§ 5.4	
Dopuszcza się przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4.	Nie dotyczy

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela	
§ 5.5		
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...) oszacowania i kalkulacje (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	1. z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	Rozdz. 4.2.1
	2. bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	Rozdz. 4.2.2
§ 5.6		
Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:	1. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia	Nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust.3 ustawy (por. rozdz. 1.4)
	2. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (...)	
	3. kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.	
§ 5.7		
Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania (...) powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.	Rozdz. 2.10	
§ 5.8		
Jeżeli wartości (...) obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia (...).	Rozdz. A.2.2	
§ 5.9 Analiza wrażliwości zawiera:		
1. określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań	Rozdz. 4.4.1	
2. uzasadnienie zakresów zmienności		
3. oszacowania (...) uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (...) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej	Rozdz. 4.4.2	
§ 5.10 Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:		
1. z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	Rozdz. 2.5	
2. z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy		
§ 5.11		
Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.	Rozdz. 2.6	
§ 5.12		
Do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, stosuje się przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4.	Rozdz. A.2	

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
§ 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:	
1. dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;	
2. wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	Rozdz. 10

ANEKS A.

A.1. Ekstrapolacja krzywych OS i EFS

Analiza danych przedstawiona w rozdziałach dotyczących ekstrapolacji krzywych przeprowadzona została przez autorów oryginalnego modelu, który w ramach niniejszego opracowania został dostosowany do warunków polskich. W ramach tego dostosowania nie ingerowano w założenia dotyczące ekstrapolacji krzywych OS i EFS, dlatego nie przeprowadzono odrębnej analizy w tym zakresie, ponadto taka analiza wymagałaby dostępu do surowych danych w postaci pełnych krzywych Kaplana-Meiera, które nie zostały zamieszczone w modelu. Poniższe rozdziały są w dużej mierze tłumaczeniem odpowiednich fragmentów dokumentu analizy dla modelu oryginalnego [15].

A.1.1. Wybór techniki ekstrapolacji

Wybór sposobu ekstrapolacji danych z badania klinicznego oparto na metodyce przedstawionej w publikacji Tremblay 2015 [79] zgodnej z NICE DSU Technical Support Document 14 [80]. Zastosowane podejście przedstawiono na schemacie poniżej (Rysunek 2). Pozwala ono na zminimalizowanie ryzyka błędu i pozwala uzyskać maksymalną przejrzystość i czytelność.

Zgodnie z publikacją Tremblay 2015, w pierwszym kroku przeanalizowano wykresy log-skumulowanych hazardów dla MIDO + DA oraz DA. W kolejnym kroku wykonano ekstrapolację krzywych przeżycia KM. Finalnie dokonano wyboru najlepiej dopasowanej krzywej parametrycznej.

W celu wyboru odpowiedniego typu modelowania zbadano założenie o proporcjonalności hazardów poprzez:

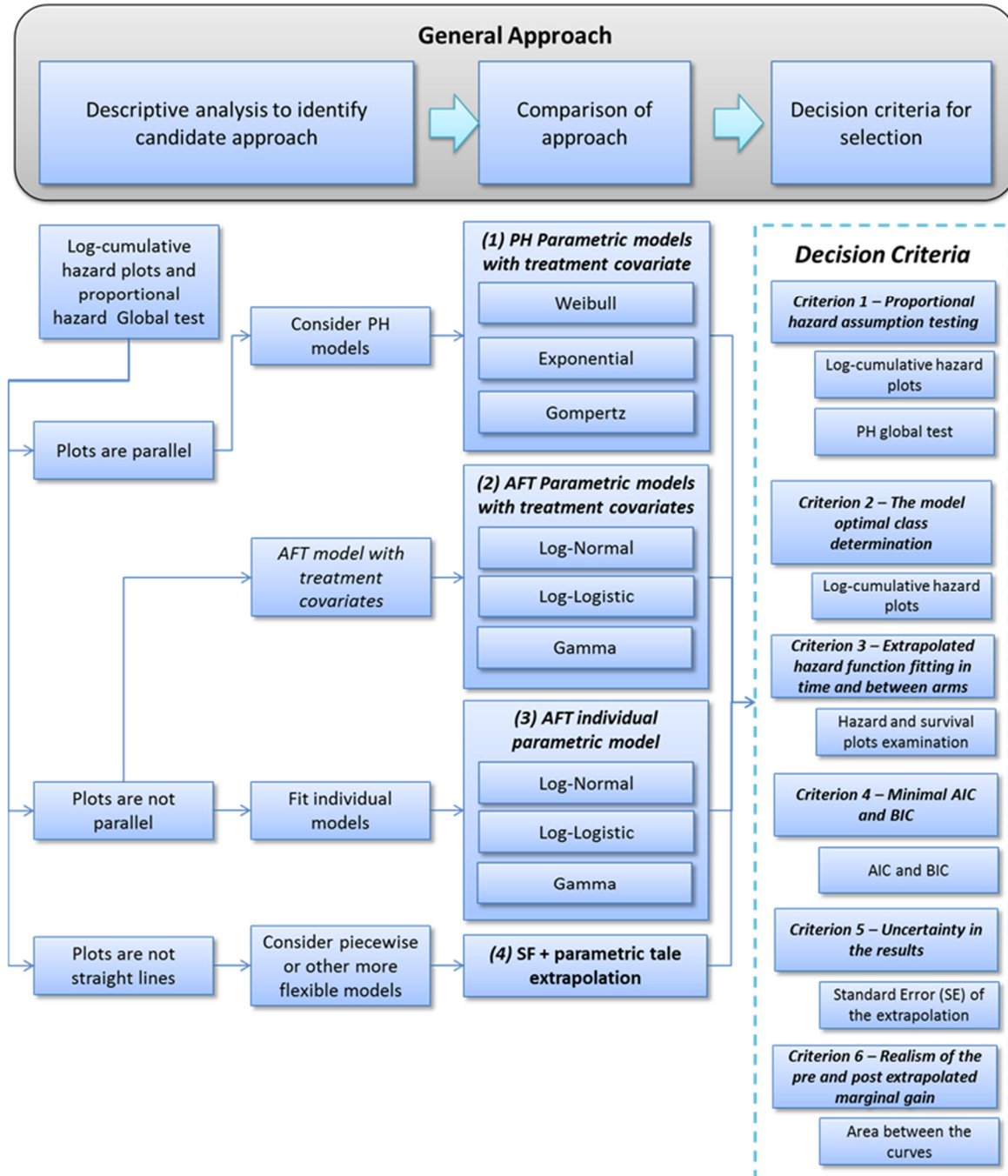
- wzrokową ocenę wykresów logarytmicznych skumulowanych hazardów,
- test residuów Schoenfelda.

Następnie dokonano wyboru najlepszej metody ekstrapolacji na podstawie następujących kryteriów:

1. założenie o proporcjonalności hazardów PH – wzrokowa ocena wykresu log-skumulowanych hazardów (przebiegi powinny być równoległe w przypadku spełnienia założenia PH) i test residuów Schoenfelda;
2. dopasowanie hazardów ekstrapolowanej krzywej i krzywej KM oraz pomiędzy ramionami badania – zależność pomiędzy hazardem ekstrapolowanej funkcji i krzywej przeżycia oraz pomiędzy ramionami badania powinna być stała;
3. stopień dopasowania na podstawie kryterium informacyjnego Akaike (AIC) oraz bayesowskiego kryterium Schwarza (BIC) – model parametryczny charakteryzujący się dobrym dopasowaniem do danych rzeczywistych powinien mieć niskie współczynniki AIC/BIC;
4. niepewność otrzymanych wyników;

5. spójność wyników ekstrapolacji i krzywej KM w horyzoncie badania klinicznego oraz realizm ekstrapolowanej krzywej w długim horyzoncie czasowym.

Rysunek 2.
Sposób wyboru metody ekstrapolacji danych



A.1.2. Ocena ekstrapolacji krzywej OS

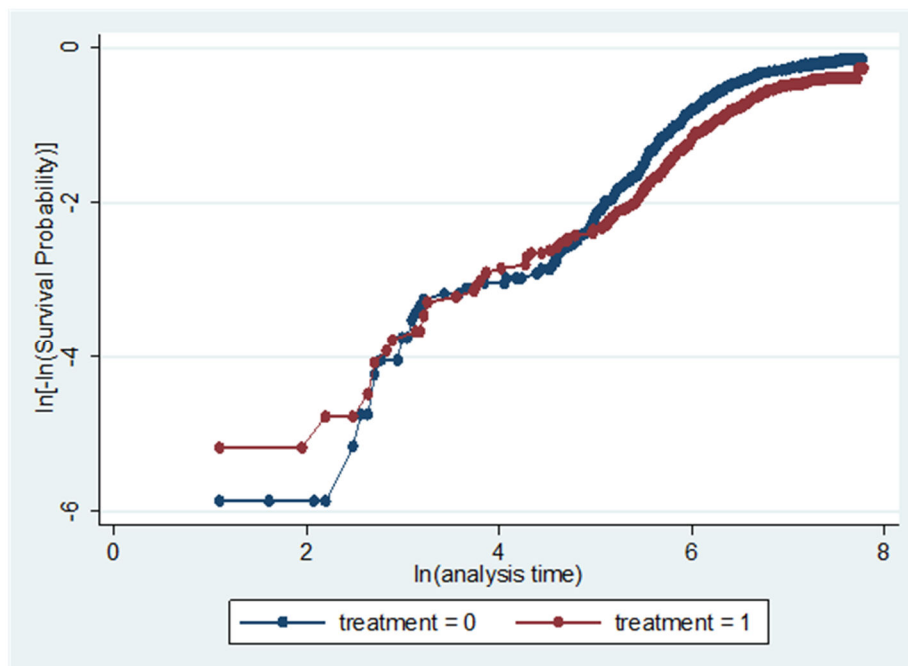
A.1.2.1 Kryterium proporcjonalności hazardów

W modelu proporcjonalnego hazardu zakłada się, że stosunek estymowanych wartości hazardów dla ocenianej interwencji i komparatora będzie stały w czasie. Założenie proporcjonalności hazardu powinno być potwierdzone oceną wykresów log-skumulowanych hazardów (wykresy te powinny być równoległe w przypadku spełnienia analizowanego założenia) oraz odpowiednim testem statystycznym (np. test reszt Schoenfelda).

Na poniższym wykresie (Wykres 12) przedstawiono logarytmiczne skumulowane hazardy dla OS.

Wizualna ocena pozwala stwierdzić, że przebiegi się przecinają, nie są ani równoległe, ani proste. Można zatem wnioskować, że hazard jest zmienny w czasie, co sugerowało również plateau krzywej KM. Wynik testu reszt Schoenfelda nie wyklucza natomiast możliwości spełnienia założenia proporcjonalnego hazardu. Dostępne dane nie pozwalają na jednoznaczne stwierdzenie czy założenie proporcjonalności hazardów zostało spełnione.

Wykres 12.
Wykres log-skumulowanych hazardów OS

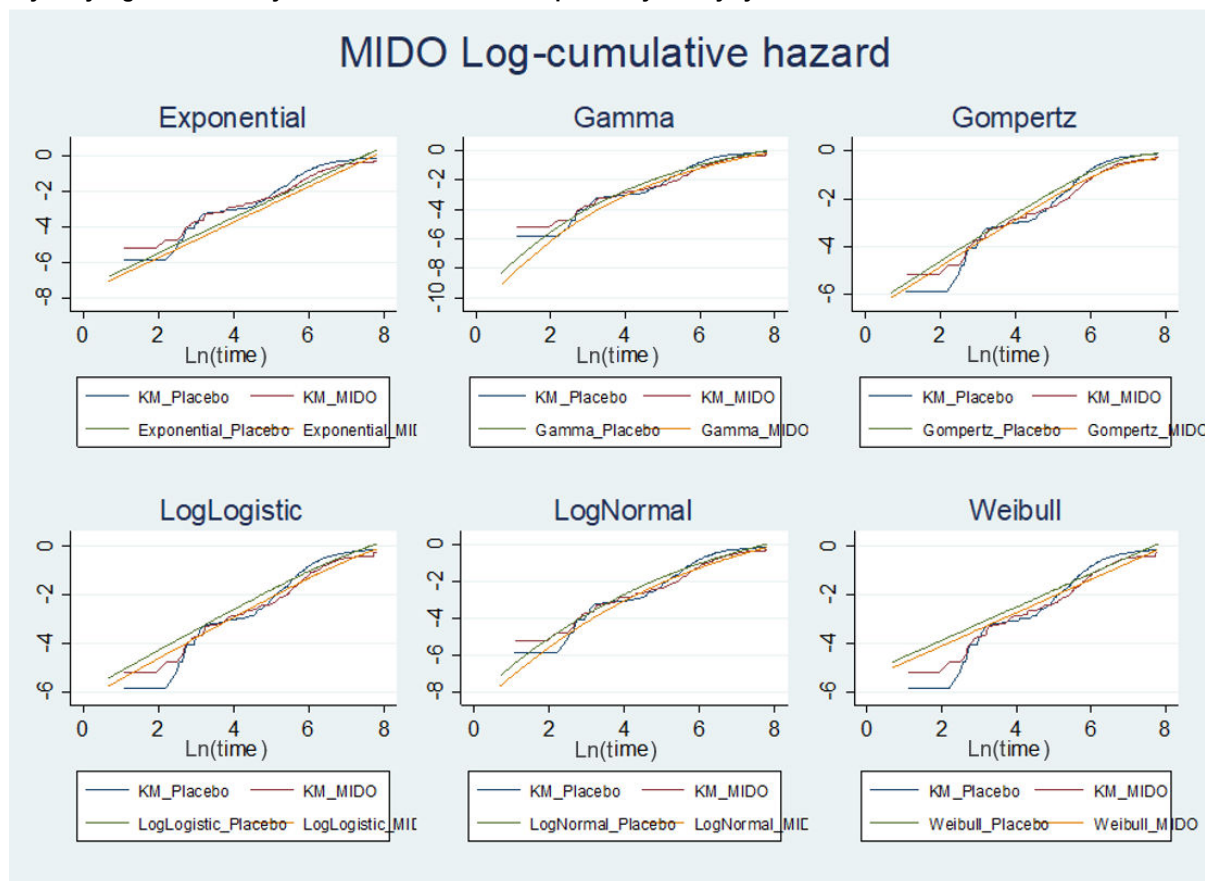


A.1.2.2 Kryterium relacji hazardów pomiędzy krzywymi KM i krzywymi ekstrapolowanymi

Relacja wartości hazardów dla interwencji i komparatora powinna być zachowana podczas ekstrapolacji poprzez dobór odpowiedniego typu modelowania, np. przecinające się krzywe sugerują zastosowanie niezależnych krzywych parametrycznych dla obu ramion badania. Poniżej

przedstawiono wykresy log-skumulowanych hazardów OS dla krzywych ekstrapolowanych za pomocą rozważanych rozkładów (Wykres 13).

Wykres 13.
Wykresy log-skumulowanych hazardów OS dla ekstrapolowanych krzywych



A.1.2.3 Pozostałe kryteria

Tabela 81.
Wyniki ekstrapolacji krzywej OS, niepewność oraz wartości współczynników AIC/BIC

Typ modelu*	Klasa modelu	Rozkład	OS w okresie obserwacji†	OS poza okresem obserwacji	OS	Przedział ufności	AIC/BIC
	Krzywa Kaplana-Meiera		6,39	-	6,39	1,60–10,79	-
		Weibulla	5,82	20,75	26,57	3,85–72,53	2011,5 / 2029,8
Wykresy są równoległe	(1) Model PH ze zmienną dot. leczenia	Wykładniczy	6,17	13,14	19,31	3,56–34,00	2074,6 / 2088,3
		Gomperta	5,82	27,19	33,01	-49,50–137,24	1976,8 / 1995,1

Typ modelu*	Klasa modelu	Rozkład	OS w okresie obserwacji†	OS poza okresem obserwacji	OS	Przedział ufności	AIC/BIC
Wykresy nie są równoległe	(2) Model AFT ze zmienną dot. leczenia	Log-normalny	5,15	16,71	21,87	-3,00–274,21	1979,8 / 1998,1
		Log-logistyczny	5,94	17,13	23,07	2,5–33,65**	2233,3 / 2247
		Gamma	13,03	38,48	51,51	-2,02–33,36**	1923,8 / 1942,1
	(3) Niezależne krzywe parametryczne dla obu ramion badania	Weibulla	6,02	23,63	29,65	16,80–121,54	2015,2 / 2038,4
		Wykładniczy	6,31	13,46	19,77	10,04–44,44	2076,4 / 2091,9
		Gompertza	6,17	23,70	29,87	6,36–67,70	1926,9 / 1950,2
		Log-normalny	6,14	27,33	33,47	114,52–793,90	1978,5 / 2001,8
		Log-logistyczny	6,57	24,55	31,12	-76,95–81,08	1982,5 / 2005,8
		Gamma	5,79	19,72	25,52	N.A.–N.A.	2000,4 / 2023,7
		Weibulla	6,16	22,34	28,50	1,58–40,05	2011,5 / 2029,8
Wykresy nie są liniami prostymi	(4) Model typu <i>piecewise</i> : Funkcja przeżycia (KM) + ekstrapolowana krzywa parametryczna	Wykładniczy	6,16	14,81	20,97	3,74–29,57	2074,6 / 2088,3
		Gompertza	6,16	28,36	34,53	-19,27–54,10	1976,8 / 1995,1
		Log-normalny	6,16	20,96	27,12	-7,39–41,08	1979,8 / 1998,1
		Log-logistyczny	6,16	19,47	25,63	-7,48–39,15	2233,3 / 2247
		Gamma	6,16	24,15	30,32	-8,51–41,29	1923,8 / 1942,1

* Podział ze względu na ocenę wykresów log-skumulowanych hazardów; ** Przedział ufności dla mediany (brak danych dla średniej); †Punkt odcięcia zgodny z modelem (cykl przed ostatnim zarejestrowanym w badaniu zdarzeniem)

A.1.2.4 Podsumowanie

Wykresy hazardów dla interwencji i komparatora nie są równoległe, co sugeruje niespełnienie założeń PH.

W przypadku modelu z dwoma niezależnymi krzywymi najlepsze dopasowanie (w oparciu o wizualną ocenę log-skumulowanych hazardów oraz wartości AIC i BIC) uzyskano przy użyciu rozkładu Gompertza. Rozkład ten zachowuje ponadto plateau poza horyzontem czasowym badania, czyli w momencie, gdzie zgodnie z opiniami ekspertów oczekuje się, że OS się ustabilizuje. Z związku z tym oceniono, że dla modeli tego typu najlepsze wyniki uzyskano w oparciu o rozkład Gompertza. W dokumencie oryginalnym w dla modelu oryginalnego [15] w rozdziałach opisujących analizę krzywych za najlepiej dopasowany uznany został rozkład Weibulla, jednak wybór ten pozostaje w sprzeczności z analizą poszczególnych kryteriów dopasowania, a także z argumentacją

przedstawioną w głównej części tego opracowania (w której wskazuje się, że najlepsze dopasowanie charakteryzuje rozkład Gompertza). W związku z powyższym, w oparciu o zestawione dane tj. wykresy krzywych, wykresy hazardu i wartości współczynników AIC i BIC za najlepiej dopasowany model z grupy modeli z dwoma niezależnymi krzywymi uznano model rozkładu Gompertza.

Słabego dopasowania krzywej parametrycznej do krzywej KM można uniknąć wybierając model typu *piecewise*. W tym przypadku dobre rezultaty otrzymano przy użyciu rozkładu log-logistycznego i wykładniczego.

Podsumowując, najlepsze dopasowanie uzyskano przy zastosowaniu dwóch niezależnych modeli wykorzystujących rozkład Gompertza.

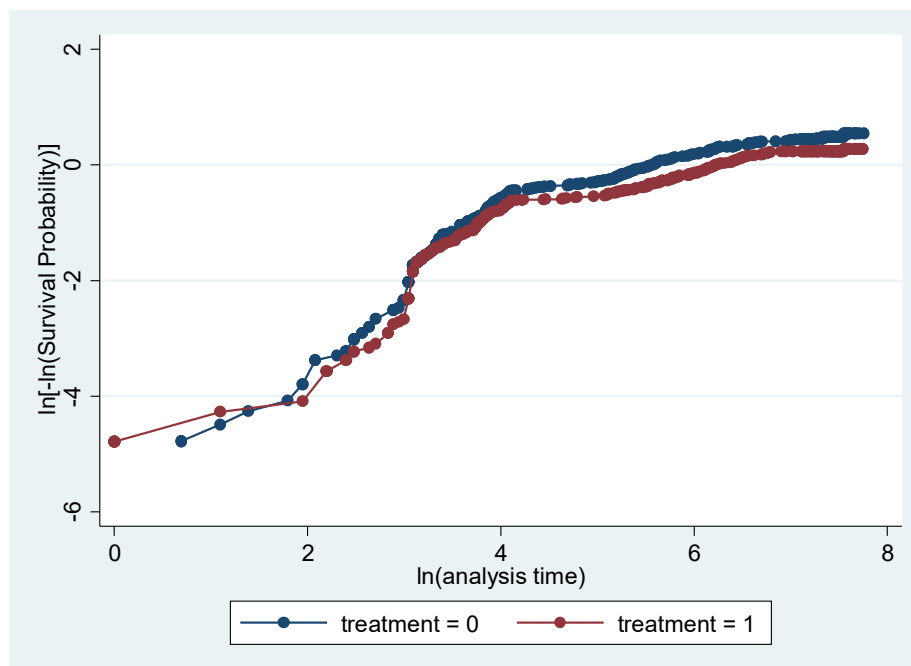
A.1.3. Ocena ekstrapolacji krzywej EFS

A.1.3.1 Kryterium proporcjonalności hazardów

Na poniższym wykresie (Wykres 14) przedstawiono logarytmiczne skumulowane hazardy dla EFS.

Wizualna ocena pozwala stwierdzić, że przebiegi się przecinają, nie są ani równoległe, ani proste. Można zatem wnioskować, że hazard jest zmienny w czasie, co sugerowało również plateau krzywej KM. Na taką interpretację może ponadto wskazywać wynik testu reszt Schoenfelda.

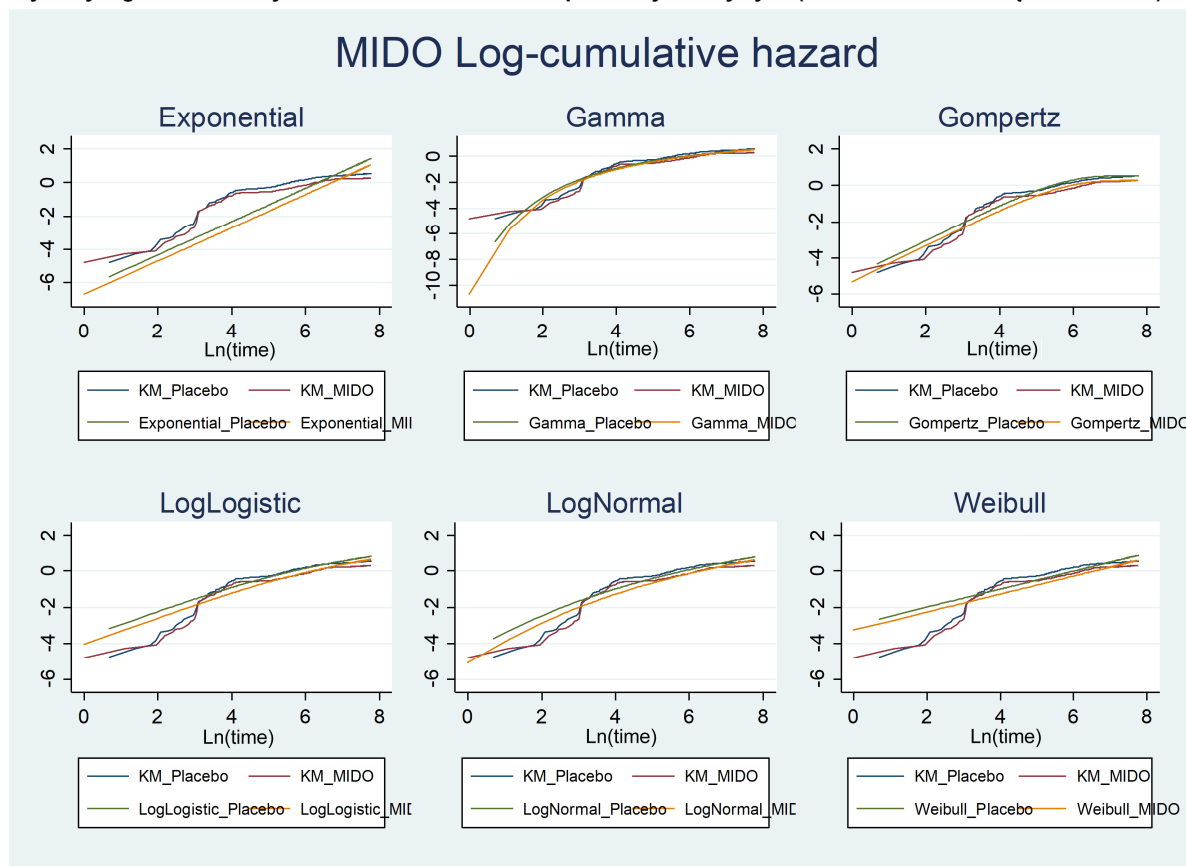
Wykres 14.
Wykres log-skumulowanych hazardów EFS



A.1.3.2 Kryterium relacji hazardów pomiędzy krzywymi KM i krzywymi ekstrapolowanymi

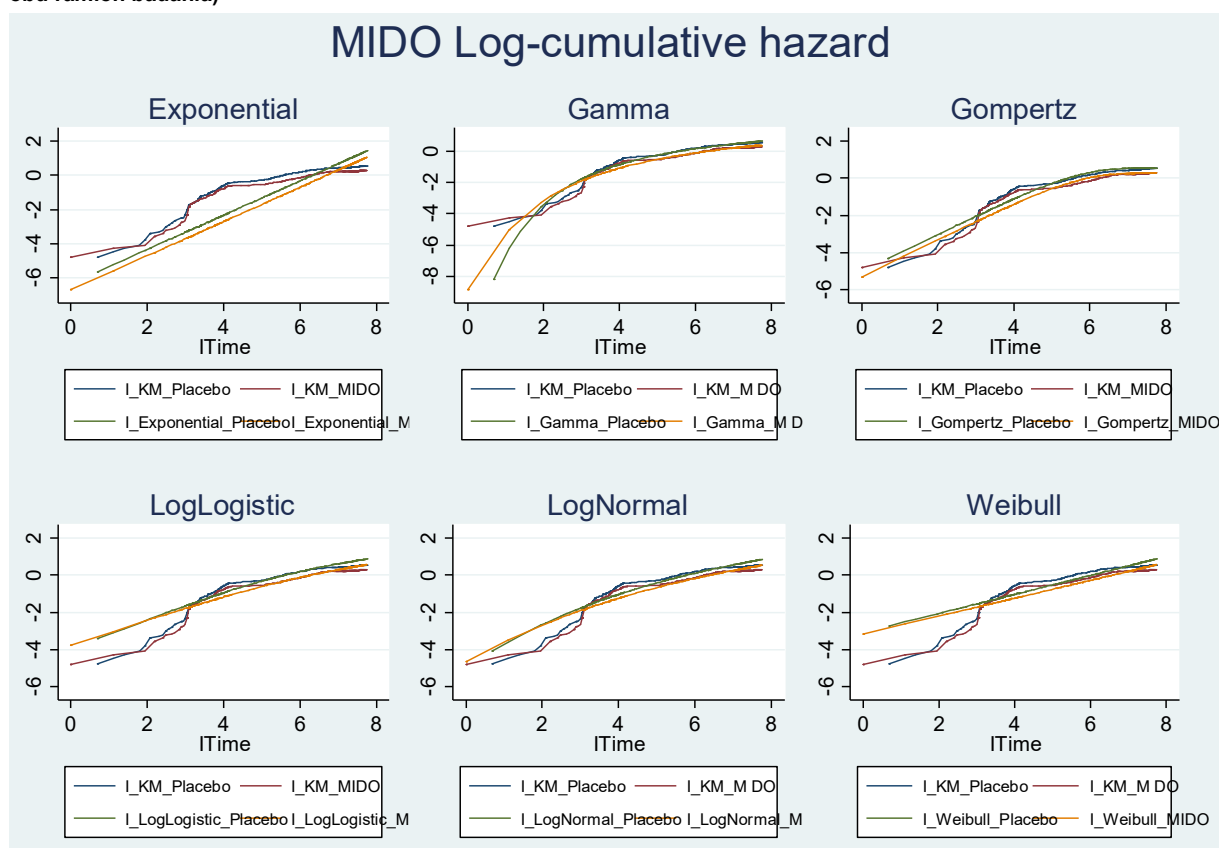
Poniżej przedstawiono wykresy log-skumulowanych hazardów EFS dla krzywych parametrycznych ekstrapolowanych za pomocą rozważanych rozkładów (Wykres 15, Wykres 16).

Wykres 15.
Wykresy log-skumulowanych hazardów EFS dla ekstrapolowanych krzywych (model PH ze zmienną dot. leczenia)



Wykres 16.

Wykresy log-skumulowanych hazardów EFS dla ekstrapolowanych krzywych (niezależne krzywe parametryczne dla obu ramion badania)



A.1.3.3 Pozostałe kryteria

Tabela 82.

Wyniki ekstrapolacji krzywej EFS, niepewność oraz wartości współczynników AIC/BIC

Typ modelu*	Klasa modelu	Rozkład	EFS w okresie obserwacji†	EFS poza okresem obserwacji	EFS	Przedział ufności	AIC/BIC
	Krzywa Kaplana-Meiera		7,11	-	-	2,80–10,97	-
Wykresy są równoległe	(1) Model PH ze zmienną dot. leczenia	Weibulla	6,08	11,53	17,62	7,04–37,49	2865 / 2883,3
		Wykładniczy	7,00	2,08	9,08	4,79–13,27	2734,1 / 2752,4
		Gompertza	6,05	29,78	35,82	0,7*–3,64*	2758,3 / 2776,6
Wykresy nie są równoległe	(2) Model AFT ze zmienną dot. leczenia	Log-normalny	4,39	9,00	13,39	5,76–74,27	3382,5 / 3396,2
		Log-logistyczny	4,57	8,53	13,10	0,86*–5,74*	2679,9 / 2693,6
		Gamma	3,22	8,11	11,32	-0,93*–2,46*	2715,4 / 2733,7
		(3) Niezależne krzywe parametryczne	Weibulla	6,37	14,35	20,71	11,06–65,42
Wykładniczy	7,00		2,08	9,08	5,66–15,79	3384,4 /	

Typ modelu*	Klasa modelu	Rozkład	EFS w okresie obserwacji†	EFS poza okresem obserwacji	EFS	Przedział ufności	AIC/BIC
	dla obu ramion badania						3399,9
		Gompertza	6,15	29,71	35,87	1,01*–5,99*	2718,5 / 2741,8
		Log-normalny	6,42	18,45	24,87	N.A.– N.A.	2732,7 / 2755,9
		Log-logistyczny	6,80	17,86	24,66	N.A.– N.A.	2756 / 2779,3
		Gamma	6,00	21,86	27,85	N.A.– N.A.	2645 / 2668,3
		Weibulla	5,63	14,10	19,73	11,40–31,53	2865 / 2883,3
		Wykładniczy	5,63	4,10	9,73	5,58–16,74	2734,1 / 2752,4
Wykresy nie są liniami prostymi	(4) Model typu <i>piecewise</i> : krzywa przeżycia + ekstrapolowana krzywa parametryczna	Gompertza	5,63	28,63	34,26	14,20–56,15	2758,3 / 2776,6
		Log-normalny	5,63	14,86	20,49	10,23–35,05	3382,5 / 3396,2
		Log-logistyczny	5,63	14,91	20,54	9,68–36,17	2679,9 / 2693,6
		Gamma	5,63	19,78	25,41	11,19–43,98	2715,4 / 2733,7

*Przedział ufności dla mediany (brak danych dla średniej); †Punkt odcięcia zgodny z modelem (cykl przed ostatnim zarejestrowanym w badaniu zdarzeniem)

A.1.3.4 Podsumowanie

Prezentowane wyniki dowodzą braku spełnienia założeń PH. Tak jak w przypadku OS, wykresy PH dla EFS nie są ani proste, ani równoległe, co dodatkowo sugeruje odchylenie od założeń PH. W związku z tym wykluczono wykorzystanie modeli PH.

W przypadku podejścia z zastosowaniem dwóch indywidualnych modeli najlepsze dopasowanie (na podstawie wizualnej oceny wykresów log-skumulowanych hazardów i wartości współczynników AIC i BIC, patrz Tabela 82) uzyskano przy pomocy rozkładów Gamma i Gompertza.

Finalnie do ekstrapolacji krzywej EFS wykorzystano model typu *piecewise* wykorzystujący rozkład Weibulla, pozwalający uniknąć niedokładności dopasowania do danych rzeczywistych z badania klinicznego i jednocześnie taki, który w długim horyzoncie nie generuje wartości EFS przewyższających wartości OS.

A.2. Strategie wyszukiwania

A.2.1. Analizy ekonomiczne

W celu odnalezienia analiz ekonomicznych dotyczących zastosowania analizowanej interwencji u pacjentów chorych na ostrą białaczkę szpikową przeszukano bazę MEDLINE (poprzez PubMed [81]) oraz Bibliotekę Cochrane [82].

Przeszukania przeprowadzono w dniu 20 marca 2018 roku. Strategie wyszukiwania w ww. bazach przedstawiono w poniższych tabelach (Tabela 83, Tabela 84).

Tabela 83.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie PubMed

Lp.	Zapytanie	Liczba wyników
#1	midostaurin OR "midostaurin" [Supplementary Concept] OR Rydapt OR benzoylstauosporine OR "CGP 41 251" OR "CGP 41251" OR PKC412 OR "PKC 412"	482
#2	myeloid OR myelosis OR myelogenous OR non-lymphoblastic OR nonlymphoblastic OR nonlymphocytic OR myeloblastic OR myelocytic OR mielo* OR mieloid OR myelo*	196 821
#3	acute OR acuta OR acute*	1 169 145
#4	leukemia OR leukem* OR leucaemia OR leucaem* OR leukaemia OR leukaem* OR leukaemica	313 601
#5	AML OR MLA OR leukemia, myeloid, acute[MeSH Terms] OR "Acute myeloblastic leukemia" OR "Acute myelocytic leukemia" OR "Acute nonlymphoblastic leukemia" OR "Acute myelogenous leukemia" OR "Acute Myeloid Leukemia" OR ANLL	78 827
#6	(#2 AND #3 AND #4) OR #5	84 557
#7	economic* OR economical OR economics OR economic OR cost-benefit OR "cost benefit" OR cost-consequences OR "cost consequences" OR cost-minimisation OR "cost minimisation" OR cost-minimization OR "cost minimization" OR cost-effectiveness OR "cost effectiveness" OR cost-utility OR "cost utility" OR "decision tree" OR "Markov model" OR "DES" OR "discrete event simulation" OR "discrete-event simulation" OR "economic review" OR "cost analysis" OR "costs analysis" OR "pharmacoeconomic evaluation" OR "pharmacoeconomic model" OR "pharmacoeconomic models"	1 097 100
#8	#1 AND #6 AND #7	3
Data wyszukania: 20 marca 2018		

Tabela 84.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w Bibliotece Cochrane

Lp.	Zapytanie	Liczba wyników
#1	midostaurin or Rydapt or benzoylstauosporine or 'CGP 41 251' or 'CGP 41251' or PKC412 or 'PKC 412'	43
#2	myeloid or myelosis or myelogenous or non-lymphoblastic or nonlymphoblastic or nonlymphocytic or myeloblastic or myelocytic or mielo* or mieloid or myelo*	13 245
#3	acute or acuta or acute*	103 769
#4	leukemia or leukem* or leucaemia or leucaem* or leukaemia or leukaem* or leukaemica	11 352
#5	AML or MLA or 'Acute myeloblastic leukemia' or 'Acute myelocytic leukemia' or 'Acute nonlymphoblastic leukemia' or 'Acute myelogenous leukemia' or 'Acute Myeloid Leukemia' or ANLL	4 360
#6	(#2 and #3 and #4) or #5	4 870

Lp.	Zapytanie	Liczba wyników
#7	economic* or economical or economics or economic or cost-benefit or 'cost benefit' or cost-consequences or 'cost consequences' or cost-minimisation or 'cost minimisation' or cost-minimization or 'cost minimization' or cost-effectiveness or 'cost effectiveness' or cost-utility or 'cost utility' or 'decision tree' or 'Markov model' or DES or 'discrete event simulation' or 'discrete-event simulation' or 'economic review' or 'cost analysis' or 'costs analysis' or 'pharmacoeconomic evaluation' or 'pharmacoeconomic model' or 'pharmacoeconomic models'	82 490
#8	#1 and #6 and #7	0
Data wyszukania: 20 marca 2018		

W wyniku przeprowadzonego przeszukania zidentyfikowano 3 publikacje. Wszystkie zostały odrzucone na poziomie analizy abstraktów, ze względu na niespełnienie jednego lub więcej założonych kryteriów:

- populacja pacjentów z ostrą białaczką szpikową,
- midostauryna jako jedna z ocenianych interwencji,
- publikacja opisująca wyniki przeprowadzonej analizy ekonomicznej z wyszczególnieniem wyników dotyczących efektów zdrowotnych.

W związku z powyższym dodatkowo przeprowadzono doszukanie systematyczne analiz ekonomicznych zgodnie ze strategią prezentowaną w poniższej tabeli (Tabela 85) w następujących bazach:

- CADTH (The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health) [83],
- ISPOR (International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research) [84],
- DARE (Database of Abstracts of Reviews of Effects) [85],
- NICE (National Institute for Health and Care Excellence) [86],
- SMC (Scottish Medicine Consortium) [87],
- PBAC (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee) [88].

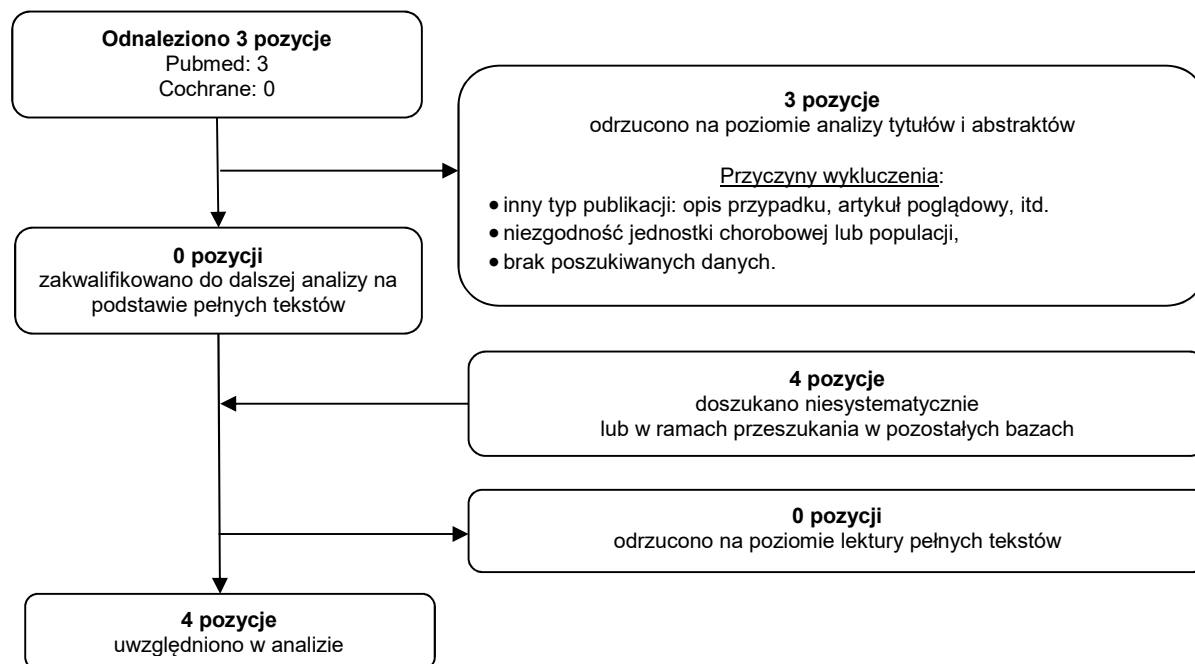
Tabela 85.

Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w pozostałych bazach informacji medycznej (CADTH, ISPOR, DARE, NICE, SMC, PBAC)

Baza	Zapytanie / słowo klucz	Wynik	Liczba rekordów wybranych do analizy
CADTH	Midostaurin	2	1
	<i>Titles: midostaurin</i>	1	1
ISPOR	<i>Abstracts: acute myeloid leukemia</i>	48	0
	<i>Any field: midostaurin</i>	1	0
NICE	Midostaurin	4	1
SMC	Midostaurin	1	0
PBAC	<i>Public Summary Documents by Product: midostaurin</i>	0	0
Data ostatniego przeszukania: 14 grudnia 2017			

W wyniku przeprowadzonego przeszukania wyodrębniono 3 publikacje. Na podstawie tytułów i abstraktów do analizy pełnych tekstów nie włączono żadnej z nich. Kolejne 3 pozycje odnaleziono w pozostałych bazach, ponadto jedną w ramach niesystematycznego przeszukania sieci Internet. Kolejne etapy selekcji analiz ekonomicznych przedstawiono na poniższym schemacie (Rysunek 3). Ostatecznie zidentyfikowano 4 publikacje, które spełniały przyjęte kryteria w zakresie analizowanej populacji oraz interwencji stosowanych wśród pacjentów z AML.

Rysunek 3.
Schemat selekcji opublikowanych analiz ekonomicznych dot. interwencji stosowanych w populacji pacjentów z AML



A.2.2. Użyteczności

W celu odnalezienia danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia chorych z AML przeprowadzono systematyczne przeszukanie w bazie Medline (przez PubMed).

Przeszukanie w bazie Medline przeprowadzono 6 marca 2018 roku. Dodatkowo przeanalizowano pod kątem referencji odnalezione analizy ekonomiczne. Uwzględniono także dane z badań odnalezionych w ramach innych przeszukań, wykonano przeszukanie w bazie ISPOR oraz przeprowadzono niesystematyczne doszukanie przez Google. Szczegółową strategię wyszukiwania przez PubMed przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 86). Jedną z pierwszych publikacji, jakie włączono do dalszej analizy, był przegląd systematyczny Forsythe 2018 [23], w którym uwzględniono prace dotyczące użyteczności w AML opublikowane między 1.01.2006 a 20.11.2016 (i dodatkowo opracowania dołączone w oparciu o analizę odnalezionych przeglądów systematycznych i metaanaliz). Przegląd ten nie budzi wątpliwości metodologicznych co do systematyczności przeszukania, w związku z czym zdecydowano o ograniczeniu wykonywanego przeszukania do

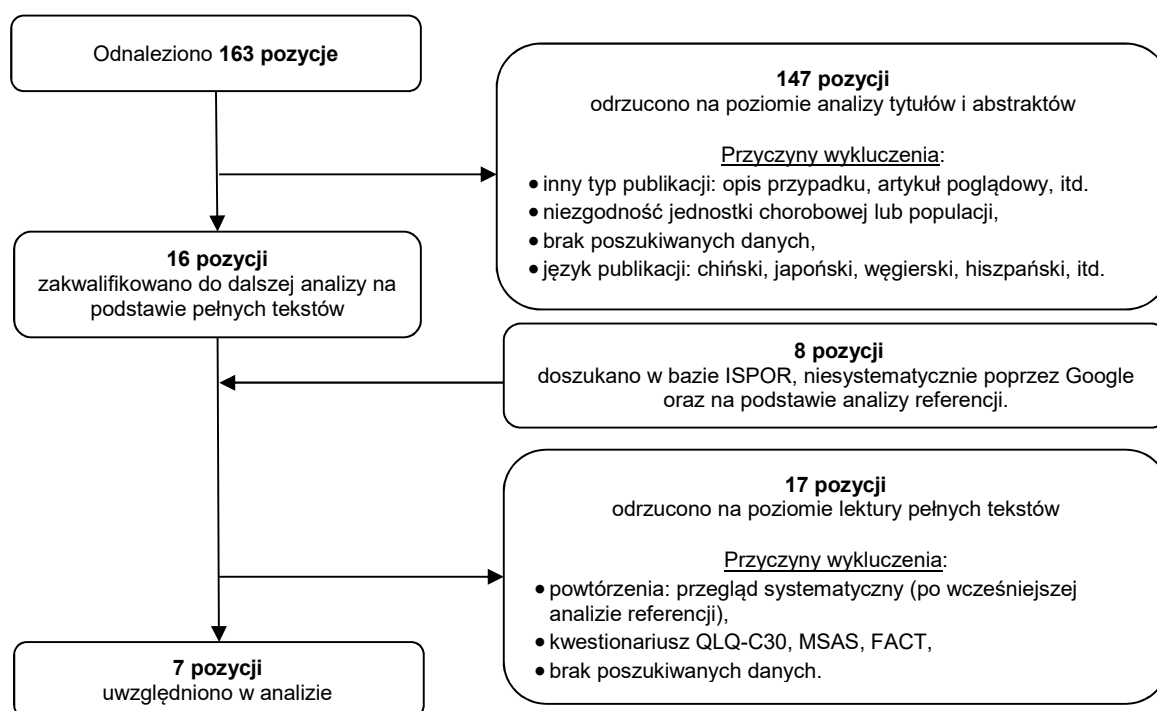
publikacji opublikowanych po 1 czerwca 2016 roku (tak aby wyeliminować ewentualne pominięcie pozycji, u których wystąpiło przesunięcie w czasie pomiędzy datą publikacji i indeksacji w PubMed). Wyniki przeglądu raportowanego w publikacji Forsythe 2018 przedstawiono w tabeli prezentowanej na stronie 124 (Tabela 88). Finalna strategia wyszukiwania użyteczności stanów zdrowia przeprowadzonego w ramach niniejszego opracowania przedstawiona została poniżej.

Tabela 86.
Strategia wyszukiwania użyteczności stanów zdrowia w AML

Lp.	Zapytanie	Liczba wyników
#1	myeloid OR myelosis OR myelogenous OR non-lymphoblastic OR nonlymphoblastic OR nonlymphocytic OR myeloblastic OR myelocytic OR mielo* OR mieloid OR myelo*	196 500
#2	acute OR acuta OR acute*	1 166 981
#3	leukemia OR leukem* OR leucaemia OR leucaem* OR leukaemia OR leukaem* OR leukaemica	313 264
#4	AML OR MLA OR leukemia, myeloid, acute[MeSH Terms] OR "Acute myeloblastic leukemia" OR "Acute myelocytic leukemia" OR "Acute nonlymphoblastic leukemia" OR "Acute myelogenous leukemia" OR "Acute Myeloid Leukemia" OR ANLL	78 720
#5	#1 AND #2 AND #3	79 312
#6	#4 OR #5	84 450
#7	utility OR utilities OR "quality of life" OR qol OR QALY OR QUALY	440 933
#8	#6 AND #7	1 140
#9	"2016/06/01"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication]	2 096 800
#10	#8 AND #9	163
Data wyszukania: 6 marca 2018		

Wynikiem przeprowadzonego przeszukania było 163 abstraktów, z których odrzucono 147 pozycji, włączając do analizy pełnych tekstów 16 publikacji. Na tym etapie wykonano również dodatkowe przeszukania (baza ISPOR, Internet, publikacje włączone w ramach innych przeszukań). Łącznie do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano 24 badania odnalezione w ramach opisywanego przeszukania. Podczas analizy pełnych tekstów z analizy wyłączono 17 pozycji, w tym 3 przeglądy systematyczne, których wyniki zawierały się w przeglądzie Forsythe 2018 [23] oraz 14 badań, które nie raportowały poszukiwanych danych lub prezentowały wartości wyznaczone na podstawie kwestionariuszy QLQ-C30, MSAS oraz FACT (Rysunek 4).

Rysunek 4.
Schemat selekcji publikacji raportujących użyteczności stanów zdrowia wśród pacjentów z AML



Szczegółowa charakterystyka publikacji odnalezionych w ramach opisanego powyżej przeszukania baz informacji medycznych, w których raportowano użyteczności stanów zdrowia wśród chorych z AML znajduje się w tabeli poniżej (Tabela 87).

Tabela 87.
Charakterystyka badań raportujących użyteczności stanów zdrowia wśród pacjentów z AML

Badanie	Metoda pomiaru	Charakterystyka badania	Użyteczność [średnia (SD/95% CI)]
Castejon 2017 [21]	TTO	<p>Cel badania: opracowanie potwierdzonego klinicznie zestawu stanów zdrowia wśród pacjentów z AML oraz określenie ich użyteczności</p> <p>Badana grupa: populacja ogólna</p> <p>Charakterystyka grupy: 120 osób, średnia wieku 50 lat (zakres: 18–87), 53% kobiet</p> <p>Państwo: UK</p>	<p>Chemioterapia: 0,36 (0,28–0,43)</p> <p>Leczenie konsolidacyjne: 0,46 (0,40–0,53)</p> <p>HSCT: 0,28 (0,20–0,37)</p> <p>GVHD: 0,43 (0,36–0,50)</p> <p>Remisja: 0,62 (0,57–0,67)</p> <p>Nawrót: 0,10 (0–0,20)</p> <p>Oporna choroba: -0,11 (-0,21–(-0,01))</p> <p>Powrót do pełnego zdrowia: 0,76 (0,72–0,79)</p>

Badanie	Metoda pomiaru	Charakterystyka badania	Użyteczność [średnia (SD/95% CI)]
Hensen 2017 [20]	TTO	<p>Cel badania: ocena stanów zdrowia w AML</p> <p>Badana grupa: populacja ogólna</p> <p>Charakterystyka grupy: 210 osób, średnia wieku 44 lata (zakres: 18–81), 61% kobiet</p> <p>Państwo: UK</p>	<p>Diagnoza: 0,63 (0,37)</p> <p>Leczenie indukcyjne: 0,16 (0,57)</p> <p>Leczenie konsolidacyjne: 0,57 (0,48)</p> <p>Leczenie podtrzymujące: 0,89 (0,15)</p> <p>Długi okres obserwacji, >1 roku: 0,89 (0,17)</p> <p>Nieskuteczne leczenie / nawrót / oporna choroba: 0,51 (0,46)</p> <p>Procedura HSCT: -0,21 (0,62)</p> <p><u>Czas od przeszczepienia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <1 roku od HSCT: 0,75 (0,32) • >1 roku od HSCT, brak GVHD: 0,94 (0,13) • >1 roku od HSCT, GVHD: 0,37 (0,55)
Matza 2017 [22]	TTO	<p>Cel badania: oszacowanie użyteczności stanów zdrowia związanych ze strategiami leczenia AML, z uwzględnieniem aspektów dot. różnic pomiędzy CPX-351^e i standardową chemioterapią</p> <p>Badana grupa: populacja generalna</p> <p>Charakterystyka grupy: 193 osoby, średnia wieku 46 lat, 49% kobiet</p> <p>Państwo: UK</p>	<p>AML: 0,56</p> <p>Remisja, pomiędzy leczeniem: 0,66</p> <p>Trwała remisja: 0,87</p> <p>Leczenie indukcyjne, 7+3: 0,51</p> <p>Leczenie indukcyjne, CPX-352: 0,55</p> <p>Leczenie konsolidujące, 5+2: 0,54</p> <p>Leczenie konsolidujące, HiDAC: 0,58</p> <p>Leczenie konsolidujące, CPX-351^e (hospitalizacja): 0,61</p> <p>Leczenie konsolidujące, CPX-351^e (ambulatorium): 0,62</p> <p>BSC: 0,52</p> <p>Leki demetylujące: 0,49</p> <p>HSCT: 0,65</p>
Forsythe 2018 [23], Forsythe 2017 [24]	EQ-5D, TTO, QLQ-C30	<p>Cel badania: przegląd systematyczny umożliwiający zidentyfikowanie użyteczności stanów zdrowia związanych z AML</p> <p>Przeszukiwane bazy danych: EMBASE, MEDLINE, Cochrane, abstrakty konferencyjne (ASCO^a, EHS^b, ESMO^c, ASH^d)</p> <p>Populacja: pacjenci z AML lub MDS</p> <p>Poszukiwane dane: wyniki dot. HRQoL, użyteczności/ spadki użyteczności / QALYs dla stanów zdrowia lub AE</p>	<p>Leczenie indukcyjne: 0,648</p> <p>Leczenie konsolidujące: 0,710</p> <p>Całkowita odpowiedź: 0,830</p> <p>Nawrót: 0,530</p> <p><u>HSCT:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Leczenie: 0,613 • Powrót do zdrowia: 0,810 • Całkowita odpowiedź: 0,826
Kurosawa 2016 [25]	EQ-5D	<p>Cel badania: analiza decyzyjna porównująca allo-HCT i chemioterapię wśród pacjentów z wybranymi mutacjami genetycznymi (FLT3-ITD, NPM1, CEBPA) którzy uzyskali całkowitą remisję w ramach I linii leczenia</p> <p>Badana grupa: jak w badaniu Kurosawa 2015</p> <p>Charakterystyka grupy: jak w badaniu Kurosawa 2015</p> <p>Państwo: Japonia</p>	<p><u>Ogółem:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • HCT, ogółem: 0,74 (0,71–0,77) • HCT, brak GVDH: 0,79 (0,75–0,83) • HCT, GVHD: 0,67 (0,63–0,72) • Chemioterapia: 0,71 (0,68–0,75) <p><u><1 roku:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • HCT, ogółem: 0,59 (0,40–0,78) • HCT, brak GVDH: 0,51 (0,26–0,77) • HCT, GVHD: 0,71 (0,40–1,03) • Chemioterapia: 0,6 (0,45–0,74) <p><u>1–2 lat:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • HCT, ogółem: 0,75 (0,69–0,82) • HCT, brak GVDH: 0,77 (0,68–0,86) • HCT, GVHD: 0,73 (0,64–0,82) • Chemioterapia: 0,68 (0,62–0,74) <p><u>3–5 lat:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • HCT, ogółem: 0,74 (0,70–0,78) • HCT, brak GVDH: 0,81 (0,76–0,87) • HCT, GVHD: 0,67 (0,61–0,72) • Chemioterapia: 0,74 (0,69–0,79) <p><u>>5 lat:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • HCT, ogółem: 0,76 (0,71–0,81) • HCT, brak GVDH: 0,83 (0,77–0,90) • HCT, GVHD: 0,63 (0,55–0,72) • Chemioterapia: 0,74 (0,68–0,79)

Badanie	Metoda pomiaru	Charakterystyka badania	Użyteczność [średnia (SD/95% CI)]
Kurosawa 2015 [26]	EQ-5D	<p>Cel badania: porównanie jakości życia raportowanej przez pacjentów pomiędzy chemioterapią i alloHCT oraz wyjaśnienie czynników wpływających na jakość życia pacjentów</p> <p>Badana grupa: pacjenci z AML (75%), ALL (24%) lub innym typem ostrej białaczki</p> <p>Charakterystyka grupy: 524 osoby, 54% kobiet</p> <p>Państwo: Japonia</p>	<p>HSCT:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ogółem: 0,73 (0,71–0,75) • brak GVHD: 0,80 (0,77–0,83) • GVHD: 0,65 (0,62–0,69) <p>Chemioterapia: 0,74 (0,71–0,77)</p>

a) American Society of Clinical Oncology; b) European Hematology Society; c) European Society of Medical Oncology; d) American Society of Hematology; e) Liposomalna formuacja AraC i DNR;

Wyniki przeglądu wykonanego w ramach publikacji Forsythe 2018 [23] przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 88). W zestawieniu pominięto publikacje, które nie spełniały kryteriów włączenia do przeglądu w ramach niniejszego dokumentu, czyli raportowały wyniki dla populacji chorych z CML (przewlekła białaczka szpikowa, ang. *chronic myeloid leukemia*) lub MDS (zespół mielodysplastyczny, ang. *myelodysplastic syndrome*) oraz użyteczności określone na podstawie mapowania specyficznego kwestionariusza QLQ-C30.

Tabela 88.

Wyniki przeglądu systematycznego prezentowane publikacji Forsythe 2018 (z pominięciem publikacji niespełniających kryteriów włączenia do przeszukania wykonanego w ramach niniejszej analizy)

Badanie	Metoda pomiaru	Charakterystyka badania	Użyteczność [średnia (SD/95% CI)]
Kurosawa 2014 [27]	EQ-5D	<p>Cel badania: Porównanie HSCT z chemioterapią w oparciu o model dla wyników klinicznych</p> <p>Badana grupa: brak danych, prawdopodobnie grupa jak w badaniu Kurosawa 2016 [25]</p>	<p>HSCT:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ogółem: 0,74; • GVHD (komplikacje): 0,67 <p>Chemioterapia: 0,70</p>
Leunis 2014 [28]	EQ-5D (EQ-5D-5L)	<p>Cel badania: ocena wpływu AML i leczenia na jakość życia poprzez porównanie wartości HRQOL chorych na AML z wartościami referencyjnymi z populacji generalnej</p> <p>Badana grupa: pacjenci z AML, populacja generalna</p> <p>Charakterystyka grupy: 92 osoby z AML (średnia wieku: 53 lata, 49% kobiet) oraz 2 367 osób z populacji generalnej (średnia wieku 48 lat, 51% kobiet)</p> <p>Państwo: Holandia</p>	<p><i>Wyniki dla pacjentów z AML</i></p> <p>Wiek:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ≤55 lat: 0,81 • >55 lat: 0,83 <p>Czas od diagnozy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ≤5 lat: 0,81 • >5 lat: 0,83 <p>Leczenie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wysokie dawki chemioterapii/ autoHSCT: 0,83 • alloHSCT: 0,82 <p>Nawrót:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nie: 0,83 • tak: 0,78

Badanie	Metoda pomiaru	Charakterystyka badania	Użyteczność [średnia (SD/95% CI)]
Slovacek 2007 [29]	EQ-5D (EQ-5D-3L)	<p>Cel badania: określenie wpływu wybranych czynników socjodemograficznych na jakość życia chorych na AML, złośliwe chłoniaki Hodgkina oraz chłoniaki nieziarnicze, u których wykonano autoHSCT</p> <p>Badana grupa: pacjenci z AML oraz chłoniaki złośliwe</p> <p>Charakterystyka grupy: 12 osób z AML (średnia wieku: 46 lat, zakres wieku: 27–68 lat, 42% kobiet) oraz 24 osoby z chłoniakami złośliwymi (średnia wieku: 44,5 roku, zakres wieku: 18–72 lat, 54% kobiet)</p> <p>Państwo: Czechy</p>	<p><i>Wyniki dla pacjentów z AML</i></p> <p>Ogółem: 0,715 Pacjenci >60 lat: 0,61</p>
Uyl de Groot 1998 [30]	EQ-5D	<p>Cel badania: prospektywne, randomizowane, wieloośrodkowe badanie kliniczne oceniające skuteczność i koszty dodania G-CSF do intensywnej chemioterapii (DA) wśród starszych pacjentów z AML</p> <p>Badana grupa: pacjenci z nowo zdiagnozowaną AML otrzymujący leczenie indukcyjne z/bez GM-CSF</p> <p>Charakterystyka grupy: 161 osób w grupie bez G-CSF (48% kobiet) oraz 157 osób w grupie z G-CSF (44% kobiet) w wieku ≥60 lat</p> <p>Państwo: Dania</p>	<p><i>Wyniki dla interwencji z G-CSF vs bez G-CSF (wartości na skali 0-100)</i></p> <p>Początek leczenia indukcyjnego: 64,8 vs 70,6 Podczas hospitalizacji: 53,5 vs 67,1 Po hospitalizacji (w domu): 68,0 vs 72,7 6 miesięcy po leczeniu: 80,6 vs 84,4 12 miesięcy po leczeniu: 74,4 vs 75,0</p>

A.3. Odnalezione analizy ekonomiczne

Tabela 89.
Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące interwencji stosowanych w populacji pacjentów z AML

Publikacja	Państwo	Perspektywa	Typ analizy, sposób modelowania	Horyzont czasowy, długość cyklu	Populacja	Interwencje	Wyniki		Stopa dyskontowa
							QALY / OS / EFS	ICUR / CER	
NICE 2017 [68]	UK	Płatn ka publicznego + społeczna (NHS + PSS)	CUA, <i>partitioned survival model (PSM)</i>	Dożywotni (53,7 roku), 28 dni	Nowo zdiagnozowani pacjenci z AML z obecnością mutacji FLT3	MIDO + SOC vs SOC ^a	<u>SOC^b</u> LY: 8,93 QALY: 6,32	ICER: 30 266 £/LYG ICUR: 34 327 £/QALY	Koszty i efekty zdrowotne: 3,5%
CADTH 2017 [69]	Kanada	Płatn ka publicznego	CUA, PSM	15 lat, bd	Nowo zdiagnozowani, wcześniej nieleczeni pacjenci z AML z obecnością mutacji FLT3	MIDO + SOC vs SOC ^a	<u>Wyn ki inkrementalne^b</u> LY: 0,62 QALY: 0,80	ICER: 29 331 \$/LYG ICUR: 22 579 \$/QALY	bd
Stein 2017 [70]	USA	Płatn ka publicznego	CUA, PSM	Dożywotni, bd	Nowo zdiagnozowani pacjenci z AML z obecnością mutacji FLT3	MIDO + SOC vs SOC ^a	LY ^b : 11,44 vs 9,85 QALY: 7,30 vs 5,94	ICER: 52 596 \$/LYG ICUR: 61 167 \$/QALY	bd
Tremblay 2017 [71]	UK	bd	CUA, PSM	Dożywotni, bd	Nowo zdiagnozowani pacjenci z AML z obecnością mutacji FLT3	MIDO + SOC vs SOC	<u>Wyn ki inkrementalne^b</u> LY: 1,67 QALY: 1,47	ICER: 30 263 £/LYG ICUR: 34 327 £/QALY	bd

a) Leczenie indukujące: DNR + AraC, leczenie konsolidujące: wysokie dawki AraC; b) na podstawie badania RATIFY;