

AESTIMO

Analiza Ekonomiczna

Besponsa[®]

(inotuzumab ozogamycyny)

w nawrotowej lub odpornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej
wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

Wersja 1.0
Kraków 2018

Wykonawca

[Redacted text]

Autorzy

[Redacted text]

Konflikt interesów

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę Pfizer Polska Sp. z o.o.
Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 30 października 2018 r.

Spis treści

Spis treści	3
Wykaz skrótów	6
Streszczenie	9
Zgodność z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 r.	13
ANALIZA EKONOMICZNA	16
1 Cel analizy	17
2 Problem decyzyjny	18
2.1 Populacja	18
2.2 Oceniana interwencja	19
2.3 Komparator	20
2.4 Efekty zdrowotne	23
2.5 Aktualny sposób finansowania produktu leczniczego Besponsa® i wnioskowane warunki objęcia refundacją	24
3 Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych	26
3.1 Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych	26
3.2 Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych	27
3.3 Wyniki wyszukiwania analiz ekonomicznych	28
3.4 Rekomendacje zagraniczne	31
4 Metodyka analizy kosztów-użyteczności	35
4.1 Strategia analityczna	35
4.2 Technika analityczna	35
4.3 Perspektywa analizy	37
4.4 Horyzont czasowy	38
4.5 Długość cyklu modelu	38
4.6 Dyskontowanie	39
4.7 Struktura modelu ekonomicznego	39
4.7.1 Struktura modelu	39
4.7.2 Uzasadnienie wybranej struktury modelu	41
4.8 Parametry kliniczne modelu	42

4.8.1	Charakterystyka wyjściowa pacjentów	44
4.8.2	Odsetek pacjentów, u których uzyskano całkowitą remisję (>CR/CRi)	44
4.8.3	Odsetek pacjentów, u których przeprowadzono przeszczepienie komórek macierzystych	45
4.8.4	Przeżycie całkowite (OS) w horyzoncie badania <i>INO-VATE</i>	46
4.8.5	Przeżycie całkowite (OS) w horyzoncie wykraczającym poza okres obserwacji z badania <i>INO-VATE</i>	49
4.8.6	Przeżycie wolne od progresji (PFS)	54
4.8.7	Prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami modelu	56
4.8.8	Częstość występowania zdarzeń niepożądanych	60
4.8.9	Kolejne linie leczenia po INO lub SoC przed przeprowadzeniem HSCT	62
4.9	Użyteczności stanów zdrowia	64
4.9.1	Użyteczności wyznaczone w badaniu klinicznym <i>INO-VATE</i>	64
4.9.2	Przegląd systematyczny użyteczności	66
4.9.3	Użyteczności związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych	72
4.9.4	Wybór użyteczności do modelu	72
4.10	Analiza kosztów	74
4.10.1	Koszt produktu leczniczego Besponsa®	75
4.10.2	Koszt komparatora (CTH)	78
4.10.3	Koszty hospitalizacji związanej z podaniem leków	80
4.10.4	Koszt przetoczenia preparatów krwi	82
4.10.5	Koszty diagnostyki i monitorowania leczenia	83
4.10.6	Koszty jednostkowe leczenia zdarzeń niepożądanych	85
	Neutropenia/gorączka neutropeniczna	86
	Anemia, leukopenia, limfopenia, trombocytopenia, zmniejszenie liczby białych krwinek	87
	Choroba zarostowa żył wątrobowych (VOD)	88
	Choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (GVHD)	88
4.10.7	Koszty dalszego leczenia po INO lub SoC przed przeprowadzeniem SCT	89
4.10.8	Koszty związane z przeszczepieniem (alloHSCT)	90
	Przeszczepienie i dobór dawcy	90
	Monitorowanie po przeszczepie	91
4.10.9	Koszty leczenia u schyłku życia	92
5	Walidacja modelu	93

5.1	Walidacja wewnętrzna modelu.....	93
5.2	Walidacja konwergencji.....	93
5.3	Walidacja zewnętrzna.....	94
5.3.1	Przeżycie całkowite pacjentów po przeszczepie SCT.....	94
5.3.2	Przeżycie całkowite pacjentów w ramieniu komparatora.....	94
5.3.3	Otrzymane efekty zdrowotne w postaci QALY.....	95
6	Zestawienie parametrów modelu ekonomicznego.....	97
6.1	Analiza podstawowa.....	97
6.2	Deterministyczna analiza wrażliwości (AW).....	103
6.3	Probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA).....	112
7	Wyniki analizy ekonomicznej.....	116
7.1	Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych.....	116
7.2	Wyniki analizy podstawowej.....	118
7.3	Wyniki analizy progowej (analiza podstawowa).....	120
7.4	Wyniki analizy wrażliwości.....	121
7.4.1	Deterministyczna analiza wrażliwości (DSA).....	121
7.4.2	Probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA).....	136
8	Ograniczenia analizy.....	140
9	Dyskusja.....	143
10	Wnioski końcowe.....	147
11	Załączniki.....	148
11.1	Wkład autorów w opracowanie raportu.....	148
11.2	Krzywe przeżycia całkowitego i wolnego od progresji.....	148
11.3	Walidacja wewnętrzna.....	170
11.4	Prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej.....	173
11.5	Obliczenie ceny za miligram dla leków wchodzących w skład chemioterapii z wyboru lekarza.....	175
11.6	Koszt schematów CTH z wyboru lekarza stosowanych w <i>INO-VATE</i>	178
	Spis tabel.....	179
	Spis wykresów.....	182
	Piśmiennictwo.....	183

Wykaz skrótów

AEs	zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i>)
AIC	kryterium informacyjne Akaikiego (ang. <i>Akaike Information Criterion</i>)
ALL	ostra białaczka limfoblastyczna (ang. <i>acute lymphoblastic leukaemia</i>)
AML	ostra białaczka szpikowa (ang. <i>acute myeloid leukaemia</i>)
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Auto/allo-HSCT	autologiczny / allogeniczny przeszczep komórek macierzystych (z ang. <i>Autologous/Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation</i>)
AW	analiza wrażliwości
AWA	Analiza weryfikacyjna Agencji
bd	brak danych
BIC	Bayesowskie kryterium informacyjne Schwarza (ang. <i>Bayesian Information Criterion</i>)
BLINA	blinatumomab
BSC	najlepsza terapia podtrzymująca (ang. <i>best supportive care</i>)
CAR-T	limfocyty T posiadające chimeryczny receptor rozpoznający antygeny komórek nowotworowych (ang. <i>chimeric antigen receptors</i>)
CEA	analiza efektywności kosztów (ang. <i>cost-effectiveness analysis</i>)
ChPL	charakterystyka produktu leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
COMP	<i>Committee for Orphan Medicinal Products</i>
CPI	Wskaźnik cen towarów i usług (ang. <i>Consumer Price Index</i>)
CR	całkowita remisja (ang. <i>Complete Remission</i>)
CRI	całkowita remisja z niepełną regeneracją hematologiczną (ang. <i>Complete Remission with Incomplete Haematological Recovery</i>)
CTH	chemioterapia
CUA	analiza użyteczności kosztów (ang. <i>cost-utility analysis</i>)
CZN	cena zbytu netto
DDD	zdefiniowana dzienna dawka (ang. <i>defined daily dose</i>)
DSA	deterministyczna analiza wrażliwości (ang. <i>deterministic sensitivity analysis</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EQ-5D	kwestionariusz europejski oceny jakości życia (ang. <i>5-Dimension Euro – Quality of Life Questionnaire questionnaire</i>)
fiol.	fiolka
FLAG	schemat chemioterapii: fludarabina + cytarabina + czynnik stymulujący tworzenie kolonii gra-

	nulocytów
FLAM	schemat chemioterapii: fludarabina + cytarabina + mitoksantron
G-CSF	czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów, ang. <i>granulocyte colony-stimulating factor</i>
GUS	Główny Urząd Statystyczny
GVHD	choroba przeszczep przeciw gospodarzowi (ang. <i>graft-versus-host disease</i>)
HIDAC	schemat chemioterapii oparty na wysokich dawkach cytarabiny (ang. <i>high dose cytarabina</i>)
HRQoL	jakość życia związana ze zdrowiem (ang. <i>health-related quality of life</i>)
HSCT	przeszczepienie macierzystych komórek krwiotwórczych (ang. <i>haematopoietic stem cell transplantation</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
hyper-CVAD	schemat chemioterapii: cyklofosamid + doksorubicyna + winkrystyna + deksametazon
ICER	inkrementalny współczynnik koszty-efektywność (ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i>)
ICUR	inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność (ang. <i>incremental cost-utility ratio</i>)
INO	inotuzumab ozogamycyny
LY	lata życia (ang. <i>life years</i>)
LYG	zyskane lata życia (ang. <i>life years gained</i>)
m ²	metr kwadratowy (jednostka miary powierzchni)
mg	miligram
ml	mililitr
MRD	minimalna choroba resztkowa (ang. <i>minimal residual disease</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n	liczba pacjentów / liczebność badanej grupy
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OS	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
pc.	powierzchnia ciała
PDD	przepisywana dzienna dawka (ang. <i>prescribed daily dose</i>)
PFS	przeżycie bez progresji (ang. <i>progression-free survival</i>)
PICO	schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań lub analizy: populacji, interwencji, punkty końcowe (ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)
PKB	Produkt Krajowy Brutto
PPP	perspektywa płatnika publicznego odpowiedzialnego za finansowanie świadczeń opieki zdrowotnej
PPP+P	perspektywa płatnika publicznego odpowiedzialnego za finansowanie świadczeń opieki zdro-

	wotnej i świadczeniobiorcy
PSA	probabilistyczna analiza wrażliwości (ang. <i>probabilistic sensitivity analysis</i>)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality-adjusted life years</i>)
RCT	randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
R-hyper-CVAD	schemat chemioterapii: rytuksymab + cyklofosfamid + doksorubicyna + winkrystyna + deksametazon
RR	ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i>)
rrALL	nawrotowa lub oporna ostra białaczka limfoblastyczna (ang. <i>relapsed/refractory acute lymphoblastic leukaemia</i>)
RSS	instrument podziału ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>)
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>Standard Deviation</i>)
SCT	przeszczepienie komórek krwiotwórczych (ang. <i>Stem Cell Transplantation</i>)
SE	błąd standardowy (ang. <i>Standard Error</i>)
SoC	leczenie standardowe (ang. <i>standard of care</i>)
TKI	inhibitor kinazy tyrozynowej (ang. <i>tyrosine kinase inhibitor</i>)
VOD	choroba zarostowa żył wątrobowych (ang. <i>veno-occlusive disease</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
WTP	gotowość do zapłaty za efekt zdrowotny (ang. <i>willingness to pay</i>)
ZUS	Zakład Ubezpieczeń Społecznych

Streszczenie

Cel

Celem analizy ekonomicznej była ocena zasadności ekonomicznej finansowania produktu leczniczego Besponsa® (inotuzumab ozogamicyny) w leczeniu dorosłych chorych z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) wywodzącą się z komórek prekursorowych limfocytów B, z ekspresją antygenu CD22, z lub bez chromosomu Filadelfia, w ramach programu lekowego (*Program Besponsa®*).

Analiza stanowi załącznik do wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego:

- Besponsa, *Inotuzumab ozogamicin*, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 1 mg, 1 fiolka (szklana), Kod EAN: 5907636977193,

we wskazaniu jak we wnioskowanym programie lekowym.

Raport został wykonany na zlecenie Pfizer Polska Sp. z o.o.

Metodyka

Analizę ekonomiczną poprzedziło przeprowadzenie analizy klinicznej, w której oceniono skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej interwencji oraz technologii alternatywnej, a także analizy problemu decyzyjnego, w ramach której zdefiniowany został problem zdrowotny.

Populację docelową analizy stanowią dorośli chorzy z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną (rrALL) wywo-

dzącą się z komórek prekursorowych limfocytów B, z ekspresją antygenu CD22, z lub bez chromosomu Filadelfia. Populacja analizy jest zgodna zarówno z kryteriami włączenia do wnioskowanego programu lekowego, zarejestrowanymi wskazaniami do stosowania produktu Besponsa® (*ChPL Besponsa®*), jak i populacją głównego badania RCT (badanie *INOVATE*), stanowiącego źródło danych klinicznych w modelu.

Jako komparator przyjęto schemat chemioterapii FLAM (fludarabina + cytarabina + mitoksantron), który jest jednym z podstawowych schematów leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL, ang. *acute lymphoblastic leukaemia*) w Polsce, uwzględnionym w protokole leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej u dorosłych PALG ALL7.

Analiza ekonomiczna została przeprowadzona w formie analizy kosztów-użyteczności, w której oszacowano koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) w sytuacji zastąpienia komparatora przez ocenianą interwencję (Besponsa®).

Koszty oraz wyniki zdrowotne oszacowano poprzez wykorzystanie dostarczonego przez wnioskodawcę modelu globalnego, po wcześniejszym dostosowaniu go do warunków polskich.

Wykorzystany model ma strukturę modelu Markowa odzwierciedlającego przebieg choroby/życia pacjenta z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną. W modelu uwzględniono stany zdrowotne związane z uzyskaniem remisji całkowitej, przeprowadzeniem allogenicznego przeszczepienia komórek macierzystych (alloHSCT), wystąpieniem progresji choroby lub zgonu. Dane dotyczące skuteczności klinicznej pochodziły z rejestracyjnego badania RCT III fazy (badania *INOVATE*).

VATE), porównującego produkt Besponsa® z chemioterapią z wyboru lekarza.

Oszacowanie kosztów przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia) (PPP). Jako, że koszty pacjentów są pomijalne w stosunku do całkowitych wydatków płatnika publicznego, perspektywa płatnika publicznego jest tożsama z perspektywą wspólną płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (PPP+P).

Biorąc pod uwagę, że przeprowadzenie HSCT stanowi jeden z nadrzędnych celów leczenia indukującego ALL, a zatem dodatkowy koszt związany z przeszczepieniem nie powinien być traktowany jako obciążenie budżetu płatnika wynikające z wprowadzenia refundacji INO, wyniki analizy ekonomicznej przedstawiono w dwóch równoległych wariantach:

- Z uwzględnieniem wszystkich kosztów (w tym związanych z alloHSCT)
- Bez uwzględnienia kosztów związanych z alloHSCT.

Przeprowadzenie wariantu bez uwzględnienia kosztów alloHSCT jest uzasadnione tym, że terapia bardziej skuteczna, tj. zwiększająca szansę wykonania przeszczepienia (INO), jest w konsekwencji obciążana bardzo wysokimi kosztami procedury [REDACTED]. Jest to zatem szczególna sytuacja, w której osiągnięcie celu leczenia (Besponsa® stanowi pomost do alloHSCT) działa niejako na niekorzyść skuteczniejszej terapii, gdy generuje wysoki koszt HSCT który nie jest związany z ceną wnioskowanej interwencji.

Każdemu ze stanów modelu przypisano użyteczność stanu zdrowia (odpowiadającą jakości życia). Użyteczności pochodziły z badania klinicznego INO-VATE oraz przeprowadzonego *de novo* przeglądu systematycznego literatury.

W modelu przyjęto 60-letni horyzont czasowy, który odpowiada horyzontowi dożywności. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT wszystkie koszty oraz efekty zdrowotne poddano dyskontowaniu na poziomie odpowiednio 5% i 3,5% rocznie.

W celu oceny stabilności wyników analizy ekonomicznej, przeprowadzono analizę wrażliwości (AW):

- Deterministyczną (DSA), jedno- i wielokierunkową: parametrom modelu przyporządkowano zakresy zmienności oraz testowano alternatywne założenia i zestawy danych,
- Probabilistyczną (PSA): parametrom modelu przyporządkowano odpowiednie rozkłady prawdopodobieństwa.

Przeprowadzono ponadto analizę progową, w ramach której obliczono cenę zbytu netto opakowania jednostkowego produktu leczniczego Besponsa®, dla której koszt uzyskania dodatkowego QALY jest równy ustawowej wysokości progowi opłacalności (134 514 zł/QALY).

Obliczenia przeprowadzono w dwóch wariantach: z uwzględnieniem oraz bez uwzględnienia proponowanego instrumentu podziału ryzyka (RSS), polegającego na obniżeniu ceny produktu Besponsa®.

Niniejszą analizę przeprowadzono zgodnie z wytycznymi przeprowadzania analizy ekonomicznej:

- Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego prze-

znaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego;

- Wytyczne Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT 2016).

Wyniki

Analiza podstawowa

Uwzględniając wszystkie kategorie kosztów (w tym alloHSCT), koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) z perspektywy płatnika publicznego w wyniku zastosowania inotuzumabu ozogamycyny zamiast schematu FLAM wyniósł [REDACTED] w wariantcie z uwzględnieniem RSS oraz [REDACTED] w wariantcie bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu Besponsa®. W równoległej przeprowadzonej analizie z pominięciem kosztów związanych z alloHSCT, wartość ICUR oszacowano na [REDACTED]/QALY (wariant z uwzględnieniem RSS) oraz [REDACTED]/QALY (wariant bez RSS).

Koszt zyskanego roku życia (LYG) w ramieniu inotuzumabu ozogamycyny wyniósł – kolejno w wariantach z uwzględnieniem i bez uwzględnienia kosztów alloHSCT – [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED].

Dodatkowy efekt zdrowotny inotuzumabu ozogamycyny (Besponsa®) względem leczenia standardowego (FLAM) wynosi [REDACTED] (lata życia skorygowane o jakość) oraz [REDACTED], w przeliczeniu na jednego leczzonego w horyzoncie dożywnym.

W wariantcie bez instrumentu podziału ryzyka (RSS), całkowite koszty w ramieniu INO są wyższe o [REDACTED] (uwzględniając wszystkie kategorie kosztów) oraz [REDACTED] (bez uwzględnienia kosztów związanych z alloHSCT) od kosztów

terapii standardowej. Wnioskowany instrument podziału ryzyka (RSS) gwarantuje znaczącą redukcję kosztu refundacji produktu Besponsa®: w wariantcie uwzględniającym RSS, koszt inkrementalny uległ [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] na jednego chorego w horyzoncie dożywnym.

Cena zbytu netto produktu leczniczego Besponsa®, przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY wynikający z zastosowania INO zamiast komparatora jest równy wysokości progu kosztowej efektywności technologii medycznej w Polsce (134 514 zł/QALY), wynosi [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED].

Deterministyczna analiza wrażliwości

W każdym wariantcie AW, leczenie z zastosowaniem produktu Besponsa® pozostawało bardziej kosztowne i skuteczniejsze od leczenia standardowego (CTH), a zmiany współczynnika ICUR względem wartości podstawowej były niewielkie lub umiarkowane (<35%). Największą zmianę kosztu uzyskania dodatkowego QALY odnotowano w przypadku modyfikacji parametrów klinicznych związanych z HSCT (prawdopodobieństwo wykonania przeszczepienia, modelowanie OS i PFS po HSCT) oraz nieuwzględnienia dyskontowania wyników zdrowotnych.

Probabilistyczna analiza wrażliwości

Przy aktualnej ustawowej wysokości progu opłacalności (134 514 zł/QALY), prawdopodobieństwo kosztowej efektywności strategii INO względem standardowej chemioterapii indukującej oszacowano na [REDACTED] (z uwzględnieniem

RSS dla produktu Besponsa®) oraz ■ (bez uwzględnienia RSS).

Wnioski końcowe

Wnioskowany program lekowy jest adresowany do ściśle określonej grupy chorych z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną wywodzącą się z komórek prekursorowych limfocytów B, z ekspresją antygenu CD22, z lub bez chromosomu Filadelfia. Populacja docelowa wnioskowanego programu lekowego obejmuje pacjentów o niekorzystnym rokowaniu ze względu na niepowodzenie wcześniejszych prób leczenia, a aktualny standard leczenia w Polsce, tj. chemioterapia indukująca w schemacie zgodnym z protokołem PALG ALL7, ma ograniczoną skuteczność w tej grupie chorych.

Poprzedzający ocenę ekonomiczną przegląd systematyczny wykazał, że zastosowanie leku Besponsa® (inotuzumab ozogamycyny) w rozpatrywanym wskazaniu prowadzi do uzyskania klinicznie istotnych korzyści, w tym zwiększenia częstości remisji choroby oraz szansy wykonania allogenicznego przeszczepienia komórek macierzystych (alloHSCT), co pośrednio przekłada się na poprawę jakości życia i wydłużenie oczekiwanego przeżycia całkowitego. Co istotne, wyniki skuteczności klinicznej pochodzą z dużego, randomizowanego badania III fazy

(INO-VATE), w którym grupę kontrolną stanowił aktualny standard postępowania (CTH z wyboru lekarza), a maksymalny horyzont obserwacji pacjentów przekraczał 4 lata.

Przeprowadzona analiza ekonomiczna wykazała, że zastosowanie produktu leczniczego Besponsa® u pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną stanowi bardziej skuteczną i bardziej kosztowną strategię terapeutyczną względem leczenia standardowego. Obliczony koszt dodatkowego QALY dla INO znajduje się powyżej progu opłacalności technologii medycznych w Polsce. Należy jednak zaznaczyć, że inotuzumab ozogamycyny uzyskał status leku sierocznego (zgodnie z oceną COMP w 2013 r.), w związku z czym uzasadnione jest odmienne (egalitarne) podejście do refundacji leku stosowanego w terapii chorób rzadkich.

Finansowanie inotuzumabu ozogamycyny u pacjentów z rrALL pozwoli na wprowadzenie nowego standardu postępowania terapeutycznego w grupie chorych o poważnym rokowaniu, którym system ochrony zdrowia w Polsce nie oferuje obecnie wystarczająco skutecznego leczenia. Wprowadzenie programu z zastosowaniem produktu Besponsa® pozwoli na wydłużenie przeżycia chorych – zarówno całkowitego jak i skorygowanego o jakość – co jest jednym z priorytetów zdrowotnych Ministerstwa Zdrowia, zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 sierpnia 2009 r.

Zgodność z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 r.

Kryterium	Miejsce w dokumencie
Analiza ekonomiczna	
§ 5. 1. Analiza ekonomiczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret drugie i art. 26 pkt 2 lit. h ustawy, zawiera:	-
1) analizę podstawową;	Rozdział 7.2 (str. 118)
2) analizę wrażliwości;	Rozdział 7.4 (str. 121)
3) przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku, a jeżeli analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane – w populacji szerszej niż wskazana we wniosku.	Rozdział 3 (str. 26)
2. Analiza podstawowa zawiera:	-
1) zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem:	Rozdział 7.1 (str. 116)
a) oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii,	Rozdział 7.1 (str. 116)
b) oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii;	Rozdział 7.1 (str. 116)
2) oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią;	Rozdział 7.2 (str. 118)
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;	W analizie ekonomicznej oprócz kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość oszacowano również koszt uzyskania dodatkowego roku życia Rozdział 7.2 (str. 118)
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;	Rozdział 7.3 (str. 120)
5) zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6 pkt 1 i 2, oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3;	Rozdział 6.1 (str. 97)
6) wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6 pkt 1 i 2, oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3;	Rozdział 4 (str. 35)
7) dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6, jak również przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii.	Załączono model w wersji elektronicznej, wykonany w oprogramowaniu Microsoft Excel (z wykorzystaniem języka programowania <i>Visual Basic for Applications VBA</i>).

Kryterium	Miejsce w dokumencie
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, zamiast oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 2 i 3.	nie dotyczy (wykazano różnice w wynikach zdrowotnych)
4. Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w ust. 3, 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
5. Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, o których mowa w art. 11 ust. 5 ustawy, oszacowania i kalkulacje, o których mowa w ust. 2 pkt 1 lit. a, pkt 2–4 oraz ust. 6, powinny być przedstawione w następujących wariantach:	Rozdziały 7.1-7.4 (str. 116)
1) z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka;	Rozdziały 7.1-7.4 (str. 116)
2) bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.	Rozdziały 7.1-7.4 (str. 116)
6. Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera: (okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji: Jeżeli analiza kliniczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwsze, nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu,(...))	nie dotyczy (analiza kliniczna zawiera randomizowane badanie kliniczne <i>INOVATE</i> , w którym wykazano wyższą skuteczność produktu Besponsa® względem refundowanej w Polsce chemioterapii z wyboru lekarza; <i>AKL Besponsa® 2018</i>)
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 dotyczy
2) oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;	nie dotyczy
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.	nie dotyczy
7. Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.	Rozdział 4.6 (str. 39)
8. Jeżeli wartości, o których mowa w ust. 2 pkt 5, obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby.	Rozdział 4.9.2 (str. 66)
9. Analiza wrażliwości zawiera:	-
1) określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5;	Rozdział 6.2 (str. 10335)

Kryterium	Miejsce w dokumencie
2) uzasadnienie zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1;	Rozdział 6.2 (str. 10335)
3) oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej.	Rozdział 7.4.1 (str. 121)
10. Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	-
1) z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych;	Rozdział 4.3 (str. 37)
2) z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.	Rozdział 4.3 (str. 37)
11. Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.	Rozdział 4.4 (str. 38)

ANALIZA

EKONOMICZNA

AE

1 Cel analizy

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w celu oceny efektywności kosztów stosowania produktu leczniczego Besponsa® (inotuzumab ozogamicyny) w leczeniu dorosłych chorych z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL, ang. *acute lymphoblastic leukaemia*) wywodzącą się z komórek prekursorowych limfocytów B, z ekspresją antygenu CD22, z lub bez chromosomu Filadelfia.

Niniejsza analiza ekonomiczna jest załącznikiem wchodzącym, zgodnie z art. 25 pkt. 14. lit. c tiret drugie Ustawy o refundacji (*Ustawa 2011*), w skład uzasadnienia wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego:

- Besponsa, *Inotuzumab ozogamicin*, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 1 mg, 1 fiolka (szklana), Kod EAN: 5907636977193,

stosowanego w ramach wnioskowanego programu lekowego „Leczenie inotuzumabem ozogamicyny dorosłych chorych z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną wywodzącą się z komórek prekursorowych limfocytów B, z ekspresją antygenu CD22, z lub bez chromosomu Filadelfia (ICD-10 C91.0)”.

2 Problem decyzyjny

2.1 Populacja

Populację docelową analizy stanowią dorośli chorzy z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) wywodzącą się z komórek prekursorowych limfocytów B, z ekspresją antygenu CD22, z lub bez chromosomu Filadelfia. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu leczenia inotuzumabem ozogamycyny obejmują [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego są spójne z zarejestrowanymi wskazaniami do stosowania produktu Besponsa[®], określonymi w charakterystyce produktu leczniczego (*ChPL Besponsa[®]*). Populacja docelowa jest także generalnie zgodna z populacją rejestracyjnego badania RCT *INO-VATE* (główna publikacja *Kantarijan 2016*), stanowiącego źródło danych dla wszystkich kluczowych parametrów modelu (skuteczność kliniczna, użyteczności, zużycie leku). Kryteria włączenia do badania *INO-VATE* oraz do programu lekowego różnią się nieznacznie: do *INO-VATE* włączano pacjentów na etapie pierwszej lub drugiej terapii ratunkowej, podczas gdy w programie lekowym brak powyższego ograniczenia; różnice te nie ograniczają jednak wnioskowania z analizy.

Szczegółowy opis, zawierający m.in. kryteria kwalifikacji do programu oraz kryteria wyłączenia z programu, przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*APD Besponsa[®] 2018*).

2.2 Oceniana interwencja

Ocenianą interwencją jest inotuzumab ozogamycyny (produkt leczniczy Besponsa®).

Opisany poniżej schemat dawkowania jest zgodny z charakterystyką produktu leczniczego, wnioskowanym programem lekowym oraz badaniem RCT oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo inotuzumabu ozogamycyny (*Besponsa® ChPL, Program Besponsa® 2018, INO-VATE*).

Produkt leczniczy Besponsa® należy podawać w 3- lub 4-tygodniowych cyklach.

U pacjentów, których planowana jest transplantacja macierzystych komórek krwiotwórczych (HSCT, ang. *haematopoietic stem cell transplantation*) należy podać dwa cykle leczenia. Trzeci cykl terapii można rozważyć u pacjentów, u których po 2 cyklach leczenia nie uzyskano całkowitej remisji (CR, ang. *complete remission*) ani całkowitej remisji z niepełną regeneracją hematologiczną (CRi, ang. *complete remission with incomplete haematological recovery*) i stwierdzono minimalną chorobę resztkową (MRD, ang. *minimal residual disease*).

Chorzy, u których nie planuje się transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych mogą otrzymać maksymalnie 6 cykli leczenia. Leczenie pacjentów, którzy nie osiągnęli CR lub CRi po 3 cyklach terapii, należy przerwać.

Tabela 1 przedstawia zalecany schemat dawkowania.

Tabela 1. Schemat dawkowania w pierwszym i kolejnych cyklach w zależności od uzyskania odpowiedzi na leczenie.

	Dzień 1	Dzień 8 ⁰⁾	Dzień 15 ⁰⁾
Schemat dawkowania z cyklu 1 (wszyscy pacjenci)			
Dawka (mg/m ² pc)	0,8	0,5	0,5
Długość cyklu		21 dni ¹⁾	
Schemat dawkowania w kolejnych cyklach, w zależności od uzyskania odpowiedzi na leczenie			
Pacjenci, którzy uzyskali CR³⁾ lub CRi⁴⁾			
Dawka (mg/m ² pc)	0,5	0,5	0,5
Długość cyklu		28 dni ²⁾	

Besponsa®
(inotuzumab ozogamycyny)

w nawrotowej lub opornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

	Dzień 1	Dzień 8 ⁰⁾	Dzień 15 ⁰⁾
Pacjenci, którzy nie uzyskali CR ³⁾ lub CRi ⁴⁾			
Dawka (mg/m ² pc)	0,8	0,5	0,5
Długość cyklu		28 dni ⁵⁾	

Skróty: ANC bezwzględna liczba neutrofilii; CR całkowita remisja; CRi całkowita remisja z niepełną odpowiedzią hematologiczną.

⁰⁾ +/- 2 dnia (zachować odstęp co najmniej 6 dni pomiędzy dawkami).

¹⁾ długość cyklu można wydłużyć do 28 dni (tzn. zastosować 7-dniową przerwę w leczeniu, rozpoczynając od 21. dnia) u pacjentów, u których uzyskano CR lub CRi (i/lub) w celu umożliwienia ustąpienia objawów toksyczności.

²⁾ 7-dniowa przerwa w leczeniu, rozpoczynając od dnia 21.

³⁾ CR definiuje się jako < 5% blastów w szpiku kostnym oraz brak blastów białaczkowych we krwi obwodowej, pełna regeneracja hematologiczna krwi obwodowej (liczba płytek krwi $\geq 100 \times 10^9/l$ i ANC $\geq 1 \times 10^9/l$) oraz brak objawów wznowy pozaszpikowej.

⁴⁾ CRi definiuje się jako < 5% blastów w szpiku kostnym oraz brak blastów białaczkowych we krwi obwodowej, częściowa regeneracja hematologiczna krwi obwodowej (liczba płytek $< 100 \times 10^9/l$ i/lub ANC $< 1 \times 10^9/l$) oraz brak objawów wznowy pozaszpikowej.

W pierwszym cyklu leczenia zalecana całkowita dawka produktu leczniczego Besponsa[®] dla wszystkich pacjentów wynosi 1,8 mg/m² pc. na cykl, podawana w 3 dawkach podzielonych: w dniu 1. (0,8 mg/m² pc.), dniu 8. (0,5 mg/m² pc.) i dniu 15. (0,5 mg/m² pc.) Pierwszy cykl leczenia powinien trwać 3 tygodnie, ale można go przedłużyć do 4 tygodni, jeśli u pacjenta wystąpi CR lub CRi oraz (albo) w celu umożliwienia ustąpienia objawów toksyczności.

W kolejnych cyklach zalecana dawka produktu leczniczego Besponsa[®] to 1,5 mg/m² pc. na cykl, podawana w 3 dawkach podzielonych: w dniu 1. (0,5 mg/m² pc.), dniu 8. (0,5 mg/m² pc.) i dniu 15. (0,5 mg/m² pc.) u pacjentów, którzy uzyskali CR lub CRi, lub 1,8 mg/m² pc. na cykl, podawana w 3 dawkach podzielonych: w dniu 1. (0,8 mg/m² pc.), dniu 8. (0,5 mg/m² pc.) i dniu 15. (0,5 mg/m² pc.) u pacjentów, którzy nie uzyskali CR lub CRi. Kolejne cykle leczenia powinny trwać 4 tygodnie.

Może zaistnieć konieczność modyfikacji dawki produktu leczniczego Besponsa[®] ze względu na bezpieczeństwo i tolerancję u danego pacjenta. Do indywidualnej decyzji lekarza prowadzącego leczenie pozostawia się możliwość modyfikowania dawkowania leku w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego.

2.3 Komparator

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ 02/04/2012) w ramach oceny technologii medycznych należy przedstawić w pierwszej kolejności porównanie z refundowaną technologią opcjonalną (komparatorem), czyli procedurą medyczną, finansowaną ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

Besponsa[®]
(inotuzumab ozogamycyny)

w nawrotowej lub opornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

Podobnie wytyczne HTA definiują w pierwszej kolejności komparator jako tzw. istniejącą praktykę, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię (AOTMiT 2016).

Schemat postępowania w leczeniu ALL jest opracowany niezależnie dla każdego kraju na podstawie zaleceń zespołu ekspertów klinicznych. Należy zwrócić uwagę, że w związku z różnorodnymi schematami rekomendowanymi do leczenia ALL w zależności od regionu, nie jest możliwe określenie jednej, powszechnie obowiązującej terapii r ALL dla wszystkich krajów, która mogłaby zostać uznana za docelowy komparator dla inotuzumabu ozogamycyny. Ogólnie za komparator dla inotuzumabu ozogamycyny uznaje się szeroko pojętą chemioterapię (SoC), której schematy mogą być różne w zależności od regionu, dlatego podstawowym postępowaniem powinna być terapia obowiązująca w danym kraju. W Polsce jako leczenie z wyboru obowiązuje program PALG ALL7, który uwzględnia stosowanie różnych preparatów chemioterapeutycznych w zależności od postaci choroby (szczegóły w *APD Bespona® 2018*). Wg zaleceń *Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej* oraz *Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek* w terapii ostrej białaczki limfoblastycznej rekomenduje się stosowanie schematów: FLAM/miniFLAM oraz Hyper-CVAD.

W głównym badaniu klinicznym RCT włączonym do analizy klinicznej (badanie *INO-VATE*), porównującym skuteczność inotuzumabu ozogamycyny ze standardową chemioterapią (SoC), stosowano jeden z trzech wybranych przez lekarza schematów zalecanych do leczenia nawrotów choroby lub ALL odpornej na leczenie:

- Schemat FLAG (fludarabina, cytarabina oraz GCSF), który otrzymało 93/143 pacjentów (65,0%),
- Schemat cytarabina + mitoksantron, który otrzymało 33/143 pacjentów (23,1%),
- Schemat HIDAC (wysokie dawki cytarabiny), który otrzymało 17/143 pacjentów (11,9%).

Należy podkreślić, że schemat standardowych chemioterapii jest różnorodny i w znacznej mierze zależy od obowiązujących w danym regionie zaleceń ekspertów. Tabela 2 stanowi zestawienie schematów leczenia rALL finansowanych w Polsce ze schematami uwzględnionymi w badaniu *INO-VATE* wraz z odsetkiem pacjentów, u których zastosowano poszczególne podejścia terapeutyczne.

Tabela 2. Zestawienie refundowanych schematów terapeutycznych R/R ALL w Polsce z leczeniem zastosowanym w badaniu *INO-VATE* wraz z odsetkiem pacjentów, u których wdrożono poszczególne podejścia terapeutyczne (*MZ 29/08/2018, Kantarjian 2016*).

PALG-ALL7	INO-VATE
FLAM (fludarabina, cytarabina, mitoksantron*) +/- rytuksymab	FLAG – fludarabina (30 mg/m ² /d w dniu 2-6), cytarabina (2,0 g/m ² /d w dniu 1-6) i GCSF (5µg/kg mc/d)
Hiper-CVAD (cyklofosfamid, winkrystyna, doksorubicyna, deksametazon na zmianę z metotreksatem w dużej dawce oraz cytarabiną) +/- rytuksymab	Cytarabina + mitoksantron – cytarabina (200mg/m ² /d w dniu 1-7), mitoksantron (12 mg/m ² /d w dniu 1-3)
	Wysokie dawki cytarabiny – cytarabina w dawce 3g/m ² co 12 godzin lub 1,5g/m ² dla pacjentów ≥55 r.ż.

* refundowany w leczeniu wznowy ALL w populacji pediatrycznej zarówno w grupie standardowego ryzyka jak i wysokiego ryzyka (*MZ 29/08/2018*).

Podsumowując, wśród schematów stosowanych w Polsce, schemat FLAM jest jednym z podstawowych u pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną. Inne schematy leczenia stosowane w warunkach polskich w rozważanej populacji to: hiper-CVAD, R-hyper-CVAD oraz mini-FLAM. W ramach ocen przeprowadzonych przez AOTMiT dla innych leków nowej generacji stosowanych w rozważanym wskazaniu, uznano, że wszystkie powyższe schematy są odpowiednie w populacji chorych z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną (*AWA Blincyto® 2016, AWA Iclusig® 2016*).

W oparciu o powyższe, w analizie podstawowej jako koszt chemioterapii z wyboru lekarza przyjęto koszt leczenia w schemacie FLAM, podawanym zgodnie z polskimi zaleceniami *Giebel 2013* oraz najnowszym protokołem PALG ALL7:

- Fludarabina 2 × 15 mg/m² w dniach 1., 2., 8., 9.,
- Cytarabina i.v. 8 × 100 mg/m² w dniach 1., 2., 8., 9.,
- Mitoksantron i.v. 10 mg/m² w dniach 3., 10.

Efekty kliniczne uzyskiwane w modelu ekonomicznym pochodzą z badania *INO-VATE*, w którym stosowano inne schematy CTH z wyboru lekarza, co oznacza, że przyjęcie kosztu FLAM w ramieniu komparatora jest równoznaczne z założeniem, że poszczególne schematy chemioterapii z wyboru lekarza charakteryzują się porównywalną skutecznością kliniczną. Założenie to jest uzasadnione faktem, że nie istnieje jedna obowiązująca metoda leczenia indukującego, a zalecane protokoły leczenia opracowywane są przez narodowe grupy badawcze na podstawie własnych doświadczeń i specyficznych dla kraju uwarunkowań (*Giebel 2013*).

Koszty CTH określone w oparciu o schematy stosowane w badaniu *INO-VATE* (FLAG, cytarabina + mitoksantron oraz HIDAC) testowano w ramach analizy wrażliwości (AW).

W analizie ekonomicznej nie przeprowadzono porównania produktu Besponsa® z innymi lekami nowej generacji zarejestrowanymi do stosowania w rozważanym wskazaniu – blinatumomabem (Blincyto®) w leczeniu ALL Ph- oraz ponatynibem (Iclusig®) w leczeniu ALL Ph+. Leki te nie są obecnie refundowane w ramach programów lekowych, jednak oba uzyskały w 2017 roku pozytywną rekomendację dotyczącą finansowania w ramach ratunkowego dostępu do terapii lekowych, który zakłada, że w przypadku pacjentów, u których zostały wyczerpane wszystkie dostępne technologie, możliwe jest uzyskanie finansowania danego leku na okres nie dłuższy niż 3 miesiące albo trzy cykle leczenia (*Dz.U. 2017 poz. 1938*). Ze względu na brak wiarygodnych danych o efektywnych cenach produktów Blincyto® i Iclusig® (na podstawie analiz wnioskodawców oraz AWA możliwe było odtworzenie wyłącznie wnioskowanych cen bez RSS) oraz ograniczenia dostępności do leczenia blinatumomabem i ponatynibem w Polsce (możliwość finansowania wyłącznie za indywidualną zgodą płatnika w ramach ratunkowego dostępu do terapii lekowych, brak jednak danych o liczbie pacjentów objętych dotychczas leczeniem), przeprowadzenie analizy porównawczej względem Blincyto® i Iclusig® cechowałoby się niedostateczną wiarygodnością.

Szczegółowy opis wyboru technologii alternatywnych przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*APD Besponsa® 2018*).

2.4 Efekty zdrowotne

Wynikami analizy ekonomicznej są koszty oraz efekty zdrowotne związane ze stosowaniem porównywanych technologii medycznych:

- łączne koszty generowane w populacji docelowej w horyzoncie dożywotnym w przeliczeniu na jednego uśrednionego pacjenta;
- łączne wyniki zdrowotne w horyzoncie dożywotnym w przeliczeniu na jednego uśrednionego pacjenta, w szczególności:
 - łączna liczba uzyskanych lat życia skorygowanych o jakość (QALY, z ang. *Quality Adjusted Life Years*);
 - łączna liczba uzyskanych lat życia (LY, z ang. *Life Years*).

Liczbę lat życia skorygowanych o jakość modelowano m.in. poprzez ekstrapolację wyników rejestracyjnego badania *INO-VATE*, jedynej próby RCT porównującej *head-to-head* wnioskowaną interwencję z obecnym standardem leczenia (SoC).

2.5 Aktualny sposób finansowania produktu leczniczego Besponsa® i wnioskowane warunki objęcia refundacją

Aktualnie produkt leczniczy Besponsa® (inotuzumab ozogamycyny) nie podlega finansowaniu ze środków publicznych w ramach wykazu leków refundowanych (MZ 29/08/2018).

Tabela 3 przedstawia wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu Besponsa®.

Tabela 3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Besponsa®.

Warunek refundacji	Wnioskowane warunki objęcia refundacją
Nazwa handlowa produktu leczniczego	Besponsa®
Postać farmaceutyczna	Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
Zawartość opakowania jednostkowego	1 fiolka
Zawartość substancji czynnej	Każda fiolka zawiera 1 mg inotuzumabu ozogamycyny
Kategoria dostępności refundacyjnej	Program lekowy
Wskazanie kliniczne*	Zgodnie z wnioskowanym projektem programu lekowego: „Leczenie inotuzumabem ozogamycyny dorosłych chorych z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną wywodzącą się z komórek prekursorowych limfocytów B, z ekspresją antygenu CD22, z lub bez chromosomu Filadelfia (ICD-10 C91.0)”.
Cena zbytu netto ⁰	■
Urzędowa cena zbytu ¹	■
Cena hurtowa ²	■
Grupa limitowa ³	■
DDD / PDD	DDD nie ustalone ⁴ / PDD = 0,11 mg ⁵
Wysokość limitu finansowania	■
Poziom odpłatności ⁶	bezpłatny
Dopłata świadczeniobiorcy ⁶	0 zł
Kwota refundacji płatnika publicznego za świadczenia zdrowotne	■

Besponsa®
(inotuzumab ozogamycyny)

w nawrotowej lub opornej na leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

Warunek refundacji	Wnioskowane warunki objęcia refundacją
Instrument podziału ryzyka (RSS, ang. <i>risk sharing scheme</i>)	[REDACTED]

* zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego *Program Besponsa*[®].

⁰ Wnioskowana urzędowa cena zbytu pomniejszona o podatek VAT naliczony od ceny zbytu netto.

¹ Wnioskowana urzędowa cena zbytu.

² Urzędowa cena zbytu powiększona o marżę hurtową (5% od urzędowej ceny zbytu).

³ Wnioskowane jest utworzenie odrębnej grupy limitowej, w skład której wchodziłyby tylko produkt leczniczy Besponsa[®].

⁴ Aktualnie nie zostało jeszcze ustalone DDD dla inotuzumabu ozogamycyny (https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=L01XC26, data dostępu 21.09.2018 r.)

⁵ Obliczone na podstawie średniej liczby zużytych fiolek (7,82 fiołki a 1 mg) oraz średniego czasu leczenia (68,5 dni, w oparciu o liczbę cykli leczenia oraz długość cyklu leczenia) w modelu ekonomicznym

⁶ Zgodnie z art. 14. ust. 1. pkt 1. Ustawy o refundacji (*Ustawa 2011*) dla leków refundowanych w ramach programów lekowych ustalona zostaje kategoria odpłatności „bezpłatnie”.

3 Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych

Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania inotuzumabu ozogamycyny w leczeniu dorosłych z rrALL przeprowadzono w celu identyfikacji technik analitycznych stosowanych w analizowanym problemie zdrowotnym oraz porównania wyników analizy własnej z wynikami uzyskanymi przez innych autorów.

Zgodnie z wytycznymi *AOTMiT 2016* wyszukiwanie pod kątem spełniania kryteriów włączenia do analizy przeprowadzono w następujących etapach:

- Wyszukiwanie abstraktów w bazach publikacji medycznych,
- Analiza streszczeń, tytułów abstraktów,
- Analiza pełnych tekstów publikacji wraz z przeszukiwaniem referencji.

Wyszukiwanie przeprowadzono w następujących bazach informacji medycznych zgodnie z wytycznymi *AOTMiT 2016*:

- Medline przez PubMed,
- EmBase,
- Cochrane Library.

Bazy przeszukiwano dnia 22 października 2018 r.

Porównanie wyników i założeń niniejszej analizy z odnalezionymi w ramach przeglądu analizami i rekomendacjami zagranicznych agencji dokonano w Dyskusji (rozdział 9, str. 143).

3.1 Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych

Wyszukiwanie opracowań ekonomicznych przeprowadzono zgodnie ze skonstruowaną strategią wyszukiwania o wysokiej czułości (słowa kluczowe dla interwencji), zapewniającej odnalezienie analiz ekonomicznych oceniających inotuzumab ozogamycyny. Przyjęto, że włączone zostaną raporty oceny technologii medycznych (raporty HTA) oraz analizy ekonomiczne, opublikowane w postaci pełnych tekstów albo dostępne w formie doniesień konferencyjnych. Przez ocenę ekonomiczną rozumiano każdą analizę, w której koszt stosowania inotuzumabu ozogamycyny porównano z kosztem stosowania jakiegokolwiek innej technologii medycznej, w ramach analizy kosztów-efektywności, kosztów-żyteczności lub minimalizacji kosztów. Tabela 4 przedstawia przyjęte kryteria wykluczenia analiz w ramach przeprowadzonego przeglądu.

Tabela 4. Kryteria wykluczenia w ramach wyszukiwania analiz ekonomicznych.

Przyczyna wykluczenia	Opis przyczyny wykluczenia
Duplikat	Publikacje będące duplikatami (identyczne publikacje odnalezione w różnych bazach).
Rodzaj badania/analizy	Publikacje nieprzedstawiające metodyki ani wyników analizy ekonomicznej, tj. analizy inne niż: analizy kosztów, analizy minimalizacji kosztów, analizy koszty-efektywność, analizy koszty-użyteczność, zestawienia kosztów i wyników zdrowotnych, analizy wpływu na budżet.
Wskazanie kliniczne	Wskazanie inne niż rrALL u dorosłych pacjentów
Interwencja/komparatory	Brak inotuzumabu ozogamicyny; brak porównania z inną interwencją (analizy jednoramiennne).
Język	Inny niż angielski, francuski, włoski, niemiecki, hiszpański i polski.
Ograniczenia czasowe	Brak ograniczeń.

3.2 Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych

W tabelach poniżej zebrano informacje przedstawiające strategię wyszukiwania analiz ekonomicznych dla inotuzumabu ozogamicyny we wnioskowanym wskazaniu.

Tabela 5. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Lp.	Kwerenda	Liczba wyników
#1	ALL OR acute lymphoblastic leukaemia OR C91.0	39 231
#2	inotuzumab OR Bespona	150
#3	#1 AND #2	85
#4	cost OR cost-effectiveness OR cost-utility OR economic OR qaly	1 084 517
#5	#3 AND #4	3

Data wyszukiwania: 22 października 2018 r.

Tabela 6. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Embase.

Lp.	Kwerenda	Liczba wyników
#1	'acute lymphoblastic leukemia'/exp AND [embase]/lim OR 'acute lymphoblastic leukemia' AND [embase]/lim	63 316
#2	'inotuzumab ozogamicin'/exp AND [embase]/lim	621
#3	#1 AND #2	342
#4	cost OR 'cost effectiveness' OR 'cost utility' OR economic OR qaly	1 052 26
#5	#3 AND #4	12

Data wyszukiwania: 22 października 2018 r.

Bespona®
(inotuzumab ozogamicyny)

w nawrotowej lub opornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

Tabela 7. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane Library.

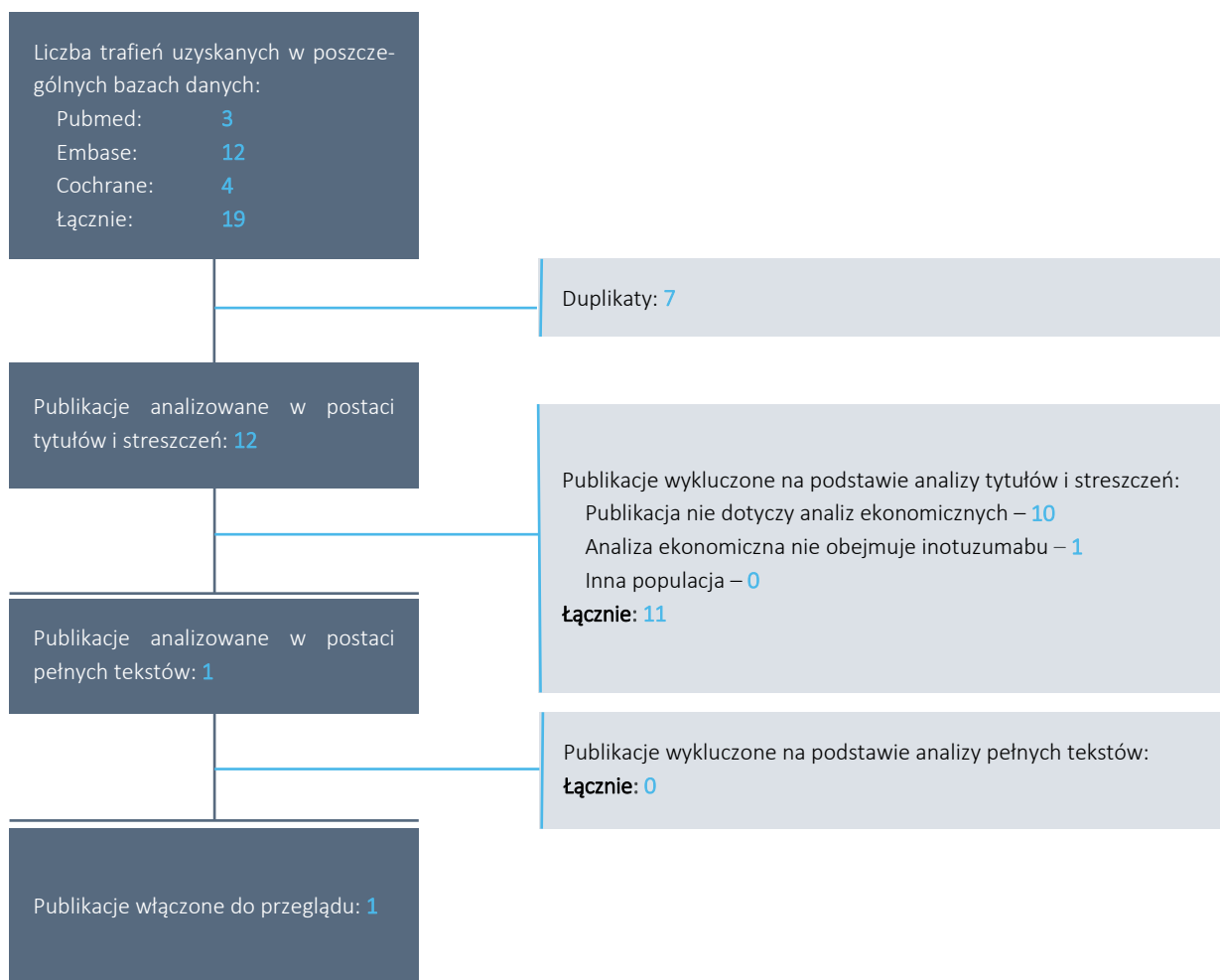
Lp.	Kwerenda	Liczba wyników
#1	acute lymphoblastic leukemia	2 382
#2	inotuzumab ozogamicin	46
#3	#1 AND #2	38
#4	cost OR cost-effectiveness OR cost-utility OR economic OR qaly	49 277
#5	#3 AND #4	4

Data wyszukiwania: 22 października 2018 r.

3.3 Wyniki wyszukiwania analiz ekonomicznych

Wykres 1 przedstawia liczbę oraz powody wykluczenia artykułów na poziomie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów.

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania inotuzumabu ozogamycyny w leczeniu ALL.



W ramach przeprowadzonego przeglądu analiz ekonomicznych odnaleziono jedną publikację w formie abstraktu konferencyjnego, dotyczącą porównawczej oceny kosztów i efektów zdrowotnych inotuzumabu ozogamycyny i blinatumomabu w populacji rrALL (*Delea 2018*). Charakterystykę badania i najważniejsze wyniki przedstawia Tabela 8.

Tabela 8. Analizy ekonomiczne odnalezione w ramach przeglądu baz literatury medycznej.

Publikacja	Metodyka	Dane kosztowe	Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	Wyniki i wnioski
<i>Delea 2018</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Kraj: Stany Zjednoczone • Forma publikacji: abstrakt konferencyjny • Wskazanie: dorośli pacjenci z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną, z 0-1 wcześniejszą terapią ratunkową (rrALL S0/S1) • Interwencje: <ul style="list-style-type: none"> ○ blinatumomab (Blincyto®) ○ inotuzumab ozogamycyny (Besponsa®) • Horyzont czasowy: 50 lat • Modelowanie: model typu „<i>partitioned survival</i>” • Dyskontowanie: 3% (koszty i wyniki) 	<p>Uwzględnione kategorie kosztów:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Koszty leków ○ Koszty podania leków ○ Koszty zdarzeń niepożądanych ○ Koszty przeprowadzenia przeszczepu SCT ○ Koszty terapii ratunkowych ○ Koszty opieki terminalnej 	<p>Źródło danych klinicznych:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ porównanie pośrednie metodą MAIC (<i>matching-adjusted indirect treatment</i>) na podstawie wyników badań RCT: <i>INO-VATE</i> i <i>TOWER</i>; przeprowadzono 3 warianty analizy z wykorzystaniem alternatywnych założeń modelowania przeżycia ○ Użyteczności oparte na wartościach EORTC-8D otrzymanych z oceny EORTC QLQ-C30 w badaniu <i>TOWER</i> 	<p>Inkrementalny koszt (BLINA vs INO): zakres \$27,021-\$29,021</p> <p>Inkrementalne QALY (BLINA vs INO): zakres 0,59-1,89</p> <p>ICUR (BLINA vs INO): \$14,341 (analiza 1), \$49,131 (analiza 2), \$24,952 (analiza 3)</p> <p>Blincyto® jest strategią efektywną kosztowo względem leku Besponsa®.</p>

3.4 Rekomendacje zagraniczne

Uzupełniając systematyczne wyszukiwania badań ekonomicznych przeszukano zagraniczne rekomendacje refundacyjne dotyczące zastosowania inotuzumabu ozogamycyny w leczeniu dorosłych pacjentów z rrALL. Poddano przeszukaniu następujące portale internetowe agencji oceny technologii medycznych:

- Scottish Medicines Consortium (SMC),
- All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG),
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE),
- Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG),
- Haute Autorité de Santé (HAS),
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH),
- Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC),
- Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC),
- National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE).

Tabela 9 prezentuje wyniki analiz ekonomicznych opublikowanych na stronach zagranicznych agencji oceny technologii medycznych.

Tabela 9. Analizy ekonomiczne odnalezione na stronach zagranicznych agencji oceny technologii medycznych.

Publikacja	Metodyka	Dane kosztowe	Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	Wyniki i wnioski
CADTH 2018	<ul style="list-style-type: none"> Kraj: Kanada Forma publikacji: pełen tekst oceny raportu HTA, złożonego w ramach wniosku o objęcie refundacją Wskazanie: leczenie dorosłych pacjentów z oporną lub nawrotową postacią ostrej białaczki limfoblastycznej pochodzącej z komórek prekursorowych limfocytów B Interwencja: inotuzumab ozogamycyny (produkt leczniczy Besponsa®) Komparator: standardowa chemioterapia (hyper-CVAD), blinatumomab Horyzont czasowy: 60 lat Modelowanie: model Markowa o analogicznej strukturze co prezentowany w niniejszej analizie Dyskontowanie: brak danych 	<p>Uwzględnione kategorie kosztów:</p> <ul style="list-style-type: none"> Koszty lekowe Koszty podania leczenia Koszty zdarzeń niepożądanych Koszty przeprowadzenia przeszczepu SCT 	<p>Źródło danych klinicznych:</p> <ul style="list-style-type: none"> Badanie <i>INO-VATE</i> Badanie <i>TOWER</i> (dla blinatumomabu) Przeprowadzony systematyczny przegląd literatury dla danych o użyteczności stanów zdrowia 	<p>Względem hyper-CVAD Inkrementalny koszt: \$120 883,05 Inkrementalne QALY: 1,316 ICUR: \$91 840,63</p> <p>Względem blinatumomabu Inkrementalny koszt: -\$8 799,53 Inkrementalne QALY: 1,151 Besponsa® jest technologią dominującą względem Blincyto®.</p>

Besponsa®
(inotuzumab ozogamycyny)

w nawrotowej lub odpornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

Publikacja	Metodyka	Dane kosztowe	Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	Wyniki i wnioski
NICE 2017	<ul style="list-style-type: none"> • Kraj: Anglia • Forma publikacji: pełen tekst oceny raportu HTA, złożonego w ramach wniosku o objęcie refundacją • Wskazanie: leczenie dorosłych pacjentów z oporną lub nawrotową postacią ostrej białaczki limfoblastycznej pochodzącej z komórek prekursorowych limfocytów B • Interwencja: inotuzumab ozogamycyny (produkt leczniczy Besponsa®) • Komparator: wśród pacjentów z chromosomem Philadelphia (Ph+): chemioterapia schematem FLAG w połączeniu z inhibitorem kinazy tyrozynowej; wśród pacjentów bez chromosomu Philadelphia (Ph-): chemioterapia schematem FLAG • Horyzont czasowy: 60 lat • Modelowanie: model Markowa o analogicznej strukturze co prezentowany w niniejszej analizie • Dyskontowanie: dwa scenariusze uwzględniające stopę dyskonta równą 1,5% dla kosztów i efektów zdrowotnych oraz 3,5% dla kosztów i efektów zdrowotnych 	<p>Uwzględnione kategorie kosztów:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Koszty lekowe ○ Koszty podania leczenia ○ Koszty kolejnych terapii ○ Koszty zdarzeń niepożądanych ○ Koszt przeprowadzenia przeszczepu SCT 	<p>Źródło danych klinicznych:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Badanie <i>INO-VATE</i> ○ Przeprowadzony systematyczny przegląd literatury dla danych o użyteczności stanów zdrowia 	<p>ICUR: £40 013 (stopa dyskonta 1,5%) £55 869 (stopa dyskonta 3,5%)</p>

Publikacja	Metodyka	Dane kosztowe	Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	Wyniki i wnioski
SMC 2018	<ul style="list-style-type: none"> • Kraj: Szkocja • Forma publikacji: pełen tekst oceny raportu HTA, złożonego w ramach wniosku o objęcie refundacją • Wskazanie: monoterapia w leczeniu dorosłych z oporną lub nawrotową postacią ostrej białaczki limfoblastycznej pochodzącej z komórek prekursorowych limfocytów B, z ekspresją antygenu CD-22. Dorośli pacjenci z obecnością chromosomu Philadelphia muszą być po niepowodzeniu co najmniej jednej terapii inhibitorem kinazy tyrozynowej. • Interwencja: inotuzumab ozogamicyny (produkt leczniczy Besponsa®) • Komparator: standardowa chemioterapia (FLAG, HIDAC, cytarabina + mitoksantron) • Horyzont czasowy: 60 lat • Modelowanie: model Markowa o analogicznej strukturze co prezentowany w niniejszej analizie • Dyskontowanie: brak danych 	<p>Uwzględnione kategorie kosztów:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Koszty lekowe ○ Koszty podania leczenia ○ Koszty przeprowadzenia przeszczepu SCT ○ Koszty zdarzeń niepożądanych ○ Koszty kolejnych terapii ○ Koszty leczenia paliatywnego 	<p>Źródło danych klinicznych:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Badanie <i>INO-VATE</i> 	<p>ICUR: £37 837</p>

4 Metodyka analizy kosztów-użyteczności

4.1 Strategia analityczna

Niniejszą analizę ekonomiczną przeprowadzono z wykorzystaniem modelu globalnego wnioskodawcy. Model globalny został przygotowany przez firmę *Ingress Health* (<http://www.ingress-health.com/>) w sposób umożliwiający wprowadzenie danych specyficznych dla dowolnego kraju. Wprowadzono następujące zmiany w modelu, służące dostosowaniu modelu do polskich warunków:

- Dostosowano do warunków polskich dane wejściowe, dotyczące kosztów i zużycia zasobów,
- Wprowadzono obowiązujące w Polsce wysokości stóp dyskontowania dla kosztów oraz wyników zdrowotnych,
- Uwzględniono wyniki przeglądu systematycznego użyteczności zdrowia, przeprowadzonego przez autorów niniejszej analizy,
- Uwzględniono wyniki analizy klinicznej (*AKL Besponsa® 2018*), w której oceniono skuteczność oraz bezpieczeństwo terapii inotuzumabem ozogamycyny w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną; przeprowadzenie analizy klinicznej poprzedziło niniejszą analizę ekonomiczną
- Model poszerzono o dodatkową funkcjonalność (kalkulacja progowych cen zbytu netto, wprowadzenie opcji rozliczania kosztów CTH).

Model spełnia wymogi związane z przeprowadzeniem analizy ekonomicznej w warunkach polskich. Analizę wykonano według aktualnych wytycznych przeprowadzania analiz ekonomicznych:

- Wytyczne Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (*AOTMiT 2016*),
- Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego (*MZ 02/04/2012*).

4.2 Technika analityczna

W analizie klinicznej *AKL Besponsa® 2018* oceniono skuteczność i bezpieczeństwo terapii inotuzumabem ozogamycyny w porównaniu ze standardową terapią (SoC; chemioterapia z wyboru lekarza) dorosłych pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną. W analizie

klinicznej wykazano istotne różnice w ocenie skuteczności, mierzonej m.in. przeżyciem całkowitym (OS), przeżyciem wolnym od progresji (PFS), odsetkiem pacjentów, u których uzyskano odpowiedź na leczenie CR/CRi) oraz odsetkiem pacjentów, u których przeprowadzono przeszczepienie komórek macierzystych (HSCT).

Różnice w czasie przeżycia całkowitego, prawdopodobieństwie uzyskania odpowiedzi na leczenie (CR/CRi) oraz prawdopodobieństwie przeprowadzenia przeszczepienia komórek macierzystych znajdują bezpośrednie przełożenie na różnice w oczekiwanej długości życia. Wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji wpływa również na poprawę jakości życia. Wszystkie powyższe różnice przekładają się na efekt zdrowotny w postaci liczby lat życia skorygowanych o jakość (QALY), przypadających na jednego uśrednionego pacjenta w horyzoncie dożywotnim. Różnice w skuteczności oraz bezpieczeństwie znajdują również odzwierciedlenie w zasobach zużytych w przebiegu leczenia chorego, co wpływa na różnice w kosztach pomiędzy terapiami.

Wszystko powyższe sprawia, że w celu oszacowania długookresowych kosztów oraz wyników zdrowotnych wymagane jest modelowanie, w którym przeprowadzona została symulacja przebiegu życia chorych od momentu rozpoczęcia leczenia inotuzumabem ozogamycyny albo technologiami alternatywnymi, aż do momentu śmierci (z przyczyn związanych z chorobą lub innych). Szczegółowe założenia dotyczące modelowania przedstawiono w rozdziale 4.7 (str. 39).

W ramach modelowania przeprowadzana została symulacja przebiegu życia chorych zgodnych z charakterystyką populacji, której dotyczy wnioski o objęcie refundacją produktu leczniczego Besponsa®. Przebieg życia chorych jest modelowany oddzielnie dla terapii inotuzumabem ozogamycyny oraz technologią alternatywną.

W trakcie dożywotniego horyzontu czasowego generowane są koszty oraz wyniki zdrowotne (np. lata życia skorygowane o jakość, QALY), związane z przebiegiem choroby w przeliczeniu na jednego uśrednionego pacjenta. Ostatecznym wynikiem analizy ekonomicznej jest inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów ICUR, ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*), interpretowany jako koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) przy zastąpieniu technologii alternatywnej przez terapię inotuzumabem ozogamycyny u jednego typowego chorego. Wartość współczynnika ICUR obliczana jest ze wzoru:

$$ICUR [zł/QALY] = \frac{Koszt_{inotuzumab\ ozogamycyny} - Koszt_{technologie\ alternatywna}}{QALY_{inotuzumab\ ozogamycyny} - QALY_{technologie\ alternatywna}}$$

Besponsa®
(inotuzumab ozogamycyny)

w nawrotowej lub opornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

W analizie ekonomicznej przeprowadzono następujące rodzaje analizy wrażliwości:

- Jedno- i wielokierunkowa deterministyczna analiza wrażliwości (DSA), w której obliczono wartości współczynnika ICUR dla określonych zakresów zmienności poszczególnych parametrów modelu lub też przy zmienionych zestawach danych czy też innych przyjętych założeniach modelowania,
- Probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA), w której parametrom modelu przypisano odpowiednie rozkłady prawdopodobieństwa. Poza oszacowaniem niepewności całego modelu, pozwoliła ona również oszacować prawdopodobieństwo opłacalności terapii inotuzumabem ozogamycyny przy uwzględnieniu ustawowej wysokości progu opłacalności.

Analizę ekonomiczną – podstawową oraz wrażliwości przeprowadzono w dwóch wariantach, z uwzględnieniem wnioskowanego instrumentu podziału ryzyka (RSS) oraz bez uwzględnienia wnioskowanego instrumentu podziału ryzyka dla produktu leczniczego Besponsa® (warunki RSS przedstawiono w rozdziale 2.5, Tabela 3).

Dodatkowo przeprowadzono analizę progową, w której obliczono cenę zbytu netto opakowania jednostkowego produktu leczniczego Besponsa®, dla której koszt uzyskania dodatkowego QALY jest równy ustawowej wysokości progu opłacalności technologii medycznych w Polsce. Zgodnie z ustalonym dla Polski progami kosztowej efektywności dla technologii, strategię uznaje się za kosztowo-efektywną w przypadku, gdy koszt uzyskania dodatkowego QALY nie przekracza trzykrotności Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca (art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych; *Ustawa 2011*). Aktualnie obowiązująca wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi 134 514 zł (obliczone jako: $3 \times 44\,838$ zł; *GUS 31/10/2017*).

4.3 Perspektywa analizy

W analizie przeprowadzono obliczenia z perspektyw ekonomicznych:

- Podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia i Ministerstwo Zdrowia) (perspektywa PPP),
- Wspólnej, podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia i Ministerstwo Zdrowia) i świadczeniobiorców (perspektywa PPP+P).

Pacjent ponosi bardzo małą część kosztów związanych z leczeniem zdarzeń niepożądanych oraz z leczeniem immunosupresyjnym po przeprowadzonym przeszczepieniu komórek macierzystych. Koszty ponoszone przez pacjenta stanowią mniej niż 0,014% kosztów całkowitych związanych z ostrą białaczką limfoblastyczną, w horyzoncie dożywotnim (*AWA Iclusig® 2016*). Wobec powyższego w niniejszej analizie uznano perspektywy PPP (płatnik publiczny) oraz PPP+P (płatnik publiczny i świadczeniobiorcy) za tożsame.

W świetle zapisów wytycznych *AOTMiT 2016* odstępianie od uwzględnienia perspektywy pacjenta jest uzasadnione w przypadku, gdy koszty pacjenta są bardzo małe i nie wpływają istotnie na wyniki analizy.

W skład wydatków z perspektywy płatnika publicznego wchodziły wydatki Ministerstwa Zdrowia (które pokrywa koszty poszukiwania dawcy do allogenicznego przeszczepienia komórek macierzystych) oraz Narodowego Funduszu Zdrowia (pozostałe koszty: leki, świadczenia ambulatoryjnych i szpitalne).

4.4 Horyzont czasowy

Przyjęto horyzont dożywotni, tj. przebieg życia został przeprowadzony do momentu zgonu. Zgodnie z *MZ 02/04/2012* i wytycznymi *AOTMiT 2016*, przyjęty horyzont pozwolił oszacować wszystkie istotne skutki (wyrażone w kosztach oraz QALY) wynikające z zastosowania terapii inotuzumabem ozogamycyny oraz technologii alternatywnych w horyzoncie dożywotnim.

Przyjęto, że horyzontowi dożywotniemu odpowiada okres 60 lat od momentu rozpoczęcia leczenia porównywanymi technologiami. Mediana wieku pacjentów włączonych do badania klinicznego *INOVATE* wyniosła 46 lat (*Kantarjian 2016*). Przyjęcie horyzontu dożywotniego (tj. 60-letniego) oznacza zatem modelowanie przeżycia maksymalnie do 105 roku życia. Obliczenia w modelu wskazują, że prawdopodobieństwo dożycia do 100 roku życia jest mniejsze niż 0,005%, zatem koszty oraz wyniki zdrowotne generowane po 100 roku życia są minimalne (niezauważalne w końcowych kosztach oraz wynikach zdrowotnych). Wobec powyższego w modelu uwzględniono – zarówno w oszacowaniu kosztów jak i wyników zdrowotnych – całe dalsze oczekiwane życie chorych na ALL. W ramach analizy wrażliwości testowano pośredni horyzont analizy (20 lat).

4.5 Długość cyklu modelu

Horyzont czasowy został podzielony na cykle modelu (1-miesięczne odcinki czasu, odpowiadające 1/12 roku kalendarzowego). Pacjent może przejść do innego stanu jedynie z początkiem następnego cyklu

modelu. Należy mieć na uwadze, że cykl modelu i cykl terapii nie są pojęciami zamiennymi: cykl modelu jest odcinkiem czasu wyznaczającym częstotliwość zdarzeń w modelu (np. w modelu prawdopodobieństwo wystąpienia progresji wyznaczone jest na koniec każdego 1-miesięcznego okresu), natomiast cykl terapii jest okresem, na który składa się schemat podania leków, który to schemat powtarzany jest w każdym cyklu terapii (np. 28-dniowy cykl terapii może oznaczać, że przez 21 dni stosowany jest lek, następnie przez 7 dni ma miejsce przerwa w podawaniu leku, po czym rozpoczynany jest kolejny 28-dniowy cykl terapii). W niniejszej analizie, gdy będzie mowa o cyklu określone zostanie czy mowa jest o cyklu terapii czy cyklu modelu.

Okres 1-miesięczny jest przedziałem czasu, pozwalającym wiarygodnie odwzorować przebieg choroby (zmiany stanów modelu), uwzględniając częstości stwierdzenia progresji lub zgonu zobrazowane krzywymi Kaplana-Meiera w badaniach klinicznych włączonych do analizy klinicznej (*AKL Besponsa® 2018*).

Generowane w kolejnych cyklach modelu koszty oraz lata życia skorygowane o jakość (QALY) zsumowano uzyskując w ten sposób łączny koszt oraz łączną liczbę lat życia skorygowanych o jakość w przeliczeniu na jednego uśrednionego pacjenta w horyzoncie dożywotnym.

Przebywanie przez jeden cykl modelu w danym stanie modelu generuje:

- 0,0825 roku życia (obliczone jako: 1/12 roku),
- Proporcjonalną ilość QALY, w zależności od użyteczności stanu zdrowia,
- Koszty w przeliczeniu na cykl modelu przypisane do danego stanu modelu.

4.6 Dyskontowanie

W analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% rocznie dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych. W analizie wrażliwości testowano m.in. wariant bez uwzględnienia dyskontowania kosztów i wyników (*AOTMIT 2016*).

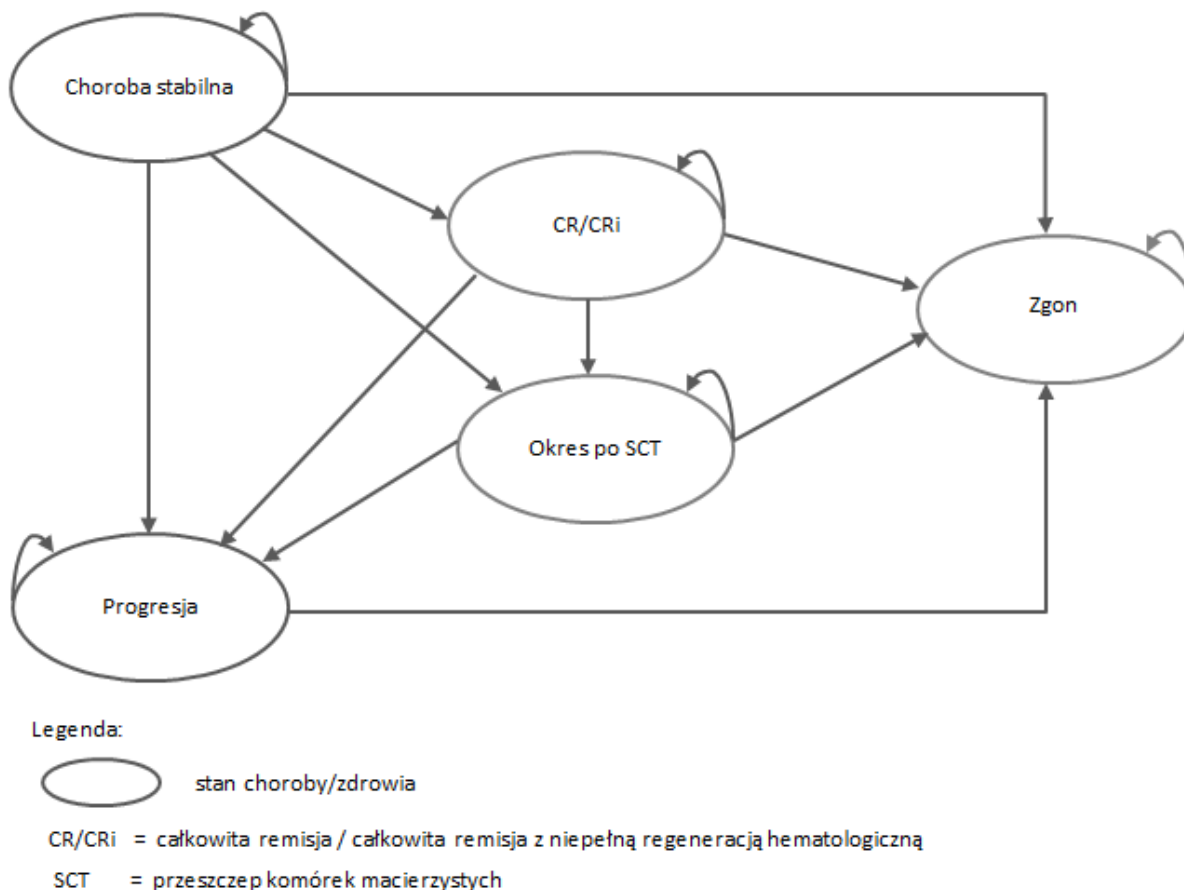
4.7 Struktura modelu ekonomicznego

4.7.1 Struktura modelu

Koszty oraz wyniki zdrowotne generowane w horyzoncie dożywotnym oszacowano z wykorzystaniem modelu Markowa odzwierciedlającego przebieg choroby/życia pacjenta z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną.

W modelu Markowa wyróżniono rozłączne względem siebie stany zdrowia, w których może znajdować się pacjent w trakcie choroby. Graficznie strukturę modelu przedstawia Wykres 2.

Wykres 2. Schemat modelu Markowa dla ostrej białaczki limfoblastycznej.



W trakcie inicjalizacji modelu wszyscy pacjenci znajdują się w stanie zdrowia "Choroba stabilna".

U pacjentów przebywających w stanie zdrowia "Choroba stabilna" możliwe są następujące zdarzenia:

- Pacjent może pozostać w tym stanie zdrowia,
- W przypadku progresji choroby pacjent przechodzi do stanu „Progresja”,
- W przypadku osiągnięcia remisji choroby, pacjent przechodzi do stanu "CR/CRi",
- Pacjent, u którego przeprowadzony został przeszczep komórek macierzystych (SCT) przechodzi do stanu "Okres po SCT",
- Jeśli wystąpi zgon (związany z chorobą albo z innych przyczyn) przechodzi do stanu Zgon”.

U pacjentów przebywających w stanie zdrowia "CR/CRi" możliwe są następujące zdarzenia:

- Pacjent może pozostać w tym stanie zdrowia,
- W przypadku progresji choroby pacjent przechodzi do stanu „Progresja”,
- Pacjent, u którego przeprowadzony został przeszczep komórek macierzystych (SCT) przechodzi do stanu "Okres po SCT",
- Jeśli wystąpi zgon (związany z chorobą albo z innych przyczyn) przechodzi do stanu Zgon”.

U pacjentów przebywających w stanie zdrowia "Okres po SCT" możliwe są następujące zdarzenia:

- Pacjent może pozostać w tym stanie zdrowia,
- W przypadku progresji choroby pacjent przechodzi do stanu „Progresja”,
- Jeśli wystąpi zgon (związany z chorobą albo z innych przyczyn) przechodzi do stanu Zgon”.

U pacjentów przebywających w stanie zdrowia "Progresja" możliwe są następujące zdarzenia:

- Pacjent może pozostać w tym stanie zdrowia,
- Jeśli wystąpi zgon (związany z chorobą albo z innych przyczyn) przechodzi do stanu Zgon”.

4.7.2 Uzasadnienie wybranej struktury modelu

Model powinien uwzględniać stany zdrowia istotne w przebiegu choroby, a także powinny to być stany generujące istotne koszty oraz wyniki zdrowotne.

Struktura modelu została wybrana na podstawie następujących argumentów:

- W obecnej praktyce klinicznej postępowanie ma charakter radykalny, a jego celem jest wyleczenie (*Giebel 2013*).
- Leczenie w warunkach polskich oparte jest na 4 fazach (*Giebel 2013, Hołowiecki 2017*):
 - Przedleczenie – w celu zmniejszenia masy nowotworu (leczenie trwające 5-7 dni),
 - Indukcja remisji – w celu uzyskania CR (4-8 tygodni),
 - Konsolidacja – w celu utrwalenia CR (6-8 miesięcy),
 - U chorych z grupy dużego ryzyka lub z obecnością MRD po indukcji lub konsolidacji wskazane jest allo-HSCT lub auto-HSCT, zaś u pozostałych leczenie podtrzymujące remisję trwające około 2 lata, którego intencją jest zmniejszenia ryzyka nawrotu.
- Kluczowym celem leczenia jest uzyskanie odpowiedzi na leczenie, dające pacjentom największe szansę na przeprowadzenie SCT. W badaniu III fazy *INO-VATE (Kantarjian 2016)* wykazano,

że przyjmowanie INO pozwala osiągnąć CR/CRi u istotnie wyższego odsetka pacjentów w stosunku do stosowania chemioterapii.

- Pacjenci poddani SCT osiągają dłuższe przeżycie całkowite w porównaniu z pacjentami, u których nie przeprowadzono SCT. Koszty leczenia i opieki medycznej są różne w zależności czy SCT został przeprowadzony (*Fielding 2007, Gökbüget 2012, Tavernier 2007, Chaidos 2007*).
- Pacjenci z odpowiedzią na leczenie charakteryzują się lepszą jakością życia niż pacjenci, u których nie uzyskano odpowiedzi (*Aristides 2015*).
- Pacjenci, u których nastąpiła progresja choroby cechują się gorszą jakością życia niż pacjenci z chorobą stabilną (*Aristides 2015*).
- Pacjenci, u których osiągnięto CR/CRi lecz nie zostali poddani SCT, mają wyższe oczekiwane przeżycie w porównaniu do tych, u których nie osiągnięto CR/CRi i nie zostali poddani SCT (wyniki z badania II fazy *Kantarjian 2013*, nieopublikowane, udostępnione przez firmę Pfizer).
- Opieka medyczna (w tym ewentualne dalsze linie leczenia), a w związku z tym również koszty opieki medycznej, zależą od osiągnięcia CR/CRi oraz przeprowadzenia przeszczepienia HSCT (*Giebel 2013, Hołowiecki 2017*).

4.8 Parametry kliniczne modelu

W niniejszym podrozdziale przedstawiono dane kliniczne wykorzystane w modelu.

W modelu przeprowadzono porównanie INO vs SoC na podstawie wyników badania klinicznego *INO-VATE*. W modelu uwzględniono następujące stany zdrowia: „Choroba stabilna”, „CR/CRi”, „okres po SCT”, „Progresja” i „Zgon”. Dane kliniczne dotyczące wyjściowej charakterystyki pacjentów oraz odsetka pacjentów, u których uzyskano remisję (CR/CRi) lub przeprowadzono przeszczepienie komórek macierzystych (SCT) zostały zaczerpnięte z badania *INO-VATE*. W zakresie przeżycia całkowitego (OS) oraz przeżycia bez progresji (PFS) wszystkie krzywe Kaplana-Meiera zostały wyznaczone z danych z poziomu pacjenta z badania *INO-VATE*.

Uwzględnione krzywe Kaplana-Meiera obejmują horyzont obserwacji nie przekraczający 50 miesięcy. Dane uzyskane w długim okresie obserwacji wskazują, że w horyzoncie dłuższym niż 50 miesięcy przeżycia całkowite (OS) stabilizuje się. W celu modelowania przeżycia całkowitego w długim horyzoncie obserwacji w modelu przyjęte zostało, że ryzyko względne zgonu po 50. miesiącu od przeprowadzenia przeszczepienia SCT będzie wynosiło 4 w stosunku do prawdopodobieństwa przeżycia w populacji ogólnej (*Martin 2010*).

Wykorzystane w modelu wartości parametrów klinicznych pochodziły z randomizowanego badania klinicznego III fazy *INO-VATE*. Wykorzystane zostały dane z poziomu pacjenta, z datą włączenia ostatniego pacjenta 4 stycznia 2015 r. oraz z datą odcięcia 8 marca 2016 r. Tabela 10 przedstawia liczebność populacji analizowanej w tym badaniu.

Tabela 10. Liczebność populacji analizowanej w badaniu klinicznym *INO-VATE*

Badanie kliniczne	Populacja	INO	SoC	łącznie
	Populacja ITT	164 (100,0%)	162 (100,0%)	326 (100,0%)
<i>INO-VATE</i>	Populacja, w której przeprowadzono analizę bezpieczeństwa (<i>Safety population</i>)	164 (100,0%)	143 (88,3%)	307 (94,2%)

Populacja ITT objęła wszystkich pacjentów, którzy zostali poddani randomizacji w zakresie przypisania do interwencji (INO) albo komparatora (SoC). W populacji ITT oceniono przeżycie całkowite (OS; ang. *overall survival*) oraz przeżycie wolne od progresji (PFS; ang. *progression-free survival*).

W modelu wykorzystano następujące wyniki uzyskane w populacji ITT:

- Charakterystyka wyjściowa populacji (rozdział 4.8.1),
- Odsetek pacjentów, u których uzyskano remisję (>CR/CRi) (rozdział 4.8.2),
- Odsetek pacjentów, u których przeprowadzono przeszczepienie komórek macierzystych (rozdział 4.8.3),
- Dane dotyczące przeżycia całkowitego (OS) (rozdziały 4.8.4 i 4.8.5),
- Dane dotyczące przeżycia bez progresji (PFS) (rozdział 4.8.6),
- Dane dotyczące terapii zastosowanych po INO albo SoC (rozdział 4.8.9),
- Użyteczności stanów zdrowia (zobacz rozdział 4.9).

Populacja, w której przeprowadzono analizę bezpieczeństwa objęła wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę zaplanowanego leczenia (INO albo SoC). Populacja ta nie objęła zatem pacjentów, którym nie podano zaplanowanych terapii (INO ani SoC) ani pacjentów nie poddanych randomizacji.

W modelu wykorzystano następujące wyniki uzyskane w populacji, w której przeprowadzono analizę bezpieczeństwa:

- Odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane (rozdział 4.8.8),

- Odsetek pacjentów, u których wystąpiła choroba zarostowa żył wątrobowych (VOD) (rozdział 4.8.8).

Szczegółowe omówienie poszczególnych parametrów modelu przedstawiono w kolejnych podrozdziałach analizy.

4.8.1 Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Tabela 11 przedstawia charakterystykę wyjściową populacji ITT w badaniu klinicznym *INO-VATE*.

Tabela 11. Liczebność populacji analizowanej w badaniu klinicznych *INO-VATE* (populacja ITT).

Charakterystyka	INO	SoC	Łącznie
Liczebność	N= 164	N= 162	N= 326
Średnia masa ciała (kg) ¹⁾	75,2	78,7	76,9
Średnia powierzchnia ciała(m ²) ¹⁾	1,85	1,90	1,88
Płeć¹⁾			
Mężczyźni	91 (55,5%)	102 (63,0%)	193 (59,2%)
Kobiety	73 (44,5%)	60 (37,0%)	133 (40,8%)
Wiek¹⁾			
18-44	79 (48,2%)	73 (45,1%)	152 (46,6%)
45-64	55 (33,5%)	67 (41,4%)	122 (37,4%)
>65	30 (18,3%)	22 (13,6%)	52 (16,0%)
Średni wiek (lat)	45,9	46,0	45,9
Status Ph (obecność chromosomu Filadelfia)			
Ph(+) ²⁾	22 (13,4%)	27 (16,7%)	49 (15,0%)
Linia leczenia ratunkowego („salvage status”)²⁾			
1. linia leczenia ratunkowego	111 (67,7%)	102 (63,0%)	213 (65,3%)
2. linia leczenia ratunkowego	51 (31,1%)	59 (36,4%)	110 (33,7%)
Pozostali pacjenci (co najmniej 3. linia leczenia ratunkowego albo brak danych)	2 (1,2%)	1 (0,6%)	3 (0,9%)

¹⁾ W oparciu o “Table 14.1.2.1 Inotuzumab Ozogamicin Protocol B1931022 – CSR2 - Summary of Demographic Characteristics – ITT population” (dane udostępnione wraz z modelem globalnym).

²⁾ W oparciu o “Table 14.1.2.4 Inotuzumab Ozogamicin Protocol B1931022 – CSR3 - Summary of Other Baseline Characteristics – ITT population” (dane udostępnione wraz z modelem globalnym).

4.8.2 Odsetek pacjentów, u których uzyskano całkowitą remisję (>CR/CRi)

Odsetki pacjentów, u których uzyskano całkowitą remisję choroby (wraz z niepełnym przywróceniem czynności układu krwiotwórczego; >CR/CRi) przyjęto w oparciu o dane z badania *INO-VATE*,

pochodzące z najbardziej aktualnej wersji raportu z badania klinicznego (*CSR3 INO-VATE 2017*). Odsetki pacjentów z remisją przedstawia Tabela 12.

CR zdefiniowano jako < 5% blastów w szpiku kostnym oraz brak blastów białaczkowych we krwi obwodowej, pełna regeneracja hematologiczna krwi obwodowej (liczba płytek krwi $\geq 100 \times 109/l$ i ANC $\geq 1 \times 109/l$) oraz brak objawów wznowy pozaszpikowej. CRi zdefiniowano jako < 5% blastów w szpiku kostnym oraz brak blastów białaczkowych we krwi obwodowej, częściowa regeneracja hematologiczna krwi obwodowej (liczba płytek krwi $< 100 \times 109/l$ i/lub ANC $< 1 \times 109/l$) oraz brak objawów wznowy pozaszpikowej. Remisję hematologiczną zdefiniowano jako wystąpienie CR lub CRi.

Tabela 12. Odsetek pacjentów, u których uzyskano remisję (>CR/CRi).

Efekt kliniczny	INO (N=164)	SoC (N=162)
Odsetek chorych z CR/CRi	121 (73,8%)	50 (30,9%)

W oparciu o dane z poziomu pacjenta (badanie kliniczne *INO-VATE*).

Kohorta pacjentów w modelu została następnie podzielona ze względu na status wykonania przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (zob. Rozdział 4.8.3).

4.8.3 Odsetek pacjentów, u których przeprowadzono przeszczepienie komórek macierzystych

Tabela 13 przedstawia odsetki pacjentów, u których przeprowadzono przeszczepienie komórek macierzystych (HSCT) w dowolnym momencie po rozpoczęciu leczenia. Odsetki wyznaczono z wykorzystaniem danych z poziomu pacjenta z badania klinicznego *INO-VATE*, udostępnionych wraz z modelem globalnym (dane zaczerpnięte z *CSR3 INO-VATE 2017*).

Tabela 13. Odsetek pacjentów, u których przeprowadzono przeszczepienie komórek macierzystych.

Efekt kliniczny		
SCT, w tym:		
z SCT, bez CR/CRi		
z SCT, z CR/CRi		
bez SCT, w tym:		
Choroba stabilna (bez CR/CRi, bez SCT)		
CR/CRi (z CR/CRi, bez SCT)		

W oparciu o dane z poziomu pacjenta (badanie kliniczne *INO-VATE*).

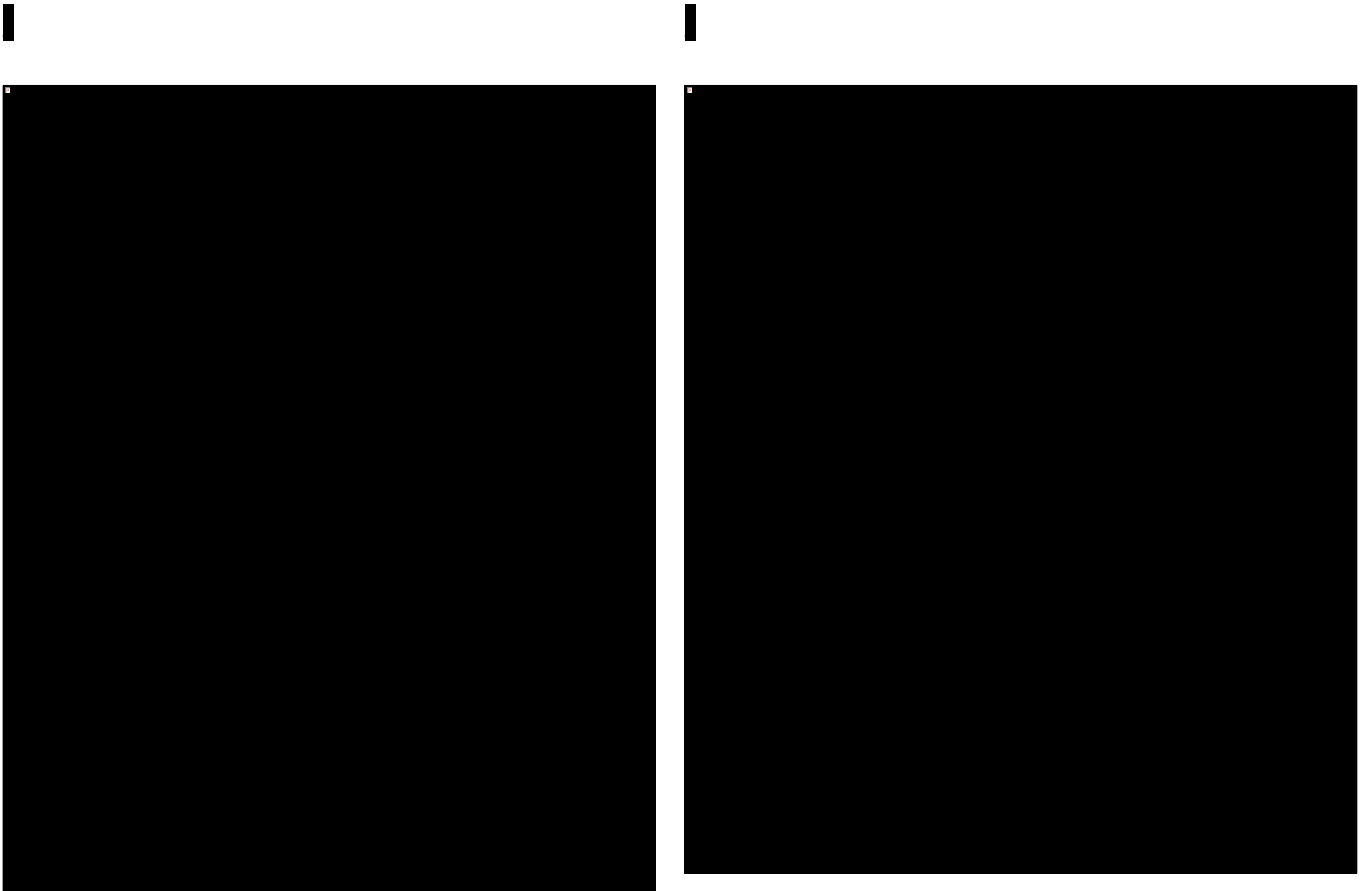
W modelu przebieg choroby rozpoczynany jest od wejścia do stanu „Choroba stabilna”, następnie pacjent może przejść do stanu „CR/CRi” jeśli osiągnięta zostanie całkowita remisja, albo może przejść do stanu „Okres po SCT”, jeśli zostanie przeprowadzone przeszczepienie komórek macierzystych (SCT). Tabela 13 wskazuje, że w przypadku stosowania INO większy odsetek pacjentów uzyskuje remisję choroby (CR/CRi) oraz przeszczepienie komórek macierzystych (SCT). W analizie klinicznej wykazano, że różnice te były istotne statystycznie (*Besponsa*[®] AKL 2018).

4.8.4 Przeżycie całkowite (OS) w horyzoncie badania *INO-VATE*

W celu możliwie najprecyzyjniejszego odzwierciedlenia wyników badania klinicznego, krzywe przeżycia całkowitego w pierwszych latach horyzontu analizy wyznaczono w oparciu o dane z poziomu pacjenta z badania *INO-VATE*.

Wykres 3A przedstawia przeżycie całkowite mierzone od daty randomizacji do zgonu, w populacji całkowitej (tj. populacja ITT). Na tej krzywej uwzględniono 100% pacjentów z ITT w obu ramionach (INO i SoC). Wykres 3B i Wykres 3C przedstawiają przeżycie całkowite wśród odpowiednio pacjentów z chorobą stabilną (tj. bez CR/CRi) oraz pacjentów z remisją choroby (CR/CRi), u których nie wykonano SCT. Wykres 3B przedstawia krzywe wyznaczone wśród 21% pacjentów z ramienia INO i 61% pacjentów z ramienia SoC. Wykres 3C prezentuje wyniki dla 31% pacjentów w ramieniu INO i 17% pacjentów w ramieniu SoC. Wykres 3D przedstawiono przeżycie całkowite pacjentów, u których przeprowadzono SCT (48% pacjentów w ramieniu INO i 22% pacjentów w ramieniu SoC).

Wykres 3. Krzywe Kaplana-Meiera przeżycia całkowitego (OS) z badania *INO-VATE*





Korzyści w przeżyciu całkowitym związane z zastosowaniem INO zamiast postępowania standardowego (zobacz Wykres 3A) wynikają z faktu, że w ramieniu leczonym produktem Besponsa® większy odsetek pacjentów osiągnie remisję choroby oraz u większego odsetka pacjentów przeprowadzone zostanie przeszczepienie komórek macierzystych (SCT), a uzyskanie remisji oraz przeprowadzenie SCT wiąże się z wydłużeniem oczekiwanego przeżycia całkowitego.

Liczba pacjentów w poszczególnych stanach zdrowia (Wykres 3B-D) jest ograniczona. W związku z tym w ramach modelowania rozważano alternatywne scenariusze dotyczące OS i PFS.

Proces dopasowania krzywych przeżycia oraz wyboru podstawowych rozkładów parametrycznych omówiono w rozdziale 4.8.7.

4.8.5 Przeżycie całkowite (OS) w horyzoncie wykraczającym poza okres obserwacji z badania *INO-VATE*

Krzywe Kaplana-Meiera wyznaczone wśród pacjentów, u których nie przeprowadzono przeszczepienia SCT obejmują horyzont dożywności dla prawie wszystkich pacjentów (Wykres 3B-C). Wobec powyższego przeżycie całkowite dla tych pacjentów można wiarygodnie oszacować w oparciu o dane z badania *INO-VATE* oraz parametryczne krzywe przeżycia dopasowane do danych z badania *INO-VATE*.

W przypadku krzywych Kaplana-Meiera przeżycia całkowitego (OS) wyznaczonych w grupie pacjentów po przeszczepieniu SCT, ponad 20% pacjentów żyło po 40. miesiącu od daty przeprowadzenia przeszczepienia SCT (Wykres 3D). Wobec powyższego prognozowanie dalszego, tj. wykraczającego poza horyzont obserwacji, w którym wyznaczono krzywe Kaplana-Meiera, przeżycia całkowitego po przeprowadzeniu SCT w oparciu o wyniki badania *INO-VATE* może cechować się niepewnością. W celu przeprowadzenia wiarygodnego modelowania przeżycia całkowitego po przeprowadzeniu przeszczepienia SCT, przeprowadzony został przegląd literatury. Poniżej znajduje się przegląd badań, które przedstawiają długoterminowe dane dotyczące przeżycia po SCT u pacjentów z rrALL.

W badaniu UKALL12 (*Fielding 2007*) analizowano przeżycie całkowite (OS) u pacjentów z rrALL po przeszczepieniu SCT z rozróżnieniem na rodzaje SCT. Przeanalizowano dane 609 osób dorosłych z nawracającym ALL, z których wszyscy byli wcześniej leczeni w ramach badania *British Council (MRC) UKALL12 / ECOG2993*. Z analizy wykluczono pacjentów, którzy zmarli w ciągu pierwszych 100 dni od nawrotu choroby oraz pacjentów, którzy przeszli wcześniej transplantację w po uzyskaniu pierwszej remisji (CR); wykluczenie to miało na celu umożliwienie odpowiedniego porównania terapii chemioterapią wysokimi dawkami i HSCT vs wyłącznie chemioterapia. Wyniki tej analizy przedstawia Tabela 14 (str. 50).

Autorzy publikacji *Gökbuget 2012* przeprowadzili retrospektywną analizę danych niemieckich (German Multicenter Study Group for Adult ALL; GMALL). Przeanalizowano historię choroby 547 pacjentów z nawrotową ostrą białaczką limfoblastyczną; mediana wieku pacjentów wyniosła 33 lata (zakres: 15-55 lat). U 42% pacjentów z Ph-ALL bez zajęcia ośrodkowego układu nerwowego osiągnięto CR w ramach pierwszej chemioterapii ratującej. Mediana przeżycia całkowitego wśród pacjentów z nawrotową ALL wynosiła 8,4 miesiąca (*Gökbuget 2012*). Jest to względnie wysoka mediana OS, co można wyjaśnić wysokim odsetkiem pacjentów, u których przeprowadzono SCT (75%). Tabela 14 (str. 50) przedstawia

dane odczytane z krzywych Kaplana-Meiera przeżycia całkowitego (OS) z badania GMALL (*Gökbuget 2012*).

W badaniu LALA-94 (*Tavernier 2007*) przeanalizowano wyniki leczenia u 421 dorosłych pacjentów po pierwszym nawrocie ALL. Zastosowane leczenie ratunkowe zależało od wyboru lekarza. Drugą remisję choroby (CR) uzyskano u 187 pacjentów (44,4%). Badanie LALA-94 oceniło prawdopodobieństwo przeprowadzenia SCT oraz przeżycie całkowite po przeprowadzeniu SCT. Tabela 14 (str. 50) przedstawia dane odczytane z krzywych Kaplana-Meiera przeżycia całkowitego (OS) z badania LALA-94 (*Tavernier 2007*), w subpopulacjach: u 61 pacjentów, u których SCT przeprowadzono po uzyskaniu CR; u 24 pacjentów, którzy otrzymali SCT po niepowodzeniu chemioterapii ratunkowej oraz u 14 pacjentów, u których SCT przeprowadzono bez osiągnięcia remisji jako leczenie ratunkowe po nawrocie.

Wykres 4 oraz Wykres 5 przedstawiają wyniki OS z badań klinicznych I i II fazy dla INO. Przeżycie całkowite rozróżniono na subpopulacje względem statusu uzyskania remisji (CR/CRi) i przeprowadzonego przeszczepienia SCT. Wyniki badań I i II fazy wskazują, że pacjenci z CR/CRi i SCT osiągają dłuższe przeżycie całkowite niż pacjenci z CR/CRi bez przeprowadzonego SCT; najkrótszym przeżyciem cechują się pacjenci, u których nie uzyskano remisji CR/CRi.

Autorzy publikacji *Chaidos 2007* przeanalizowali wpływem zaawansowania choroby na wyniki allogenicznego przeszczepienia komórek macierzystych. Wykorzystano dane EBMT (*European Group for Blood and Marrow Transplantation*), aby ocenić 5-letnie przeżycie po przeprowadzeniu allogenicznego SCT. Tabela 14 (str. 50) przedstawia dane odczytane z krzywych Kaplana-Meiera przeżycia całkowitego (OS) u pacjentów po przeprowadzeniu przeszczepienia HSCT.

Tabela 14. Odsetki pacjentów z przeżyciem ogólnym (OS) w badaniach o długim (co najmniej 5-letnim) okresie obserwacji.

Badania (publikacja)	Grupa pacjentów	2. rok	3. rok	4. rok	5. rok	6. rok	7. rok
UKALL12 (<i>Fielding 2007</i>)	allo-HSCT od dawcy spokrewnionego (n= 42)	0,27*	0,23*	0,23*	0,23	-	-
	allo-HSCT od dawcy niespokrewnionego (n=65)	0,22*	0,20*	0,18*	0,16	-	-
	auto-HSCT (n=13)	0,38*	0,15*	0,15*	0,15	-	-
GMALL (<i>Gökbuget 2012</i>)	SCT po uzyskaniu CR w ramach pierwszej terapii ratunkowej (n = 65)	0,62*	0,56	0,53*	0,53*	0,53*	0,53*
	przeszli SCT po uzyskaniu CR w 2.	0,46*	0,39	0,32*	0,32*	0,32*	0,32*

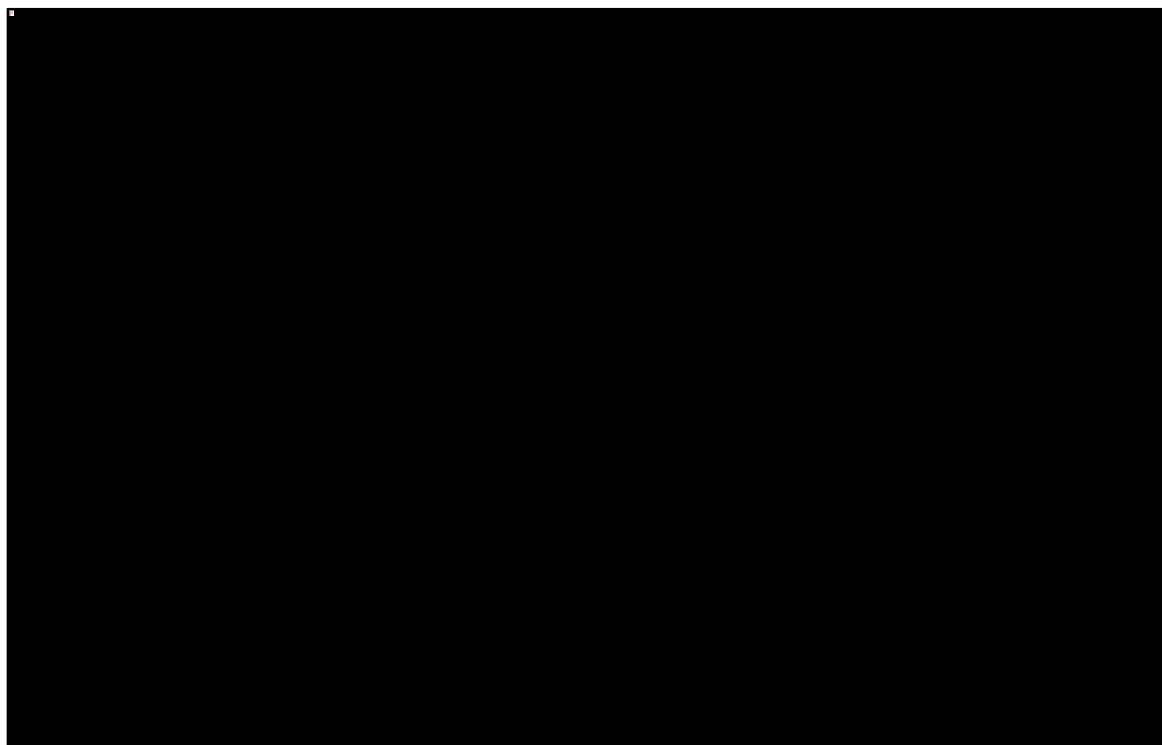
Besponsa®
(inotuzumab ozogamycyny)

w nawrotowej lub opornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

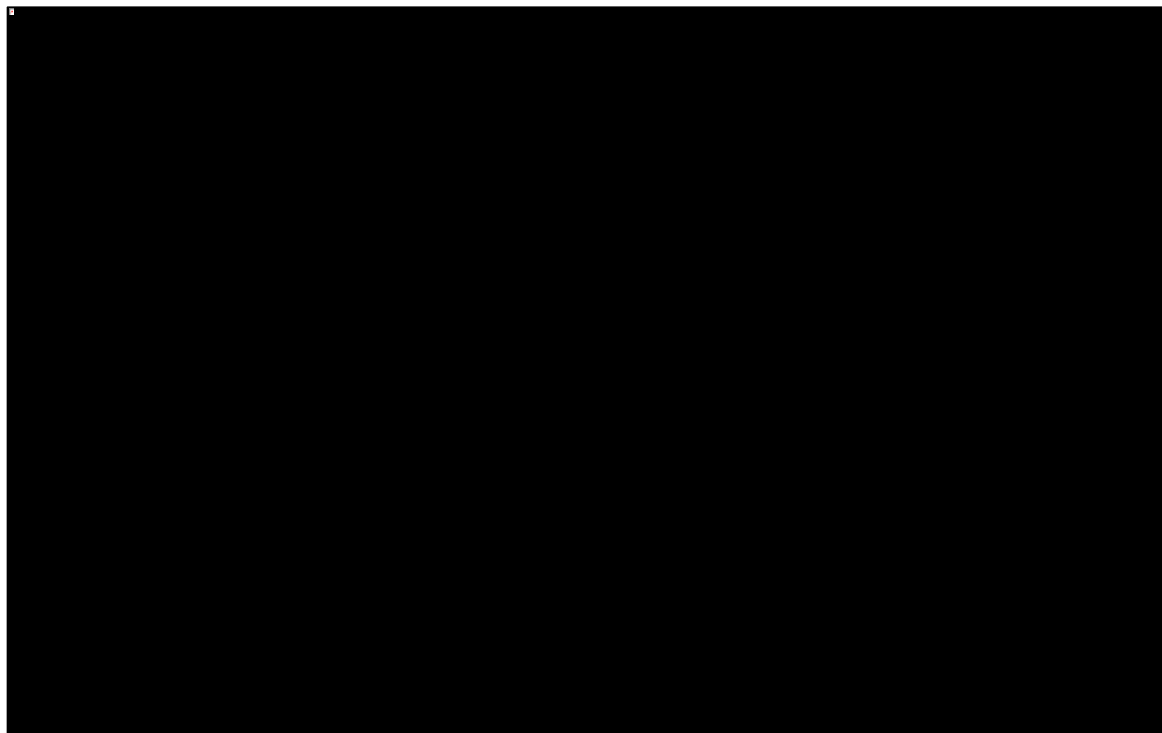
Badania (publikacja)	Grupa pacjentów	2. rok	3. rok	4. rok	5. rok	6. rok	7. rok
	lub dalszej terapii ratunkowej (n = 21)						
	SCT bez uprzedniego uzyskania CR (n = 63)	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20
LALA-94 (Tavernier 2007)	allo-HSCT po uzyskaniu CR	0,38	0,38	0,38	0,33	0,17*	0,17*
	allo-HSCT bez uzyskania CR	0,12	0,12	0,12	0,12	-	-
	allo-HSCT w trakcie nawrotu	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08	-
EBMT (Chaidos 2007)	allo-HSCT od dawcy spokrewnionego; CR1 (n=2240)	0,60*	0,55*	0,50*	0,49	-	-
	allo-HSCT od dawcy spokrewnionego; CR2+ (n=842)	0,39*	0,36*	0,31*	0,29	-	-
	allo-HSCT od dawcy niespokrewnionego; CR1 (n=695)	0,55*	0,50*	0,48*	0,45	-	-
	allo-HSCT od dawcy niespokrewnionego; CR2+ (n=692)	0,37*	0,33*	0,30*	0,28	-	-

* wartości odczytane z wykresów.

Wykres 4. Krzywe Kapłana-Meiera przeżycia całkowitego (OS) z badania II fazy INO.



Wykres 5. Krzywe Kaplana-Meiera przeżycia całkowitego (OS) z badań I i II fazy INO (Phase I expansion cohort & Phase II safety analysis set).



Wszystkie wymienione powyżej badania wskazują, że w długim okresie obserwacji prawdopodobieństwo zgonu maleje, a przeżycie całkowite ulega stabilizacji (*Fielding 2007, Gökbuget 2012, Tavernier 2007, Chaidos 2007*).

W badaniu III fazy *INO-VATE* okres obserwacji wyniósł maksymalnie 50 miesięcy. W ciągu 50 miesięcy zmarła większość pacjentów bez SCT. Jednak krzywe przeżycia całkowitego po przeprowadzeniu SCT w badaniu *INO-VATE* i w innych badaniach (opisanych powyżej) ulegają stabilizacji w dłuższym okresie obserwacji, wobec czego zasadne jest uwzględnienie przeżycia całkowitego dłuższego niż okres obserwacji z badania *INO-VATE*.

W celu oszacowania przeżycia całkowitego (OS) wśród pacjentów po przeprowadzonym przeszczepieniu SCT, w niniejszej analizie (i w modelu) przyjęto następujące założenia:

Scenariusz podstawowy

W okresie pierwszych 50 miesięcy (maksymalna długość obserwacji w badaniu *INO-VATE*) po przeszczepie HSCT przyjęto krzywe parametryczne dopasowane do krzywych Kaplana-Meiera z badania *INO-VATE*. W kolejnych miesiącach (tj. począwszy od 51. miesiąca po przeprowadzeniu HSCT) przyjęto śmiertelność z populacji ogólnej powiększoną o ryzyko względne (*relative risk*) równe 4, co oznacza, że po przeprowadzeniu SCT, roczne ryzyko (hazard) zgonu pacjenta w wieku x , będzie równy 4-krotności ryzyka zgonu w populacji ogólnej osoby w wieku x (*Martin 2010, NICE 2017*). Wartość ryzyka względnego przyjęto z publikacji *Martin 2010*. Autorzy pracy *Martin 2010* zastosowali standardowe metody oceny śmiertelności, oczekiwanej długości życia oraz przyczyn zgonu w grupie 2 574 pacjentów, którzy przeżyli bez nawrotu pierwotnej choroby przez co najmniej 5 lat po allogenicznym lub autologicznym przeszczepie komórek krwiotwórczych; mediana obserwacji wyniosła 13,1 lat. W pracy przedstawiono wyniki analizy przeżycia w oparciu o dane z lat 1970-2002. W publikacji *Martin 2010* stwierdzono, że w horyzoncie do 25 lat po przeprowadzeniu transplantacji wskaźniki umieralności (wyrażone jako liczba zgonów przez liczbę pacjento-lat obserwacji OS) wśród pacjentów po przeszczepieniu SCT był cztero- do dziewięciokrotnie wyższe niż wskaźnik umieralności w populacji ogólnej. W raporcie ERG przeprowadzonym w ramach oceny NICE dla produktu Besponsa® (*NICE 2017*) stwierdzono, że preferowane jest użycie 4-krotności śmiertelności z populacji ogólnej (str. 613 opracowania *NICE 2017*). Grupa ekspertów (ERG) stwierdziła, że wyniki badań przeprowadzone w historycznych kohortach mogą zawyżać śmiertelność w stosunku do aktualnego przebiegu przeżycia po przeszczepieniu SCT (str. 589 opracowania *NICE 2017*). Postęp nauk medycznych może przekładać się na wydłużenie oczekiwanego przeżycia. Wobec powyższego przyjęcie śmiertelności na poziomie 4-krotności jest optymalnym rozwiązaniem.

Scenariusz dodatkowy (uwzględniony w analizie wrażliwości)

Rozważano modelowanie przeżycia całkowitego (OS) w długim horyzoncie czasu w oparciu o parametryczne krzywe przeżycia OS z najlepszym dopasowaniem do danych Kaplana-Meiera reprezentujących OS po przeprowadzeniu SCT. W tym scenariuszu przeżycie OS w długim horyzoncie po SCT jest szacowane na podstawie parametrycznych krzywych przeżycia, które służą ekstrapolowaniu przeżycia po SCT na podstawie danych z poziomu pacjenta w badaniu *INO-VATE*. Wariant test uwzględniono w AW z uwagi na niewielką liczebność chorych z HSCT oraz względnie krótki horyzont obserwacji, co zmniejsza wiarygodność długookresowej ekstrapolacji. W modelu wprowadzono zabezpieczenie

gwarantujące, że prawdopodobieństwo przeżycia pacjenta po przeszczepieniu SCT nie będzie wyższe od analogicznego prawdopodobieństwa z populacji ogólnej: jeśli w danej jednostce czasu prawdopodobieństwo zgonu wynikające z krzywych parametrycznych przeżycia OS będzie niższe od prawdopodobieństwa zgonu z populacji ogólnej, w modelu uwzględnione zostanie prawdopodobieństwo zgonu z populacji ogólnej.

4.8.6 Przeżycie wolne od progresji (PFS)

Krzywe przeżycia wolnego od progresji (PFS) są wykorzystane do wyznaczenia czasu przebywania w stanie związanym z progresją choroby – w każdym cyklu modelu, odsetek pacjentów w stanie progresji stanowił różnicę między prawdopodobieństwem przeżycia wolnego od progresji (tj. wartością krzywej PFS w tym cyklu) a prawdopodobieństwem zgonu (tj. wartością krzywej OS). Krzywe PFS Kaplana-Meiera zostały wyznaczone w oparciu o dane z poziomu pacjenta z badania *INO-VATE*. Przeżycie wolne od progresji zostało zdefiniowane jako czas od daty randomizacji do najwcześniejszej daty wystąpienia dowolnego spośród następujących zdarzeń:

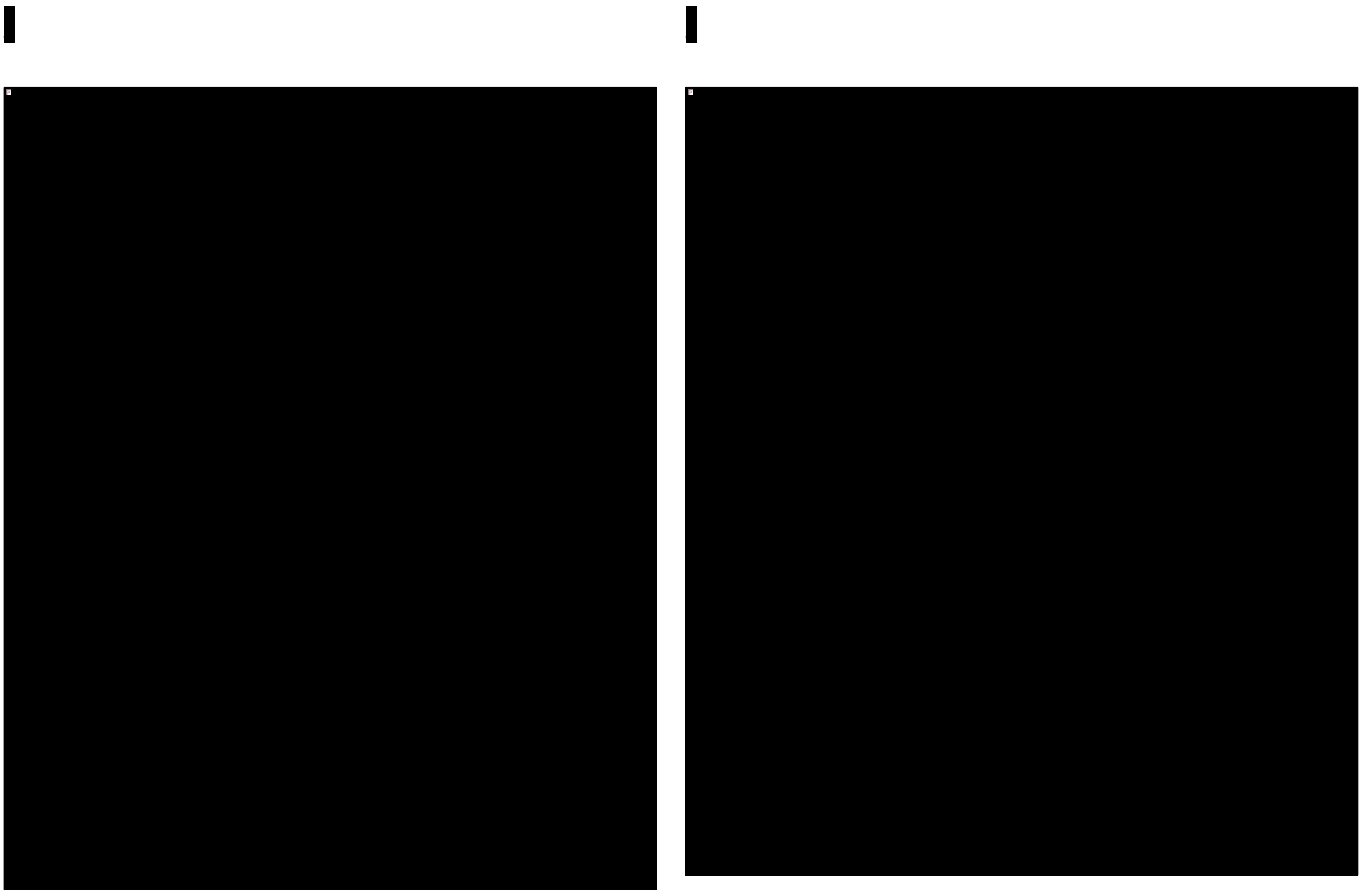
- Zgon,
- Progresja choroby,
- Wznowa po uprzednim osiągnięciu remisji całkowitej (CR/CRi),
- Przerwanie leczenia związane ogólnym pogorszeniem stanu pacjenta,
- Rozpoczęcie nowego leczenia indukcyjnego lub przeprowadzenie HSCT bez osiągnięcia odpowiedzi CR/CRi.

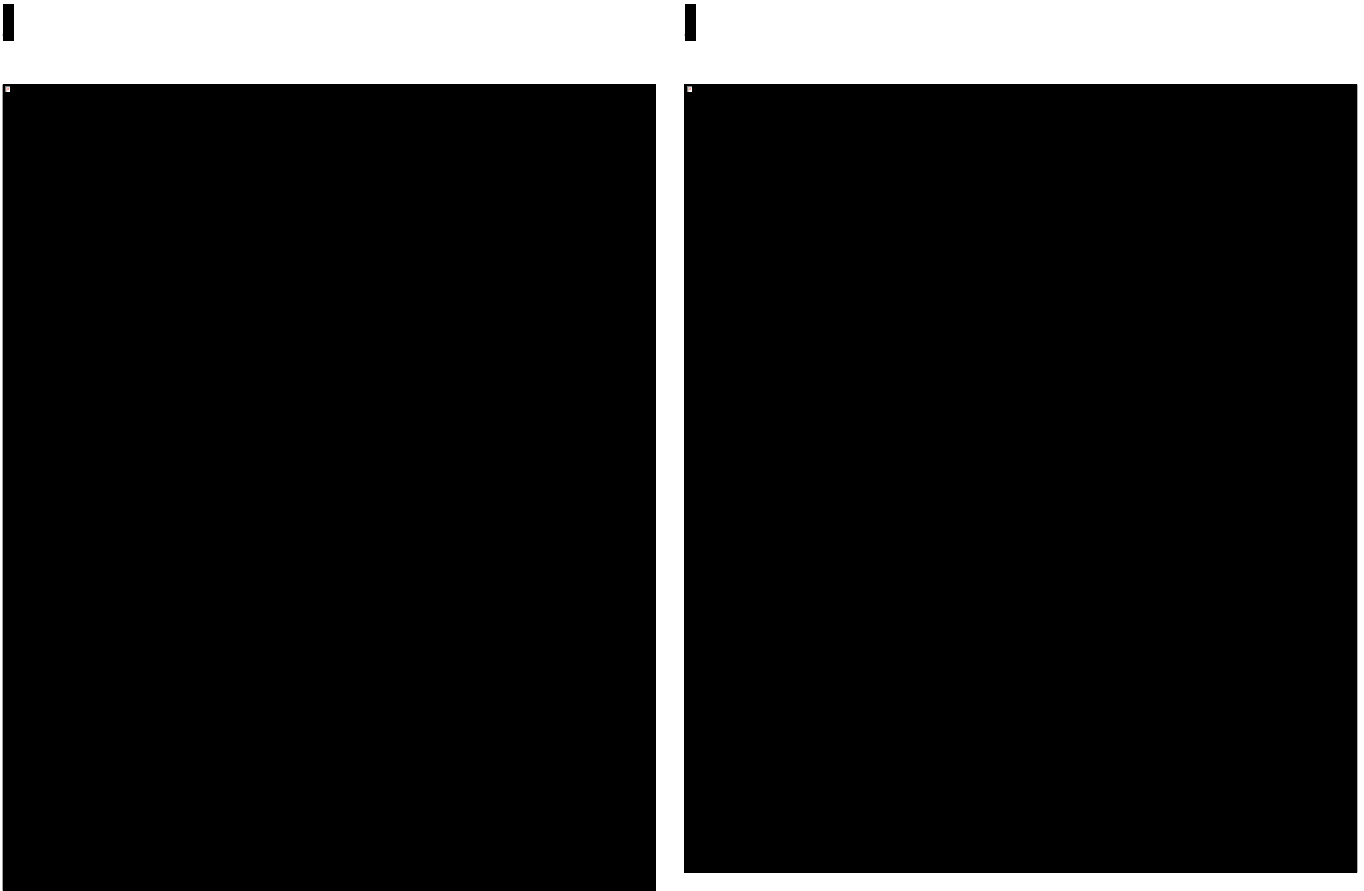
Wykres 6A przedstawia krzywe Kaplana-Meiera dla przeżycia bez progresji mierzone od daty randomizacji w całej populacji z badania *INO-VATE*. Wykres 6B i Wykres 6C przedstawiają krzywe Kaplana-Meiera PFS wśród pacjentów rozróżnieniem czy uzyskana została odpowiedź na leczenie, tj. uwzględniają subpopulacje z odpowiedzią <CR/CRi oraz odpowiedzią ≥CR/CRi. Wykres 6B objął 21% pacjentów leczonych INO oraz 61% pacjentów w ramieniu SoC. Wykres 6C wyznaczono z uwzględnieniem 30% pacjentów leczonych INO oraz 17% pacjentów ramienia SoC.

Dane PFS dla wszystkich pacjentów poddanych SCT są lekko zaburzone, gdyż u niektórych pacjentów miała miejsce progresja przed przeprowadzeniem SCT. Jest jednak niemalże pewne, że pacjenci ci przed przeprowadzeniem SCT uzyskali odpowiedź na kolejną terapię, gdyż uzyskanie odpowiedzi na leczenie jest warunkiem koniecznym przed przeprowadzeniem przeszczepienia (*ESMO 2016, Fielding 2007, Giebel 2013, Gokbuget 2012, Tavernier 2007*). W celu dokładniejszego oszacowania PFS po

przeprowadzeniu SCT, autorzy modelu globalnego wyznaczyli krzywe Kaplana-Meiera PFS w populacji z wyłączeniem pacjentów, u których miała miejsce progresja przed przeprowadzeniem przeszczepienia SCT. Wykres 6D przedstawia krzywe Kaplana-Meiera w subpopulacji pacjentów po SCT z badania *INO-VATE* z uwzględnieniem 48% pacjentów leczonych INO oraz 22% pacjentów ramienia SoC.

Wykres 6. Krzywe Kaplana-Meiera przeżycia bez progresji (PFS) z badania *INO-VATE*





Proces dopasowania krzywych przeżycia oraz wyboru podstawowych rozkładów parametrycznych omówiono w rozdziale 4.8.7.

4.8.7 Prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami modelu

W modelu wszyscy pacjenci wchodzi do modelu w stanie „Choroba stabilna”. Od stanu „Choroba stabilna” pacjenci mogą przejść do stanów „CR/CRI” i „Okres po SCT”. W badaniu *INO-VATE*, czas do osiągnięcia CR/CRI wynosił średnio 1 miesiąc, w związku z czym przyjęto, że pacjenci przechodzą do stanu zdrowia „CR/CRI” po 1 cyklu modelu (tj. po 1 miesiącu).

Średni czas do przeprowadzenia HSCT w badaniu *INO-VATE* wyniósł odpowiednio 3,3 miesiąca u pacjentów leczonych produktem Besponsa® oraz 4,2 miesiąca w ramieniu komparatora. Wobec powyższego w modelu przyjęto, że w przypadku leczenia INO pacjenci otrzymują SCT w cyklu 4 modelu, a pacjenci leczeni SoC (CTH z wyboru lekarza) otrzymują SCT w 5 cyklu modelu. Pacjenci, którzy nie osiągnęli CR/CRI i u których nie przeprowadzono SCT pozostają w stanie „Choroba stabilna”.

Besponsa®
(inotuzumab ozogamycyny)

w nawrotowej lub opornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

Tabela 15 przedstawia dane z badania *INO-VATE* dotyczące odsetka pacjentów z odpowiedzią CR/CRi oraz z przeprowadzonym SCT.

Tabela 15. Odsetek pacjentów z odpowiedzią CR/CRi oraz z przeprowadzonym SCT (dane z badania *INO-VATE*).

	INO (N= 164)	SoC (N= 162)
brak CR/CRi i nie przeprowadzono SCT	35 (21.3%)	99 (61.1%)
uzyskano CR/CRi i nie przeprowadzono SCT	50 (30.5%)	27 (16.7%)
brak CR/CRi i przeprowadzono SCT	8 (4.9%)	13 (8.0%)
uzyskano CR/CRi i przeprowadzono SCT	71 (43.3%)	23 (14.2%)

W przypadku pacjentów przebywających w stanach „Choroba stabilna”, „CR/CRi” oraz „Okres po SCT”, prawdopodobieństwo progresji lub zgonu obliczono na podstawie parametrycznych krzywych przeżycia dopasowanych do krzywych Kaplana-Meiera OS i PFS z badania *INO-VATE*. Prawdopodobieństwo progresji jest wyznaczone przez odpowiednie odjęcie prawdopodobieństwa z krzywej PFS od prawdopodobieństwa z krzywej OS.

Tabela 16 przedstawia wzory matematyczne parametrycznych krzywych przeżycia zależnych od czasu t . Rozważano następujące parametryczne krzywe przeżycia: wykładnicza (eksponencjalna), log-normalna, logistyczna, Weibulla, Gompertza i uogólniona gamma. Zastosowanie różnych krzywych parametrycznych prowadzi do różnych oszacowań przeżycia zarówno PFS jak i OS, przy czym różnice mogą być znaczące, jeśli horyzont czasowy ekstrapolacji jest znaczny (*Latimer 2011*). Należy nadmienić, że gdy liczba pacjentów jest mała, nie zawsze możliwe jest dopasowanie krzywej uogólnionej gamma.

Tabela 16. Matematyczne wzory parametrycznych funkcji przeżycia

Nazwa krzywej	Matematyczny wzór krzywej	Hazard	Parametr 1	Parametr 2	Parametr 3
Wykładnicza	$\exp(-\lambda t)$	λ	$\lambda = \exp(X'\beta)$	nd	nd
Log-normalna*	$F(t) = \Phi\left(\frac{\log(t) - \mu}{\sigma}\right)$ $f(t) = \frac{\phi\left(\frac{\log(t) - \mu}{\sigma}\right)}{t\sigma}$	$h(t) = f(t)/F(t)$	μ	σ	nd
Log-logistyczna	$\frac{1}{1 + \lambda t^\theta}$	$\log\left(\frac{1}{1 + \lambda(t-1)^\theta}\right) -$	$\lambda = \exp(-X'\beta)$	$\theta = 1/\gamma$	nd

Besponsa®
(inotuzumab ozogamycyny)

w nawrotowej lub opornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

Nazwa krzywej	Matematyczny wzór krzywej	Hazard	Parametr 1	Parametr 2	Parametr 3
		$\log\left(\frac{1}{1+\lambda t^\theta}\right)$			
Weibulla	$\exp(-\lambda t^p)$	$\lambda(t^p - (t-1)^p)$	$\lambda = \exp(X'\beta)$	p	nd
Gompertza	$\exp\left(-\frac{\lambda}{\gamma} \exp(\gamma t)\right)$	$\frac{\lambda}{\gamma} \{\exp(\gamma t) - \exp(\gamma[t-1])\}$	$\lambda = \exp(X'\beta)$	γ	nd
Uogólniona gamma	$1 - \Gamma\left[\lambda^{-2} \exp\left(\frac{\lambda[\log(t) - \beta]}{\sigma}\right); \lambda^{-2}\right]$ if $\lambda > 0$ $\Gamma[\lambda^{-2}(\exp\left(\frac{\lambda[\log(t) - \beta]}{\sigma}\right)); \lambda^{-2}]$ if $\lambda < 0$	(zobacz <i>Latimer 2011</i>)	λ	β	σ

*oznaczenia $\phi(\cdot)$ i $\Phi(\cdot)$ oznaczają, odpowiednio funkcję gęstości oraz dystrybuantę rozkładu normalnego.

Dopasowanie parametrycznych krzywych przeżycia do krzywych Kaplana-Meiera polegało na wyznaczeniu odpowiednich wartości parametrów krzywych parametrycznych, dla których to wartości przebieg krzywej parametrycznej jest możliwie najbardziej zbliżony do przebiegu krzywej Kaplana-Meiera. Wartości parametrów zostały wyznaczone przez autorów modelu globalnego z wykorzystaniem pakietu statystycznego *R* (dostęp na stronie: <https://www.r-project.org/>). Wyznaczone wartości parametrów przedstawiono w załączniku 11.2. W modelu uwzględniono korelację pomiędzy parametrami poszczególnych krzywych, poprzez wyznaczenie macierzy kowariancji (metodą dekompozycji Cholesky'ego), macierze te również umieszczono w załączniku.

W przypadku każdej dopasowanej parametrycznej krzywej oceniano jakość dopasowania do danych obserwacyjnych na podstawie algorytmu decyzyjnego opublikowanego w pracy *Latimer 2011*. Zgodnie z rzezonym algorytmem, zastosowano testy statystyczne oraz wizualną ocenę dopasowania.

Przeprowadzone testy statystyczne objęły kryterium informacyjne Akaike (AIC) oraz kryterium informacyjne Bayesa (BIC). Wartości kryteriów AIC oraz BIC wskazywały na lepszą jakość dopasowania: im niższa wartość kryterium tym lepsze dopasowanie krzywej parametrycznej do estymatora Kaplana-Meiera. Wartości kryteriów AIC oraz BIC przedstawiono w załączniku 11.2.

W załączniku przedstawiono również wykresy służące wizualnej ocenie dopasowania krzywych przeżycia (PFS i OS) do krzywych Kaplana-Meiera.

Tabela 17 przedstawia wykaz parametrycznych krzywych przeżycia (PFS i OS) przyjętych w analizie ekonomicznej.

Tabela 17. Parametryczne krzywe przeżycia przyjęte w analizie ekonomicznej

Krzywa przeżycia / grupa pacjentów	Krzywa zastosowana dla INO	Krzywa zastosowana dla SoC
OS / pacjenci z chorobą stabilną, bez HCST	Log-normalna	Log-normalna
OS / pacjenci z CR/CRi, bez HCST	Uogólniona gamma	Uogólniona gamma
OS / pacjenci z HCST	Uogólniona gamma	Log-logistyczna
PFS / pacjenci z chorobą stabilną, bez HCST	Log-logistyczna	Log-logistyczna
PFS / pacjenci z CR/CRi, bez HCST	Uogólniona gamma	Uogólniona gamma
PFS / pacjenci z HCST	Gompertza	Wykładnicza

W analizie podstawowej przyjęto krzywe najlepiej dopasowane do danych obserwacyjnych zgodnie z kryteriami AIC i BIC. W przypadku przeżycia całkowitego (OS) po przeprowadzeniu HSCT przyjęto krzywe dopasowane do krzywych Kaplana-Meiera odrębnych dla INO i SoC; w konsekwencji, dla każdego ramienia (INO, SoC) w przyjęta została inna krzywa parametryczna. W przypadku pozostałych stanów zdrowia parametryczne krzywe przeżycia są wspólne dla INO i SoC.

W okresie odpowiadającym horyzontowi obserwacji w badaniu klinicznym, krzywe PFS i OS dla pacjentów, u których nie przeprowadzono HSCT uwzględniają wystąpienie zdarzeń (progresji lub zgonu) u wszystkich pacjentów w poszczególnych grupach pacjentów. Wobec powyższego wykorzystanie krzywych parametrycznych pozwala na precyzyjne odwzorowanie krzywych Kaplana-Meiera bez generowania niepewności odnośnie prognozowania poza horyzont obserwacji z badania klinicznego.

W badaniu *INO-VATE* przeżycie (PFS i OS) nie zostało ocenione w horyzoncie dożywoć w grupie pacjentów poddanych przeszczepieniu HSCT (zobacz wykresy w załączniku 11.2). Wobec powyższego konieczne było wyznaczenie prognozy przeżycia (PFS i OS) w horyzoncie wykraczającym poza horyzont obserwacji z badania klinicznego. Wyniki z badań analizujących przeżycie w długim okresie czasu w grupach o względnie dużych liczebnościach wskazują, że już po 3. roku od przeprowadzenia przeszczepienia HSCT krzywe przeżycia cechują się „długim ogonem” obrazującym bardzo niskie prawdopodobieństwo zgonu (zobacz Tabela 14, str. 50). Wykresy służące wizualnej ocenie dopasowania krzywych przeżycia całkowitego (OS) w grupie pacjentów z HSCT (wykresy przedstawiono w załączniku 11.2) wskazują, iż rzeczony „długi ogon” nie został uchwycony przez każdą krzywą parametryczną.

Wobec powyższego w modelu odstąpiono od wykorzystania krzywych parametrycznych poza horyzontem badania, przyjmując, że ekstrapolacja prawdopodobieństwa zgonu u pacjentów po SCT zostanie przeprowadzona w oparciu o śmiertelność z populacji ogólnej powiększoną 4-krotnie (*Martin 2010*), co jest podejściem akceptowanym przez NICE (*NICE 2017*; zob. także Rozdział 4.8.5).

W ramach analizy wrażliwości testowano alternatywne typu krzywych parametrycznych o akceptowalnej jakości dopasowania do danych i realistycznej projekcji przeżycia długookresowego.

4.8.8 Częstość występowania zdarzeń niepożądanych

Uwzględniono wpływ jaki na koszty oraz na jakość życia wywiera wystąpienie zdarzeń niepożądanych. W modelu ujęto zdarzenia niepożądane występujące w stopniu co najmniej 3. u co najmniej 5% pacjentów w badaniu *INO-VATE*. Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych w stopniu co najmniej 3. zaczerpnięto z badania *INO-VATE* uwzględniając populację, w której przeprowadzono analizę bezpieczeństwa. Dodatkowo uwzględniono jedno zdarzenie niepożądane o szczególnym znaczeniu w przebiegu terapii INO, którego częstość w trakcie leczenia nie przekraczała 5% w żadnej z grup (VOD, choroba zarostowa żył wątrobowych).

Tabela 18 przedstawia prawdopodobieństwa wystąpienia:

- Zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, które wystąpiły u co najmniej 5% pacjentów w którymkolwiek z ramion (według danych podanych w CSR badania *INO-VATE*),
- Zdarzeń niepożądanych o szczególnym znaczeniu w przebiegu terapii INO (VOD).

Tabela 18. Zdarzenia niepożądane w stopniu co najmniej 3. związanych z leczeniem, które wystąpiły u co najmniej 5% pacjentów w trakcie terapii INO/SoC (badanie *INO-VATE*)

Zdarzenie niepożądane	Liczba wystąpień	
	INO (N= 164)	SoC (N= 143)
Neutropenia	59 (36,0%)	54 (37,8%)
Trombocytopenia	40 (24,4%)	70 (49,0%)
Leukopenia	29 (17,7%)	36 (25,2%)
Gorączka neutropeniczna	23 (14,0%)	65 (45,5%)
Anemia	20 (12,2%)	50 (35,0%)
Limfopenia	19 (11,6%)	24 (16,8%)

Zdarzenie niepożądane	Liczba wystąpień	
	INO (N= 164)	SoC (N= 143)
Zmniejszenie liczby białych krwinek	9 (5,5%)	7 (4,9%)
Choroba zarostowa żył wątrobowych (VOD) w trakcie terapii INO/SoC**	5 (3,0%)	0 (0,0%)

* Inotuzumab Ozogamicin Protocol B1931022 - CSR3 - Table 14.3.1.3.11.1.1 - Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class, Preferred Term and Maximum CTCAE Grade by Descending Order of Frequency (Treatment Related, All Cycles, Grades 3/4/5) - Safety Population.

** Inotuzumab Ozogamicin Protocol B1931022 - CSR3 - Table 14.3.2.3.1 - Summary of Prior and Post Study Treatment Stem Cell Transplantation(SCT) and VOD/SOS - Safety Population.

W modelu uwzględniono również zdarzenia niepożądane związane z przeszczepieniem SCT: chorobę zarostową żył wątrobowych (VOD) oraz chorobę przeszczep przeciw gospodarzowi (GVHD, ang. *graft-versus-host disease*).

Prawdopodobieństwa choroby zarostowej żył wątrobowych (VOD) naliczono zatem w modelu dwukrotnie: w trakcie terapii (zob. Tabela 18) oraz po przeprowadzonym SCT.

Badanie *INO-VATE* nie objęło analizy prawdopodobieństwa wystąpienia GVHD. Wobec powyższego w modelu przyjęto dane dotyczące występowania GVHD opublikowane w pracy *Kiehl 2004*. Autorzy badania *Kiehl 2004* przeanalizowali przeżycie 264 dorosłych chorych na ALL, u których przeprowadzono mieloablacyjny alogeniczny przeszczep komórek macierzystych w latach 1990-2002. Pacjenci pochodzili z dziewięciu ośrodków transplantacyjnych (8 ośrodków niemieckich oraz 1 ośrodek szwedzki). W 148 przypadkach przeprowadzono transplantację u pacjentów z całkowitą remisją, u 62 pacjentów miał miejsce nawrót choroby, natomiast u 11 pacjentów nie uzyskano odpowiedzi na leczenie. U 50% procent pacjentów przeprowadzono przeszczepienie szpiku kostnego, natomiast 50% pacjentów poddano transplantacji macierzystych komórek z krwi obwodowej. Ocenę wystąpienia GVHD przeprowadzono w grupie 194 pacjentów; u 22 pacjentów (tj. u 11% pacjentów) miała miejsce ostra GVHD (stopień III lub IV).

Tabela 19 przedstawia uwzględnione w modelu prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z okresem po przeprowadzeniu przeszczepienia SCT.

Tabela 19. Zdarzenia niepożądane po przeprowadzonym SCT

Zdarzenie niepożądane po przeprowadzeniu SCT	Odsetek pacjentów		
	INO (N=79)	SoC (N=36)	łącznie
Choroba zarostowa żył wątrobowych (VOD)*	18 (22,8%)	3 (8,3%)	
Choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (GVHD)**			11,0% (22/194)

*Inotuzumab Ozogamicin Protocol B1931022 – CSR3 - Table 14.3.2.3.1 - Summary of Prior and Post Study Treatment Stem Cell Transplantation(SCT) and VOD/SOS - Safety Population

** Kiehl 2004.

Prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń niepożądanych wpływają w modelu wyłącznie na koszty porównywanych strategii leczenia (zob. Rozdział 4.10.6). Powiązanie ww. parametru z użytecznością nie było konieczne, gdyż podstawowe użyteczności w modelu w okresie leczenia INO i SoC pochodziły bezpośrednio z badania *INO-VATE*, a zatem wpływ zdarzeń niepożądanych na jakość życia został uwzględniony w oszacowaniach użyteczności (zob. Rozdział 4.9).

4.8.9 Kolejne linie leczenia po INO lub SoC przed przeprowadzeniem HSCT

W badaniu *INO-VATE* pacjenci mogli otrzymywać kolejną linię leczenia przed wykonaniem HSCT (np. w sytuacji braku uzyskania remisji choroby). Otrzymywanie kolejnej linii leczenia jest zgodne z polskimi wytycznymi leczenia chorych na ALL (*Giebel 2013*). Efekty kolejnej linii leczenia indukcyjnego jest odzwiedlony w krzywych Kaplana-Meiera przeżycia PFS i OS i pod względem OS i PFS. Ponieważ efekty zostały uwzględnione w krzywych przeżycia, w modelu należy również uwzględnić koszty kolejnej linii leczenia indukcyjnego. Tabela 20 przedstawia informacje o liczbie pacjentów, którym podawano poszczególne terapii w ramach kolejnej linii po terapii INO lub SoC przed przeprowadzeniem SCT (dane z badania *INO-VATE*).

Tabela 20. Kolejne linie leczenia po INO lub SoC przed przeprowadzeniem SCT (dane z badania *INO-VATE*)

Kolejna linia leczenia indukcyjnego		
Środki stosowane w celu zapobiegnięcia odrzucenia przeszczepu / środki immunosupresyjne		
Blinatumomab		
CAR-T		
Chemioterapia**		
Czynniki wzrostu		
INO		
Steroidy		
Inhibitory kinazy tyrozynowej (TKIs)		

Kolejna linia leczenia indukcyjnego		
Inne***		

*Inotuzumab Ozogamicin Protocol B1931022 – CSR3 - Table 14.4.2.8 – Follow-up systemic therapy (Induction therapy) – ITT population

W obu ramionach leczenia, suma odsetków otrzymujących poszczególne rodzaje dalszego leczenia przekraczała 100%, co oznacza, że część pacjentów otrzymywała >1 terapię; jednocześnie nie przedstawiono informacji, u jakiego odsetka chorych nie zastosowano dalszego leczenia. Pacjenci z ramienia SoC częściej otrzymywali leki nowej generacji, tj. blinatumomab, TKI (ponatynib) i inotuzumab ozogamycyny, natomiast w ramieniu INO częściej stosowano chemioterapię i leki immunosupresyjne. Chemioterapia była najczęściej stosowanym rodzajem leczenia w obu porównywanych grupach (60-72%).

W modelu na potrzeby analizy podstawowej przyjęto, że wszyscy pacjenci zarówno po terapii inotuzumabem jak i BSC będą w kolejnych liniach leczenia otrzymywać chemioterapię. Założenie takie jest konsekwencją tego, że niemożliwym jest dokładne oszacowanie kosztów i udziałów innych terapii w warunkach polskich, jak również brakiem systemowej refundacji w Polsce niektórych terapii stosowanych w badaniu *INO-VATE*.

Blinatumomab (nazwa handlowa Blincyto®) oraz ponatynib (nazwa handlowa Iclusig®) uzyskały pozytywną opinię Prezesa AOTMiT w zakresie ratunkowego dostępu do terapii lekowych (opinie odpowiednio 7/2017 z dnia 29 listopada 2017 oraz 10/2017 z dnia 1 grudnia 2017). W analizie wrażliwości uwzględniono scenariusz, w którym pacjenci mogli w kolejnych liniach otrzymać powyższe leki, zgodnie z częstością ich stosowania w badaniu *INO-VATE* (przyjęto, że pozostali pacjenci otrzymają CTH). Odsetki pacjentów przyjmujących dane leczenie w omawianym wariantcie AW przedstawia Tabela 21.

Tabela 21. Kolejne linie leczenia po INO lub SoC przed przeprowadzeniem SCT – odsetki przyjęte w analizie wrażliwości

Kolejna linia leczenia indukcyjnego		
Chemioterapia		
Blinatumomab		

Besponsa®
(inotuzumab ozogamycyny)

w nawrotowej lub opornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

Kolejna linia leczenia indukcyjnego	■	■
Ponatinib (jako TKI)	■	■

Koszty środków stosowanych w celu zapobiegnięcia odrzucenia przeszczepu zostały uwzględnione w modelu osobno w ramach wyceny przeszczepu. Terapia steroidami jest zazwyczaj częścią szerszej strategii leczenia (np. w ramach chemioterapii) i stanowi w prównaniu z nią niewielki odsetek kosztów, dlatego zdecydowano się na pominięcie jej w tym scenariuszu. Założono, że pacjenci przyjmujący inne terapie nierefundowane w Polsce (INO, CAR-T, czynniki wzrostu) zostaną poddani w drugiej i kolejnych liniach leczenia chemioterapii.

4.9 Użyteczności stanów zdrowia

Podstawowym wynikiem zdrowotnym modelowania jest liczba lat życia skorygowanych o jakość (QALY). Aby wyznaczyć wartość QALY należy stanom modelu przypisać użyteczności, które odpowiadają jakości życia w danym stanie. Wytyczne *AOTMiT 2016* wskazują, że preferowanym instrumentem pomiaru użyteczności stanów zdrowia u dorosłych jest kwestionariusz EQ-5D. Według ogólnych zasad modelowania, użyteczności zakładane w modelowaniu farmakoekonomicznym przyjmują wartości od 0 (stan odpowiadający śmierci) do 1 (stan odpowiadający pełnemu zdrowiu).

Zgodnie z wytycznymi *AOTMiT 2016* możliwe jest wykorzystanie następujących wtórnych źródeł danych dotyczących wartości użyteczności:

- Publikacje dotyczące wyników pierwotnych badań użyteczności,
- Niepublikowane dane pochodzące z badań klinicznych ocenianej technologii medycznej,
- Przeglądy systematyczne wartości użyteczności stanów zdrowia.

Wytyczne *AOTMiT 2016* wskazują, że preferowanym źródłem użyteczności w analizach ekonomicznych jest oparcie się na źródłach wtórnych wyszukanych w ramach przeglądu systematycznego (przeprowadzonego *de novo* na potrzeby analizy ekonomicznej). W niniejszej analizie ekonomicznej wykorzystano wyniki przeprowadzonego przeglądu systematycznego użyteczności, jak również wyniki badania klinicznego *INO-VATE*, które nie zostały jeszcze w całości opublikowane.

4.9.1 Użyteczności wyznaczone w badaniu klinicznym *INO-VATE*

W badaniu *INO-VATE*, pomiar jakości życia został przeprowadzony za pomocą kwestionariuszy EORTC QLQ-C30, wersja 3.0 (Aronson 1993) oraz kwestionariusza EQ-5D-3L (Rabin 2001). Pomiar jakości

życia przeprowadzono oddzielnie w ramionach badania klinicznego (INO, SoC). Pacjenci samodzielnie wypełnili ankietę przed podaniem pierwszej dawki (cykl 1, dzień 1), w 1. dniach każdego kolejnego cyklu oraz po zakończeniu leczenia lub przerwaniu leczenia. Ocena jakości życia została przeprowadzona przed wykonaniem jakiegokolwiek analizy statystycznej wyników w zakresie jakości życia. Tabela 22 przedstawia użyteczności wyznaczone w badaniu *INO-VATE*.

Tabela 22. Użyteczności wyznaczone w badaniu klinicznym *INO-VATE*.

Tabela sporządzona przez autorów modelu globalnego w oparciu o dane z poziomu pacjenta z badania *INO-VATE*.

Przebieg choroby w modelu rozpoczyna się od wejścia kohorty do stanu „Choroba stabilna”. Przyjęto, że wyjściowa użyteczność w poszczególnych ramionach (INO, SoC) jest zgodna z wynikami badania *INO-VATE* (Tabela 22). Wartość wyjściowa uwzględniona została zatem w 1. cyklu modelu.

Począwszy od drugiego cyklu modelu, pacjentom z CR/CRi i bez CR/CRi przydzielono użyteczności zgodnie z dostępnymi wynikami badania *INO-VATE* w podziale na stany według statusu uzyskania odpowiedzi na leczenie (Tabela 22). Na potrzeby modelowania wykorzystano użyteczności związane z zakończeniem leczenia w danym stanie. Ocena odpowiadająca zakończeniu leczenia odzwierciedla

jakość życia pacjenta po ostatnim cyklu leczenia (INO lub SoC); wizyta, w ramach której dokonano pomiaru jakości życia miała miejsce około 4 tygodni po ostatniej dawce INO albo SoC. W przypadku gdy pacjent wymagał rozpoczęcia nowej terapii przeciwnowotworowej, ocenę jakości życia odpowiadającą zakończeniu leczenia przeprowadzono przed rozpoczęciem nowej terapii tak blisko jak to było możliwe (do 4 tygodni po ostatniej dawce INO albo SoC). Wobec powyższego uwzględnienie użyteczności odpowiadających zakończeniu leczenia obejmuje zróżnicowany przebieg leczenia w każdym z ramion (różną liczbę cykli leczenia wynikającą z różnic w przeżyciu PFS i OS).

Oryginalnie w badaniu *INO-VATE* wartości w skali EQ-5D zostały wyznaczone z wykorzystaniem norm użyteczności dla USA. Autorzy modelu globalnego wyznaczyli wartości w skali EQ-5D z wykorzystaniem norm użyteczności dla Wielkiej Brytanii. W modelu rozrózniono użyteczności według stosowanej terapii (INO, SoC), co pozwoliło uwzględnić wpływ zdarzeń niepożądanych na jakość życia.

Opisane powyżej użyteczności są w modelu przyjmowane tak długo, jak długo pacjenci u pacjenta nie nastąpiło jedno ze zdarzeń: przeprowadzenie HSCT, progresja choroby, zgon. Przyjęto zatem, że jakość życia w trakcie terapii (INO, SoC) jest taka sama jak jakość życia po zakończeniu leczenia, o ile u pacjenta nie przeprowadzono HSCT, nie stwierdzono progresji ani nie wystąpił zgon. W badaniu *INO-VATE* nie oceniono jakości życia związanej z HSCT lub progresją, wobec czego stanom modelu „Okres po SCT”, „Progresja” przypisano użyteczności odnalezione w ramach przeglądu systematycznego opisanego w następnym podrozdziale.

4.9.2 Przegląd systematyczny użyteczności

W niniejszej analizie zastosowano strategię opartą na źródłach wtórnych i wartościach użyteczności stanów zdrowia uzyskanych metodami pośrednimi (1a), stanowiącą preferowane podejście do wyszukiwania wartości użyteczności do modelu ekonomicznego (*AOTMiT 2016*). W tym celu przeprowadzono przegląd systematyczny użyteczności, dostarczający wiarygodnych informacji o jakości życia w wyróżnionych w modelu stanach zdrowotnych związanych z przebiegiem ALL.

Zgodnie z wytycznymi *AOTMiT 2016* wyszukiwanie pod kątem spełniania kryteriów włączenia do analizy przeprowadzono w następujących etapach:

- Wyszukiwanie abstraktów w bazach publikacji medycznych,
- Analiza streszczeń, tytułów abstraktów,
- Analiza pełnych tekstów publikacji wraz z przeszukiwaniem referencji.

Wyszukiwanie przeprowadzono w bazach informacji medycznych Medline przez PubMed oraz Embase w oparciu o skonstruowaną strategię wyszukiwania. Nie zastosowano ograniczeń dotyczących daty publikacji. Uwzględniono publikacje w języku polskim, angielskim, niemieckim, hiszpańskim, włoskim i francuskim. Poszukiwano w pierwszej kolejności użyteczności wyznaczonych w oparciu o kwestionariusz EQ-5D; użyteczności wyznaczone z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D są zalecane przez polskie wytyczne (AOTMIT 2016). Z racji niskiego rozpowszechnienia ostrej białaczki limfoblastycznej oraz zbliżonego przebiegu ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL) i szpikowej (AML), w celu odnalezienia wartości użyteczności stanów zdrowia po wykonaniu HSCT zdecydowano się rozszerzyć przeszukiwanie, zastępując kwerendę dotyczącą jednostki chorobowej o szersze wskazanie, jakim jest ostra białaczka.

Tabelę zawierającą wyszukiwane hasła oraz wyniki przedstawiono poniżej.

Tabela 23. Strategia wyszukiwania w bazie MEDLINE przez PubMed: użyteczności związane z przebiegiem ALL.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Liczba wyników
1	eq5d OR eq 5d OR euroqol OR eq-5d OR euro qol OR euroqol5d OR hui OR hui3 OR hui-3 OR huiiii OR hui-iii OR sf-6d OR short-from six-dimension	26 708
2	acute leukaemia	123 440
3	#1 AND #2	137

Data wyszukiwania 22.10.2018 r.

Tabela 24. Strategia wyszukiwania w bazie Embase: użyteczności związane z przebiegiem ALL.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Liczba wyników
1	'acute leukemia'/exp AND [embase]/lim	143 348
2	eq5d:ab,ti OR (eq AND 5d):ab,ti OR euroqol:ab,ti OR 'eq 5d':ab,ti OR (euro AND qol):ab,ti OR hui:ab,ti OR hui3:ab,ti OR 'hui 3':ab,ti OR huiiii:ab,ti OR 'sf 6d':ab,ti OR ('short form' AND 'six dimension'):ab,ti	18 311
3	#1 AND #2	60

Data wyszukiwania 22.10.2018 r.

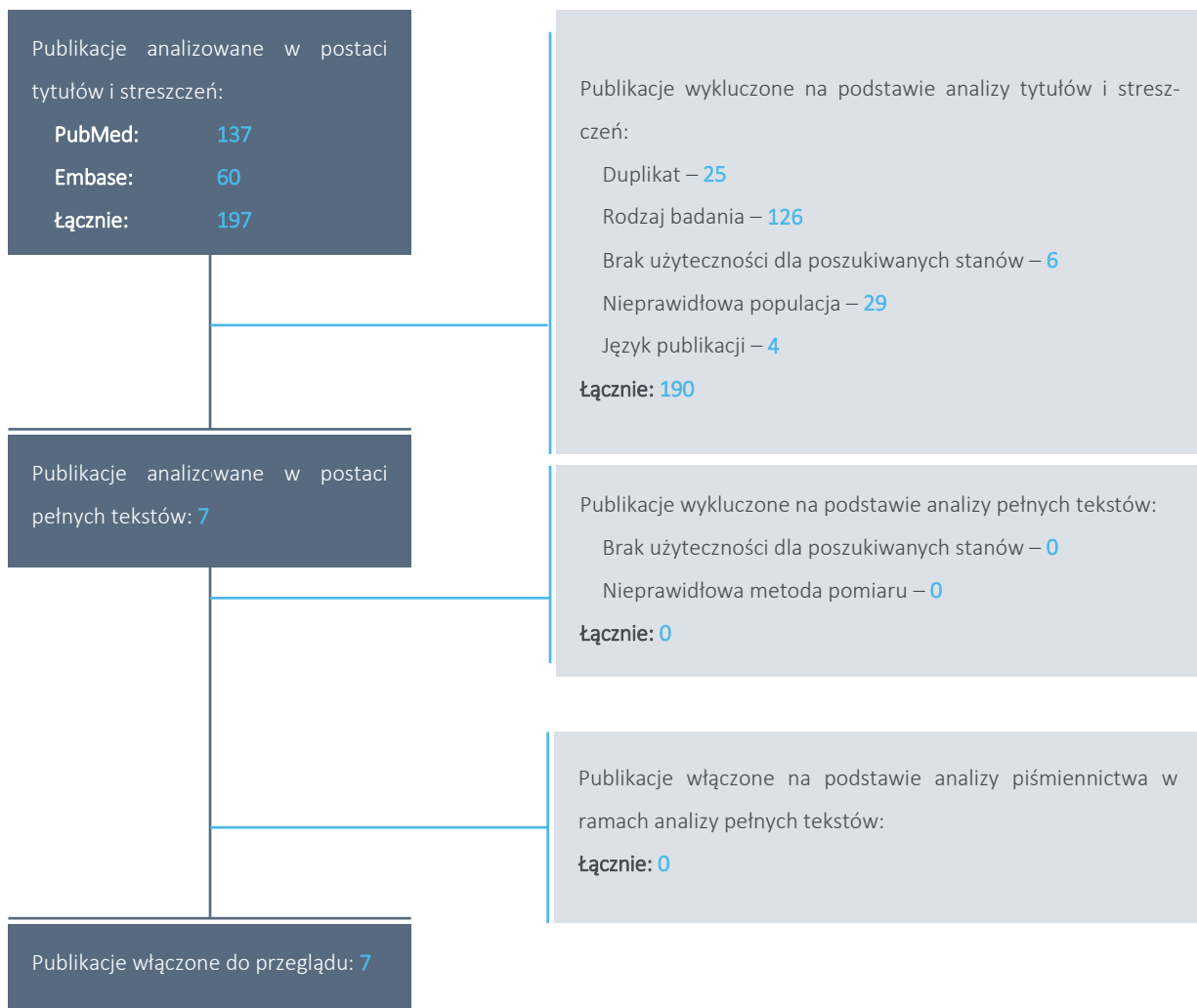
Przyjęto, że do analizy zostaną włączone publikacje przedstawiające pierwotne badania użyteczności, w tym publikowane przeglądy systematyczne, związane z ALL. Tabela 25 przedstawia kryteria wykluczenia.

Tabela 25. Kryteria wykluczenia w ramach wyszukiwania użyteczności związanych z przebiegiem ALL.

Powód wykluczenia	Opis powodu wykluczenia
Duplikat	Publikacje będące duplikatami (identyczne publikacje odnalezione w różnych bazach)
Rodzaj badania/analizy	Publikacje nieprzedstawiające wyników pomiaru użyteczności w AL oraz publikację z niepełną metodyką badania (np. abstrakty konferencyjne)
Wskazanie kliniczne	Wskazanie inne niż AL u dorosłych pacjentów
Interwencja	Nie zawężono wyszukiwania ze względu na interwencję
Język publikacji	Inny niż angielski, niemiecki, francuski, hiszpański i włoski
Poszukiwane użyteczności	Niezwiązane ze stanami uwzględnionymi w modelu

Wykres 7 przedstawia liczbę oraz powody wykluczenia artykułów na poziomie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów.

Wykres 7. Diagram opisujący proces wyszukiwania: użyteczności stanów zdrowia związane z przebiegiem AL.



Duża część dostępnych publikacji zawierających użyteczności u pacjentów z ostrą białaczką dotyczyła zachorowań wśród dzieci i młodzieży, co przełożyło się na 29 publikacji odrzuconych na etapie analizy tytułów i streszczeń z powodu nieprawidłowej populacji. Analizie pełnych tekstów poddano siedem publikacji i wszystkie z nich okazały się spełniać zdefiniowane *a priori* warunki włączenia do przeglądu. Były to publikacje *Aristides 2015*, *Kurosawa 2015*, *Kurosawa 2016*, *Slovacek 2007*, *Kantarjian 2016a*, *Kantarjian 2018* oraz *Joshi 2018*.

Badanie *Aristides 2015* przedstawia użyteczności stanów zdrowia związanych z przebiegiem ostrej białaczki limfoblastycznej (całkowita remisja, całkowita remisja z niepełną odpowiedzią hematologiczną, remisja częściowa, progresja choroby); użyteczności zostały wyznaczone metodą TTO (metoda handlowania czasem).

Publikacja *Kantarjian 2018* przedstawiała wyniki oceny HRQoL w badaniu *INO-VATE*. Zakres prezentowanych wyników dotyczących użyteczności (EQ-5D) był znacznie bardziej ograniczony niż przedstawiony w rozdziale 4.9.1 i nie obejmował użyteczności w wyróżnionych w modelu stanach zdrowotnych. Należy przy tym zaznaczyć, że wyniki prezentowane w *Kantarjian 2018* zostały wyznaczone z wykorzystaniem norm użyteczności dla USA, natomiast użyteczności stanów zdrowotnych obliczone na potrzeby modelu globalnego są oparte o brytyjski zestaw użyteczności (stąd np. wynikają różnice w oszacowaniach użyteczności *baseline*: 0,76-0,77 w *Kantarjian 2018* vs 0,67-0,69 wg danych z poziomu pacjenta; por. Tabela 22 i Tabela 26).

Publikacja *Kantarjian 2016* przedstawiała jedynie abstrakt konferencyjny dotyczący badania *INO-VATE*, podane w nim wyniki są spójne z pełną publikacją *Kantarjian 2018*.

Badania *Kurosawa 2015* i *Kurosawa 2016*, dotyczyły użyteczności stanów zdrowia związanych z przeszczepem allo-HSCT w trakcie leczenia ostrych białaczek (w tym AML i ALL). Ich dużą zaletą jest długi czas obserwacji, wynoszący ponad 5 lat od przeprowadzenia zabiegu, a także wykorzystanie preferowanego przez AOTMiT formularza EQ-5D.

Kolejnym odnalezionym badaniem była publikacja *Slovacek 2007*. Oceniała ona jakość życia pacjentów, którzy przebyli zabieg przeszczepienia HSCT w trakcie leczenia ostrej białaczki szpikowej, chłoniaka Hodgkina lub chłoniaka nieziarnicznego. Użyteczności wyznaczono przy użyciu formularza EQ-5D i podano wyniki w podgrupach w zależności od przebytej choroby.

Ostatnia włączona do przeglądu publikacja *Joshi 2018* prezentowała wyniki badania ankietowego przeprowadzonego na 210 osobowej reprezentatywnej grupie z populacji ogólnej Wielkiej Brytanii. Uczestnicy badania oceniali zaprezentowane im stany związane z przebiegiem ostrej białaczki szpikowej metodą cTTO (ang. *Composite Time Trade-Off*).

Należy zauważyć, że w ramach przeglądu systematycznego nie odnaleziono dla większości stanów uwzględnionych w modelu użyteczności związanych z ostrą białaczką limfoblastyczną, wyznaczonych z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D, tj. kwestionariusza preferowanego przez polskie wytyczne (*AOTMiT 2016*).

Wyniki przeglądu systematycznego pokrywają się z użytecznościami rozważanymi w polskich analizach ekonomicznych (*AE Blincyto® 2016*, *AE Iclusig® 2015*) oraz w analizie brytyjskiej (*NICE 2017*). W polskich analizach dla blinatumomabu oraz ponatynibu nie odnaleziono użyteczności stanów związanych z ostrą białaczką limfoblastyczną wyznaczonych z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D. W tym aspekcie dostęp do wyników badania *INO-VATE* umożliwił analizę i prezentację dokładniejszych danych użyteczności.

Tabela 26 prezentuje wyniki przeprowadzonego przeglądu.

Tabela 26. Wyniki systematycznego przeglądu użyteczności stanów zdrowia.

Publikacja	Problem zdrowotny; Wykorzystany formularz	Metodyka	Raportowane użyteczności
<i>Aristides 2015</i>	rrALL; TTO (metoda handlowania czasem)	Badanie składało się z trzech faz: przygotowania listy stanów zdrowia, walidacji tej listy przeprowadzonej podczas rozmów z ekspertami i pacjentami oraz zebrania ocen użyteczności tych stanów. Oceniającymi było 123 przedstawicieli populacji ogólnej, zgodnie z rozkładem w populacji ogólnej.	Zgodnie ze stanami modelu. <ul style="list-style-type: none"> • CR: 0,86, • CRi: 0,75, • Progresja: 0,30.
<i>Kantarjian 2016a</i> , <i>Kantarjian 2018</i>	rrALL; EQ-5D	Do oceny HRQoL włączono wszystkich pacjentów uczestniczących w badaniu RCT <i>INO-VATE</i> .	Początkowe wartości: <ul style="list-style-type: none"> • INO: 0,77 • SoC: 0,76 Po zastosowaniu leczenia: <ul style="list-style-type: none"> • INO: 0,80 • SoC: 0,76 Użyteczności były wyznaczone zgodnie z amerykańską taryfą dla kwestionariusza EQ-5D.
<i>Kurosawa 2015</i> , <i>Kurosawa 2016</i>	Zabieg HCT w trakcie leczenia AML lub ALL; EQ-5D	W badaniu wzięło udział 578 pacjentów, których poproszono o wypełnienie kwestionariuszy oceny użyteczności (w tym EQ-5D). 524 z nich włączono do ostatecznej analizy (w tym 125 z ALL).	Zgodnie ze stanami modelu. Po przeszczepie HCT: <ul style="list-style-type: none"> • Ogólnie: 0,74, • <1 rok: 0,59, • 1-2 lata: 0,75, • 3-5 lat: 0,74, • >5 lat: 0,76.
<i>Slovacek 2007</i>	Zabieg HCT w trakcie leczenia AML; EQ-5D	W badaniu udział wzięło (w grupie AML) 12 pacjentów, rok do czterech lat po przeszczepie HCT.	Po przeszczepie HCT: <ul style="list-style-type: none"> • Ogólnie: 0,715.
<i>Joshi 2018</i>	AML; cTTO (metoda handlowania czasem)	Stany zdrowia przedstawione do oceny zostały przygotowane na podstawie dostępnej	Zgodnie ze stanami modeli. Po przeszczepie HCT:

Publikacja	Problem zdrowotny; Wykorzystany formularz	Metodyka	Raportowane użyteczności
		literatury dotyczącej przebiegu AML. Oceniającymi była reprezentatywna grupa 210 przedstawicieli populacji ogólnej.	<ul style="list-style-type: none"> • <1 rok: 0,75 • >1 rok (bez komplikacji): 0,94 • >1 rok (choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi): 0,37

4.9.3 Użyteczności związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych

W modelu nie uwzględniono wpływu wystąpienia zdarzeń niepożądanych na jakość życia w trakcie trwania leczenia. Brak uwzględnienia takiego wpływu zapobiega potencjalnemu podwójnemu naliczaniu obniżenia jakości, jako że użyteczności z badania *INO-VATE* uwzględniają już zdarzenia niepożądane, które wystąpiły u pacjentów podczas trwania tego badania.

W przypadku pacjentów, u których przeprowadzono przeszczepienie komórek krwiotwórczych, w modelu uwzględniono dwa zdarzenia niepożądane: VOD (choroba zarostowa żył wątrobowych) i GVHD (choroba przeszczep przeciw gospodarzowi), przy czym wpływ jaki wystąpienie GVHD wywiera na jakość życia ujęto w użytecznościach z publikacji *Kurosawa 2015* i *Kurosawa 2016*.

Autorzy modelu globalnego oszacowali użyteczność u pacjentów, u których wystąpiła choroba zarostowa żył wątrobowych. W oszacowaniu wykorzystano dane z poziomu pacjenta z badania *INO-VATE* dotyczące wystąpienia VOD po HSCT. Spośród pacjentów, u których rozwinęło się VOD po SCT (18 pacjentów), u 3 pacjentów wystąpił 1 lub 2 stopień, u 5 pacjentów wystąpił 3 stopień, a u 10 pacjentów wystąpił stopień 4 lub 5. Średnia użyteczność pacjentów z VOD została oszacowana na poziomie 0,503. Oznacza to, że spadek użyteczności w związku z wystąpieniem VOD oszacowano na około 0,087.

W modelu uwzględniono wystąpienie VOD w pierwszym cyklu po przeprowadzeniu SCT. Przyjęcie takiego czasu trwania wynika z faktu, że średni czas trwania VOD wynosił 26,8 dni według danych z poziomu pacjenta z badania *INO-VATE*.

4.9.4 Wybór użyteczności do modelu

W analizie podstawowej przyjęto następujący zestaw użyteczności (Tabela 27):

Tabela 27. Zestaw użyteczności przyjętych w modelu farmakoekonomicznym.

Stan	Czas w modelu	Wartość użyteczności	95% CI	Źródło/komentarz
Zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia	nd.	nd,	nd,	Założono, że dane dotyczące użyteczności z badania <i>INO-VATE</i> zawierają w sobie informację o zdarzeniach niepożądanych
Wyjściowa użyteczność	Pierwszy cykl modelu	INO: 0,69 SoC: 0,69	0,65 - 0,72	Założono, że wszyscy pacjenci zaczynają leczenie z użytecznością równą średniej z ramienia SoC oraz INO badania <i>INO-VATE</i>
Choroba stabilna	nd.	INO: 0,59 SoC: 0,51	0,43 – 0,74 0,40 – 0,62	Użyteczność na koniec terapii wyznaczona w <i>INO-VATE</i>
CR/CRi	nd.	INO: 0,76 SoC: 0,76	0,71 – 0,80 0,67 – 0,85	Użyteczność na koniec terapii wyznaczona w <i>INO-VATE</i>
Po przebytych zabiegu przeszczepienia komórek krwiotwórczych (SCT) *	Pierwsze 12 miesięcy po zabiegu	INO & SoC: 0,59	0,40 – 0,78	Użyteczności dotyczące SCT w szerszej populacji pacjentów z ALL, pochodzą z badania <i>Kurosawa 2016</i> . Wartości uwzględniają wystąpienie choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (GVHD) u niektórych pacjentów.
	1 do 2 lat po zabiegu	INO & SoC: 0,75	0,69 – 0,82	
	3 do 5 lat po zabiegu	INO & SoC: 0,74	0,70 – 0,78	
	>5 lat po zabiegu	INO & SoC: 0,76	0,71 – 0,81	
Wystąpienie choroby zarostowej żył wątrobowych (VOD) po zabiegu SCT	Pierwszy cykl po przeprowadzeniu SCT	INO & SoC: 0,503	Nie podano	Obliczone na podstawie danych z poziomu pacjenta z badania <i>INO-VATE</i>
Progresja choroby **	nd.	INO & SoC: 0,30	0,22 – 0,38	<i>Aristides 2015</i>

* bez progresji choroby

** w tym progresja po HSCT

nd.: nie dotyczy; CI: przedział ufności (ang. *Confidence Interval*).

Uwzględnienie użyteczności z badania *INO-VATE* w okresie leczenia było zasadne z uwagi na zgodność populacji badania z populacją analizy oraz zastosowany kwestionariusz (EQ-5D). Podobnie, użyteczności w stanach po HSCT z badania *Kurosawa 2016* były bardziej odpowiednie od innych odnalezionych danych, gdyż obejmowały (w części) populację z ALL oraz wykorzystywały preferowaną miarę użyteczności (EQ-5D).

W stanie progresji choroby wykorzystano wartość z publikacji *Aristides 2015*. Publikacja ta w celu wyznaczenia użyteczności stanów zdrowia korzystała z metody TTO (handlowanie czasem, ang. *time-trade-off*). Skorzystanie z tego badania uzasadnione jest nieodnalezieniem żadnej publikacji, która podawałaby użyteczności stanu „Progresja choroby” i używałaby któregoś z preferowanych przez

AOTMIT formularzy oceny zdrowia. Agencja uznała takie podejście za wiarygodne w ocenie refundacyjnej dotyczącej blinatumomabu (*AWA Blincyto® 2016*), w której korzystano z tej samej publikacji.

W analizie wrażliwości zastosowano ponadto korektę użyteczności związaną z narastającym wiekiem pacjentów. Użyteczności podstawowe pochodzą z populacji badania *INO-VATE*, a zatem dotyczą populacji w wieku średnio 46 lat (wiek wyjściowy kohorty modelu). W ramach AW założono, że wraz ze wzrostem wieku pacjentów, użyteczności stanów zdrowotnych będą się zmniejszać proporcjonalnie do obniżenia użyteczności w populacji ogólnej dla danego wieku (względem wieku początkowego). W tym celu, na podstawie badania *Golicki 2015* oraz struktury płci chorych w modelu, wyznaczono średnie wartości użyteczności EQ-5D w populacji ogólnej w wieku wyjściowym (46 lat) oraz w dalszych, 5-letnich grupach wiekowych, po czym dla każdej grupy wiekowej obliczono mnożniki użyteczności, stanowiące iloraz użyteczności w grupie wiekowej i użyteczności dla wieku wyjściowego. Skorygowane o wiek użyteczności w modelu obliczano następnie jako iloczyn użyteczności bazowych (zob. Tabela 27) oraz mnożnika użyteczności dla aktualnego wieku chorego w modelu. Wykorzystane dane źródłowe z badania *Golicki 2015* oraz obliczone mnożniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 28. Korekta użyteczności związana z wiekiem (AW).

Grupa wiekowa	Średnia użyteczność – mężczyźni ¹	Średnia użyteczność – kobiety ¹	Średnia użyteczność – ważona strukturą płci ²	Mnożnik użyteczności względem wieku wyjściowego ³
46 lat	0,916	0,891	0,906	-
47-54	0,916	0,891	0,906	1
55-64	0,852	0,870	0,859	0,949
65-74	0,831	0,802	0,819	0,904
75+	0,767	0,712	0,745	0,822

¹ na podstawie *Golicki 2015*

² waga: 59% - mężczyźni, 41% - kobiety; na podstawie wyjściowej charakterystyki pacjentów w badaniu *INO-VATE*

³ użyteczność w danej grupie wiekowej względem użyteczności w wieku wyjściowym (46 lat)

Przykładowo, skorygowana o wiek użyteczność pacjenta z ramienia INO w wieku 60 lat w stanie choroby stabilnej obliczano jako $0,59 \times 0,949$, tj. iloczyn użyteczność w stanie choroby stabilnej w badaniu *INO-VATE* i mnożnika użyteczności dla osoby w wieku 60 lat.

4.10 Analiza kosztów

W kolejnych podrozdziałach przedstawiono założenia dotyczące następujących kosztów uwzględnionych w modelu:

Besponsa®
(inotuzumab ozogamycyny)

w nawrotowej lub opornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

- koszty związane z leczeniem porównywanymi interwencjami (inotuzumab / SoC):
 - koszty leków: INO / CTH;
 - koszty hospitalizacji związanej z podaniem INO/ CTH;
 - koszty przetoczenia preparatów krwi;
 - koszty monitorowania leczenia;
 - koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły w trakcie leczenia INO / CTH;
- koszty dalszego leczenia po zastosowaniu INO / technologii alternatywnej przed przeprowadzeniem HSCT lub przed progresją;
- koszty związane z przeszczepieniem (HSCT):
 - koszty procedury przeszczepienia (HSCT);
 - koszty leczenia i opieki medycznej po przeprowadzeniu HSCT;
 - koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły po przeprowadzeniu HSCT;
- koszty opieki paliatywnej.

Biorąc pod uwagę, że przeprowadzenie HSCT stanowi jeden z nadrzędnych celów leczenia indukującego ALL, a zatem dodatkowy koszt związany z przeszczepieniem nie powinien być traktowany jako obciążenie budżetu płatnika wynikające z wprowadzenia refundacji INO, wyniki analizy ekonomicznej przedstawiono w dwóch równoległych wariantach:

- Z uwzględnieniem wszystkich kosztów (w tym związanych z alloHSCT)
- Bez uwzględnienia kosztów związanych z alloHSCT.

Przeprowadzenie wariantu bez uwzględnienia kosztów alloHSCT jest uzasadnione tym, że terapia bardziej skuteczna, tj. zwiększająca szansę wykonania przeszczepienia (INO), jest w konsekwencji obciążana bardzo wysokimi kosztami procedury [REDACTED]. Jest to zatem szczególna sytuacja, w której osiągnięcie celu leczenia (pomost do alloHSCT) działa niejako na niekorzyść skuteczniejszej terapii, gdy generuje wysoki koszt HSCT który nie jest związany z ceną wnioskowanej interwencji.

4.10.1 Koszt produktu leczniczego Besponsa®

Proponowana przez Wnioskodawcę cena zbytu netto za opakowanie produktu leczniczego Besponsa® (1 fiol. proszku a 1 mg) wynosi [REDACTED].

Ceny urzędowe leku Besponsa® w przypadku wprowadzenia na wykaz leków refundowanych dostępnych w programach lekowych, przedstawia Tabela 29.

Tabela 29. Urzędowe ceny produktu Besponsa® w przypadku umieszczenia go w wykazie leków refundowanych.

Produkt leczniczy	Opakowanie	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Limit finansowania	Dopłata świadczeniobiorcy
Besponsa®, 1 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji	1 fiolka a 1 mg					
[Redacted]						
[Redacted]						
[Redacted]						
[Redacted]						

Średnie zużycie inotuzumabu ozogamycyny na pacjenta obliczono w oparciu o dane z poziomu pacjenta z badania rejestracyjnego *INO-VATE* oraz przedstawiony poniżej zalecany schemat dawkowania w *ChPL Besponsa®*:

- W pierwszym cyklu leczenia zalecana całkowita dawka produktu BESPONSA dla wszystkich pacjentów wynosi 1,8 mg/m² pc. na cykl, podawana w 3 dawkach podzielonych: w dniu 1. (0,8 mg/m² pc.), dniu 8. (0,5 mg/m² pc.) i dniu 15. (0,5 mg/m² pc.). Pierwszy cykl leczenia powinien trwać tygodnie, ale można go przedłużyć do 4 tygodni, jeśli u pacjenta wystąpi CR lub CRi oraz (albo) w celu umożliwienia ustąpienia objawów toksyczności.
- W kolejnych cyklach zalecana dawka produktu BESPONSA to 1,5 mg/m² pc. na cykl, podawana w 3 dawkach podzielonych: w dniu 1. (0,5 mg/m² pc.), dniu 8. (0,5 mg/m² pc.) i dniu 15. (0,5 mg/m² pc.) u pacjentów, którzy uzyskali CR lub CRi, lub 1,8 mg/m² pc. na cykl, podawana w 3 dawkach podzielonych: w dniu 1. (0,8 mg/m² pc.), dniu 8. (0,5 mg/m² pc.) i dniu 15. (0,5 mg/m² pc.) u pacjentów, którzy nie uzyskali CR lub CRi. Kolejne cykle leczenia powinny trwać 4 tygodnie.
- U pacjentów, którzy zostaną poddani przeszczepowi krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT) zaleca się zastosowanie 2 cykli leczenia. Trzeci cykl terapii można rozważyć u pacjentów, u których po 2 cyklach leczenia nie uzyskano całkowitej remisji (CR) ani całkowitej remisji z niepełną regeneracją hematologiczną (CRi) i stwierdzono minimalną chorobę resztkową (MRD). U pacjentów, którzy nie będą poddawani HSCT, można zastosować dodatkowe cykle leczenia (mak-

Besponsa®
(inotuzumab ozogamycyny)

w nawrotowej lub opornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

symalnie 6 cykli). Leczenie pacjentów, którzy nie osiągnęli CR lub CRi po 3 cyklach terapii, należy przerwać.

Schemat dawkowania określony w *ChPL Besponsa*[®] był zgodny z dawkowaniem inotuzumabu ozogamycyny w badaniu rejestracyjnym *INO-VATE* z tą różnicą, że w badaniu RCT dopuszczano zastosowanie maksymalnie 6 cykli leczenia bez dodatkowych ograniczeń wskazanych w *ChPL Besponsa*[®] (2 cykle u dla pacjentów, którzy zostaną poddani HSCT oraz 3 cykle u pacjentów, którzy nie będą poddawani HSCT i nie osiągnęli CR lub CRi).

W związku z tym, że dawkowanie INO w ramach wnioskowanego programu lekowego będzie zgodne z aktualnym *ChPL Besponsa*[®], w analizie podstawowej wprowadzono korektę liczby zużytych fiolek w badaniu *INO-VATE* uwzględniającą ograniczenia liczby zalecanych cykli określone w ChPL. Innymi słowy, opierając się na danych o liczbie zużytych fiolek z poziomu pacjenta, pominięto dawki leku zastosowane w badaniu *INO-VATE*, które nie byłyby podane zgodnie z zaleceniami ChPL. Nieskorygowaną liczbę fiolek, ściśle zgodną z zużyciem w badaniu *INO-VATE*, testowano w wariancie analizy wrażliwości.

Zgodnie z warunkami umowy z Narodowym Funduszem Zdrowia (NFZ), świadczeniodawca ma prawo rozliczyć tylko taką ilość leku, która została podana lub wydana świadczeniobiorcom, natomiast niewykorzystane części postaci leku nie podlegają rozliczeniu (*NFZ 75/2018/DGL*). W związku z powyższym, w obliczeniu kwoty refundacji produktu leczniczego *Besponsa*[®] w przeliczeniu na jednego pacjenta uwzględniono liczbę podanych miligramów. Przyjęta w analizie kosztów liczba zużytych fiolek oznacza zatem liczbę w pełni wykorzystanych fiolek. Koszt INO z uwzględnieniem *wastage* testowano w ramach analizy wrażliwości.

W obliczeniu liczby zużytych jednostek (mg) przyjęto średnią powierzchnię ciała pacjentów równą 1,88 m², odpowiadającą średniej powierzchni ciała pacjentów w badaniu *INO-VATE* (dane udostępnione wraz z modelem globalnym). Wartość ta jest nieco wyższa od oszacowań przyjętych w innych analizach wnioskodawców w rozważanym wskazaniu (1,7 m² w *AE Blincyto*[®] 2016 i 1,86 m² w *AE Iclusig*[®] 2015), w związku z czym oszacowanie kosztów inotuzumabu ozogamycyny można uznać za konserwatywne.

W analizie podstawowej, średnie zużycie inotuzumabu ozogamycyny na pacjenta wynosi 7,82 mg (co odpowiada 7,82 zrefundowanym fiołkom). W wariancie AW uwzględniającym dawkowanie ściśle z badania *INO-VATE* (tj. bez korekty o ograniczenia wynikające z *ChPL Besponsa*[®]), zużycie INO wynosi przeciętnie 8,12 mg (co odpowiada 8,12 zrefundowanym fiołkom) na pacjenta. Z kolei w wariancie AW

z uwzględnieniem kosztu niewykorzystanych części fiolek, zużycie INO oszacowano na 8,95 fiolek. Dane o zużyciu z poziomu pacjenta z badania *INO-VATE* oraz szczegółową kalkulacją średniej liczby fiolek przedstawiono w arkuszu kalkulacyjnym załączonym do wniosku (zakładki „INO vial calculation data” i „Vial calculations INO”).

Tabela 30 przedstawia koszt jednostkowy produktu leczniczego Besponsa® obliczony dla wariantu podstawowego analizy ekonomicznej.

Tabela 30. Całkowita średnia kwota refundacji produktu leczniczego Besponsa® w przeliczeniu na jednego pacjenta

Składnik kalkulacji	Wartość / koszt	
	Z uwzględnieniem RSS	Bez uwzględnienia RSS
Kwota refundacji za 1 fiol. a 1 mg INO ¹⁾	██████████	██████████
Średnia liczba fiolek (1 mg) przypadających na terapię jednego pacjenta ²⁾	██████████	██████████
Średnia kwota refundacji za INO przypadająca na terapię jednego pacjenta ³⁾	██████████	██████████

¹⁾ Wnioskowane warunki refundacji (zobacz 2.5 str. 24.)

²⁾ Dane z poziomu pacjenta z badania *INO-VATE*, skorygowane o zalecenia dawkowania w ChPL Besponsa®

³⁾ Obliczenia własne: iloczyn kwoty refundacji za 1 mg oraz średniej liczby podanych miligramów.

Całkowitą średnią kwotę refundacji za produkt leczniczy Besponsa® w przeliczeniu na jednego pacjenta oszacowano na ██████████ w wariantcie z uwzględnieniem RSS oraz ██████████ w wariantcie bez RSS.

4.10.2 Koszt komparatora (CTH)

Jak wskazano w rozdziale 2.3, w analizie podstawowej jako chemioterapię z wyboru lekarza przyjęto terapię w schemacie FLAM, podawaną w następującym schemacie dawkowania, zgodnie z protokołem PALG ALL6 przedstawionym w *Zaleceniach postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych - Ostre białaczki limfoblastyczne i chłoniaki limfoblastyczne (Giebel 2013)*, jak również najnowszym protokołem PALG ALL7 przygotowanym przez Polską Grupę ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych:

- Fludarabina 2 × 15 mg/m² w dniach 1., 2., 8., 9.,
- Cytarabina i.v. 8 × 100 mg/m² w dniach 1., 2., 8., 9.,
- Mitoksantron i.v. 10 mg/m² w dniach 3., 10.

Koszt schematu FLAM przyjęto również w analizach wnioskodawców dla innych leków nowej generacji stosowanych w rozważanym wskazaniu – Blincyto® (blinatumomab) i Iclusig® (ponatynib), co zostało

Besponsa®
(inotuzumab ozogamycyny)

w nawrotowej lub opornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

uznane za zasadne przez Agencję w ramach analiz weryfikacyjnych (AWA *Blinicyto*® 2016, AWA *Iclusig*® 2016).

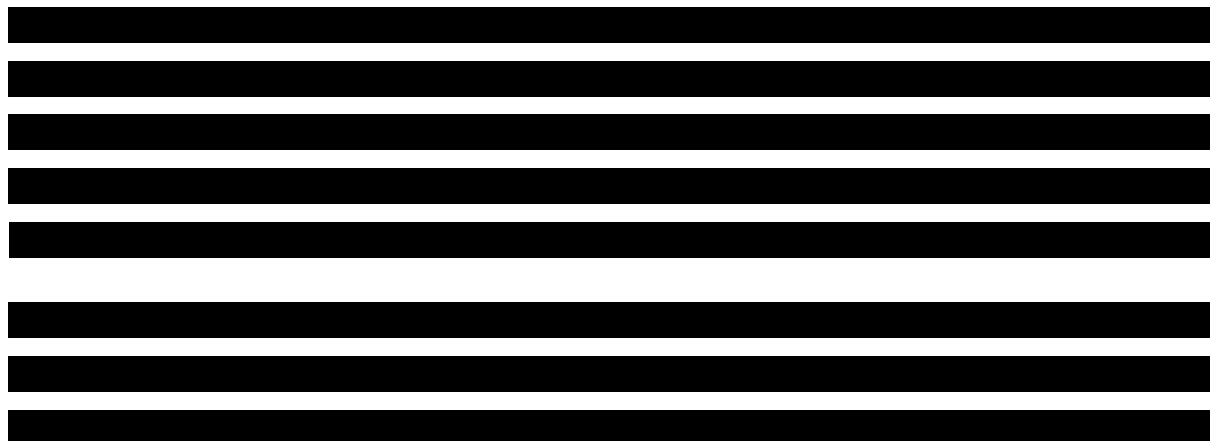
Ceny jednostkowe leków stosowanych w chemioterapii zaczerpnięto z komunikatu DGL NFZ o liczbie i wartości zrefundowanych opakowań leków w 2018 r. (dane za okres od stycznia do lipca; *Komunikat DGL 16/10/2018*). Jedynie w przypadku mitoksantronu, który we wskazaniu leczenia ALL u dorosłych nie jest refundowany w ramach katalogu chemioterapii (*MZ 29/08/2018*), lecz może być sprowadzany w procedurze importu docelowego, uwzględniono wycenę jednostkową z „*Katalogu świadczeń dodatkowych - leczenie szpitalne - chemioterapia. Część A - substancje czynne wchodzące w skład leków niedopuszczonych do obrotu na terytorium RP - załącznik 1t do DGL 92/2018*” (świadczenie: „*Procedura podania leku zawierającego substancję czynną (Mitoxantronum) - 100 mg*:). Szczegółowe informacje dotyczące wyliczenia ceny za miligram znajdują się w załączniku 11.5.

Podobnie jak w przypadku INO (zob. Rozdział 4.10.1), w kalkulacji liczby zużytych miligramów substancji czynnych przyjęto średnią powierzchnię ciała pacjentów równą 1,88 m², zaczerpniętą z charakterystyki wyjściowej pacjentów w badaniu *INO-VATE*. Koszt substancji czynnych stosowanych w jednym cyklu chemioterapii w schemacie FLAM oszacowano na ██████████ zł (zob. Tabela 31).

Tabela 31. Koszt cyklu leczenia w schemacie FLAM (koszt substancji czynnych).

Substancja	Dawka	Liczba podań / cykl	Liczba mg / podanie *	Liczba mg / cykl	Koszt / mg	Koszt / cykl
fludarabina	30 mg/m ²	█	█	█	█	█
cytarabina i.v.	800 mg/m ²	█	█	█	█	█
mitoksantron i.v.	10 mg/m ²	█	█	█	█	█
Razem	-	█	█	█	█	█

* Przy założeniu powierzchni ciała = 1,88 m²



W ramach analizy wrażliwości uwzględniono schematy CTH z wyboru lekarza stosowane w badaniu *INO-VATE*:

- Schemat FLAG, który otrzymało 93/143 pacjentów (65,0%),
- Schemat cytarabina + mitoksantron, który otrzymało 33/143 pacjentów (23,1%),
- Schemat HIDAC (wysokie dawki cytarabiny), który otrzymało 17/143 pacjentów (11,9%).

Koszty schematów uwzględnionych w AW przedstawiono w załączniku (zob. Rozdział 11.6).

Koszty nielekowe związane ze stosowaniem porównywanych interwencji omówiono w kolejnych rozdziałach analizy.

4.10.3 Koszty hospitalizacji związanej z podaniem leków

Zarówno w przypadku podania produktu leczniczego Besponsa[®], jak i podania chemioterapii (schemat FLAM) wymagana jest hospitalizacja (*Besponsa[®] ChPL, AE Iclusig[®] 2015, AE Blincyto[®] 2016, NICE 2017*).

Średnią liczbę dni hospitalizacji przypadającą na jednego pacjenta w okresie leczenia przyjęto w oparciu o dane z poziomu pacjenta z badania *INO-VATE* (dane udostępnione wraz z modelem globalnym). W badaniu *INO-VATE* podanie INO wymagało łącznie średnio 25,7 dni hospitalizacji, podczas gdy z podaniem chemioterapii wiązało się średnio 29 dni hospitalizacji.

W analizie przyjęto, że podanie inotuzumabu ozogamycyny będzie miało miejsce w ramach hospitalizacji związanej z wykonaniem programu (załącznik 1k do *NFZ 75/2018*). Całkowity koszt hospitalizacji związanej z podaniem INO oszacowano na [REDACTED] (Tabela 33).

Tabela 32. Koszt hospitalizacji związanej z podaniem INO w przeliczeniu na jednego pacjenta.

Leczenie	Substancje czynne	Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wycena świadczenia jednostkowego za osobodzień [PLN]	Łączna liczba dni hospitalizacji	Łączny koszt podania (perspektywa PPP) [PLN]
Lek stosowany w programie lekowym	inotuzumab ozogamycyny	5.08.07.0000001 ¹	hospitalizacja związana z wykonaniem programu ¹	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

¹ W oparciu o Katalog świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy zdrowotne (lekowe) (zał 1k do *NFZ 75/2018*).

Besponsa[®]
(inotuzumab ozogamycyny)

w nawrotowej lub opornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

² Dane z badania *INO-VATE* (dane z poziomu pacjenta dostarczone wraz z modelem globalnym).

³ Iloczyn wyceny świadczenia jednostkowego i łącznej liczby dni hospitalizacji.

Hospitalizacja związana z podaniem chemioterapii w leczeniu ostrych białaczek może być rozliczana na dwa alternatywne sposoby:

- w ramach grupy JGP: S01 - Intensywne leczenie ostrych białaczek > 17 r.ż. (zał. 1 a do *NFZ 119/2017/DSOZ*)
- w ramach Katalogu świadczeń podstawowych - leczenie szpitalne – chemioterapia (zał 1e do *NFZ 54/2017/DGL*).

Według danych ze Statystyk JGP (<https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/>), roczna liczba hospitalizacji rozliczanych poprzez grupę S01 u pacjentów z rozpoznaniem ALL wynosi ok. 160-180 rocznie. Biorąc pod uwagę wskaźniki epidemiologiczne ALL w Polsce (ok. 150-200 nowych zachorowań rocznie) oznacza to, że rozliczanie terapii indukcyjnej poprzez grupę S01 jest częstą praktyką. W związku z powyższym, koszt hospitalizacji w analizie podstawowej oszacowano w oparciu o średnią wycenę grupy S01, natomiast alternatywny sposób rozliczenia świadczenia testowano w ramach analizy wrażliwości.

W najnowszych statystykach JGP za rok 2017 r. nie przedstawiono danych dotyczących średniej wartości hospitalizacji, w związku z czym koszty związane z grupą S01 zaczerpnięto z danych za rok 2016. Średnia wartość hospitalizacji wyniosła 54 709,28 zł, przy czym koszt ten obejmuje zarówno wartość grupy (średnia wycena 29 584,37 zł) jak i produktów sumowanych do JGP, m.in. przetoczenia preparatów krwi i innych substancji, programów lekowych, dializ, jak również koszt chemioterapii. Jako że koszty innych świadczeń (chemioterapia, przetoczenia krwinek) naliczono oddzielnie (zob. Rozdział 4.10.2, Rozdział 4.10.4), jako koszt hospitalizacji związanej z podaniem przyjęto średnią wycenę grupy S01, tj. 29 584,37 zł za cykl leczenia FLAM.

W ramach AW koszt hospitalizacji obliczono jako iloczyn średniej liczby dni hospitalizacji w ramieniu CTH badania *INO-VATE* (29 dni) i kosztu osobodnia równego wycenie świadczenia „hospitalizacja hematologiczna u dorosłych /zakwaterowanie”. Koszt hospitalizacji ulega rozróżnieniu w zależności od dnia hospitalizacji (*NFZ 2017/54/DGL*): w dniach od 1. do 3. koszt osobodnia wynosi 648,96 zł, natomiast począwszy od 4. dnia koszt osobodnia to 594,88 zł. W niniejszej analizie przyjęto dla uproszczenia, że spośród łącznej liczby 29 dni hospitalizacji trzem dniom hospitalizacji przypisano koszt jak dla pierwszych trzech dni hospitalizacji, natomiast pozostałym dniom (26 dni) przypisano koszt jak dla dnia 4. i dni kolejnych. Przyjęto zatem sposób kalkulacji zapewniający oszacowanie minimalnego kosztu podania chemioterapii: gdyby przyjąć, że pomiędzy poszczególnymi podaniami chemioterapii mają

miejsce przerwy w hospitalizacji, koszt podania były większy, gdyż liczba dni wchodzących w skład pierwszych trzech dni hospitalizacji byłaby naliczana wielokrotnie.

Tabela 33 przedstawia koszty podania CTH w wariantcie AW przeliczeniu na jednego pacjenta.

Tabela 33. Koszt hospitalizacji związanej z podaniem CTH w przeliczeniu na jednego pacjenta (AW).

Leczenie	Substancje czynne	Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wycena świadczenia jednostkowego za osobodzień [PLN]	Łączna liczba dni hospitalizacji	Łączny koszt podania (perspektywa PPP) [PLN]
Leki stosowane w chemioterapii	Chemioterapia ¹	5.08.05.0000170 ¹	hospitalizacja hematologiczna u dorosłych /zakwaterowanie ¹	dni od 1. do 3.: 648,96 zł ¹ dzień 4. i kolejne: 594,88 zł ¹	■	■
[Redacted]						
[Redacted]						

4.10.4 Koszt przetoczenia preparatów krwi

Przed i w trakcie leczenia, u pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną stosuje się wielokrotne przetaczania preparatów krwi, w szczególności koncentratów krwinek czerwonych oraz koncentratów krwinek płytkowych. Koszty transfuzji krwi realizowanej w ramach JGP stanowią kategorię produktów sumowanych do grupy, tj. są dodawane do wyceny grupy. Średni koszt procedur związanych z przetoczeniem preparatów krwi i innych substancji rozliczanych w ramach grupy S01, zaczerpnięty ze statystyki JGP za 2016 r., wyniósł 14 265,28 zł na jedną hospitalizację (łącznie wartość produktów 14 764 562 zł podzielona przez liczbę wszystkich hospitalizacji w ramach grupy S01 – 1 035). Wartość tę przyjęto w analizie podstawowej jako koszt przetoczeń preparatów krwi podczas jednego cyklu CTH. Należy zauważyć, że przyjęty koszt dotyczy populacji szerszej niż ALL, gdyż w ramach grupy S01 większość hospitalizacji przypada na pacjentów z ostrą białaczką szpikową.

W badaniu *INO-VATE* nie przedstawiono informacji dotyczącej zużycia preparatów krwi w trakcie leczenia inotuzumabem ozogamycyny, przyjęto jednak konserwatywnie, że pacjenci leczeni INO w ramach programu lekowego będą mieli również rozliczane świadczenia związane z przetoczeniem krwi. Założenie to jest poparte informacją przedstawioną przez Agencję w ramach analizy weryfikacyjnej *AWA Iclusig® 2016*, że zgodnie z danymi przekazanymi przez NFZ pacjenci przed/po i w trakcie leczenia

dazatynibem w ramach programu lekowego mieli rozliczane świadczenia związane z przetoczeniem krwi.



4.10.5 Koszty diagnostyki i monitorowania leczenia

W związku z faktem, że leczenie inotuzumabem ozogamycyny będzie odbywać się w ramach programu lekowego, koszty diagnostyki i monitorowania leczenia INO będą rozliczane ryczałtem za diagnostykę w programie. Diagnostykę wykonywaną w ramach programów lekowych można rozliczać zgodnie z katalogiem 1l stanowiącym załącznik do Zarządzenia Nr 75/2018/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 lipca 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe.

W najnowszym Zarządzeniu Nr 75/2018/DGL, Narodowy Fundusz Zdrowia uwzględnił postulaty środowiska hematologów, według których koszty badań genetycznych w trakcie kwalifikacji do hematologicznych programów leków powinny być rozliczane w ramach ryczałtu diagnostycznego. W konsekwencji podwyższono wycenę ryczałtów dla programów hematologicznych, w szczególności dla jedynego programu lekowego realizowanego obecnie we wskazaniu ALL u dorosłych: „Leczenie dazatynibem ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Philadelphia (Ph+) (ICD-10 C91.0)” – z dotychczasowej kwoty 4 342,08 zł/rok (NFZ 44/2018/DGL) na 7 656,96 zł/rok (NFZ 75/2018/DGL).

Tabela 34. Wycena rocznego ryczałtu za diagnostykę w programie leczenia ALL dazatynibem.

Kod świadczenia ¹	Nazwa świadczenia ¹	Ryczałt roczny ¹
5.08.08.0000073	Diagnostyka w programie leczenia dazatynibem ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Filadelfia (Ph+)	7 656,96 zł

¹ W oparciu o NFZ 75/2018/DGL



Zgodnie z przepisami zarządzenia, ryczałt za diagnostykę w programie jest rozliczany proporcjonalnie do liczby miesięcy leczenia świadczeniobiorcy w programie (NFZ 75/2018/DGL). Przeciętny koszt diagnostyki w programie przypadający na pełną terapię jednego pacjenta wyznaczono zatem jako iloczyn rocznej kwoty ryczałtu za diagnostykę oraz średniego czasu (w latach) leczenia INO w programie. Czas ten obliczono w oparciu o dane z badania *INO-VATE*, udostępnione wraz z modelem globalnym, przedstawiające strukturę liczby otrzymanych cykli INO. W analizie podstawowej strukturę liczby cykli z badania *INO-VATE* skorygowano zgodnie z zaleceniami dawkowania w *ChPL Besponsa*[®] (kwestię tę szczegółowo omówiono Rozdziale 4.10.1).

Tabela 35. Struktura liczby otrzymanych cykli INO (analiza podstawowa).

Cykl leczenia INO	Liczba pacjentów, którzy otrzymali dany cykl	Liczba cykli leczenia INO	Liczba pacjentów, którzy otrzymali łącznie określoną liczbę cykli
Cykl 1	164	1 cykl	37
Cykl 2	127	2 cykle	40
Cykl 3	87	3 cykle	55
Cykl 4	32	4 cykle	13
Cykl 5	19	5 cykli	6
Cykl 6	13	6 cykli	13

W kosztach diagnostyki i monitorowania nie uwzględniono świadczenia „Kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nowotworowych”, wskazywanego w *AWA Iclusig*[®] 2016 jako jedno ze świadczeń rozliczanych w trakcie leczenia dazatynibem w ramach programu lekowego, gdyż zgodnie z nowymi zasadami naliczania ryczałtu za diagnostykę, koszty badań genetycznych w programach hematologicznych (w tym w programie dla dazatynibu) są wliczane w ryczałt (NFZ 75/2018/DGL). Założenie

Besponsa[®]
(inotuzumab ozogamycyny)

w nawrotowej lub opornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

ryczaftu we wnioskowanym programie na poziomie ryczaftu dla datatynibu oznacza zatem, że przyjęty koszt uwzględnia już ewentualną diagnostykę genetyczną.

Koszty monitorowania CTH w analizie podstawowej (tj. przy założeniu rozliczenia hospitalizacji w ramach systemu JGP) są wliczone w koszty wyceny hospitalizacji (omówione w rozdziale 4.10.3).

W wariancie analizie wrażliwości, w którym koszt hospitalizacji w ramieniu komparatora rozliczano w oparciu o świadczenia z katalogu chemioterapii (zob. Rozdział 4.10.3), w ramach kosztów monitorowania leczenia naliczano koszt okresowej oceny skuteczności chemioterapii. W analizie przyjęto, że okresowa ocena skuteczności chemioterapii ma miejsce raz w miesiącu, co – wobec założenia średnio jednego cyklu CTH – oznacza, że rozliczenie świadczeń związanych z monitorowaniem skuteczności chemioterapii ma miejsce jednokrotnie.

Tabela 36 przedstawia oszacowanie kosztu oceny skuteczności chemioterapii w wariancie AW.

Tabela 36. Koszt oceny skuteczności chemioterapii (AW).

Kod świadczenia ¹	Nazwa świadczenia ¹	Wycena świadczenia jednostkowego ¹	Uwagi ¹	Liczba podanych cykli	Łączny koszt monitorowania ²
5.08.05.0000008	Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	270,04 zł	Świadczenie rozliczane nie częściej niż raz w miesiącu i nie rzadziej niż raz na trzy miesiące.	■	■

¹ W oparciu o NFZ 2017/54/DGL.

² Iloczyn wyceny świadczenia jednostkowego oraz liczby podanych cykli. Przyjęto, że 1 cykl leczenia odpowiada 1 miesiącowi, przyjmując w oparciu o AE Iclusig® 2015 oraz AE Blincyto® 2016, że 1 cykl chemioterapii FLAM trwa 28 dni).

Wszystkie przedstawione koszty są pokrywane w całości przez płatnika publicznego (PPP).

4.10.6 Koszty jednostkowe leczenia zdarzeń niepożądanych

W celu odzwierciedlenia wpływu, jaki w ramach modelowania przebiegu choroby wywiera wystąpienie zdarzeń niepożądanych, w niniejszej analizie ekonomicznej uwzględniono zdarzenia niepożądane występujące w stopniu co najmniej 3. u co najmniej 5% pacjentów w badaniu INO-VATE. W modelu uwzględniono zatem następujące zdarzenia niepożądane: anemia, gorączka neutropeniczna, leukopenia, trombocytopenia, neutropenia, zmniejszenie liczby białych krwinek oraz chorobę zarostowa żył wątrobowych (VOD) (na podstawie badania INO-VATE; zobacz Tabela 18, str. 60). Na potrzeby niniejszej analizy ekonomicznej przeprowadzono szybki przegląd opublikowanych analiz kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych. W wyniku przeglądu odnaleziono trzy publikacje: Ługowska 2012, Szkultecka-Debek 2014 oraz Szkultecka-Debek 2014.

Besponsa®
(inotuzumab ozogamycyny)

w nawrotowej lub opornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

Na potrzeby niniejszej analizy oszacowano również koszty leczenia zdarzeń niepożądanych związanych z przeszczepieniem HSCT (zobacz Tabela 19, str. 61).

W niniejszej analizie ekonomicznej koszty leczenia neutropenii oraz gorączki neutropenicznej oszacowano w oparciu o dane z publikacji Ługowska 2012. Koszty leczenia innych zdarzeń niepożądanych oszacowano w oparciu o koszty świadczeń JGP według statystyk NFZ (NFZ S05, NFZ S06, NFZ S07).

Neutropenia/gorączka neutropeniczna

Koszty leczenia neutropenii/gorączki neutropenicznej, zaczerpnięto z publikacji Ługowska 2012 (Tabela 38). W publikacji Ługowska 2012 koszty odpowiadają stanowi na 2012 rok, w związku z czym aby w niniejszej analizie uwzględnić koszty aktualne (na 2018 r.), koszty z roku 2012 przemnożono przez roczne wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych w kategorii „Zdrowie” w latach 2013-2017 (Tabela 37).

Tabela 37. Dane Głównego Urzędu Statystycznego dotyczące wartości wskaźnika cen towarów i usług konsumpcyjnych: wyszczególnienie „Zdrowie”.

Okres	Wartość wskaźnika cen towarów i usług konsumpcyjnych: wyszczególnienie „Zdrowie” ¹	Referencja
I-XII 2013 r.	1,018	GUS_CPI 2013
I-XII 2014 r.	1,002	GUS_CPI 2014
I-XII 2015 r.	1,019	GUS_CPI 2015
I-XII 2016 r.	0,992	GUS_CPI 2016
I-XII 2017 r.	1,012	GUS_CPI 2017
Wzrost w okresie I-XII 2017 w stosunku do okresu I-XII 2013	1,043	Obliczenia własne: iloczyn wartości z lat 2013-2016

¹ punktem odniesienia jest analogiczny okres poprzedni (np. dla okresu I-XII 2013 analogicznym okresem wcześniejszym jest okres I-XII 2012).

Dane Głównego Urzędu Statystycznego wskazują, że od 2013 roku ceny towarów i usług konsumpcyjnych w kategorii „Zdrowie” wzrosły o 4,3% w stosunku do stanu aktualnego.

Tabela 38. Koszt jednostkowy leczenia neutropenii/gorączki neutropenicznej.

Działanie niepożądane	Koszt w 2012 r. [PLN]	Szacowany koszt aktualny [PLN]
Neutropenia	██████	██████

Besponsa®
(inotuzumab ozogamycyny)

w nawrotowej lub opornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

Działanie niepożądane	Koszt w 2012 r. [PLN]	Szacowany koszt aktualny [PLN]
Gorączka neutropeniczna (przyjęto jak neutropenia w stopniu 4.)		

Anemia, leukopenia, limfopenia, trombocytopenia, zmniejszenie liczby białych krwinek

Jako koszt leczenia anemii, leukopenii, limfopenii oraz trombocytopenii i zmniejszenia liczby białych krwinek w stopniu 3. lub 4. przyjęto średni koszt hospitalizacji w ramach grup JGP „Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony” (grupy JGP: S05, S06, S07). Uwzględniono średnie wartości hospitalizacji w poszczególnych grupach JGP raportowanych przez Narodowy Fundusz Zdrowia w ramach Statystyki JGP. Średni koszt leczenia rzeczonych zdarzeń niepożądanych obliczono jako średni koszt hospitalizacji grup JGP S05, S06 i S07 ważony liczbą hospitalizacji w ramach poszczególnych grup JGP (Tabela 39).

Tabela 39. Koszt jednostkowy leczenia anemii, leukopenii, limfopenii, trombocytopenii oraz zmniejszenia liczby białych krwinek w stopniu 3. lub 4.

Grupa JGP	Liczba hospitalizacji w 2016 r.	Średnia wartość hospitalizacji w 2016 r. [PLN]
S05 - Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 10 dni ¹	14 832	4 767,08 zł
S06 - Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia ¹	23 943	1 672,57 zł
S07 - Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni ¹	17 197	517,84 zł

Choroba zarostowa żył wątrobowych (VOD)

Koszt leczenia choroby zarostowej żył wątrobowych (VOD) na poziomie [REDACTED]

W analizie *INAR 2015* przeprowadzono analizę kosztów leczenia ciężkiej postaci zarostowej choroby żył wątroby występującej po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych. W niniejszej analizie ekonomicznej przyjęto koszty terapii oszacowane w populacji chorych dorosłych.

Choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (GVHD)

Koszt leczenia choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (GVHD) oszacowano w oparciu o statystyki NFZ za 2016 r., przedstawiające średnią wartość hospitalizacji oraz liczbę hospitalizacji świadczeń z katalogu świadczeń odrębnych (Tabela 40).

Tabela 40. Koszt leczenia choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (GVHD).

Świadczenie	Kod produktu jednostkowego	Liczba hospitalizacji w 2016 r.	Średnia wartość hospitalizacji w 2016 r.
OSTRE ODRZUCANIE PRZESZCZEPU LUB OSTRA CHOROBA PRZESZCZEP PRZECIW GOSPODARZOWI - DIAGNOSTYKA, LECZENIE PACJENTA OD 31 DNIA OD WYKONANIA PRZESZCZEPU ¹	5.52.01.0001460	559	2 1234,44 zł
OSTRE STERYDOOPORNE ODRZUCANIE PRZESZCZEPU LUB OSTRA CHOROBA PRZESZCZEP PRZECIW GOSPODARZOWI - DIAGNOSTYKA, LECZENIE PACJENTA OD 31 DNIA OD WYKONANIA PRZESZCZEPU ¹	5.52.01.0001461	124	24 487,33 zł
PRZEWLEKŁE ODRZUCANIE PRZESZCZEPU LUB PRZEWLEKŁA CHOROBA PRZESZCZEP PRZECIW GOSPODARZOWI - DIAGNOSTYKA, LECZENIE (DIAGNOSTYKA, LECZENIE PACJENTA OD 31 DNIA PO WYKONANIU PRZESZCZEPU) ¹	5.52.01.0001006	890	3 892,15 zł

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

Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych przypadające na jednego leczonego obliczano jako sumę iloczynów częstości występowania (zob. Rozdział 4.8.8) i jednostkowych kosztów uwzględnionych zdarzeń.

4.10.7 Koszty dalszego leczenia po INO lub SoC przed przeprowadzeniem SCT

[Redacted content]

Tabela 41. Koszt dalszej CTH.

Schemat CTH	Udział	Średnia liczba cykli ¹	Koszt substancji czynnych / terapię ²	Koszt hospitalizacji / terapię ³	Koszt przetoczenia preparatów krwi / terapię ⁴	Koszt łączny
FLAG	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
cytarabina + mitoksantron	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
HIDAC	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Razem (średnia ważona)	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted content]

4.10.8 Koszty związane z przeszczepieniem (alloHSCT)

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztów związanych z allogenicznym przeszczepieniem krwiotwórczych komórek szpiku (alloHSCT):

- Koszty przeszczepienia
- Koszt badania zgodności tkankowej
- Koszt związany z poszukiwaniem dawcy niespokrewnionego
- Koszt monitorowania po przeszczepie (wizyty, hospitalizacje, leki immunosupresyjne, przetoczenie preparatów krwi).

Przeszczepienie i dobór dawcy

Koszt allogenicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych obliczono w oparciu o średnią wycenę hospitalizacji w ramach grup JGP: S22 i S23, poprzez które możliwe jest rozliczenie alloHSCT, ważoną liczbą rozliczonych świadczeń u pacjentów z ALL. Dane ze statystyki JGP za 2016 rok przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 42. Koszty przeszczepienia allogenicznego komórek krwiotwórczych.

Grupa JGP	Liczba hospitalizacji w 2016 r. (udział %)	Średnia wartość hospitalizacji w 2016 r. [PLN]
S22 - Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od rodzeństwa identycznego w HLA	23 (28%)	136 893,84 zł
S23 - Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od dawcy alternatywnego	59 (72%)	274 617,66 zł
łącznie	82 (100%)	235 987,81 zł

[Redacted content]

Monitorowanie po przeszczepie

W kosztach monitorowania po alloHSCT uwzględniono koszty hospitalizacji, wizyt ambulatoryjnych, koszty immunosupresji oraz przetaczania krwi. Koszty leczenia choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (GVHD) uwzględniono w modelu oddzielnie, w ramach kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych (zob. Rozdział 4.10.6).

[Redacted content]

Tabela 43. [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 text block]

4.10.9 Koszty leczenia u schyłku życia

W modelu naliczono – jednorazowo u każdego pacjenta, w momencie wystąpienia zgonu – koszt opieki paliatywnej prowadzonej u schyłku życia chorego. [Redacted text]

[Redacted text block]

Tabela 44. [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]

5 Walidacja modelu

Zgodnie z wytycznymi *AOTMiT 2016*, w celu oceny wiarygodności o modelowania przeprowadzono następujące walidacje:

- Walidacja wewnętrzna modelu (analiza poprawności obliczeń),
- Walidacja konwergencji wyników modelowania (porównanie z wynikami innych analiz ekonomicznych),
- Walidacja zewnętrzna wyników modelowania (porównanie z wynikami badań klinicznych o długich okresach obserwacji).

5.1 Walidacja wewnętrzna modelu

Walidacja wewnętrzna modelu została przeprowadzona w celu identyfikacji ewentualnych błędów wynikających z wprowadzania danych oraz struktury modelu. W ramach walidacji wewnętrznej zastosowano następujące standardowe procedury testowania:

- Testowano wyniki przy użyciu zerowych i skrajnych wartości,
- Testowano powtarzalność wyników przy identycznych wartościach wejściowych,
- Przeprowadzono analizę kodu programu oraz weryfikację poprawności formuł obliczeniowych wprowadzonych w arkuszu Microsoft Excel.

Wyniki walidacji wewnętrznej przedstawiono w załączniku 11.3 (str. 170).

Jako element walidacji wewnętrznej uwzględniono również analizę wyników deterministycznej AW, w której przeprowadzono obliczenia dla alternatywnych danych wejściowych do modelu. W ramach walidacji wewnętrznej sprawdzono czy przyjęcie alternatywnych (minimalnych albo maksymalnych) wartości poszczególnych parametrów modelu prowadzi do oczekiwanego kierunku zmian kosztów lub wyników zdrowotnych.

5.2 Walidacja konwergencji

W ramach walidacji konwergencji przeprowadzono porównanie założeń oraz wyników niniejszej analizy ekonomicznej z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. W tym celu wykonany został przegląd systematyczny analiz ekonomicznych dotyczących zastosowania inotuzumabu ozogamycyny. Wyniki przeglądu systematycznego przedstawiono w rozdziale 3 (str. 26).

Zgodnie z wytycznymi *AOTMiT 2016* omówienie różnic pomiędzy wynikami niniejszej analizy i wynikami odnalezionych analiz przedstawiono w Dyskusji (rozdział 9, str. 143.)

5.3 Walidacja zewnętrzna

Wyniki kliniczne modelu farmakoekonomicznego poddano walidacji zewnętrznej z długookresowymi badaniami obserwacyjnymi. Wyniki tego porównania przedstawiono w kolejnych podrozdziałach.

5.3.1 Przeżycie całkowite pacjentów po przeszczepie SCT

W modelu założono, że długookresowe ryzyko zgonu u pacjentów, którzy przeżyli zabieg przeszczepienia SCT kształtuje się na poziomie 4-krotności ryzyka zgonu w populacji ogólnej. Założenie to, poparte badaniem *Martin 2010*, zostało zaproponowane przez grupę ekspercką ERG (ang. *Evidence Review Group*) w ramach alternatywnego podejścia do pierwotnie zaproponowanego przez wnioskodawcę we wniosku o refundację produktu Besponsa® w Wielkiej Brytanii. W związku z takim podejściem odstąpiono od walidacji długoterminowego przeżycia całkowitego po przeprowadzonym zabiegu SCT.

Dokonano natomiast walidacji przeżycia całkowitego w okresie do 5 lat od przeprowadzenia zabiegu. W tym celu porównano wartość pacjentów, którzy dożywają 64 cyklu modelu po przeszczepie w 4 cyklu, z odsetkiem żywych pacjentów po 5 latach od przeszczepu podanym w badaniu *Martin 2010*. Obie te wartości przedstawia Tabela 45.

Tabela 45. Odsetki żywych pacjentów po 5 latach od przeprowadzenia zabiegu SCT.

Źródło	Odsetek żywych pacjentów po 5 latach od przeprowadzenia zabiegu SCT
Model farmakoekonomiczny	27,6%
<i>Martin 2010</i>	32,2% ¹⁾

¹⁾ Obliczone jako 2 574 / 7 984.

Obie wartości, z modelu (27,6%) oraz z badania długookresowego *Martin 2010* (32,2%) są do siebie zbliżone, co wskazuje na poprawnie przeprowadzone prognozowanie przebiegu życia pacjenta po przeszczepie komórek krwiotwórczych w przedstawionym modelu.

5.3.2 Przeżycie całkowite pacjentów w ramieniu komparatora

Kolejnym porównaniem przeprowadzonym w celu walidacji modelowania było porównanie przeżycia całkowitego pacjentów w ramieniu komparatora (leczenie standardowe). Porównywanymi wielko-

ściami były mediany czasu przeżycia całkowitego pacjentów leczonych standardową terapią w modelu oraz analogiczna mediana uzyskana w badaniu *TOWER*. Badanie kliniczne *TOWER* było badaniem III fazy, porównującym blinatumomab z chemioterapią (standardowe leczenie) w populacji dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych typu B. Dane o jego wynikach zaczerpnięto z publikacji *Kantarjian 2017*.

Tabela 46. Mediany czasu przeżycia całkowitego dla leczenia standardową terapią.

Źródło	Mediana czasu przeżycia całkowitego [miesiące]
Model farmakoekonomiczny	5,8
<i>Kantarjian 2017</i>	4,0 (CI: 2,9 – 5,3)

CI: przedział ufności (ang. *Confidence Interval*)

Różnica między porównywanymi medianami wynosi 1,8 miesiąca, wynika ona z charakterystyki populacji włączonej do badania *TOWER*. Populację tą sklasyfikowano jako „po intensywnym leczeniu”, co wyrażało się między innymi tym, że w jej skład wchodzi pacjenci nawet po pięciu liniach wcześniejszego leczenia ratunkowego. Dla porównania w skład populacji rekrutowanej do badania *INO-VATE*, z którego pochodzi większość danych wchodzi pacjenci z maksymalnie dwoma przebytymi wcześniejszymi liniami leczenia. Ma to oczywisty wpływ na rokowania, a w związku z tym również na mediany czasu przeżycia całkowitego.

5.3.3 Otrzymane efekty zdrowotne w postaci QALY

Dodatkowym wynikiem analizy poddanym walidacji były efekty zdrowotne, przedstawione w postaci QALY. Porównano wyniki otrzymane w prezentowanym modelu farmakoekonomicznym z wynikami prezentowanymi w innych analizach złożonych do AOTMiT w związku z refundacjami ponatynibu (produkt leczniczy ICLUSIG®) oraz blinatumomabu (produkt leczniczy Blincyto®).

Tabela 47. Zestawienie osiągniętych efektów zdrowotnych w postaci QALY, w analizach stanowiących załącznik do wniosku o refundację, złożonych do AOTMiT.

Analizowany lek	Wyniki w ramieniu ocenianej interwencji [QALY]	Wyniki w ramieniu komparatora (SoC) [QALY]	Inkrementalne wyniki [QALY]
Inotuzumab ozogamycyny (Besponsa®)	2,06	0,56	1,50
Ponatynib (ICLUSIG®)	1,79	0,08	1,71
Blinatumomab (Blincyto®)	2,61	1,15	1,46

Besponsa®
(inotuzumab ozogamycyny)

w nawrotowej lub opornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

Wyniki zdrowotne w ramieniu SoC wyznaczone przy pomocy przygotowanego modelu farmakoekonomicznego znajdują się pomiędzy dotychczasowymi wartościami wyznaczonymi dla terapii standardowej w modelach dla ponatynibu oraz blinatumomabu. Pozwala to przyjęcie wniosku, że przeprowadzone modelowanie jest spójne z zaakceptowanymi już przez AOTMiT analizami (*AWA Iclusig® 2016*, *AWA Blincyto® 2016*).

6 Zestawienie parametrów modelu ekonomicznego

6.1 Analiza podstawowa

Tabela 48 przedstawia parametry (dane wejściowe), przyjęte w analizie podstawowej CUA.

Tabela 48. Zestawienie parametrów modelu (analiza podstawowa CUA).

Parametr	Wartość	Źródło	
Parametry strukturalne modelu			
Horyzont czasowy [lata]	60	Odpowiada horyzontowi dożywniemu, zalecanemu przez Wytyczne AOTMiT 2016	
Stopa dyskontowania	dla kosztów	5%	
	dla efektów zdrowotnych	3,5%	
Długość cyklu modelu [miesiące]	1	Założenie własne, jeden miesiąc rozumiany jest jako 1/12 część roku	
Próg opłacalności technologii medycznych [zł/QALY]	134 514	GUS 31/10/2017	
Charakterystyka wyjściowa kohorty modelu			
Odsetek kobiet w populacji modelu	41%	Struktura płci pacjentów w badaniu <i>INO-VATE</i>	
Odsetek mężczyzn w populacji modelu	59%	Struktura płci pacjentów w badaniu <i>INO-VATE</i>	
Wiek początkowy kohorty pacjentów w modelu [lata]	46	Średni wiek pacjenta w badaniu <i>INO-VATE</i>	
Powierzchnia ciała pacjentów [m ²]	1,88	Średnia powierzchnia ciała pacjentów w badaniu <i>INO-VATE</i>	
Masa ciała pacjentów [kg]	76,93	Średnia masa ciała pacjentów w badaniu <i>INO-VATE</i>	
Parametry kliniczne modelu			
Skuteczność w ramieniu INO: odsetki pacjentów z remisją (CR/CRi) i SCT	Brak remisji (CR/CRi), brak SCT	21,3%	<i>INO-VATE</i>
	Remisja (CR/CRi), brak SCT	30,5%	<i>INO-VATE</i>
	Brak remisji (CR/CRi), SCT	4,9%	<i>INO-VATE</i>
	Remisja (CR/CRi), SCT	43,3%	<i>INO-VATE</i>
Skuteczność w ramieniu SoC: odsetki pacjentów z remisją (CR/CRi) i SCT	Brak remisji (CR/CRi), brak SCT	61,1%	<i>INO-VATE</i>
	Remisja (CR/CRi), brak SCT	16,7%	<i>INO-VATE</i>
	Brak remisji (CR/CRi), SCT	8,0%	<i>INO-VATE</i>
	Remisja (CR/CRi), SCT	14,2%	<i>INO-VATE</i>

Parametr	Wartość	Źródło	
Krzywe przeżycia przyjęte dla pacjentów leczonych inotuzumabem ozogamycyny	OS, pacjenci z chorobą stabilną, bez HCST	Log-normalna	Dopasowanie do danych z poziomu pacjenta z badania <i>INO-VATE</i>
	OS, pacjenci z CR/CRI, bez HCST	Uogólniona gamma	Dopasowanie do danych z poziomu pacjenta z badania <i>INO-VATE</i>
	OS, pacjenci z HCST	Uogólniona gamma	Dopasowanie do danych z poziomu pacjenta z badania <i>INO-VATE</i>
	PFS, pacjenci z chorobą stabilną, bez HCST	Log-logistyczna	Dopasowanie do danych z poziomu pacjenta z badania <i>INO-VATE</i>
	PFS, pacjenci z CR/CRI, bez HCST	Uogólniona gamma	Dopasowanie do danych z poziomu pacjenta z badania <i>INO-VATE</i>
	PFS, pacjenci z HCST	Gompertza	Dopasowanie do danych z poziomu pacjenta z badania <i>INO-VATE</i>
Krzywe przeżycia przyjęte dla pacjentów leczonych standardową terapią	OS, pacjenci z chorobą stabilną, bez HCST	Log-normalna	Dopasowanie do danych z poziomu pacjenta z badania <i>INO-VATE</i>
	OS, pacjenci z CR/CRI, bez HCST	Uogólniona gamma	Dopasowanie do danych z poziomu pacjenta z badania <i>INO-VATE</i>
	OS, pacjenci z HCST	Log-logistyczna	Dopasowanie do danych z poziomu pacjenta z badania <i>INO-VATE</i>
	PFS, pacjenci z chorobą stabilną, bez HCST	Log-logistyczna	Dopasowanie do danych z poziomu pacjenta z badania <i>INO-VATE</i>
	PFS, pacjenci z CR/CRI, bez HCST	Uogólniona gamma	Dopasowanie do danych z poziomu pacjenta z badania <i>INO-VATE</i>
	PFS, pacjenci z HCST	Wykładnicza	Dopasowanie do danych z poziomu pacjenta z badania <i>INO-VATE</i>
Ryzyko względne zgonu pacjentów po SCT względem populacji ogólnej, przyjęte po 40. miesiącu od zabiegu	4	<i>NICE 2017, Martin 2010</i>	
Prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń niepożądanych w ramieniu inotuzumabu ozogamycyny	Neutropenia	36,0%	<i>INO-VATE</i>
	Trombocytopenia	24,4%	<i>INO-VATE</i>
	Leukopenia	17,7%	<i>INO-VATE</i>
	Gorączka neutropeniczna	14,0%	<i>INO-VATE</i>
	Anemia	12,2%	<i>INO-VATE</i>
	Limfopenia	11,6%	<i>INO-VATE</i>

Besponsa®
(inotuzumab ozogamycyny)

w nawrotowej lub opornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

Parametr	Wartość	Źródło	
Zmniejszenie liczby białych krwinek	5,5%	INO-VATE	
Choroba zarostowa żył wątrobowych (VOD)	3,0%	INO-VATE	
Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych w ramieniu terapii standardowej	Neutropenia	37,8%	INO-VATE
	Trombocytopenia	49,0%	INO-VATE
	Leukopenia	25,2%	INO-VATE
	Gorączka neutropeniczna	45,5%	INO-VATE
	Anemia	35,0%	INO-VATE
	Limfopenia	16,8%	INO-VATE
	Zmniejszenie liczby białych krwinek	4,9%	INO-VATE
	Choroba zarostowa żył wątrobowych (VOD)	0,0%	INO-VATE
Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych po przeprowadzeniu przeszczepu SCT	Choroba zarostowa żył wątrobowych (VOD)	INO: 22,8% SoC: 8,3%	INO-VATE
	Choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (GVHD)	11,0%	Kiehl 2004
Odsetek pacjentów leczonych CTH w kolejnej linii leczenia indukcyjnego	100%	Założenie własne	
Śmiertelność w populacji ogólnej	Zmienna tabelaryczna (zob. Tabela 68)	Tablice trwania życia w 2017 r. (GUS 2018)	
Parametry związane z użytecznościami stanów zdrowia			
Użyteczności wspólne dla obu ramion leczenia	Początkowa użyteczność	0,69	INO-VATE
	Stan „Progresja” (w tym progresja po HSCT)	0,30	Aristides 2015
	Po SCT – pierwsze 12 miesięcy	0,59	Kurosawa 2016, uwzględnia spadek użyteczności związany z GVHD
	Po SCT – od 1 do 2 roku	0,75	Kurosawa 2016, uwzględnia spadek użyteczności związany z GVHD
	Po SCT – od 3 do 5 roku	0,74	Kurosawa 2016, uwzględnia spadek użyteczności związany z GVHD
	Po SCT – od 5 roku	0,76	Kurosawa 2016, uwzględnia spadek użyteczności związany z GVHD
	Wystąpienie VOD po przeszczepie SCT	0,503	INO-VATE, naliczane w pierwszym cyklu po przeprowadzeniu SCT

Parametr	Wartość	Źródło	
Użyteczności w zależności od zastosowanego leczenia	Stan „Choroba stabilna”	INO: 0,59 SoC: 0,51	INO-VATE
	Stan „CR/CRI”	INO: 0,76 SoC: 0,76	INO-VATE
Koszty i zużycie zasobów			
Cena brutto (dla płatnika) za opakowanie Besponsa (1 mg)	[REDACTED]	[REDACTED]	
Liczba zrefundowanych fiolek Besponsa przypadająca na terapię jednego pacjenta	[REDACTED]	[REDACTED]	
Koszt osobodnia hospitalizacji związanej z podaniem INO w programie	[REDACTED]	[REDACTED]	
Liczba dni hospitalizacji związanej z podaniem INO w programie	[REDACTED]	[REDACTED]	
Koszt diagnostyki i monitorowania leczenia INO w programie	[REDACTED]	[REDACTED]	
Schemat CTH i liczba cykli leczenia w ramieniu SoC	[REDACTED]	[REDACTED]	
Koszt CTH / cykl (leki)	[REDACTED]	[REDACTED]	
Koszt hospitalizacji związanej z CTH	[REDACTED]	[REDACTED]	
Koszty przetaczania preparatów krwi (oba ramiona leczenia)	[REDACTED]	[REDACTED]	
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	Neutropenia	[REDACTED]	[REDACTED]
	Trombocytopenia	[REDACTED]	[REDACTED]

Besponsa®
(inotuzumab ozogamycyny)

w nawrotowej lub opornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

Parametr	Wartość	Źródło
Leukopenia	[REDACTED]	[REDACTED]
Gorączka neutropeniczna	[REDACTED]	[REDACTED]
Anemia	[REDACTED]	[REDACTED]
Limfopenia	[REDACTED]	[REDACTED]
Zmniejszenie liczby białych krwinek	[REDACTED]	[REDACTED]
Choroba zarostowa żył wątrobowych (VOD)	[REDACTED]	[REDACTED]
Choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (GVHD)	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt dalszego leczenia (leki, hospitalizacja, preparaty krwi)	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt przeszczepienia (alloHSCT)	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt doboru dawcy	[REDACTED]	[REDACTED]
Miesięczne koszty monitorowania po alloHSCT	Pierwszy rok po przeszczepie	[REDACTED]
	Drugi rok po przeszczepie	[REDACTED]
	Kolejne lata po przeszczepie	[REDACTED]
Koszt leczenia u schyłku życia (koszt jednorazowy)	[REDACTED]	[REDACTED]

Parametr	Wartość	Źródło

Wyniki analizy podstawowej przedstawiono w rozdziałach 7.1-7.3.

6.2 Deterministyczna analiza wrażliwości (AW)

W ramach deterministycznej analizy wrażliwości przeprowadzono:

- Jednokierunkową analizę wrażliwości, polegającą na modyfikacji wartości parametrów modelu w obrębie ustalonego zakresu zmienności
- Wielokierunkową analizę wrażliwości, polegającą na jednoczesnej modyfikacji co najmniej 2 parametrów modelu (np. wariant braku dyskontowania kosztów i efektów, wariant minimalnej i maksymalnej częstości zdarzeń niepożądanych)
- Analizę scenariuszy, polegającą na testowaniu alternatywnych założeń i scenariuszy analizy (np. wyboru typów krzywych parametrycznych, uwzględnienia alternatywnych schematów CTH i sposobów rozliczania hospitalizacji)

Zestawienie wartości parametrów wejściowych deterministycznej analizy wrażliwości (AW) przedstawia Tabela 49.

Tabela 49. Zestawienie wartości parametrów wejściowych deterministycznej analizy wrażliwości (AW).

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości	Komentarz / uzasadnienie zakresu zmienności w analizie wrażliwości
Jednokierunkowa AW			
Stopa dyskontowania kosztów	5%	Min: 0% Max: 5%	Wytyczne AOTMiT 2016
Stopa dyskontowania wyników zdrowotnych	3,5%	Min: 0% Max: 5%	Wytyczne AOTMiT 2016
Powierzchnia ciała pacjentów	1,88 m ²	Min: 1,70 m ²	Wartość przyjęta w AE Blincyto® 2016

Besponsa®
(inotuzumab ozogamycyny)

w nawrotowej lub odpornej na leczenie ostrej białaczkę limfoblastycznej wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości	Komentarz / uzasadnienie zakresu zmienności w analizie wrażliwości
		Max: 1,90 m ²	Powierzchnia ciała w grupie wiekowej 40-49 lat, odpowiadającej średniemu wyjściowemu wiekowi pacjentów w badaniu <i>INO-VATE</i> i modelu (<i>AE Iclusig® 2015</i>)
Odsetek chorych z remisją (CR/CRi) - INO	73,8%	Min: 66,8% Max: 80,2%	Na podstawie 95% CI dla oszacowania podstawowego z badania <i>INO-VATE</i>
Odsetek chorych z alloHSCT - INO	48,2%	Min: 40,6% Max: 55,8%	Na podstawie 95% CI dla oszacowania podstawowego z badania <i>INO-VATE</i>
Odsetek chorych z remisją (CR/CRi) – SoC	30,9%	Min: 24,0% Max: 38,2%	Na podstawie 95% CI dla oszacowania podstawowego z badania <i>INO-VATE</i>
Odsetek chorych z alloHSCT - SoC	22,2%	Min: 16,2% Max: 28,9%	Na podstawie 95% CI dla oszacowania podstawowego z badania <i>INO-VATE</i>
RR względem populacji ogólnej u chorych po alloHSCT	4	Min: 2,5 Max: 9	Na podst. <i>NICE 2017</i> i <i>Martin 2010</i>
Koszty u schyłku życia			
Koszty alloHSCT			

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości	Komentarz / uzasadnienie zakresu zmienności w analizie wrażliwości
Miesięczny koszt monitorowania po alloHSCT (0-6 mies.)			
Miesięczny koszt monitorowania po alloHSCT (6-12 mies.)			
Miesięczny koszt monitorowania po alloHSCT (2. rok)			
Użyteczność w stanie progresji choroby	0,30	Min: 0,22 Max: 0,38	Na podstawie 95% CI dla oszacowania podstawowego z badania <i>Aristides 2015</i>
Użyteczność wyjściowa	0,69	Min: 0,65 Max: 0,72	Na podstawie 95% CI dla oszacowania podstawowego z badania <i>INO-VATE</i>
Użyteczność po HSCT (pierwsze 12 mies.)	0,59	Min: 0,40 Max: 0,78	Na podstawie 95% CI dla oszacowania podstawowego z badania <i>Kurosawa 2016</i>
Użyteczność po HSCT (1 do 2 lat po zabiegu)	0,75	Min: 0,69 Max: 0,82	Na podstawie 95% CI dla oszacowania podstawowego z badania <i>Kurosawa 2016</i>

Besponsa®
(inotuzumab ozogamycyny)

w nawrotowej lub odpornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości	Komentarz / uzasadnienie zakresu zmienności w analizie wrażliwości
Użyteczność po HSCT (3 do 5 lat po zabiegu)	0,74	Min: 0,70 Max: 0,78	Na podstawie 95% CI dla oszacowania podstawowego z badania <i>Kurosawa 2016</i>
Użyteczność po HSCT (>5 lat po zabiegu)	0,76	Min: 0,71 Max: 0,81	Na podstawie 95% CI dla oszacowania podstawowego z badania <i>Kurosawa 2016</i>
Użyteczność w chorobie stabilnej – INO	0,59	Min: 0,43 Max: 0,74	Na podstawie 95% CI dla oszacowania podstawowego z badania <i>INO-VATE</i>
Użyteczność w CR/CRI – INO	0,76	Min: 0,71 Max: 0,80	Na podstawie 95% CI dla oszacowania podstawowego z badania <i>INO-VATE</i>
Użyteczność w chorobie stabilnej – SoC	0,51	Min: 0,40 Max: 0,62	Na podstawie 95% CI dla oszacowania podstawowego z badania <i>INO-VATE</i>
Użyteczność w CR/CRI – SoC	0,76	Min: 0,67 Max: 0,85	Na podstawie 95% CI dla oszacowania podstawowego z badania <i>INO-VATE</i>
Użyteczność po HSCT u pacjentów z VOD	0,50	Min: 0,45 Max: 0,55	Na podstawie 95% CI dla oszacowania podstawowego z badania <i>INO-VATE</i>
Liczba dni hospitalizacji związanej z podaniem INO	25,7	Min: 21,1	Na podstawie 95% CI dla oszacowania podstawowego z badania <i>INO-</i>

Besponsa®
(inotuzumab ozogamycyny)

w nawrotowej lub odpornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości	Komentarz / uzasadnienie zakresu zmienności w analizie wrażliwości
		Max: 30,3	VATE
Wielokierunkowa AW			
Stopa dyskontowania kosztów i wyników zdrowotnych (analiza dwukierunkowa)	5% (koszty) 3,5% (wyniki)	Brak dyskontowania kosztów i wyników	Wytyczne AOTMIT 2016
		Min:	
		Neutropenia: 28,8%	
		Trombocytopenia: 18,1%	
		Leukopenia: 12,3%	
		Gorączka neutropeniczna: 9,2%	
	Neutropenia: 36,0%	Anemia: 7,7%	
	Trombocytopenia: 24,4%	Limfopenia: 7,2%	
	Leukopenia: 17,7%	Zmniejszenie liczby białych krwinek: 2,6%	
	Gorączka neutropeniczna: 14,0%	VOD, w trakcie leczenia: 1,0%	Na podstawie 95% CI dla oszacowania podstawowego z badania <i>INO-VATE</i> oraz (dla GVHD) z badania <i>Kiehl 2004</i>
	Anemia: 12,2%	VOD, po HSCT: 14,3%	
Częstość zdarzeń niepożądanych - INO	Limfopenia: 11,6%	GVHD: 7,3%	
	Zmniejszenie liczby białych krwinek: 5,5%	Max:	
	VOD, w trakcie leczenia: 3,0%	Neutropenia: 43,4%	
	VOD, po HSCT: 22,8%	Trombocytopenia: 31,2%	
	GVHD: 11,0%	Leukopenia: 23,9%	
		Gorączka neutropeniczna: 19,7%	
		Anemia: 17,6%	
		Limfopenia: 16,9%	
		Zmniejszenie liczby białych krwinek:	

Besponsa®
(inotuzumab ozogamycyny)

w nawrotowej lub odpornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości	Komentarz / uzasadnienie zakresu zmienności w analizie wrażliwości
		9,4%	
		VOD, w trakcie leczenia: 6,2%	
		VOD, po HSCT: 32,6%	
		GVHD: 16,2%	
		Min:	
		Neutropenia: 30,0%	
		Trombocytopenia: 40,8%	
		Leukopenia: 18,4%	
		Gorączka neutropeniczna: 37,4%	
		Anemia: 27,4%	
		Limfopenia: 11,1%	
		Zmniejszenie liczby białych krwinek: 2,0%	
	Neutropenia: 37,8%	VOD, w trakcie leczenia: 0%	Na podstawie 95% CI dla oszacowania podstawowego z badania <i>INO-VATE</i> oraz (dla GVHD) z badania <i>Kiehl 2004</i>
	Trombocytopenia: 49,0%	VOD, po HSCT: 1,8%	
	Leukopenia: 25,2%	GVHD: 7,3%	
	Gorączka neutropeniczna: 45,5%	Max:	
	Anemia: 35,0%	Neutropenia: 45,8%	
	Limfopenia: 16,8%	Trombocytopenia: 57,1%	
	Zmniejszenie liczby białych krwinek: 4,9%	Leukopenia: 32,6%	
	VOD, w trakcie leczenia: 0,0%	Gorączka neutropeniczna: 53,6%	
	VOD, po HSCT: 8,3%	Anemia: 42,9%	
	GVHD: 11,0%	Limfopenia: 23,3%	
		Zmniejszenie liczby białych krwinek: 9,0%	
		VOD, w trakcie leczenia: 0%	
Częstość zdarzeń niepożądanych - SoC			

Besponsa®
(inotuzumab ozogamycyny)

w nawrotowej lub odpornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości	Komentarz / uzasadnienie zakresu zmienności w analizie wrażliwości
		VOD, po HSCT: 19,2% GVHD: 16,2%	
Koszty jednostkowe zdarzeń niepożądanych			
Alternatywne scenariusze / założenia			
Horyzont czasowy [lata]	Dożywotni (60 lat)	20 lat	Wytyczne AOTMiT 2016 zalecają testowanie horyzontu pośredniego
Schemat CTH w ramieniu komparatora	FLAM	FLAG (65,0%) / cytarabina + mitoksantron (23,1%) / HIDAC (11,9%)	Zgodnie ze strukturą CTH z wyboru lekarza w <i>INO-VATE</i>
Dalsze leczenie indukujące	100% CTH (w obu grupach)	Po INO: 90,2% - CTH, 7,3% - blinatumomab, 2,4% - ponatynib Po SoC: 74,7% - CTH, 14,2% - blinatumomab, 11,1% - ponatynib	Hipotetyczny wariant uwzględniający możliwość stosowania innych leków nowej generacji w kolejnej linii leczenia (Blinicyto®, Iclusig®), zgodnie z badaniem <i>INO-VATE</i>
Rozliczenie hospitalizacji związanej z indukującą CTH	Grupa JGP: S01	Hospitalizacja w ramach katalogu chemioterapii	Alternatywny sposób finansowania intensywnego leczenia ostrych białaczek
Liczba cykli FLAM	1	2	Zgodnie z <i>AE Iclusig® 2015</i>

Besponsa®
(inotuzumab ozogamycyny)

w nawrotowej lub odpornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości	Komentarz / uzasadnienie zakresu zmienności w analizie wrażliwości
Ceny jednostkowe chemioterapii	Efektywne (na podstawie komunikatów DGL)	Urządowe (na podstawie Obwieszczenia MZ 29/08/2018)	Wariant uwzględniający ceny rządowe komparatorów
Koszt przetoczenia preparatów krwi w ramieniu INO	Taki sam jak dla CTH	Pominięto	Ze względu na brak danych dotyczących zużycia preparatów krwi w badaniu <i>INO-VATE</i> , zdecydowano o przetestowaniu skrajnego założenia w ramach AW
Krzywa przeżycia OS / pacjenci z chorobą stabilną, bez HCST	Log-normalna (INO i SoC)	Log-logistyczna (INO i SoC)	Następna w kolejności (po podstawowej) krzywa pod względem jakości dopasowania do danych z <i>INO-VATE</i>
Krzywa przeżycia OS / pacjenci z CR/CRi, bez HCST	Uogólniona gamma (INO i SoC)	Log-normalna (INO i SoC)	Następna w kolejności (po podstawowej) krzywa pod względem jakości dopasowania do danych z <i>INO-VATE</i>
Krzywa przeżycia OS / pacjenci z HCST	Uogólniona gamma (INO) Log-logistyczna (SoC)	Gompertza (INO) Wykładnicza (SoC)	Następna w kolejności (po podstawowej) krzywa pod względem jakości dopasowania do danych z <i>INO-VATE</i>
Krzywa przeżycia PFS / pacjenci z chorobą stabilną, bez HCST	Log-logistyczna (INO i SoC)	Log-normalna (INO i SoC)	Następna w kolejności (po podstawowej) krzywa pod względem jakości dopasowania do danych z <i>INO-VATE</i>
Krzywa przeżycia PFS / pacjenci z CR/CRi, bez HCST	Uogólniona gamma (INO i SoC)	Log-normalna (INO i SoC)	Następna w kolejności (po podstawowej) krzywa pod względem jakości dopasowania do danych z <i>INO-VATE</i>
Krzywa przeżycia PFS / pacjenci z HCST	Gompertza (INO) Wykładnicza (SoC)	Log-logistyczna (INO) Weibulla (SoC)	Następna w kolejności (po podstawowej) krzywa pod względem jakości dopasowania do danych z <i>INO-VATE</i>
Źródło użyteczności po HSCT	<i>Kurosawa 2016</i> + (w stanie progresji po HSCT) <i>Aristides 2015</i> (0,30)	<i>Kurosawa 2016</i>	Alternatywny wariant testujący założenie jednakowej użyteczności u wszystkich pacjentów po HSCT (niezależnie od statusu progresji)
		<i>Kurosawa 2016</i> + (po 50 mies. po HSCT) użyteczności z populacji ogólnej	Alternatywny optymistyczny wariant zakładający, że pacjenci po HSCT odzyskują w długim horyzoncie czasowym jakość życia osoby zdrowej (z populacji ogólnej)
Korekta użyteczności związana z wiekiem	Nie uwzględniono	Uwzględniono	Korektę wykonano przy założeniu, że użyteczności wyjściowe dotyczą populacji w wieku 46 lat (średni wyjściowy wiek w modelu), a następnie zmniejszają się proporcjonalnie do redukcji użyteczności w poszczególnych grupach wiekowych w populacji ogólnej (na podst.

Besponsa®
(inotuzumab ozogamycyny)

w nawrotowej lub opornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości	Komentarz / uzasadnienie zakresu zmienności w analizie wrażliwości
			<i>Golicki 2015)</i>
Przeżycie (OS i PFS) po HSCT (do 50 mies.)	Niezależne dla INO i SoC (zgodnie z <i>INO-VATE</i>)	Jednakowe dla INO i SoC	OS i PFS po SCT przyjęte na podstawie krzywych dopasowanych do połączonych danych przeżycia z ramion INO i SoC badania <i>INO-VATE</i> (ze stratyfikacją ze względu na status MRD)
Modelowanie przeżycia (OS) po HSCT (po 50 mies.)	Przy założeniu RR zgonu = 4 względem populacji ogólnej	Na podstawie krzywych parametrycznych dopasowanych do danych po HSCT z <i>INO-VATE</i>	Alternatywny wariant testujący dane OS po HSCT z badania RCT
		OS na poziomie umieralności w populacji ogólnej	Alternatywny optymistyczny wariant zakładający, że pacjenci po HSCT odzyskują w długim horyzoncie czasowym oczekiwaną długość dalszego życia osoby zdrowej (z populacji ogólnej)
Zużyta liczba fiolek INO	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

6.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA)

Tabela 50 przedstawia wszystkie parametry modelu wraz z ich rozkładami użytymi w probabilistycznej analizie wrażliwości.

Tabela 50. Zestawienie rozkładów prawdopodobieństwa dla parametrów modelu ekonomicznego w probabilistycznej analizie wrażliwości (PSA).

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Rozkład w PSA	Parametry rozkładu	
Parametry kliniczne modelu				
Skuteczność w ramieniu INO: odsetki pacjentów z remisją (CR/CRi) i SCT	Brak remisji (CR/CRi), brak SCT	21,3%	$\alpha = 35,0, \beta = 129,0$	
	Remisja (CR/CRi), brak SCT	30,5%	Dirichleta $\alpha = 50,0, \beta = 114,0$	
	Brak remisji (CR/CRi), SCT	4,9%	$\alpha = 8,0, \beta = 156,0$	
	Remisja (CR/CRi), SCT	43,3%	$\alpha = 71,0, \beta = 93,0$	
Skuteczność w ramieniu SoC: odsetki pacjentów z remisją (CR/CRi) i SCT	Brak remisji (CR/CRi), brak SCT	61,1%	$\alpha = 99,0, \beta = 63,0$	
	Remisja (CR/CRi), brak SCT	16,7%	Dirichleta $\alpha = 27,0, \beta = 135,0$	
	Brak remisji (CR/CRi), SCT	8,0%	$\alpha = 13,0, \beta = 149,0$	
	Remisja (CR/CRi), SCT	14,2%	$\alpha = 23,0, \beta = 139,0$	
Krzywe przeżycia przyjęte dla pacjentów leczonych inotuzumabem ozogamycyny	OS, pacjenci z chorobą stabilną, bez HCST	Log-normalna	Normalny wielowymiarowy dla parametrów rozkładu (dekompozycja Cholesky'ego)	Parametry oraz macierz wariancji-kowariancji, zob. Rozdział 11.2
	OS, pacjenci z CR/CRi, bez HCST	Uogólniona gamma	Normalny wielowymiarowy dla parametrów rozkładu (dekompozycja Cholesky'ego)	Parametry oraz macierz wariancji-kowariancji, zob. Rozdział 11.2
	OS, pacjenci z HCST	Uogólniona gamma	Normalny wielowymiarowy dla parametrów rozkładu (dekompozycja Cholesky'ego)	Parametry oraz macierz wariancji-kowariancji, zob. Rozdział 11.2
	PFS, pacjenci z chorobą stabilną, bez HCST	Log-logistyczna	Normalny wielowymiarowy dla parametrów rozkładu (dekompozycja Cholesky'ego)	Parametry oraz macierz wariancji-kowariancji, zob. Rozdział 11.2
	PFS, pacjenci z CR/CRi, bez HCST	Uogólniona gamma	Normalny wielowymiarowy dla parametrów rozkładu (dekompozycja Cholesky'ego)	Parametry oraz macierz wariancji-kowariancji, zob. Rozdział 11.2
	PFS, pacjenci z HCST	Gompertza	Normalny wielowymiarowy dla parametrów rozkładu (dekompozycja Cholesky'ego)	Parametry oraz macierz wariancji-kowariancji, zob. Rozdział 11.2

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Rozkład w PSA	Parametry rozkładu	
Krzywe przeżycia przyjęte dla pacjentów leczonych standardową terapią	OS, pacjenci z chorobą stabilną, bez HCST	Log-normalna	Normalny wielowymiarowy dla parametrów rozkładu (dekompozycja Cholesky'ego)	Parametry oraz macierz wariancji-kowariancji, zob. Rozdział 11.2
	OS, pacjenci z CR/CRI, bez HCST	Uogólniona gamma	Normalny wielowymiarowy dla parametrów rozkładu (dekompozycja Cholesky'ego)	Parametry oraz macierz wariancji-kowariancji, zob. Rozdział 11.2
	OS, pacjenci z HCST	Log-logistyczna	Normalny wielowymiarowy dla parametrów rozkładu (dekompozycja Cholesky'ego)	Parametry oraz macierz wariancji-kowariancji, zob. Rozdział 11.2
	PFS, pacjenci z chorobą stabilną, bez HCST	Log-logistyczna	Normalny wielowymiarowy dla parametrów rozkładu (dekompozycja Cholesky'ego)	Parametry oraz macierz wariancji-kowariancji, zob. Rozdział 11.2
	PFS, pacjenci z CR/CRI, bez HCST	Uogólniona gamma	Normalny wielowymiarowy dla parametrów rozkładu (dekompozycja Cholesky'ego)	Parametry oraz macierz wariancji-kowariancji, zob. Rozdział 11.2
	PFS, pacjenci z HCST	Wykładnicza	Normalny wielowymiarowy dla parametrów rozkładu (dekompozycja Cholesky'ego)	Parametry oraz macierz wariancji-kowariancji, zob. Rozdział 11.2
Ryzyko względne zgonu pacjentów po SCT względem populacji ogólnej, przyjęte po 40. miesiącu od zabiegu		4	Log-normalny	$m = 4, SE = 0,33$
Prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń niepożądanych w ramieniu inotuzumabu ozogamycyny	Neutropenia	36,0%	Beta	$\alpha = 59,0, \beta = 105,0$
	Trombocytopenia	24,4%	Beta	$\alpha = 40,0, \beta = 124,0$
	Leukopenia	17,7%	Beta	$\alpha = 29,0, \beta = 135,0$
	Gorączka neutropeniczna	14,0%	Beta	$\alpha = 23,0, \beta = 141,0$
	Anemia	12,2%	Beta	$\alpha = 20,0, \beta = 144,0$
	Limfopenia	11,6%	Beta	$\alpha = 19,0, \beta = 145,0$
	Zmniejszenie liczby białych krwinek	5,5%	Beta	$\alpha = 9,0, \beta = 155,0$
	Choroba zarostowa żył wątrobowych (VOD)	3,0%	Beta	$\alpha = 5,0, \beta = 159,0$
Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych w ramieniu terapii standardowej	Neutropenia	37,8%	Beta	$\alpha = 54,0, \beta = 89,0$
	Trombocytopenia	49,0%	Beta	$\alpha = 70,0, \beta = 73,0$
	Leukopenia	25,2%	Beta	$\alpha = 36,0, \beta = 107,0$
	Gorączka neutropeniczna	45,5%	Beta	$\alpha = 65,0, \beta = 78,0$
	Anemia	35,0%	Beta	$\alpha = 50,0, \beta = 93,0$
	Limfopenia	16,8%	Beta	$\alpha = 24,0, \beta = 119,0$

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Rozkład w PSA	Parametry rozkładu	
	Zmniejszenie liczby białych krwinek	4,9%	Beta	$\alpha = 7,0, \beta = 136,0$
	Choroba zarostowa żył wątrobowych (VOD)	0,0%	Beta	$\alpha = 0,0, \beta = 143,0$
Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych po przeprowadzeniu przeszczepu SCT	Choroba zarostowa żył wątrobowych (VOD)	INO: 22,8% SoC: 8,3%	Beta	INO: $\alpha = 18,0, \beta = 61,0$ SoC: $\alpha = 3,0, \beta = 33,0$
	Choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (GVHD)	11,0%	Beta	$\alpha = 22,0, \beta = 172,0$
Parametry związane z użytecznościami stanów zdrowia				
Użyteczności wspólne dla obu ramion leczenia	Początkowa użyteczność	0,69	Beta	$\alpha = 477,8, \beta = 219,2$
	Stan „Progresja”	0,30	Beta	$\alpha = 39,1, \beta = 91,2$
	Po SCT – pierwsze 12 miesięcy	0,59	Beta	$\alpha = 14,6, \beta = 10,1$
	Po SCT – od 1 do 2 roku	0,75	Beta	$\alpha = 127,1, \beta = 42,4$
	Po SCT – od 3 do 5 roku	0,74	Beta	$\alpha = 341,1, \beta = 119,8$
	Po SCT – od 5 roku	0,76	Beta	$\alpha = 212,3, \beta = 67,0$
	Wystąpienie VOD po przeszczepie SCT	0,503	Beta	$\alpha = 190,4, \beta = 188,0$
Użyteczności w zależności od zastosowanego leczenia	Stan „Choroba stabilna”	INO: 0,59 SoC: 0,51	Beta	INO: $\alpha = 21,7, \beta = 15,4$ SoC: $\alpha = 39,9, \beta = 38,1$
	Stan „CR/CRi”	INO: 0,76 SoC: 0,76	Beta	INO: $\alpha = 266,3, \beta = 86,0$ SoC: $\alpha = 68,8, \beta = 21,5$
Koszty i zużycie zasobów				
	Koszt osobodnia hospitalizacji związanej z podaniem INO w programie	██████	Gamma	$\alpha = 384,2, \beta = 1,3$
	Liczba dni hospitalizacji związanej z podaniem INO w programie	██	Normalny	$m = 25,7, SE = 2,3$
	Roczny ryczałt za diagnostykę i monitorowanie leczenia INO w programie	██████	Gamma	$\alpha = 384,2, \beta = 19,9$
	Koszt hospitalizacji związanej z CTH	██████	Gamma	$\alpha = 384,2, \beta = 77,0$
	Koszty przetaczania preparatów krwi (oba ramiona leczenia)	██████	Gamma	$\alpha = 384,2, \beta = 37,1$
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	Neutropenia	██████	Gamma	$\alpha = 5721,1, \beta = 6323,3$
	Trombocytopenia	██████	Gamma	$\alpha = 2030,9, \beta =$

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Rozkład w PSA	Parametry rozkładu
			2244,7
Leukopenia	████████	Gamma	$\alpha = 2030,9, \beta = 2244,7$
Gorączka neutropeniczna	████████	Gamma	$\alpha = 5721,1, \beta = 6323,3$
Anemia	████████	Gamma	$\alpha = 2030,9, \beta = 2244,7$
Limfopenia	████████	Gamma	$\alpha = 2030,9, \beta = 2244,7$
Zmniejszenie liczby białych krwinek	████████	Gamma	$\alpha = 2030,9, \beta = 2244,7$
Choroba zarostowa żył wątrobowych (VOD)	████████	Gamma	$\alpha = 38520,1, \beta = 42574,8$
Choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (GVHD)	████████	Gamma	$\alpha = 11094,7, \beta = 12262,6$
Koszt przeszczepienia (alloHSCT) i doboru dawcy	████████	Gamma	$\alpha = 50,8, \beta = 4927,0$
Miesięczne koszty monitorowania po alloHSCT	Pierwszy rok po przeszczepie	Gamma	$\alpha = 384,2, \beta = 4,9$
	Drugi rok po przeszczepie	Gamma	$\alpha = 384,2, \beta = 2,8$
	Kolejne lata po przeszczepie	Gamma	$\alpha = 384,2, \beta = 0,5$
Koszt leczenia u schyłku życia (koszt jednorazowy)	████████	Gamma	$\alpha = 23,2, \beta = 175,3$

W probabilistycznej analizie wrażliwości przeprowadzono 1 000 symulacji metodą Monte Carlo, w każdej losując zestaw wartości parametrów, dla których zdefiniowano rozkład prawdopodobieństwa. Wyniki PSA przedstawiono w rozdziale 7.4.2.

7 Wyniki analizy ekonomicznej

7.1 Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych

Tabela 51 przedstawia zestawienie kosztów porównywanych strategii leczenia, łącznie oraz w podziale na wyróżnione składowe koszty całkowitego, w przeliczeniu na jednego uśrednionego pacjenta leczonego inotuzumabem ozogamycyny (INO, Besponsa®) lub standardową chemioterapią indukującą (SoC; schemat FLAM) w horyzoncie dożywotnim. Koszty oszacowano przy stopie dyskontowej 5% rocznie.

Tabela 51. Wyniki analizy podstawowej CUA: zestawienie kosztów, INO vs SoC.

Kategoria kosztu	SoC	Wariant z RSS dla Besponsa®		Wariant bez RSS dla Besponsa®	
		INO (Besponsa®)	Różnica (INO vs SoC)	INO (Besponsa®)	Różnica (INO vs SoC)
Koszty leków (porównywane interwencje)	■	■	■	■	■
Koszty zdarzeń niepożądanych	■	■	■	■	■
Koszty hospitalizacji związanej z podaniem leków i przetoczeniem preparatów krwi oraz koszty monitorowania leczenia	■	■	■	■	■
Koszty dalszego leczenia	■	■	■	■	■
Koszty związane z alloHSCT	■	■	■	■	■
Koszty u schyłku życia	■	■	■	■	■
Koszty całkowite	■	■	■	■	■

Całkowity dyskontowany koszt leczenia rrALL z perspektywy płatnika publicznego, przypadający na jednego chorego w horyzoncie dożywotnim, wynosi:

■
■
■
■
■
■

Refundacja produktu Besponsa® jest najistotniejszą składową kosztu ocenianej interwencji, odpowiadającą za przeszło połowę (56% w wariancie z RSS i 62% w wariancie bez RSS) całkowitego kosztu w ramieniu INO.

W badaniu rejestracyjnym *INO-VATE* wykazano, że stosowanie produktu Besponsa® pozwala na wykonanie allogenicznego przeszczepienia komórek macierzystych u większego odsetka chorych w porównaniu z leczeniem standardowym, co znalazło odzwierciedlenie w modelu w [REDACTED] kosztach związanych z alloHSCT w ramieniu INO (zob. Tabela 51).

Zastosowanie INO zamiast SoC wiąże się z niższym kosztem hospitalizacji i monitorowania [REDACTED]. Pozostałe składowe kosztów (leczenie zdarzeń niepożądanych, dalsze leczenie indukujące, koszty u schyłku życia) nie stanowiły istotnych kosztów różniących.

Tabela 52 przedstawia zestawienie wyników zdrowotnych w przeliczeniu na jednego uśrednionego pacjenta leczonego INO lub SoC, w horyzoncie dożywotnim. Wyniki zdrowotne (LY, QALY) oszacowano przy stopie dyskontowej 3,5% rocznie; przedstawiono również wyniki niedyskontowane

Tabela 52. Wyniki analizy podstawowej CUA: zestawienie wyników zdrowotnych, INO vs SoC.

Wynik zdrowotny	INO (Besponsa®)	SoC	Różnica (INO vs SoC)
QALY, dyskontowane	2,058	0,560	1,499
QALY, niedyskontowane	2,966	0,667	2,299
Lata życia, dyskontowane	2,959	1,270	1,688
Lata życia, niedyskontowane	4,164	1,571	2,593
Odsetek z wykonanym alloHSCT	0,482	0,222	0,259
QALY po alloHSCT, dyskontowane	1,743	0,321	1,422
QALY po alloHSCT, niedyskontowane	2,644	0,426	2,218
Lata życia po alloHSCT, dyskontowane	2,434	0,767	1,667
Lata życia po alloHSCT, niedyskontowane	3,623	1,060	2,563

Zastosowanie produktu Besponsa® zamiast standardowego schematu leczenia indukującego prowadzi do uzyskania 1,7 dodatkowych lat życia oraz 1,5 dodatkowych QALY (wyniki dyskontowane). W efekcie uzyskania wyższego odsetka przeszczepień alloHSCT w ramieniu INO, przeżycie – całkowite i skorygowane o jakość – pacjentów po przeszczepieniu jest dłuższe o odpowiednio 1,7 i 1,4 lat u pacjentów stosujących produkt Besponsa®. Dodatkowy efekt bez uwzględnienia dyskontowania jest jeszcze wyższy (zob. Tabela 52).

7.2 Wyniki analizy podstawowej

Biorąc pod uwagę, że przeprowadzenie HSCT stanowi jeden z nadrzędnych celów leczenia indukującego ALL, a zatem dodatkowy koszt związany z przeszczepieniem nie powinien być traktowany jako obciążenie budżetu płatnika wynikające z wprowadzenia refundacji INO, wyniki analizy ekonomicznej przedstawiono w dwóch równoległych wariantach:

- Z uwzględnieniem wszystkich kosztów (w tym związanych z alloHSCT)
- Bez uwzględnienia kosztów związanych z alloHSCT

Tabela 53 przedstawia średnie koszty i wyniki zdrowotne w horyzoncie dożywotnim, przypadające na jednego chorego na rrALL leczonego inotuzumabem ozogamycyny (INO; produkt leczniczy Besponsa®) lub standardowym schematem chemioterapii indukującej (SoC), inkrementalne koszty i wyniki zdrowotne wynikające z zastosowania INO zamiast SoC oraz wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności (ICUR) dla ocenianej interwencji, kolejno w wariantach z uwzględnieniem i bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka dla leku Besponsa®.

Tabela 53. Wyniki analizy podstawowej CUA: koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY), INO vs SoC; warianty z RSS i bez RSS.

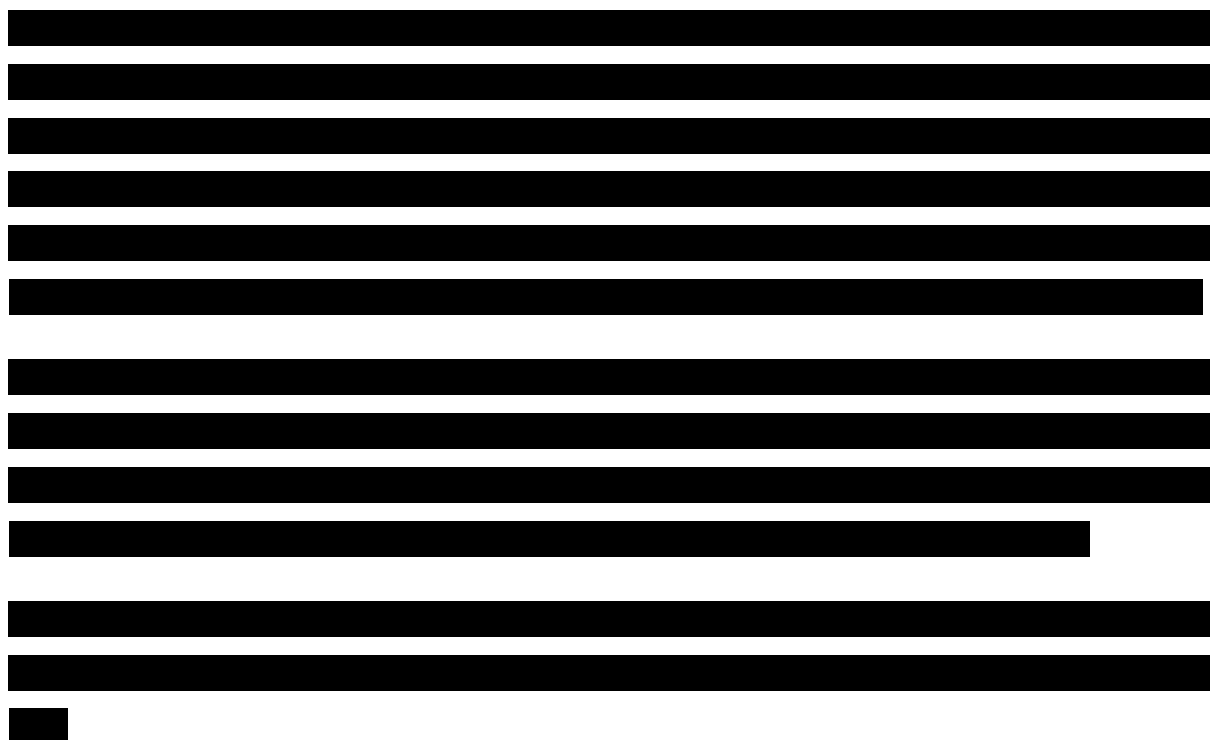
Wariant analizy podstawowej	Strategia leczenia	Koszty [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekty [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]
Wariant z uwzględnieniem RSS dla produktu Besponsa®						
Z uwzględnieniem kosztów alloHSCT	INO (Besponsa®)	██████	██████	2,058	1,499	██████
	SoC	██████		0,560		
Bez uwzględnienia kosztów alloHSCT	INO (Besponsa®)	██████	██████	2,058	1,499	██████
	SoC	██████		0,560		
Wariant bez uwzględnienia RSS dla produktu Besponsa®						
Z uwzględnieniem kosztów alloHSCT	INO (Besponsa®)	██████	██████	2,058	1,499	██████
	SoC	██████		0,560		

Besponsa®
(inotuzumab ozogamycyny)

w nawrotowej lub opornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

Wariant analizy podstawowej	Strategia leczenia	Koszty [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekty [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]
Bez uwzględnienia kosztów alloHSCT	INO (Besponsa®)	██████	██████	2,058	1,499	██████
	SoC	██████		0,560		

Dodatkowy efekt zdrowotny inotuzumabu ozogamycyny (Besponsa®) względem leczenia standardowego (FLAM) wynosi ██████ (lata życia skorygowane o jakość).



Wyniki analizy podstawowej dla zyskanych lat życia, innej miary efektu zalecanej w wytycznych AOT-MIT 2016 w ocenie terapii onkologicznych, przedstawia Tabela 54.

Tabela 54. Wyniki analizy podstawowej CEA: koszt uzyskania dodatkowego roku życia (LYG), INO vs SoC; warianty z RSS i bez RSS.

Wariant analizy podstawowej	Strategia leczenia	Koszty [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekty [LY]	Różnica efektów [LYG]	ICER [zł/LYG]
Wariant z uwzględnieniem RSS dla produktu Besponsa®						
Z uwzględnieniem kosztów alloHSCT	INO (Besponsa®)	██████	██████	2,959	1,688	██████
	SoC	██████		1,270		
Bez uwzględnienia kosztów alloHSCT	INO (Besponsa®)	██████	██████	2,959	1,688	██████
	SoC	██████		1,270		

Besponsa®
(inotuzumab ozogamycyny)

w nawrotowej lub opornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

Wariant analizy podstawowej	Strategia leczenia	Koszty [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekty [LY]	Różnica efektów [LYG]	ICER [zł/LYG]
Wariant bez uwzględnienia RSS dla produktu Besponsa®						
Z uwzględnieniem kosztów alloHSCT	INO (Besponsa®)	██████	██████	2,959	1,688	██████
	SoC	██████	██████	1,270		
Bez uwzględnienia kosztów alloHSCT	INO (Besponsa®)	██████	██████	2,959	1,688	██████
	SoC	██████	██████	1,270		

Dodatkowy efekt zdrowotny inotuzumabu ozogamycyny (Besponsa®) względem leczenia standardowego (FLAM) wynosi ██████ życia.



7.3 Wyniki analizy progowej (analiza podstawowa)

Analizę progową dla ceny wnioskowanej technologii przeprowadzono zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją (MZ 02/04/2012), obliczając cenę zbytu netto produktu leczniczego Besponsa®, 1 fiol. proszku a 1 mg (kod EAN: 5907636977193), przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikający z zastąpienia komparatora jest równy wysokości progu kosztowej efektywności technologii medycznej w Polsce, ustalonego na poziomie trzykrotności produktu krajowego brutto *per capita* (134 514 zł/QALY).

Ponieważ proponowany instrument dzielenia ryzyka polega na obniżeniu ceny opakowania produktu Besponsa®, progowa cena efektywna w analizie bez uwzględnienia i z uwzględnieniem RSS jest jednakoowa. W związku z powyższym, obliczone ceny progowe odnoszą się do obu wariantów analizy.

Oszacowane ceny progowe produktu Besponsa® w analizie podstawowej CUA przedstawia Tabela 55.

Tabela 55. Wyniki analizy progowej dla ceny leku Besponsa®; CUA, analiza podstawowa.

Wariant analizy podstawowej	Progowa cena Besponsa® - 1 fiol. proszku a 1 mg [zł]		
	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto
z uwzględnieniem kosztów alloHSCT	██████	██████	██████

Besponsa®
(inotuzumab ozogamycyny)

w nawrotowej lub opornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

Wariant analizy podstawowej	Progowa cena Besponsa® - 1 fiol. proszku a 1 mg [zł]		
	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto
bez uwzględnienia kosztów alloHSCT	██████████	██████████	██████████

W analizie z uwzględnieniem wszystkich kategorii kosztów (w tym kosztów alloHSCT), cena zbytu netto produktu leczniczego Besponsa®, przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY wynikający z zastosowania INO zamiast komparatora jest równy wysokości progu kosztowej efektywności technologii medycznej w Polsce (134 514 zł/QALY), wynosi ██████████ i jest ██████████ od ceny wnioskowanej.

W równoległym wariantcie bez uwzględnienia kosztów alloHSCT, cenę progową produktu Besponsa oszacowano na ██████████

7.4 Wyniki analizy wrażliwości

Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono dla wariantu z uwzględnieniem wszystkich składowych kosztów (łącznie z kosztami alloHSCT). Nie przeprowadzono AW dla wariantu analizy podstawowej bez uwzględnienia kosztów alloHSCT, jednak wpływ poszczególnych zmiennych modelu na wyniki jest analogiczny jak w przedstawionej analizie.

7.4.1 Deterministyczna analiza wrażliwości (DSA)

Zestawienie wariantów testowanych w ramach AW przedstawiono w rozdziale 6.2 (Tabela 49).

Tabela 56 przedstawia wyniki deterministycznej analizy wrażliwości w wariantcie z uwzględnieniem RSS, z perspektywy płatnika publicznego (PPP) / płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P).

Tabela 56. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości CUA; INO vs SoC, wariant z RSS.

Wariant analizy	Koszt – INO [zł]	Koszt – SoC [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY – INO	QALY – SoC	Różnica QALY	ICUR [zł/QALY]	Progowa CZN Besponsa®	Zmiana ICUR [%]
Analiza podstawowa					0,560				-
Jednokierunkowa AW									
Stopa dyskontowania kosztów (min)					0,560				
Stopa dyskontowania kosztów (max)					0,560				
Stopa dyskontowania wyników (min)					0,667				
Stopa dyskontowania wyników (max)					0,531				
Powierzchnia ciała pacjentów (min)					0,560				
Powierzchnia ciała pacjentów (max)					0,560				
Odsetek chorych z remisją (CR/CRI) - INO (min)					0,560				
Odsetek chorych z remisją (CR/CRI) – INO (max)					0,560				
Odsetek chorych z alloHSCT - INO (min)					0,560				
Odsetek chorych z alloHSCT - INO (max)					0,560				
Odsetek chorych z remisją (CR/CRI) – SoC (min)					0,514				
Odsetek chorych z remisją (CR/CRI) – SoC (max)					0,608				
Odsetek chorych z alloHSCT - SoC (min)					0,471				
Odsetek chorych z alloHSCT - SoC (max)					0,658				
RR względem populacji ogólnej u chorych po alloHSCT (min)					0,579				
RR względem populacji ogólnej u chorych po alloHSCT (max)					0,526				
Koszty u schyłku życia (min)					0,560				

Besponsa®
(inotuzumab ozogamycyny)

w nawrotowej lub odpornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

Wariant analizy	Koszt – INO [zł]	Koszt – SoC [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY – INO	QALY – SoC	Różnica QALY	ICUR [zł/QALY]	Progowa CZN Besponsa®	Zmiana ICUR [%]
Koszty u schyłku życia (max)	■	■	■	■	0,560	■	■	■	■
Koszty alloHSCT (min)	■	■	■	■	0,560	■	■	■	■
Koszty alloHSCT (max)	■	■	■	■	0,560	■	■	■	■
Miesięczny koszt monitorowania po alloHSCT (0-6 mies.) (min)	■	■	■	■	0,560	■	■	■	■
Miesięczny koszt monitorowania po alloHSCT (0-6 mies.) (max)	■	■	■	■	0,560	■	■	■	■
Miesięczny koszt monitorowania po alloHSCT (6-12 mies.) (min)	■	■	■	■	0,560	■	■	■	■
Miesięczny koszt monitorowania po alloHSCT (6-12 mies.) (max)	■	■	■	■	0,560	■	■	■	■
Miesięczny koszt monitorowania po alloHSCT (2. rok) (min)	■	■	■	■	0,560	■	■	■	■
Miesięczny koszt monitorowania po alloHSCT (2. rok) (max)	■	■	■	■	0,560	■	■	■	■
Użyteczność w stanie progresji choroby (min)	■	■	■	■	0,499	■	■	■	■
Użyteczność w stanie progresji choroby (max)	■	■	■	■	0,620	■	■	■	■
Użyteczność wyjściowa (min)	■	■	■	■	0,557	■	■	■	■
Użyteczność wyjściowa (max)	■	■	■	■	0,562	■	■	■	■
Użyteczność po HSCT (pierwsze 12 mies.) (min)	■	■	■	■	0,533	■	■	■	■
Użyteczność po HSCT (pierwsze 12 mies.) (max)	■	■	■	■	0,586	■	■	■	■
Użyteczność po HSCT (1 do 2 lat po zabiegu) (min)	■	■	■	■	0,556	■	■	■	■
Użyteczność po HSCT (1 do 2 lat po zabiegu) (max)	■	■	■	■	0,563	■	■	■	■
Użyteczność po HSCT (3 do 5 lat po zabiegu) (min)	■	■	■	■	0,559	■	■	■	■
Użyteczność po HSCT (3 do 5 lat po zabiegu) (max)	■	■	■	■	0,560	■	■	■	■
Użyteczność po HSCT (>5 lat po zabiegu) (min)	■	■	■	■	0,557	■	■	■	■

Besponsa®
(inotuzumab ozogamycyny)

w nawrotowej lub odpornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

Wariant analizy	Koszt – INO [zł]	Koszt – SoC [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY – INO	QALY – SoC	Różnica QALY	ICUR [zł/QALY]	Progowa CZN Besponsa®	Zmiana ICUR [%]
Użyteczność po HSCT (>5 lat po zabiegu) (max)	████	████	████	████	0,562	████	████	████	██
Użyteczność w chorobie stabilnej – INO (min)	████	████	████	████	0,560	████	████	████	██
Użyteczność w chorobie stabilnej – INO (max)	████	████	████	████	0,560	████	████	████	██
Użyteczność w CR/CRi – INO (min)	████	████	████	████	0,560	████	████	████	██
Użyteczność w CR/CRi – INO (max)	████	████	████	████	0,560	████	████	████	██
Użyteczność w chorobie stabilnej – SoC (min)	████	████	████	████	0,551	████	████	████	██
Użyteczność w chorobie stabilnej – SoC (max)	████	████	████	████	0,568	████	████	████	██
Użyteczność w CR/CRi – SoC (min)	████	████	████	████	0,552	████	████	████	██
Użyteczność w CR/CRi – SoC (max)	████	████	████	████	0,568	████	████	████	██
Użyteczność po HSCT u pacjentów z VOD (min)	████	████	████	████	0,559	████	████	████	██
Użyteczność po HSCT u pacjentów z VOD (max)	████	████	████	████	0,560	████	████	████	██
Liczba dni hospitalizacji związanej z podaniem INO (min)	████	████	████	████	0,560	████	████	████	██
Liczba dni hospitalizacji związanej z podaniem INO (max)	████	████	████	████	0,560	████	████	████	██
Wielokierunkowa AW									
Brak dyskontowania kosztów i wyników	████	████	████	████	0,667	████	████	████	██
Częstość zdarzeń niepożądanych - INO (min)	████	████	████	████	0,560	████	████	████	██
Częstość zdarzeń niepożądanych - INO (max)	████	████	████	████	0,560	████	████	████	██
Częstość zdarzeń niepożądanych - SoC (min)	████	████	████	████	0,560	████	████	████	██
Częstość zdarzeń niepożądanych - SoC (max)	████	████	████	████	0,559	████	████	████	██
Koszty zdarzeń niepożądanych (min)	████	████	████	████	0,560	████	████	████	██

Besponsa®
(inotuzumab ozogamycyny)

w nawrotowej lub odpornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

Wariant analizy	Koszt – INO [zł]	Koszt – SoC [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY – INO	QALY – SoC	Różnica QALY	ICUR [zł/QALY]	Progowa CZN Besponsa®	Zmiana ICUR [%]
Koszty zdarzeń niepożądanych (max)	■	■	■	■	0,560	■	■	■	■
Alternatywne scenariusze / założenia									
Horyzont czasowy – 20 lat	■	■	■	■	0,526	■	■	■	■
Schemat CTH w ramieniu komparatora – jak w INO-VATE	■	■	■	■	0,560	■	■	■	■
Dalsze leczenie – z uwzględnieniem Blinicyto® i Iclusig®	■	■	■	■	0,560	■	■	■	■
Alternatywny sposób rozliczenia hospitalizacji związanej z CTH	■	■	■	■	0,560	■	■	■	■
Ceny chemioterapii – urzędowe (z obwieszczenia MZ)	■	■	■	■	0,560	■	■	■	■
Liczba cykli FLAM: 2	■	■	■	■	0,560	■	■	■	■
Pominięcie kosztu przetoczenia preparatów krwi w ramieniu INO	■	■	■	■	0,560	■	■	■	■
Alternatywne krzywe przeżycia: OS / pacjenci z chorobą stabilną, bez HCST	■	■	■	■	0,565	■	■	■	■
Alternatywne krzywe przeżycia: OS / pacjenci z CR/CRI, bez HCST	■	■	■	■	0,557	■	■	■	■
Alternatywne krzywe przeżycia: OS / pacjenci z HCST	■	■	■	■	0,548	■	■	■	■
Alternatywne krzywe przeżycia: PFS / pacjenci z chorobą stabilną, bez HCST	■	■	■	■	0,560	■	■	■	■
Alternatywne krzywe przeżycia: PFS / pacjenci z CR/CRI, bez HCST	■	■	■	■	0,557	■	■	■	■
Alternatywne krzywe przeżycia: PFS / pacjenci z HCST	■	■	■	■	0,544	■	■	■	■
Użyteczności po HSCT: Kurosawa 2016	■	■	■	■	0,787	■	■	■	■

Besponsa®
(inotuzumab ozogamycyny)

w nawrotowej lub odpornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

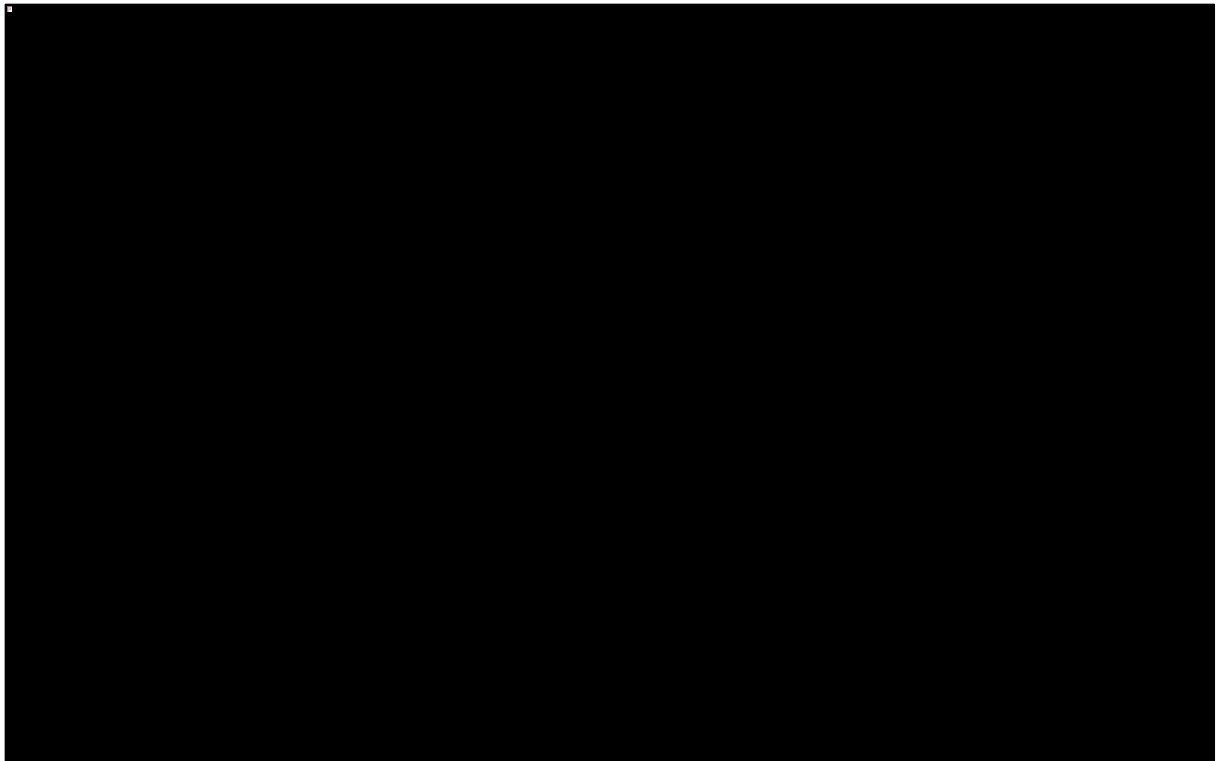
Wariant analizy	Koszt – INO [zł]	Koszt – SoC [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY – INO	QALY – SoC	Różnica QALY	ICUR [zł/QALY]	Progowa CZN Besponsa®	Zmiana ICUR [%]
Użyteczności po HSCT: <i>Kurosawa 2016</i> + populacja ogólna	■	■	■	■	0,885	■	■	■	■
Korekta użyteczności związana z wiekiem (<i>Golicki 2015</i>)	■	■	■	■	0,552	■	■	■	■
Przeżycie (OS i PFS) <50 mies. po HSCT – jednakowe dla INO i SoC	■	■	■	■	0,828	■	■	■	■
Przeżycie (OS) >50 mies. po HSCT – krzywe parametryczne dopasowane do danych z <i>INO-VATE</i>	■	■	■	■	0,452	■	■	■	■
Przeżycie (OS) >50 mies. po HSCT – na poziomie populacji ogólnej	■	■	■	■	0,612	■	■	■	■
Zużyta liczba fiolek INO: zgodnie z <i>INO-VATE</i>	■	■	■	■	0,560	■	■	■	■
Zużyta liczba fiolek INO: z uwzględnieniem <i>wastage</i>	■	■	■	■	0,560	■	■	■	■

W każdym wariantcie analizy wrażliwości, leczenie z zastosowaniem produktu Besponsa® pozostawało bardziej kosztowne i skuteczniejsze od leczenia standardowego (CTH), a odchylenia ICUR od wartości podstawowej były niewielkie lub umiarkowane (max. 35%). Wykres 8 przedstawia warianty AW odpowiedzialne za największe (>10%) zmiany ICUR w analizie z uwzględnieniem RSS.

Besponsa®
(inotuzumab ozogamycyny)

w nawrotowej lub odpornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

Wykres 8. Scenariusze analizy wrażliwości generujące największe zmiany ICUR; INO vs SoC, wariant z RSS



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

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

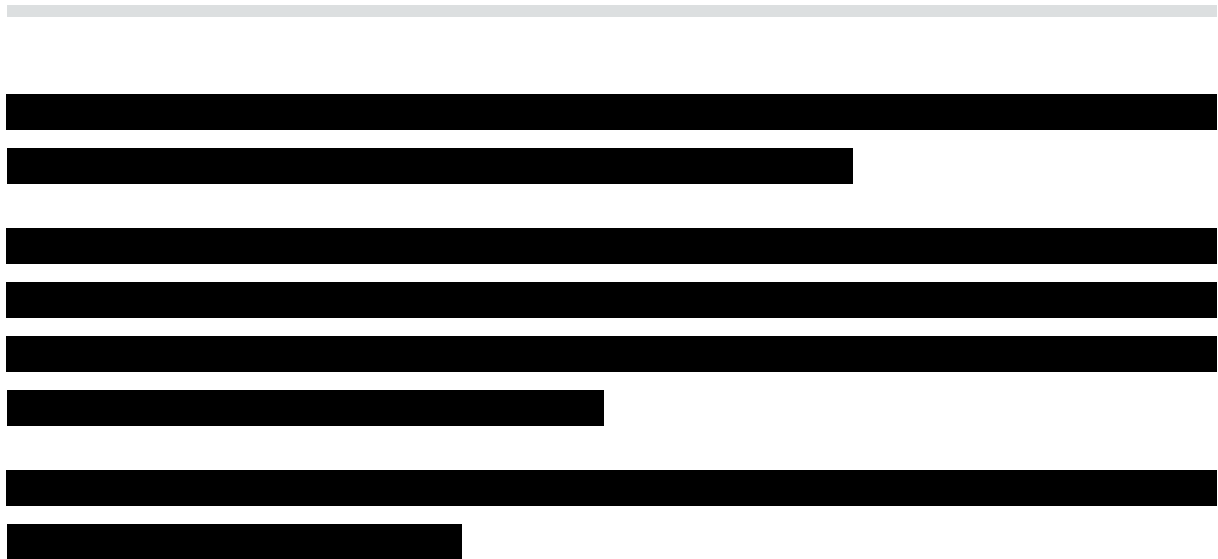


Tabela 57 przedstawia wyniki deterministycznej analizy wrażliwości w wariancie bez uwzględnienia RSS.

Tabela 57. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości CUA; INO vs SoC, wariant bez RSS.

Wariant analizy	Koszt – INO [zł]	Koszt – SoC [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY – INO	QALY – SoC	Różnica QALY	ICUR [zł/QALY]	Progowa CZN Besponsa®	Zmiana ICUR [%]
Analiza podstawowa					0,560				-
Jednokierunkowa AW									
Stopa dyskontowania kosztów (min)					0,560				
Stopa dyskontowania kosztów (max)					0,560				
Stopa dyskontowania wyników (min)					0,667				
Stopa dyskontowania wyników (max)					0,531				
Powierzchnia ciała pacjentów (min)					0,560				
Powierzchnia ciała pacjentów (max)					0,560				
Odsetek chorych z remisją (CR/CRI) - INO (min)					0,560				
Odsetek chorych z remisją (CR/CRI) – INO (max)					0,560				
Odsetek chorych z alloHSCT - INO (min)					0,560				
Odsetek chorych z alloHSCT - INO (max)					0,560				
Odsetek chorych z remisją (CR/CRI) – SoC (min)					0,514				
Odsetek chorych z remisją (CR/CRI) – SoC (max)					0,608				
Odsetek chorych z alloHSCT - SoC (min)					0,471				
Odsetek chorych z alloHSCT - SoC (max)					0,658				
RR względem populacji ogólnej u chorych po alloHSCT (min)					0,579				
RR względem populacji ogólnej u chorych po alloHSCT (max)					0,526				
Koszty u schyłku życia (min)					0,560				
Koszty u schyłku życia (max)					0,560				

Besponsa®
(inotuzumab ozogamycyny)

w nawrotowej lub odpornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

Wariant analizy	Koszt – INO [zł]	Koszt – SoC [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY – INO	QALY – SoC	Różnica QALY	ICUR [zł/QALY]	Progowa CZN Besponsa®	Zmiana ICUR [%]
Koszty alloHSCT (min)	■	■	■	■	0,560	■	■	■	■
Koszty alloHSCT (max)	■	■	■	■	0,560	■	■	■	■
Miesięczny koszt monitorowania po alloHSCT (0-6 mies.) (min)	■	■	■	■	0,560	■	■	■	■
Miesięczny koszt monitorowania po alloHSCT (0-6 mies.) (max)	■	■	■	■	0,560	■	■	■	■
Miesięczny koszt monitorowania po alloHSCT (6-12 mies.) (min)	■	■	■	■	0,560	■	■	■	■
Miesięczny koszt monitorowania po alloHSCT (6-12 mies.) (max)	■	■	■	■	0,560	■	■	■	■
Miesięczny koszt monitorowania po alloHSCT (2. rok) (min)	■	■	■	■	0,560	■	■	■	■
Miesięczny koszt monitorowania po alloHSCT (2. rok) (max)	■	■	■	■	0,560	■	■	■	■
Użyteczność w stanie progresji choroby (min)	■	■	■	■	0,499	■	■	■	■
Użyteczność w stanie progresji choroby (max)	■	■	■	■	0,620	■	■	■	■
Użyteczność wyjściowa (min)	■	■	■	■	0,557	■	■	■	■
Użyteczność wyjściowa (max)	■	■	■	■	0,562	■	■	■	■
Użyteczność po HSCT (pierwsze 12 mies.) (min)	■	■	■	■	0,533	■	■	■	■
Użyteczność po HSCT (pierwsze 12 mies.) (max)	■	■	■	■	0,586	■	■	■	■
Użyteczność po HSCT (1 do 2 lat po zabiegu) (min)	■	■	■	■	0,556	■	■	■	■
Użyteczność po HSCT (1 do 2 lat po zabiegu) (max)	■	■	■	■	0,563	■	■	■	■
Użyteczność po HSCT (3 do 5 lat po zabiegu) (min)	■	■	■	■	0,559	■	■	■	■
Użyteczność po HSCT (3 do 5 lat po zabiegu) (max)	■	■	■	■	0,560	■	■	■	■
Użyteczność po HSCT (>5 lat po zabiegu) (min)	■	■	■	■	0,557	■	■	■	■
Użyteczność po HSCT (>5 lat po zabiegu) (max)	■	■	■	■	0,562	■	■	■	■
Użyteczność w chorobie stabilnej – INO (min)	■	■	■	■	0,560	■	■	■	■

Besponsa®
(inotuzumab ozogamycyny)

w nawrotowej lub opornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

Wariant analizy	Koszt – INO [zł]	Koszt – SoC [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY – INO	QALY – SoC	Różnica QALY	ICUR [zł/QALY]	Progowa CZN Besponsa®	Zmiana ICUR [%]
Użyteczność w chorobie stabilnej – INO (max)	████	████	████	████	0,560	████	████	████	██
Użyteczność w CR/CRi – INO (min)	████	████	████	████	0,560	████	████	████	██
Użyteczność w CR/CRi – INO (max)	████	████	████	████	0,560	████	████	████	██
Użyteczność w chorobie stabilnej – SoC (min)	████	████	████	████	0,551	████	████	████	██
Użyteczność w chorobie stabilnej – SoC (max)	████	████	████	████	0,568	████	████	████	██
Użyteczność w CR/CRi – SoC (min)	████	████	████	████	0,552	████	████	████	██
Użyteczność w CR/CRi – SoC (max)	████	████	████	████	0,568	████	████	████	██
Użyteczność po HSCT u pacjentów z VOD (min)	████	████	████	████	0,559	████	████	████	██
Użyteczność po HSCT u pacjentów z VOD (max)	████	████	████	████	0,560	████	████	████	██
Liczba dni hospitalizacji związanej z podaniem INO (min)	████	████	████	████	0,560	████	████	████	██
Liczba dni hospitalizacji związanej z podaniem INO (max)	████	████	████	████	0,560	████	████	████	██
Wielokierunkowa AW									
Brak dyskontowania kosztów i wyników	████	████	████	████	0,667	████	████	████	██
Częstość zdarzeń niepożądanych - INO (min)	████	████	████	████	0,560	████	████	████	██
Częstość zdarzeń niepożądanych - INO (max)	████	████	████	████	0,560	████	████	████	██
Częstość zdarzeń niepożądanych - SoC (min)	████	████	████	████	0,560	████	████	████	██
Częstość zdarzeń niepożądanych - SoC (max)	████	████	████	████	0,559	████	████	████	██
Koszty zdarzeń niepożądanych (min)	████	████	████	████	0,560	████	████	████	██
Koszty zdarzeń niepożądanych (max)	████	████	████	████	0,560	████	████	████	██
Alternatywne scenariusze / założenia									
Horyzont czasowy – 20 lat	████	████	████	████	0,526	████	████	████	██

Besponsa®
(inotuzumab ozogamycyny)

w nawrotowej lub odpornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

Wariant analizy	Koszt – INO [zł]	Koszt – SoC [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY – INO	QALY – SoC	Różnica QALY	ICUR [zł/QALY]	Progowa CZN Besponsa®	Zmiana ICUR [%]
Schemat CTH w ramieniu komparatora – jak w <i>INO-VATE</i>					0,560				
Dalsze leczenie – z uwzględnieniem Blincyto® i Iclusig®					0,560				
Alternatywny sposób rozliczenia hospitalizacji związanej z CTH					0,560				
Liczba cykli FLAM: 2					0,560				
Ceny chemioterapii – urzędowe (z obwieszczenia MZ)					0,560				
Pominięcie kosztu przetoczenia preparatów krwi w ramieniu INO					0,560				
Alternatywne krzywe przeżycia: OS / pacjenci z chorobą stabilną, bez HCST					0,565				
Alternatywne krzywe przeżycia: OS / pacjenci z CR/CRI, bez HCST					0,557				
Alternatywne krzywe przeżycia: OS / pacjenci z HCST					0,548				
Alternatywne krzywe przeżycia: PFS / pacjenci z chorobą stabilną, bez HCST					0,560				
Alternatywne krzywe przeżycia: PFS / pacjenci z CR/CRI, bez HCST					0,557				
Alternatywne krzywe przeżycia: PFS / pacjenci z HCST					0,544				
Użyteczności po HSCT: Kurosawa 2016					0,787				
Użyteczności po HSCT: <i>Kurosawa 2016</i> + populacja ogólna					0,885				
Korekta użyteczności związana z wiekiem (<i>Golicki 2015</i>)					0,552				
Przeżycie (OS i PFS) <50 mies. po HSCT – jednakowe dla INO i SoC					0,828				

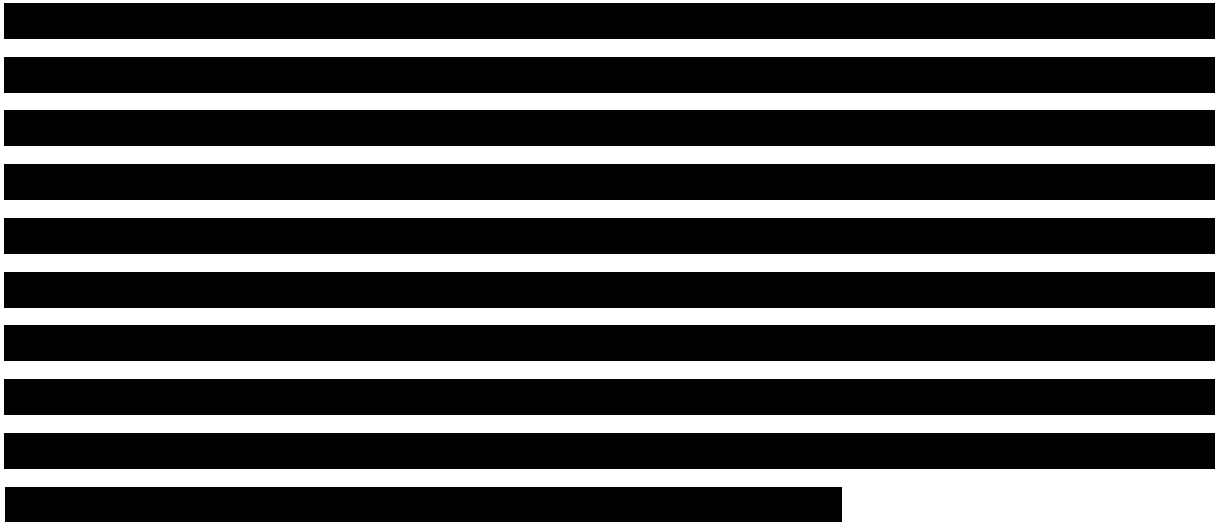
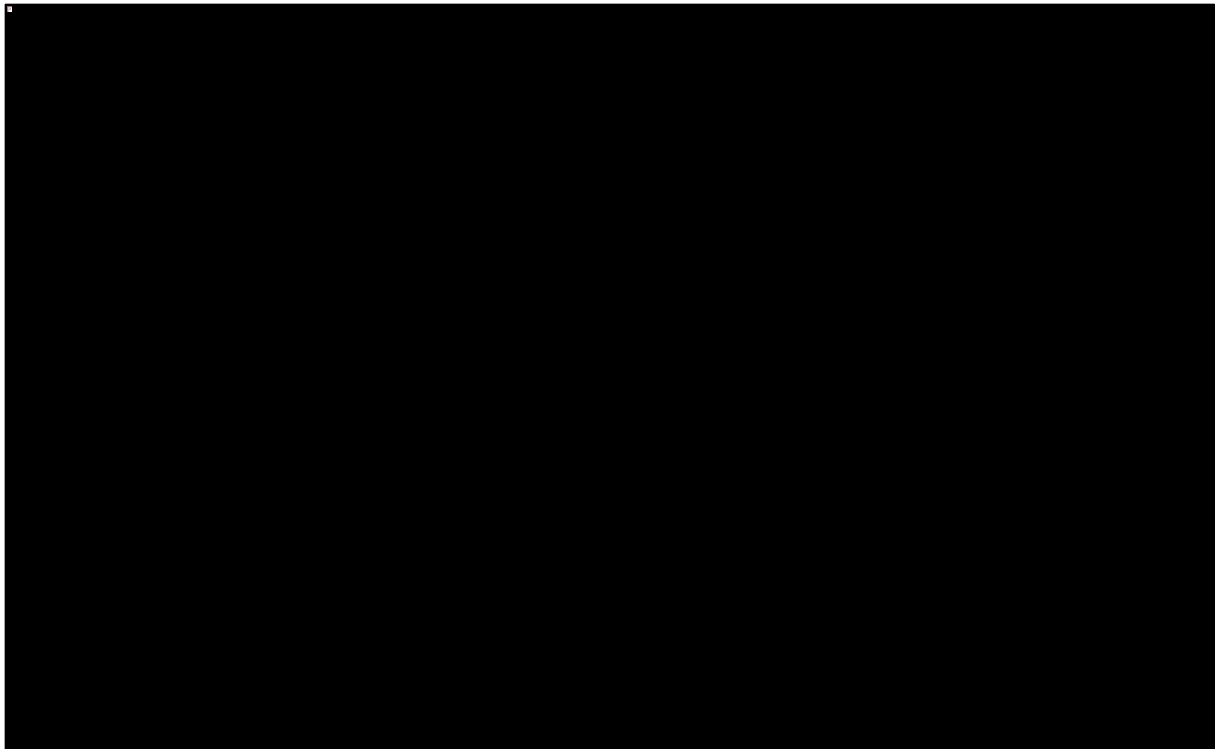
Besponsa®
(inotuzumab ozogamycyny)

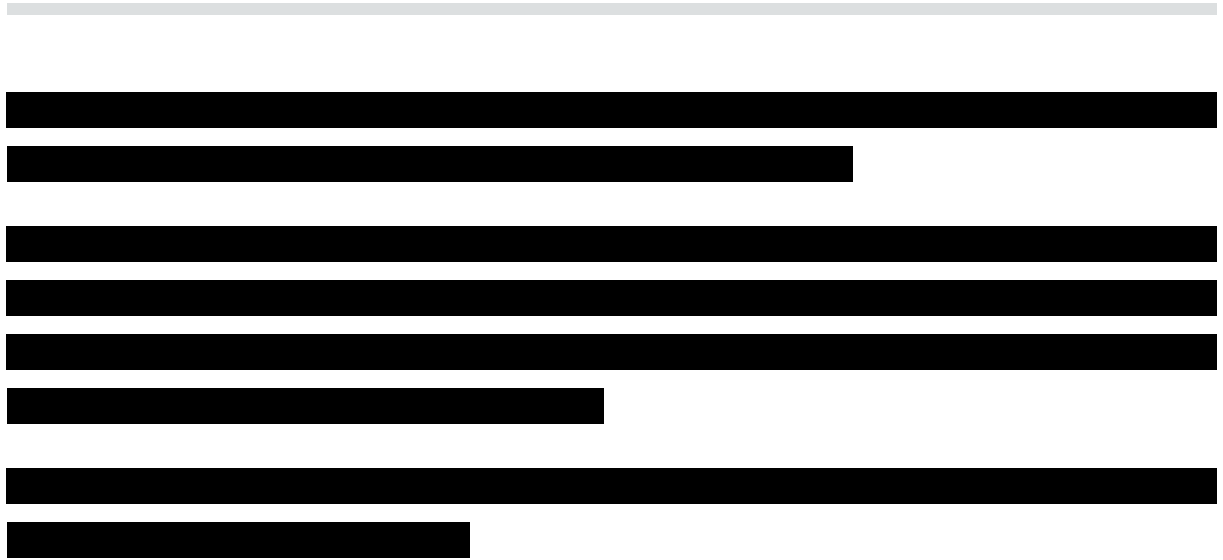
w nawrotowej lub odpornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

Wariant analizy	Koszt – INO [zł]	Koszt – SoC [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY – INO	QALY – SoC	Różnica QALY	ICUR [zł/QALY]	Progowa CZN Besponsa®	Zmiana ICUR [%]
Przeżycie (OS) >50 mies. po HSCT – krzywe parametryczne dopasowane do danych z INO-VATE	■	■	■	■	0,452	■	■	■	■
Przeżycie (OS) >50 mies. po HSCT – na poziomie populacji ogólnej	■	■	■	■	0,612	■	■	■	■
Zużyta liczba fiolek INO: zgodnie z INO-VATE	■	■	■	■	0,560	■	■	■	■
Zużyta liczba fiolek INO: z uwzględnieniem wastage	■	■	■	■	0,560	■	■	■	■

Podobnie jak w analizie z RSS, leczenie z zastosowaniem produktu Besponsa® pozostawało bardziej kosztowne i skuteczniejsze od leczenia standardowego (CTH) w każdym wariantcie analizy wrażliwości, a odchylenia ICUR od wartości podstawowej nie przekraczały 35%. Wykres 9 przedstawia warianty AW odpowiedzialnych za największe (>10%) zmiany ICUR w analizie bez uwzględnienia RSS.

Wykres 9. Scenariusze analizy wrażliwości generujące największe zmiany ICUR; INO vs SoC, wariant bez RSS.





7.4.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA)

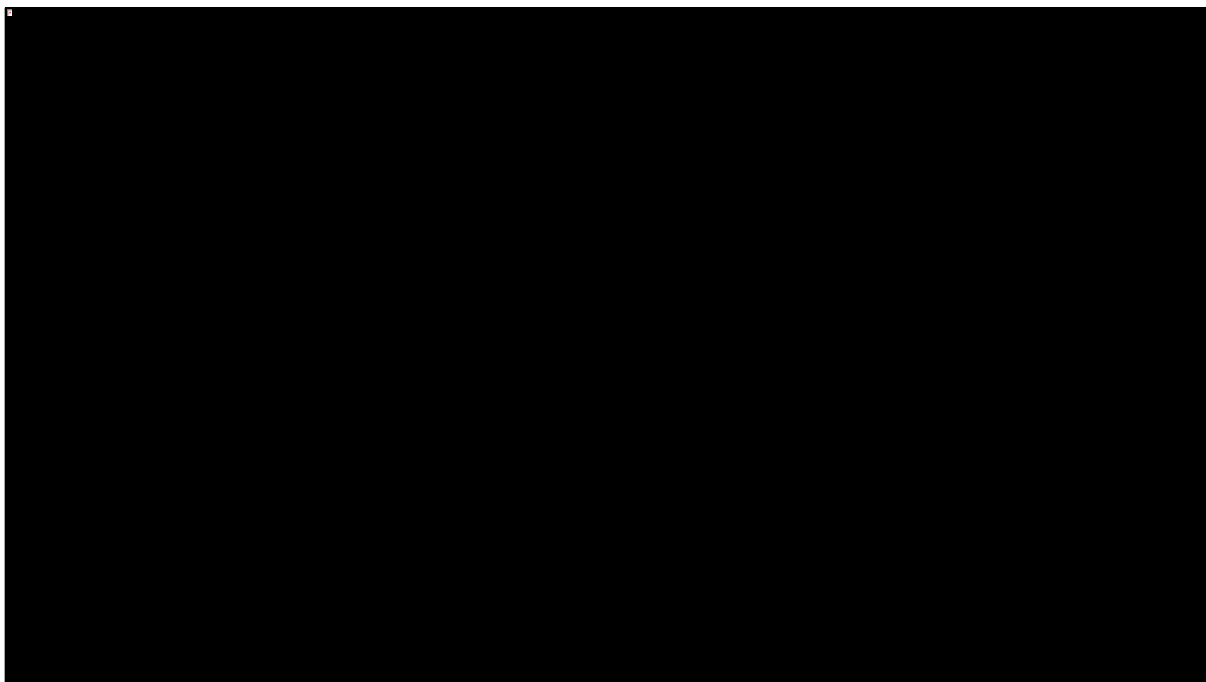
Tabela 58 przedstawia podstawowe statystyki dotyczące całkowitych i inkrementalnych kosztów oraz efektów, uzyskanych w probabilistycznej analizie wrażliwości (PSA) dla 1 000 symulacji.

Tabela 58. PSA – podstawowe statystyki wyników symulacji.

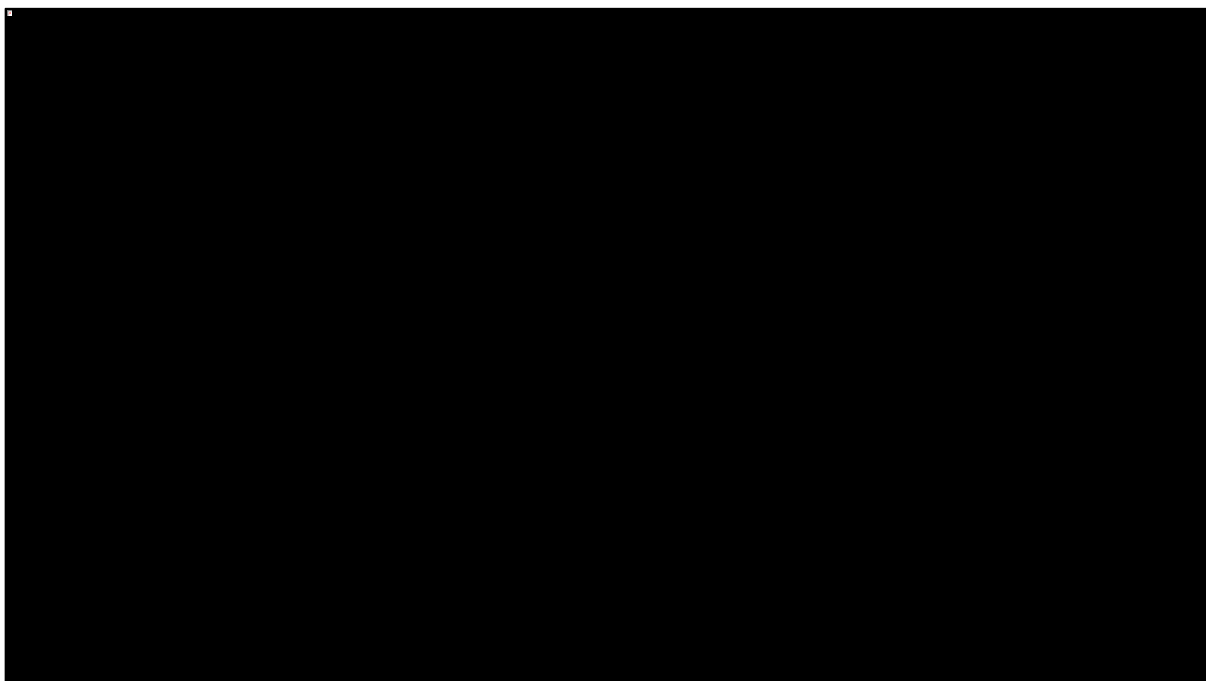
Statystyka	Koszt - INO [zł]	Koszt - SoC [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekt - INO [QALY]	Efekt - SoC [QALY]	Różnica efektów [QALY]
Wariant z uwzględnieniem RSS dla produktu Besponsa®						
Średnia	██████	██████	██████	██████	0,578	██████
Min	██████	██████	██████	██████	0,330	██████
Max	██████	██████	██████	██████	0,917	██████
SD	██████	██████	██████	██████	0,100	██████
2,5 percentyl	██████	██████	██████	██████	0,424	██████
97,5 percentyl	██████	██████	██████	██████	0,797	██████
Wariant bez uwzględnienia RSS dla produktu Besponsa®						
Średnia	██████	██████	██████	██████	0,590	██████
Min	██████	██████	██████	██████	0,364	██████
Max	██████	██████	██████	██████	1,122	██████
SD	██████	██████	██████	██████	0,105	██████
2,5 percentyl	██████	██████	██████	██████	0,418	██████
97,5 percentyl	██████	██████	██████	██████	0,830	██████

Wykres rozrzutu (*scatterplot*) wyników analizy probabilistycznej na płaszczyźnie kosztów-użyteczności przedstawiają Wykres 10 (wariant z RSS) oraz Wykres 11 (wariant bez RSS). Niebieskie punkty odpowiadają wynikom pojedynczej symulacji PSA. Dla lepszego zobrazowania rozrzutu wyników, na wykresach oznaczono również wyniki: deterministycznej analizy podstawowej (szary punkt) i uśredniony wynik PSA (czerwony punkt).

Wykres 10. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości, wykres rozrzutu inkrementalnych kosztów oraz wyników zdrowotnych (QALY), INO vs SoC; wariant z RSS.



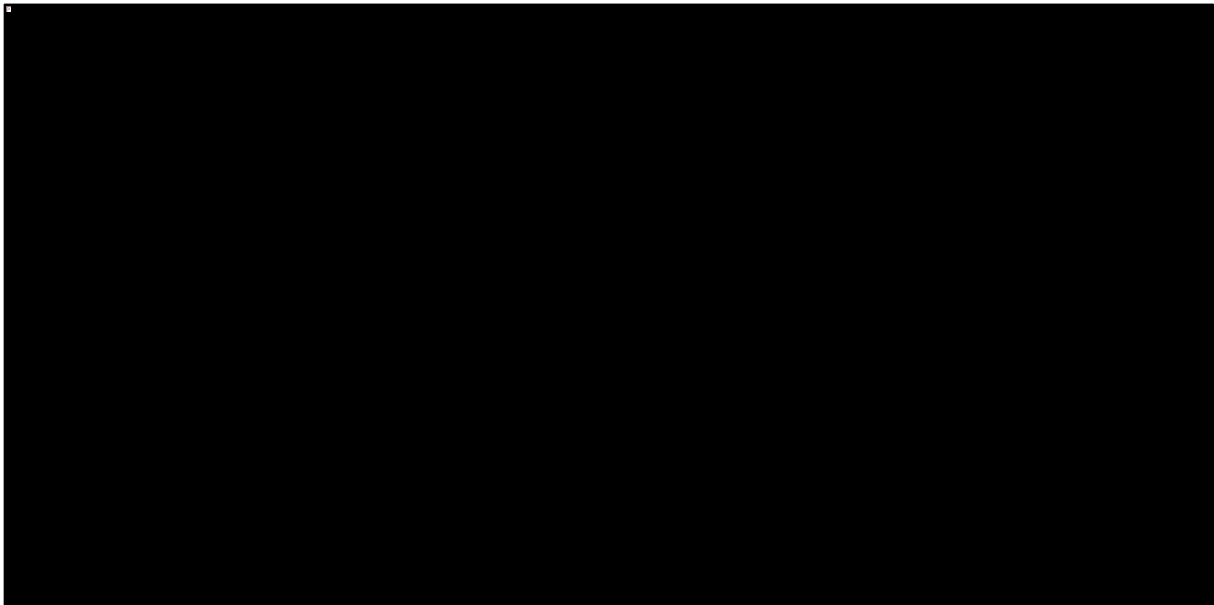
Wykres 11. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości, wykres rozrzutu inkrementalnych kosztów oraz wyników zdrowotnych (QALY), INO vs SoC; wariant bez RSS.



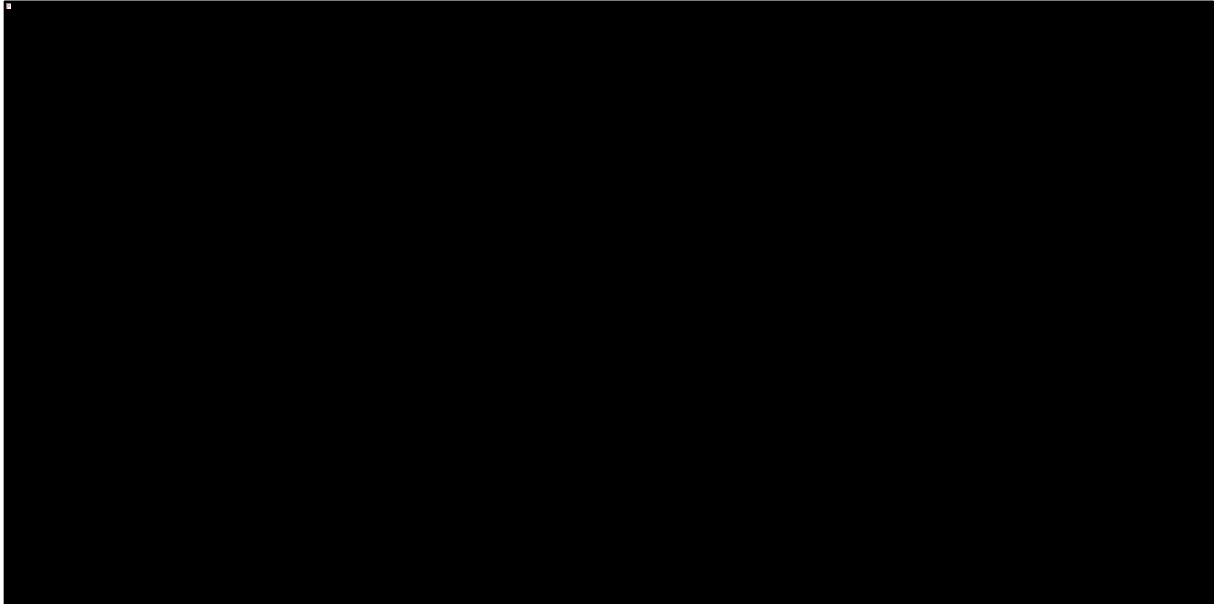
Średni efekt zdrowotny INO w analizie probabilistycznej był nieco niższy ([REDACTED]) niż w podstawowej analizie deterministycznej ([REDACTED]), co wynika z nieliniowego wpływu rozkładów przeżycia (zwłaszcza krzywej PFS po HSCT) na efekty zdrowotne w porównywanych grupach.

Przebieg krzywej akceptowalności kosztów-użyteczności, obrazującej prawdopodobieństwo opłacalności INO w zależności od przyjętego poziomu WTP, przedstawiono na wykresach poniżej, kolejno w wariantcie z RSS (Wykres 12) oraz bez uwzględnienia RSS (Wykres 13).

Wykres 12. Krzywa akceptowalności użyteczności kosztów INO względem SoC; wariant z RSS.



Wykres 13. Krzywa akceptowalności użyteczności kosztów INO względem SoC; wariant bez RSS.



Przyjmując gotowość do zapłaty za jednostkę efektu (QALY) na poziomie obowiązującego progu opłacalności (134 514 zł), prawdopodobieństwo kosztowej efektywności strategii INO względem standardowej chemioterapii indukującej oszacowano na [] (z uwzględnieniem RSS dla produktu Besponsa®) oraz [] (bez uwzględnienia RSS).

8 Ograniczenia analizy

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzone zostało oszacowanie kosztów oraz wyników zdrowotnych w dożywotnym horyzoncie czasowym dla pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną. Oszacowania przeprowadzono w oparciu o model farmakoekonomiczny odwzorowujący dożywotni przebieg choroby. Model uwzględnia szereg danych wejściowych dotyczących skuteczności, bezpieczeństwa oraz kosztów leczenia. Poniżej wyszczególniono założenia mogące stanowić ograniczenia niniejszej analizy z podaniem uzasadnienia przyjętych założeń; poddano również analizie niepewność, jaką założenia generują przy ocenie wyników analizy ekonomicznej.

Zużycie produktu Besponsa®

W analizie podstawowej uwzględniono schemat dawkowania leku Besponsa® zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w aktualnej Charakterystyce produktu leczniczego (*ChPL Besponsa®*). Schemat ten różnił się nieco od zastosowanego w badaniu *INO-VATE* – w ChPL wprowadzono dodatkowo kilka ograniczeń odnośnie maksymalnej liczby cykli leczenia, które to ograniczenia nie występowały w protokole badania *INO-VATE*:

- U pacjentów, którzy zostaną poddani przeszczepowi krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT) zaleca się zastosowanie 2 cykli leczenia. Trzeci cykl terapii można rozważyć u pacjentów, u których po 2 cyklach leczenia nie uzyskano całkowitej remisji (CR) ani całkowitej remisji z niepełną regeneracją hematologiczną (CRi) i stwierdzono minimalną chorobę resztkową (MRD).
- Leczenie pacjentów nie kwalifikujących się do HSCT, którzy nie osiągnęli CR lub CRi po 3 cyklach terapii, należy przerwać.

Skorygowanie liczby fiolek należy uznać za zasadne, gdyż schemat dawkowania INO we wnioskowanym programie lekowym będzie opierać się na zapisach *ChPL Besponsa®*, a zatem oszacowane koszty będą zgodne z zużyciem w warunkach rzeczywistej praktyki. Zastosowane podejście wiąże się jednak z ograniczeniem, gdyż wraz z korektą liczby podanych cykli nie modyfikowano jednocześnie parametrów skuteczności klinicznej z badania *INO-VATE*. W przypadku, gdyby zastosowanie dodatkowych cykli wpływało na efektywność INO w badaniu *INO-VATE*, efekt zdrowotny w populacji leczonej zgodnie ze

schematem zalecanym w ChPL mógłby być niższy od przyjętego w modelu. Z drugiej strony, zalecenia przedstawione w ChPL opierają się na analizie danych z badań klinicznych, które wskazują na brak zasadności kontynuacji leczenia w tych grupach chorych. W związku z powyższym wydaje się, że wyniki kliniczne uzyskiwane przy schemacie dawkowania uwzględniającym zapisy ChPL będą porównywalne do uzyskanych w *INO-VATE*. Należy ponadto zaznaczyć, że założenie w ramach AW rzeczywistego zużycia INO z badania *INO-VATE* powodowało jedynie nieznaczny wzrost ICUR (o 3% względem oszacowania podstawowego).

Użyteczność w stanie progresji choroby

Wytyczne *AOTMiT 2016* wskazują, że zestaw użyteczności w ramach jednego modelu ekonomicznego powinien zawierać użyteczności uzyskane tą samą metodą pomiaru (preferowane EQ-5D). W ramach wykonanego przeglądu nie odnaleziono użyteczności w stanie progresji choroby otrzymanej metodą pośrednią; stanu tego nie uwzględniano również w analizie jakości życia w badaniu *INO-VATE*. W związku z powyższym zdecydowano się wykorzystać użyteczność dla stanu progresji mierzoną metodą handlowania czasem (TTO), pochodzącą z badania *Aristides 2015*. Wykorzystanie użyteczności mierzonych metodami pośrednimi i bezpośrednimi w jednym modelu stanowi pewne ograniczenie analizy. Z drugiej strony, użyteczność w stanie progresji testowano w ramach AW, przyjmując względnie szeroki zakres zmienności, i zaobserwowano znikomą wpływ tej zmiennej na wartości ICUR (zmiana o 1%). Warto także zaznaczyć, że badanie to wykorzystano również w analizie wnioskodawcy dla blinatumomabu, co zostało zaakceptowane przez Agencję (*AWA Blincyto® 2016*).

Warto także zauważyć, że przyjęte w modelu (w oparciu o *INO-VATE*) użyteczności w stanie zdrowia CR/CRi (0,76) były zbliżone do raportowanych dla analogicznego stanu remisji choroby w badaniu *Aristides 2015* (0,75-0,85).

Długookresowe przeżycie po alloHSCT

Maksymalny horyzont obserwacji w badaniu *INO-VATE* wynosił 50 miesięcy, co jest dalece niewystarczającym okresem do oceny przeżycia pacjentów po HSCT. Mimo, że oczekiwana długość życia pacjentów po przeszczepie jest prawdopodobnie krótsza niż w populacji ogólnej, u znacznego odsetka osób uzyskiwane są wieloletnie przeżycia (*Martin 2010*). Badanie *INO-VATE* nie miało wystarczającej mocy do wykazania istotnych różnic w przeżyciu całkowitym między porównywanymi grupami, należy jednak oczekiwać, że w dłuższym horyzoncie istotne różnice w częstości wykonania HSCT między INO a SoC

będą przekładać na zysk w OS, co wynika z udowodnionego związku między przeprowadzeniem przeszczepienia a wydłużeniem przeżycia (zob. Rozdział 4.8.5).

W związku z krótkim horyzontem danych dotyczących przeżycia pacjentów po HSCT w badaniu RCT, długookresowe przeżycie modelowano w oparciu o inne źródła danych, testując (w ramach AW) także krzywe ekstrapolowane w oparciu o *INO-VATE*. Ekstrapolacja danych przeżycia poza okres obserwacji z badań klinicznych zawsze stanowi ograniczenie modelu, jednak jest podejściem szeroko stosowanym i akceptowanym w sytuacji braku innych danych. Należy zaznaczyć, że w modelu testowano szereg alternatywnych wariantów modelowania OS po HSCT, a obserwowane zmiany wyników były umiarkowane.

9 Dyskusja

Analizę przeprowadzono w celu oceny zasadności ekonomicznej stosowania produktu leczniczego Besponsa® w leczeniu dorosłych chorych z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną wywodzącą się z komórek prekursorowych limfocytów B, z ekspresją antygenu CD22, z lub bez chromosomu Filadelfia, w ramach programu lekowego finansowanego z budżetu płatnika publicznego w warunkach polskich.

Kluczowe źródło danych w modelu ekonomicznym, dotyczących efektywności klinicznej inotuzumabu ozogamycyny, jak również użyteczności i zużycia zasobów związanych z leczeniem, stanowiło międzynarodowe, wielośrodkowe, otwarte badanie kliniczne III fazy (*INO-VATE*), w którym pacjenci zostali zrandomizowani do grupy otrzymującej produkt Besponsa (N = 164) lub chemioterapię wybraną przez badacza (N = 162), w szczególności fludarabinę w skojarzeniu z cytarabiną i czynnikiem stymulującym tworzenie kolonii granulocytów (FLAG), mitoksantron/cytarabinę lub duże dawki cytarabiny (HIDAC). Zakwalifikowani pacjenci byli w wieku ≥ 18 lat z nawracającą lub oporną na leczenie ALL wywodzącą się z prekursorów linii limfocytów B, z ekspresją antygenu CD22, bez chromosomu Philadelphia (Ph-) lub z chromosomem Philadelphia (Ph+).

Wysoka jakość badania RCT podnosi wiarygodność analizy, przy czym należy mieć na uwadze, że ze względu na niewystarczający horyzont obserwacji pacjentów po HSCT w *INO-VATE*, modelowanie długookresowego przeżycia wymagało wykorzystania dodatkowych źródeł danych i założeń (szczegóły w rozdziale 8. Ograniczenia analizy)

Populacja docelowa wnioskowanego programu lekowego jest zgodna z charakterystyką pacjentów uczestniczących w badaniu *INO-VATE*, w związku z czym uzyskane w modelu wyniki kliniczne można przełożyć na warunki rzeczywistej praktyki w przypadku wprowadzenia programu leczenia ALL inotuzumabem ozogamycyny w Polsce. W badaniu *INO-VATE* stosowano co prawda nieco inne schematy CTH z wyboru lekarza niż wskazane w obowiązującym w Polsce protokole leczenia, jednak nie ma wiarygodnych danych wskazujących na różnice w skuteczności między schematami zalecanymi w Polsce a schematami używanymi w badaniu RCT.

[Redacted text block consisting of multiple lines of blacked-out content]

Celem porównania uzyskanych wyników z innymi opracowaniami, przeprowadzono wyszukiwanie badań ekonomicznych dla rozważanej interwencji w bazach publikacji medycznych oraz przegląd zagranicznych rekomendacji (zob. Rozdział 1.4). Odnaleziono łącznie cztery analizy – jeden abstrakt konferencyjny (*Delea 2018*) oraz trzy analizy będące częścią raportów HTA ocenianych przez zagraniczne agencje oceny technologii medycznych – w Kanadzie (*CADTH 2018*), Wielkiej Brytanii (*NICE 2017*) i Szkocji (*SMC 2018*). W trzech analizach komparatorem dla INO była standardowa chemioterapia, natomiast w badaniu *Delea 2018* oraz – jako dodatkowy komparator – w analizie kanadyjskiej (*CADTH 2018*), technologią alternatywną wobec INO był blinatumomab. We wszystkich badaniach zastosowano technikę kosztów-użyteczności oraz dożywotni horyzont czasowy.

W analizach odnalezionych w ramach przeglądu rekomendacji wykorzystano model o analogicznej strukturze jak w niniejszej analizie, oparty na wynikach badania *INO-VATE*. Warto zauważyć, że w podstawowym wariancie analizy brytyjskiej użyto niestandardowej, niższej stopy dyskontowania efektów (1,5%), dopuszczanej przez NICE w sytuacji, gdy oceniana interwencja może potencjalnie prowadzić do wyleczenia (*NICE 2017*). Uzyskane wartości ICUR dla porównania za standardową chemioterapią w odnalezionych analizach znajdowały się w zakresie od ok. 40 tys. £ do 90 tys. \$ za QALY.



10 Wnioski końcowe

Wnioskowany program lekowy jest adresowany do ściśle określonej grupy chorych z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną wywodzącą się z komórek prekursorowych limfocytów B, z ekspresją antygenu CD22, z lub bez chromosomu Filadelfia. Populacja docelowa wnioskowanego programu lekowego obejmuje pacjentów o niekorzystnym rokowaniu ze względu na niepowodzenie wcześniejszych prób leczenia, a aktualny standard leczenia w Polsce, tj. chemioterapia indukująca w schemacie zgodnym z protokołem PALG ALL7, ma ograniczoną skuteczność w tej grupie chorych.

Poprzedzający ocenę ekonomiczną przegląd systematyczny wykazał, że zastosowanie leku Besponsa® (inotuzumab ozogamycyny) w rozpatrywanym wskazaniu prowadzi do uzyskania klinicznie istotnych korzyści, w tym zwiększenia częstości remisji choroby oraz szansy wykonania allogenicznego przeszczepienia komórek macierzystych (alloHSCT), co pośrednio przekłada się na poprawę jakości życia i wydłużenie oczekiwanego przeżycia całkowitego. Co istotne, wyniki skuteczności klinicznej pochodzą z dużego, randomizowanego badania III fazy (*INO-VATE*), w którym grupę kontrolną stanowił aktualny standard postępowania (CTH z wyboru lekarza), a maksymalny horyzont obserwacji pacjentów przekraczał 4 lata.

Przeprowadzona analiza ekonomiczna wykazała, że zastosowanie produktu leczniczego Besponsa® u pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną stanowi bardziej skuteczną i bardziej kosztowną strategię terapeutyczną względem leczenia standardowego. Obliczony koszt dodatkowego QALY dla INO znajduje się powyżej progu opłacalności technologii medycznych w Polsce. Należy jednak zaznaczyć, że inotuzumab ozogamycyny uzyskał status leku sierocego (zgodnie z oceną COMP w 2013 r.), w związku z czym uzasadnione jest odmienne (egalitarne) podejście do refundacji leku stosowanego w terapii chorób rzadkich.

Finansowanie inotuzumabu ozogamycyny u pacjentów z rrALL pozwoli na wprowadzenie nowego standardu postępowania terapeutycznego w grupie chorych o poważnym rokowaniu, którym system ochrony zdrowia w Polsce nie oferuje obecnie wystarczająco skutecznego leczenia. Wprowadzenie programu z zastosowaniem produktu Besponsa® pozwoli na wydłużenie przeżycia chorych – zarówno całkowitego jak i skorygowanego o jakość – co jest jednym z priorytetów zdrowotnych Ministerstwa Zdrowia, zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 sierpnia 2009 r.

11 Załączniki

11.1 Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[REDAKCYJA]	redakcja naukowa bieżące konsultacje projekt metodologiczny ocena jakości i ostateczna weryfikacja raportu
[REDAKCYJA]	założenia analizy analiza kosztów modelowanie, w tym dostosowanie modelu do warunków polskich walidacja modelu przeprowadzenie obliczeń i opis wyników opis ograniczeń analizy, dyskusja
[REDAKCYJA]	opis metodyki analizy przegląd systematyczny analiz ekonomicznych przegląd systematyczny użyteczności walidacja modelu korekta i formatowanie tekstu
[REDAKCYJA]	założenia analizy opis metodyki analizy przegląd danych dotyczących wyników klinicznych związanych z przeprowadzeniem przeszczepienia HSCT przegląd danych dotyczących kosztów zdarzeń niepożądanych analiza kosztów
[REDAKCYJA]	założenia analizy bieżące konsultacje korekta i formatowanie tekstu ocena jakości raportu i ostateczna weryfikacja raportu

11.2 Krzywe przeżycia całkowitego i wolnego od progresji

W modelu uwzględniono łącznie 12 krzywych parametrycznych, co jest związane z tym, że rozważano osobne krzywe dla terapii inotuzumabem oraz komparatorem, w trzech różnych stanach:

- Bez odpowiedzi oraz bez przeszczepu (<CR & no SCT)
- Z odpowiedzią, ale bez przeszczepu (>CR & no SCT),
- Z odpowiedzią oraz z przeszczepem (SCT).

Co dają łącznie 6 krzywych OS i drugie tyle PFS. Dodatkowo, zgodnie z zaleceniami NICE, dla przeżycia całkowitego u pacjentów po przeszczepie komórek, od 50 miesiąca (50 cyklu modelu) zamiast danych z dopasowanej krzywej OS, użyto czterokrotnego ryzyka względnego zgonu wobec populacji ogólnej.

Kolejne tabele przedstawiają wyniki dopasowania w populacji ITT.

Tabela 59. Wyniki dopasowanie krzywej OS u pacjentów <CR & no SCT.

Rozkład	Parametr	Wartość	SE	N	AIC	BIC	Macierz kowariancji			
Exponential	Intercept	1.7410	0.1080	134	614.6672	620.4628	0.0116	-0.0116		
	Treatment - INO	-0.6920	0.2030				-0.0116	0.0410		
Lognormal	Intercept	1.3140	0.0957	134	595.7289	604.4225	0.0092	-0.0092	0.0002	
	Treatment - INO	-0.5810	0.1809				-0.0092	0.0327	-0.0001	
	Scale	-0.0980	0.0647				0.0002	-0.0001	0.0042	
Weibull	Intercept	1.7920	0.0970	134	612.3357	621.0292	0.0094	-0.0089	-0.0017	
	Treatment - INO	-0.7060	0.1758				-0.0089	0.0309	0.0005	
	Scale	-0.1430	0.0657				-0.0017	0.0005	0.0043	
Log logistic	Intercept	1.3200	0.0964	134	596.7432	605.436	0.0093	-0.0093	0.0001	
	Treatment - INO	-0.5780	0.1772				-0.0093	0.0314	-0.0002	
	Scale	-0.6580	0.0752				0.0001	-0.0002	0.0057	
Gompertz	Shape	-0.0132	0.0166	134	615.9797	624.6732	0.0003	-0.0014	0.0008	
	Rate	0.1885	0.0260				-0.0014	0.0190	-0.0158	
	Treatment - INO	0.6495	0.2084				0.0008	-0.0158	0.0434	
Gamma	Mu	1.3443	0.1438	134	597.6489	609.2402	0.0207	-0.0009	0.0243	-0.0118
	Sigma	0.9043	0.0591				-0.0009	0.0043	-0.0020	0.0001
	Q	0.0640	0.2261				0.0243	-0.0020	0.0511	-0.0056
	Treatment - INO	-0.5884	0.1823				-0.0118	0.0001	-0.0056	0.0332

Besponsa®
(inotuzumab ozogamycyny)

w nawrotowej lub odpornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej
wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

Tabela 60. Wyniki dopasowania krzywej OS u pacjentów >CR & no SCT.

Rozkład	Parametr	Wartość	SE	N	AIC	BIC	Macierz kowariancji			
Exponential	Intercept	2.2130	0.2000	77	473.0061	477.6937	0.0400	-0.0400		
	Treatment - INO	0.2910	0.2500				-0.0400	0.0627		
Lognormal	Intercept	1.9070	0.1553	77	452.5378	459.5692	0.0241	-0.0241	0.0003	
	Treatment - INO	0.2450	0.1931				-0.0241	0.0373	0.0002	
	Scale	-0.2240	0.0868				0.0003	0.0002	0.0075	
Weibull	Intercept	2.2630	0.1560	77	468.1456	475.1770	0.0245	-0.0240	-0.0019	
	Treatment - INO	0.2940	0.1940				-0.0240	0.0377	-0.0002	
	Scale	-0.2550	0.0910				-0.0019	-0.0002	0.0083	
Log logistic	Intercept	1.9300	0.1548	77	453.3571	460.3885	0.0240	-0.0240	-0.0001	
	Treatment - INO	0.1540	0.1933				-0.0240	0.0374	0.0011	
	Scale	-0.7710	0.0996				-0.0001	0.0011	0.0099	
Gompertz	Shape	0.0089	0.0154	77	474.6851	481.7165	0.0002	-0.0016	-0.0007	
	Rate	0.1031	0.0233				-0.0016	0.0511	-0.0353	
	Treatment - INO	-0.3152	0.2543				-0.0007	-0.0353	0.0647	
Gamma	Mu	1.6661	0.2200	77	451.9269	461.3021	0.0484	0.0066	0.0548	-0.0301
	Sigma	0.7721	0.0714				0.0066	0.0085	0.0097	-0.0019
	Q	-0.5602	0.3422				0.0548	0.0097	0.1170	-0.0165
	Treatment - INO	0.2886	0.1914				-0.0301	-0.0019	-0.0165	0.0366

Besponsa®
(inotuzumab ozogamycyny)

w nawrotowej lub odpornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej
wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

Tabela 61. Wyniki dopasowania krzywej OS w ramieniu komparatora u pacjentów z SCT.

Rozkład	Parametr	Wartość	SE	N	AIC	BIC	Macierz kowariancji		
Exponential	Intercept	3.1100	0.2000	36	207.5644	209.1479	0.0400		
Lognormal	Intercept	2.7230	0.2080	36	210.4768	213.6438	0.0434	0.0066	
	Scale	0.1490	0.1480				0.0066	0.0220	
Weibull	Intercept	3.0870	0.1620	36	208.1181	211.2851	0.0263	0.0019	
	Scale	-0.2120	0.1670				0.0019	0.0281	
Log logistic	Intercept	2.7450	0.1750	36	207.4936	210.6606	0.0307	0.0033	
	Scale	-0.5110	0.1740				0.0033	0.0304	
Gompertz	Shape	0.0107	0.0211	36	209.3190	212.4860	0.0263	0.0019	
	Rate	0.0394	0.0126				0.0019	0.0281	
Gamma	Mu	3.0200	0.2350	36	209.9527	214.7033	0.0551	-0.0253	0.0795
	Sigma	0.8670	0.2070				-0.0253	0.0567	-0.0833
	Q	0.7980	0.4860				0.0795	-0.0833	0.2367

Tabela 62. Wyniki dopasowania krzywej OS w ramieniu INO u pacjentów z SCT.

Rozkład	Parametr	Wartość	SE	N	AIC	BIC	Macierz kowariancji		
Exponential	Intercept	3.1100	0.1370	79	437.1508	439.5202	0.0189		
Lognormal	Intercept	2.4670	0.2040	79	414.6760	419.4148	0.0417	0.0052	
	Scale	0.5210	0.1060				0.0052	0.0112	
Weibull	Intercept	3.1370	0.1990	79	427.6891	432.4280	0.0397	0.0029	
	Scale	0.3640	0.1170				0.0029	0.0136	
Log logistic	Intercept	2.3923	0.2110	79	418.2596	422.9985	0.0447	0.0042	
	Scale	0.0354	0.1140				0.0042	0.0130	
Gompertz	Shape	-0.0844	0.0194	79	413.7588	418.4977	0.0004	-0.0027	
	Rate	0.1037	0.0202				-0.0027	0.0379	
Gamma	Mu	1.1450	0.3490	79	404.1876	411.2960	0.1215	0.0420	0.1747
	Sigma	1.3180	0.2050				0.0420	0.0241	0.0611
	Q	-1.9660	0.5760				0.1747	0.0611	0.3317

Tabela 63. Wyniki dopasowania krzywej PFS u pacjentów <CR & no SCT.

Rozkład	Parametr	Wartość	SE	N	AIC	BIC	Macierz kowariancji				
Exponential	Intercept	0.6870	0.1150	134	355.8563	361.6520	0.0132	-0.0132			
	Treatment - INO	-0.2830	0.2060				-0.0132	0.0426			
Lognormal	Intercept	0.3690	0.0858	134	326.9389	335.6325	0.0074	-0.0074		0.0002	
	Treatment - INO	-0.2060	0.1566				-0.0074	0.0245	-0.0002		
	Scale	-0.2700	0.0673				0.0002	-0.0002	0.0045		
Weibull	Intercept	0.7770	0.0903	134	341.9828	350.6763	0.0082	-0.0078		-0.0017	
	Treatment - INO	-0.3150	0.1557				-0.0078	0.0243	0.0008		
	Scale	-0.2840	0.0650				-0.0017	0.0008	0.0042		
Log logistic	Intercept	0.3570	0.0773	134	319.2765	327.9701	0.0060	-0.0060		0.0003	
	Treatment - INO	-0.1230	0.1476				-0.0060	0.0218	-0.0008		
	Scale	-0.8980	0.0802				0.0003	-0.0008	0.0064		
Gompertz	Shape	0.0279	0.0411	134	357.4226	366.1161	0.0017	-0.0035		0.0018	
	Rate	0.4762	0.0681				-0.0035	0.0205	-0.0168		
	Treatment - INO	0.3093	0.2107				0.0018	-0.0168	0.0444		
Gamma	Mu	0.4581	0.1082	134	327.1544	338.7458	0.0117	-0.0008		0.0119	-0.0075
	Sigma	0.7487	0.0511				-0.0008	0.0047	-0.0017		-0.0001
	Q	0.2351	0.1759				0.0119	-0.0017	0.0309	-0.0011	
	Treatment - INO	-0.2077	0.1539				-0.0075	-0.0001	-0.0011	0.0237	

Besponsa®
(inotuzumab ozogamycyny)

w nawrotowej lub odpornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

Tabela 64. Wyniki dopasowania krzywej PFS u pacjentów >CR & no SCT.

Rozkład	Parametr	Wartość	SE	N	AIC	BIC	Macierz kowariancji			
Exponential	Intercept	1.4270	0.2000	77	389.7125	394.4001	0.0400	-0.0400		
	Treatment - INO	0.5770	0.2500				-0.0400	0.0627		
Lognormal	Intercept	1.2060	0.1330	77	357.7488	364.7803	0.0177	-0.0177	0.0002	
	Treatment - INO	0.5050	0.1646				-0.0177	0.0271	0.0002	
	Scale	-0.3990	0.0854				0.0002	0.0002	0.0073	
Weibull	Intercept	1.4930	0.1366	77	375.7693	382.8008	0.0186	-0.0182	-0.0016	
	Treatment - INO	0.5890	0.1696				-0.0182	0.0288	-0.0006	
	Scale	-0.3910	0.0878				-0.0016	-0.0006	0.0077	
Log logistic	Intercept	1.2240	0.1400	77	359.4017	366.4331	0.0196	-0.0196	-0.0001	
	Treatment - INO	0.4310	0.1706				-0.0196	0.0291	0.0008	
	Scale	-0.9390	0.0983				-0.0001	0.0008	0.0097	
Gompertz	Shape	0.0339	0.0240	77	389.8785	396.9099	0.0006	-0.0017	-0.0020	
	Rate	0.2182	0.0462				-0.0017	0.0448	-0.0341	
	Treatment - INO	-0.6801	0.2643				-0.0020	-0.0341	0.0699	
Gamma	Mu	0.9132	0.1871	77	354.9621	364.3373	0.0350	0.0124	0.0564	-0.0186
	Sigma	0.6022	0.0695				0.0124	0.0133	0.0280	-0.0027
	Q	-0.8286	0.3953				0.0564	0.0280	0.1562	-0.0124
	Treatment - INO	0.5441	0.1496				-0.0186	-0.0027	-0.0124	0.0224

Besponsa®
(inotuzumab ozogamycyny)

w nawrotowej lub odpornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

Tabela 65. Wyniki dopasowania krzywej PFS w ramieniu komparatora u pacjentów z SCT.

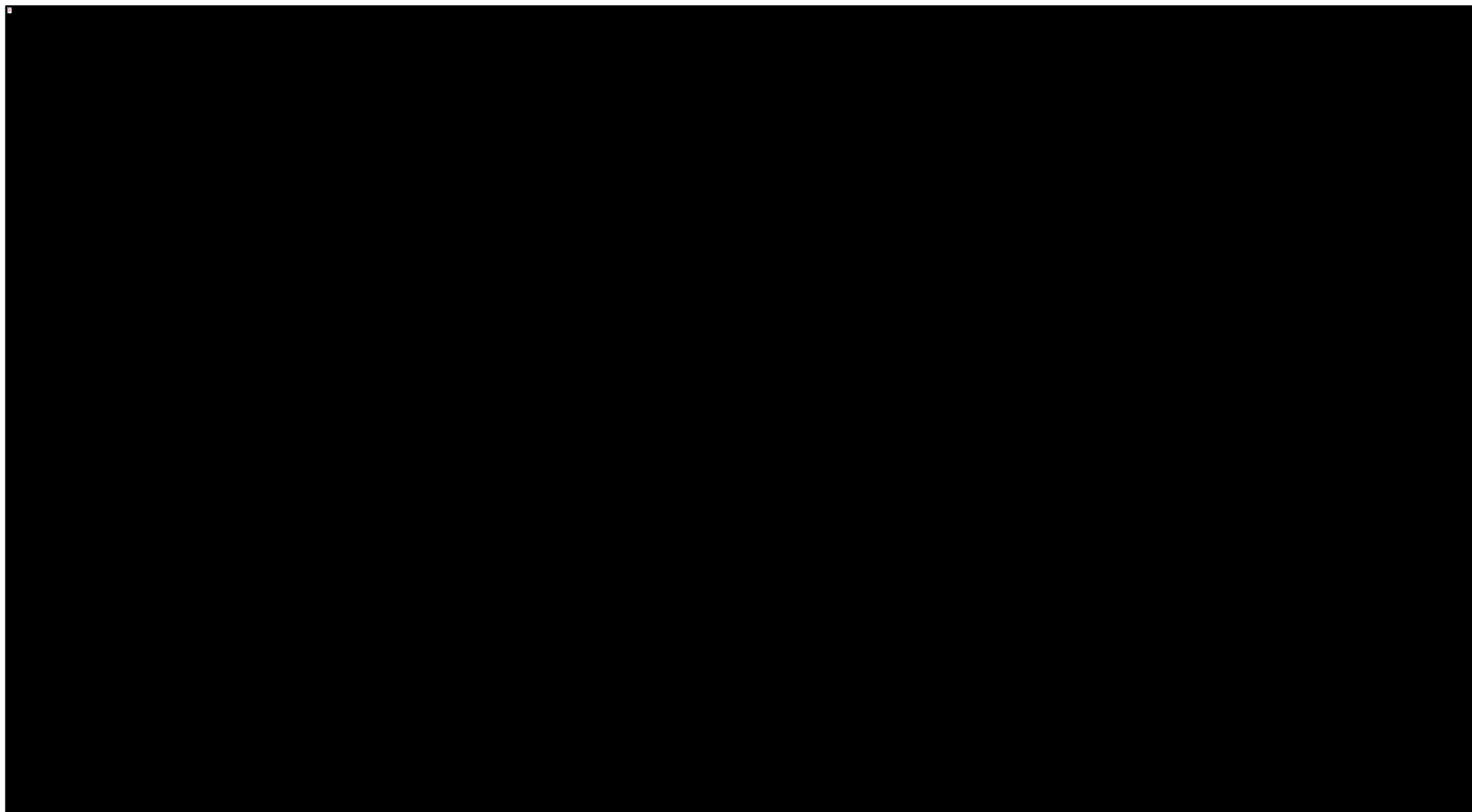
Rozkład	Parametr	Wartość	SE	N	AIC	BIC	Macierz kowariancji		
Exponential	Intercept	2.4000	0.3330	13	63.2020	63.7670	0.1111		
Lognormal	Intercept	1.9630	0.5990	13	68.0771	69.2070	0.3590	0.0329	
	Scale	0.6950	0.2480				0.0329	0.0613	
Weibull	Intercept	2.4210	0.3860	13	64.9792	66.1091	0.1490	0.0162	
	Scale	0.1360	0.2960				0.0162	0.0878	
Log logistic	Intercept	2.0220	0.4320	13	65.8431	66.9730	0.1869	0.0167	
	Scale	-0.0910	0.3050				0.0167	0.0929	
Gompertz	Shape	-0.0214	0.0761	13	65.1198	66.2497	0.0058	-0.0302	
	Rate	0.1019	0.0528				-0.0302	0.2683	
Gamma	Mu	2.5520	0.4610	13	66.7334	68.4282	0.2129	-0.0912	0.2664
	Sigma	0.9730	0.4470				-0.0912	0.2108	-0.3133
	Q	1.3890	0.8990				0.2664	-0.3133	0.8079

Tabela 66. Wyniki dopasowania krzywej PFS w ramieniu INO u pacjentów z SCT.

Rozkład	Parametr	Wartość	SE	N	AIC	BIC	Macierz kowariancji		
Exponential	Intercept	2.4700	0.1580	62	279.8174	281.9445	0.0250		
Lognormal	Intercept	1.8260	0.3270	62	264.5969	268.8512	0.1072	0.0105	
	Scale	0.8510	0.1200				0.0105	0.0143	
Weibull	Intercept	2.5380	0.2670	62	264.1968	268.4510	0.0711	0.0061	
	Scale	0.5080	0.1360				0.0061	0.0186	
Log logistic	Intercept	1.8220	0.2870	62	262.1584	266.4127	0.0821	0.0066	
	Scale	0.2340	0.1380				0.0066	0.0191	
Gompertz	Shape	-0.1541	0.0411	62	260.4086	264.6629	0.0017	-0.0061	
	Rate	0.1930	0.0420				-0.0061	0.0473	
Gamma	Mu	2.2460	0.4370	62	265.3334	271.7148	0.1909	-0.0471	0.1537
	Sigma	1.9560	0.4150				-0.0471	0.0450	-0.0789
	Q	0.5560	0.4700				0.1537	-0.0789	0.2211

Na następnych stronach prezentowane są wykresy wyznaczonych krzywych, z podziałem na rodzaj leczenia oraz stan zdrowia.

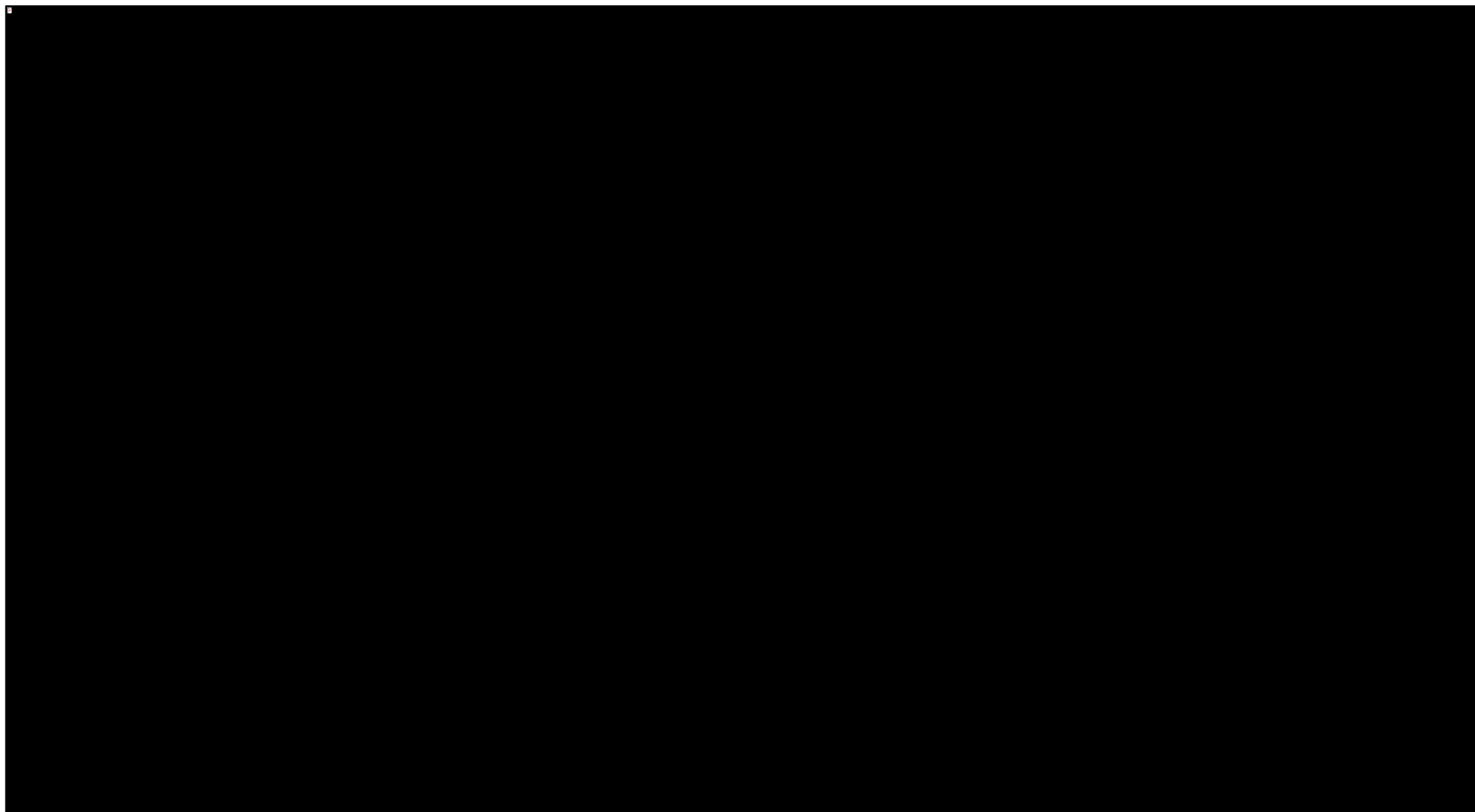
Wykres 14.



Besponsa®
(inotuzumab ozogamycyny)

w nawrotowej lub odpornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej
wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

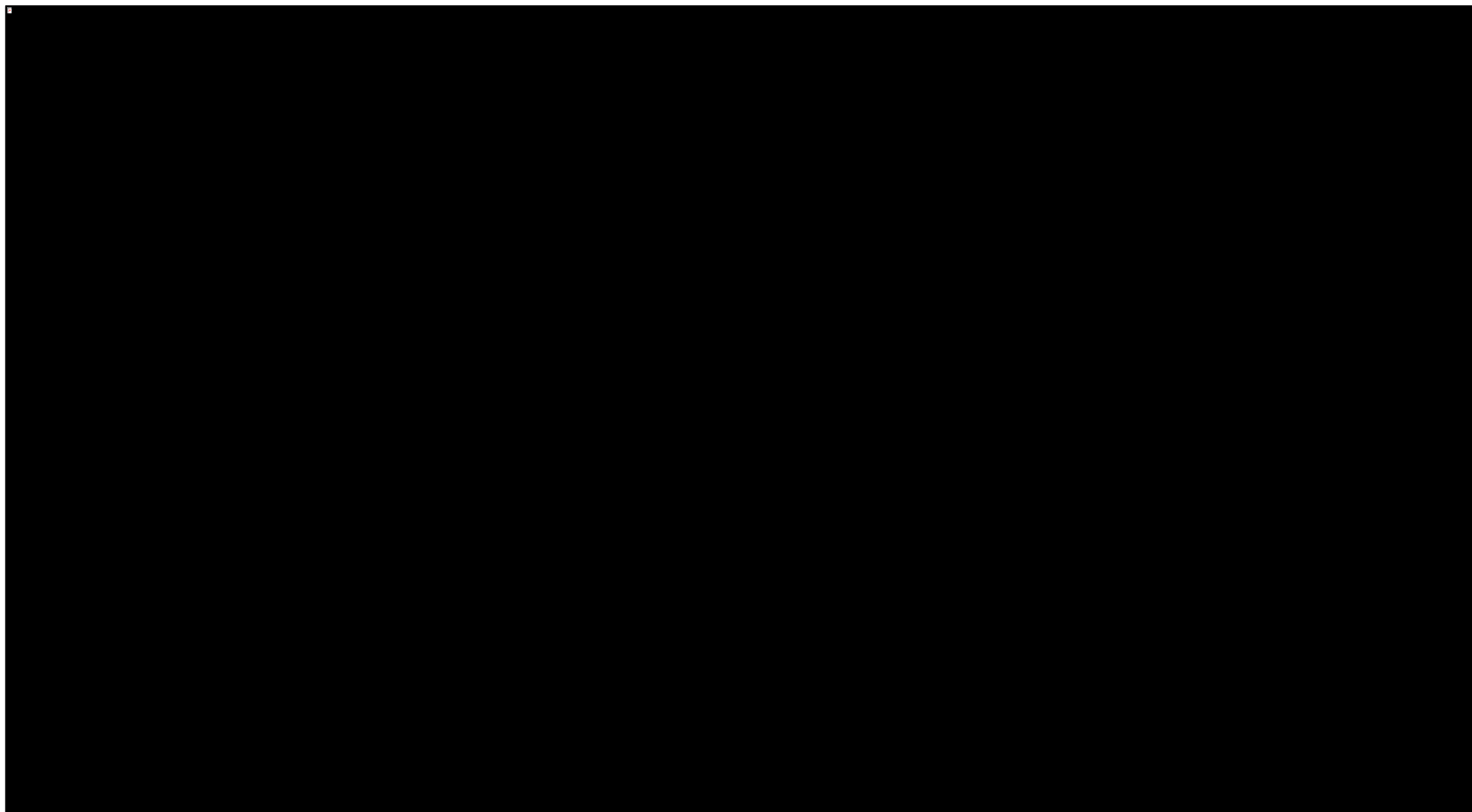
Wykres 15.



Besponsa®
(inotuzumab ozogamycyny)

w nawrotowej lub odpornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej
wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

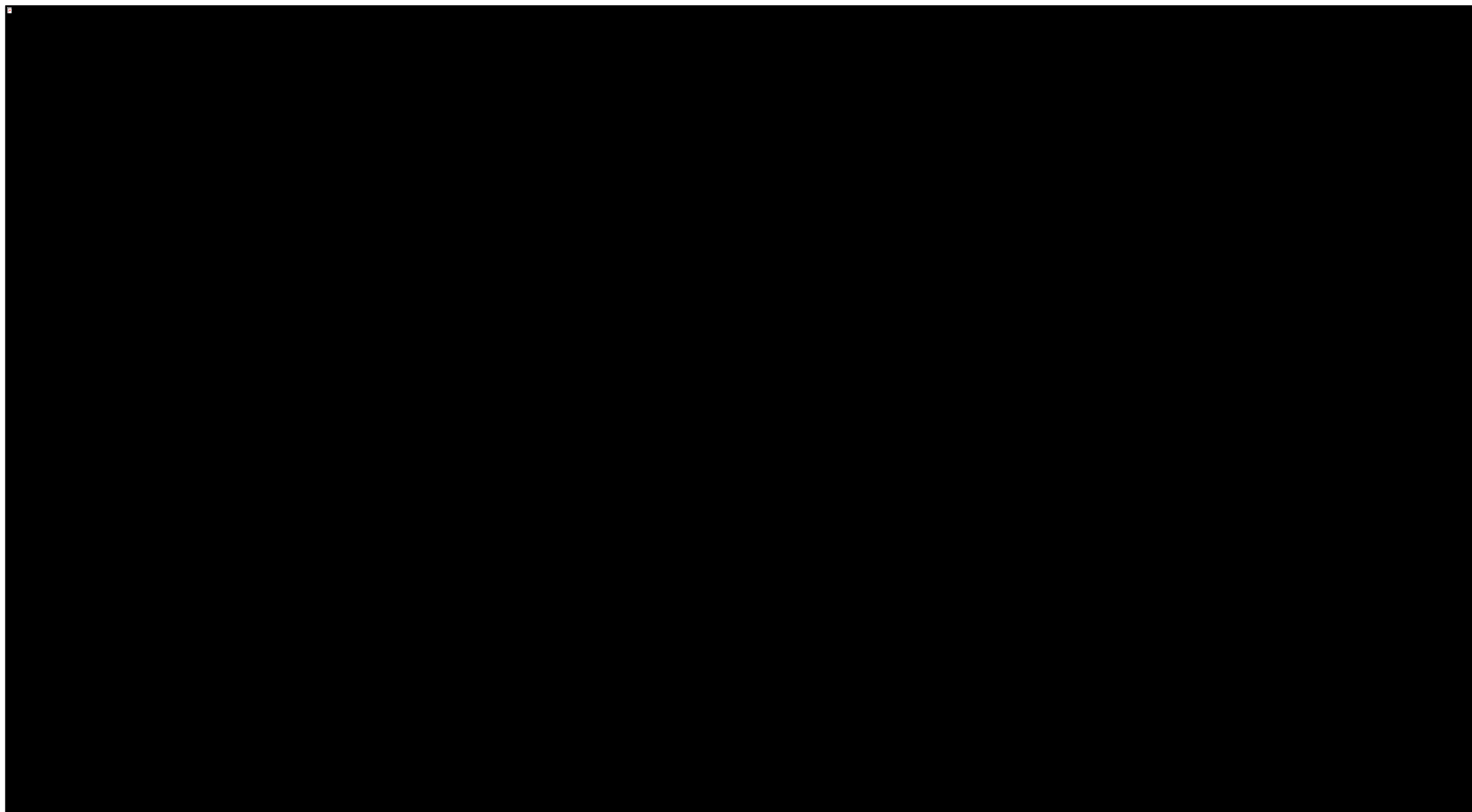
Wykres 16.



Besponsa®
(inotuzumab ozogamycyny)

w nawrotowej lub odpornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej
wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

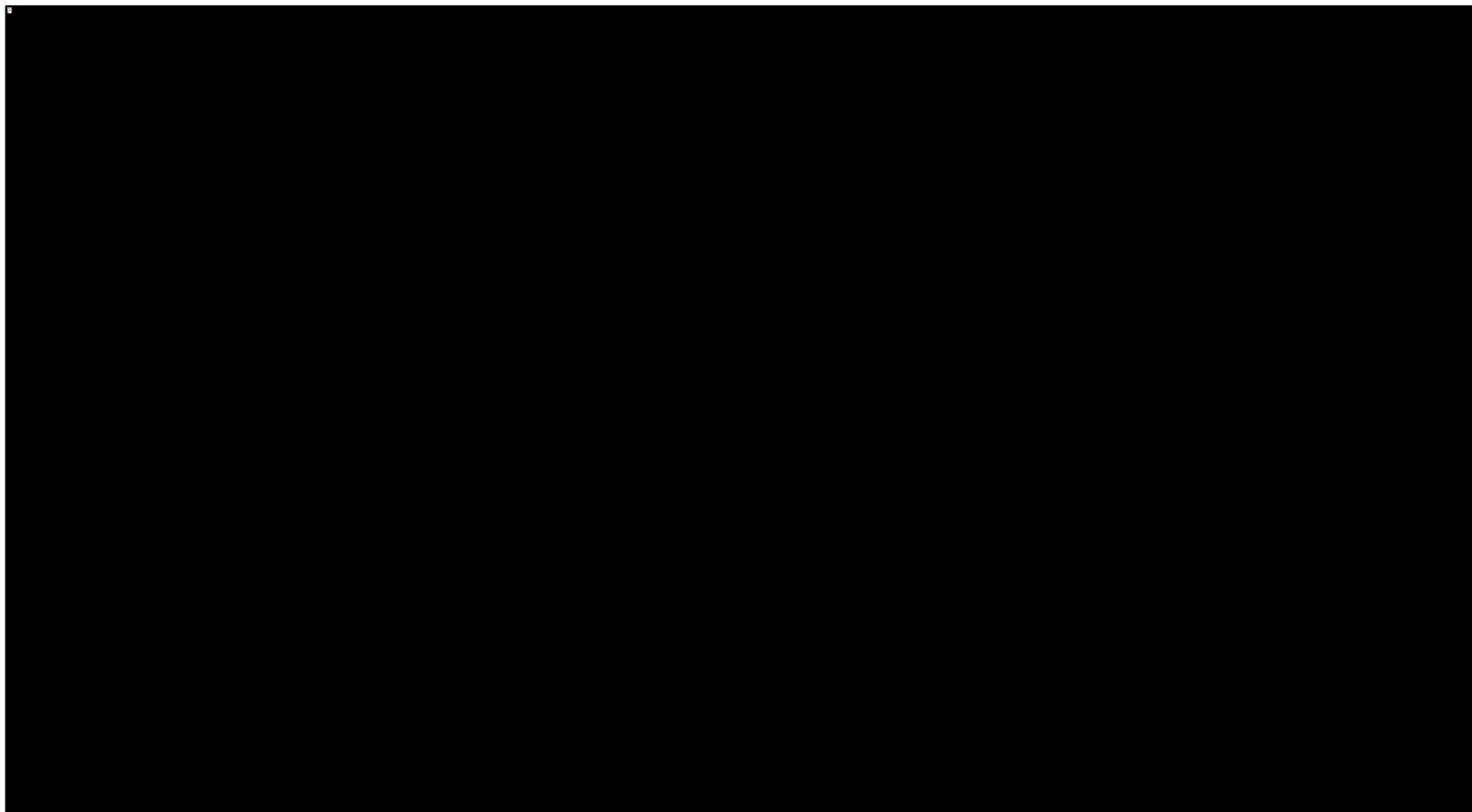
Wykres 17.



Besponsa®
(inotuzumab ozogamycyny)

w nawrotowej lub odpornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej
wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

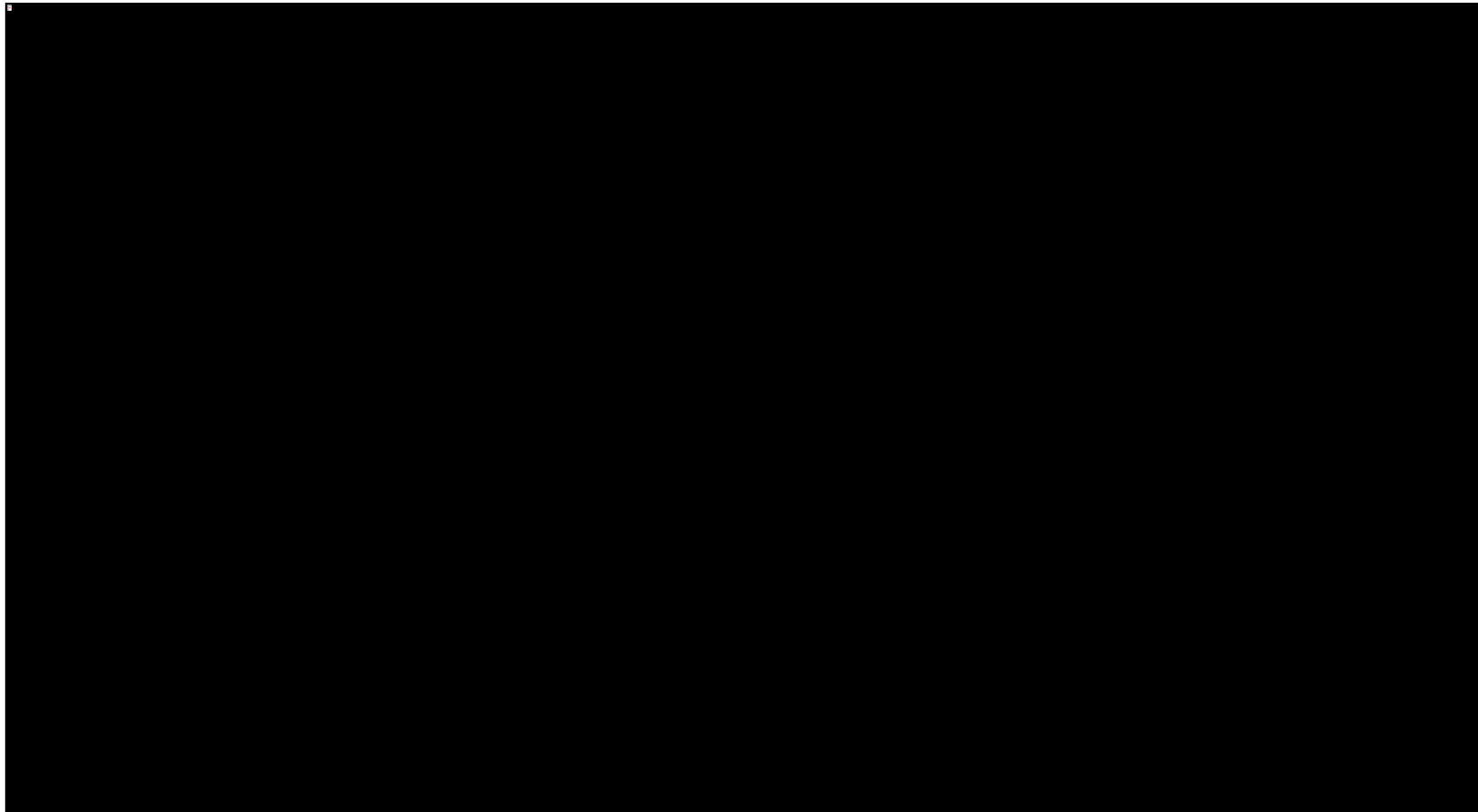
Wykres 18.



Besponsa®
(inotuzumab ozogamycyny)

w nawrotowej lub odpornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej
wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

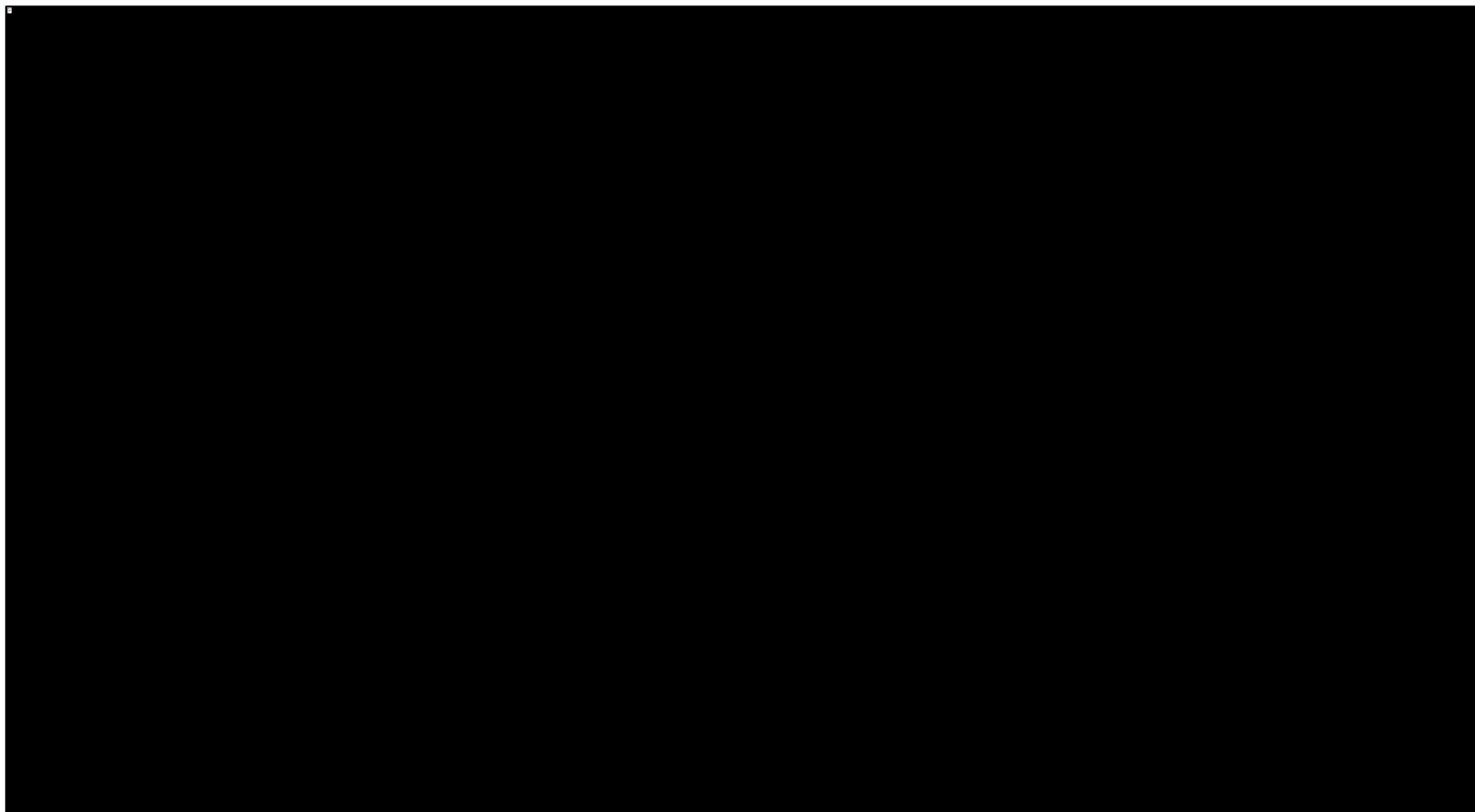
Wykres 19.



Besponsa®
(inotuzumab ozogamycyny)

w nawrotowej lub odpornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej
wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

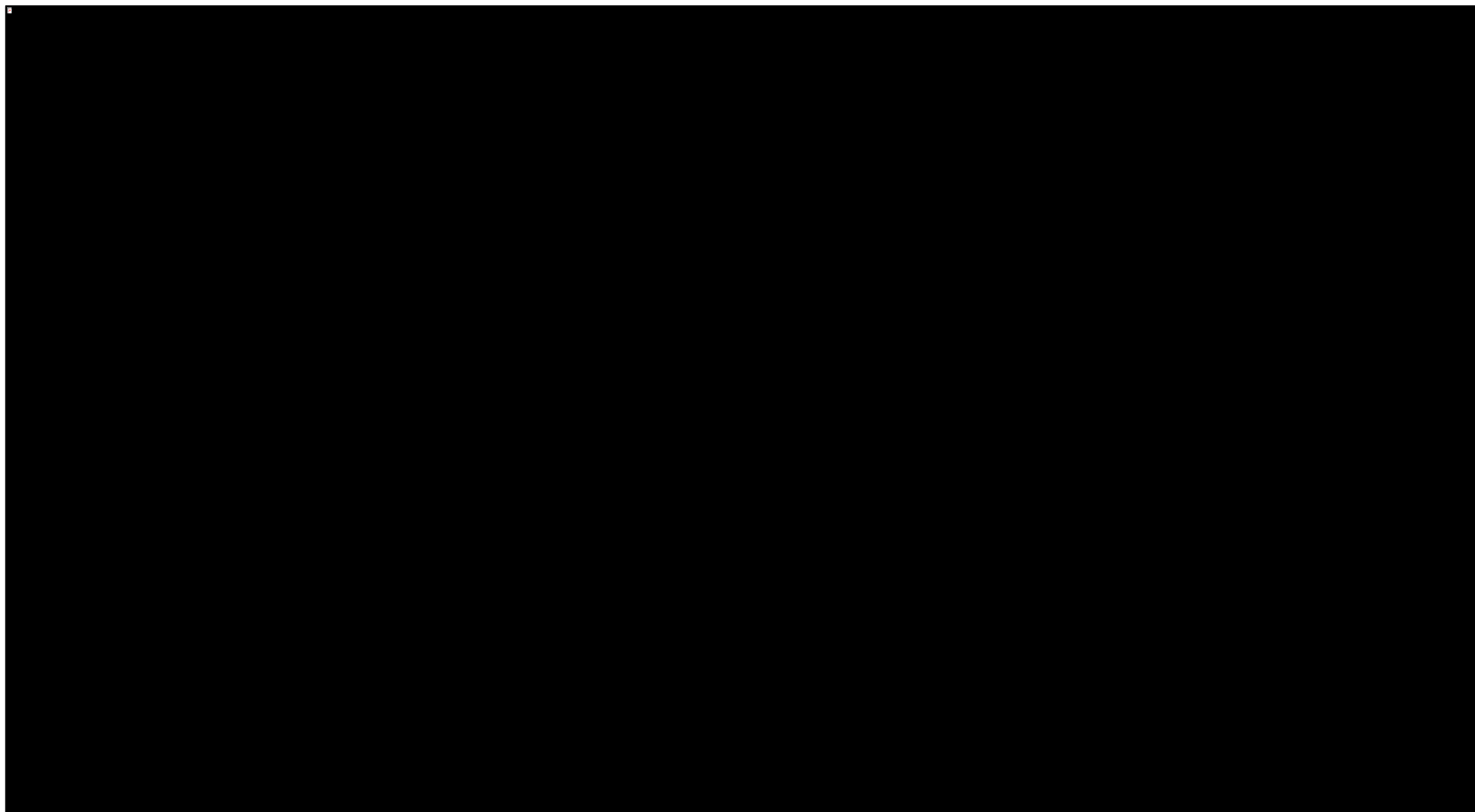
Wykres 20.



Besponsa®
(inotuzumab ozogamycyny)

w nawrotowej lub odpornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej
wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

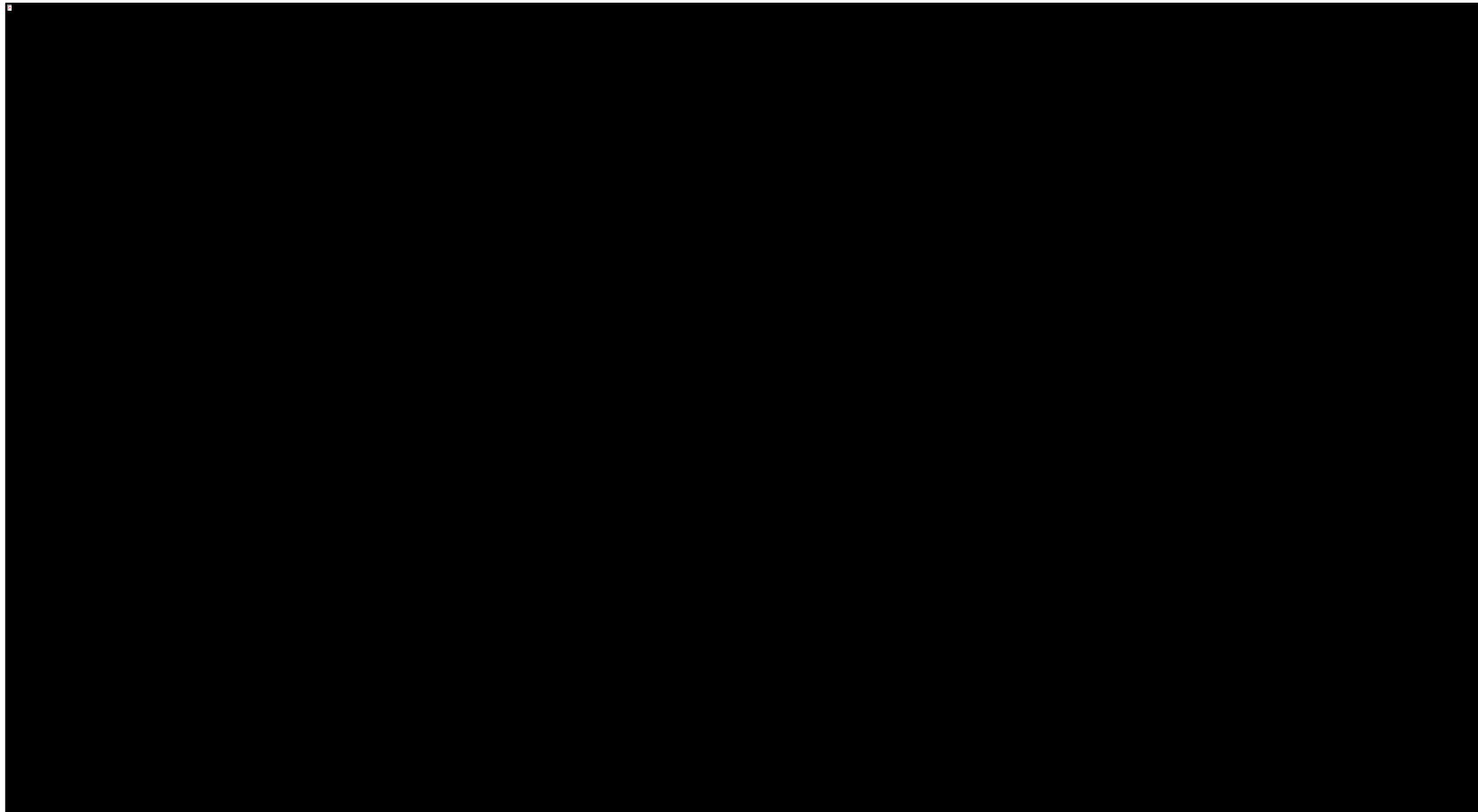
Wykres 21.



Besponsa®
(inotuzumab ozogamycyny)

w nawrotowej lub odpornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej
wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

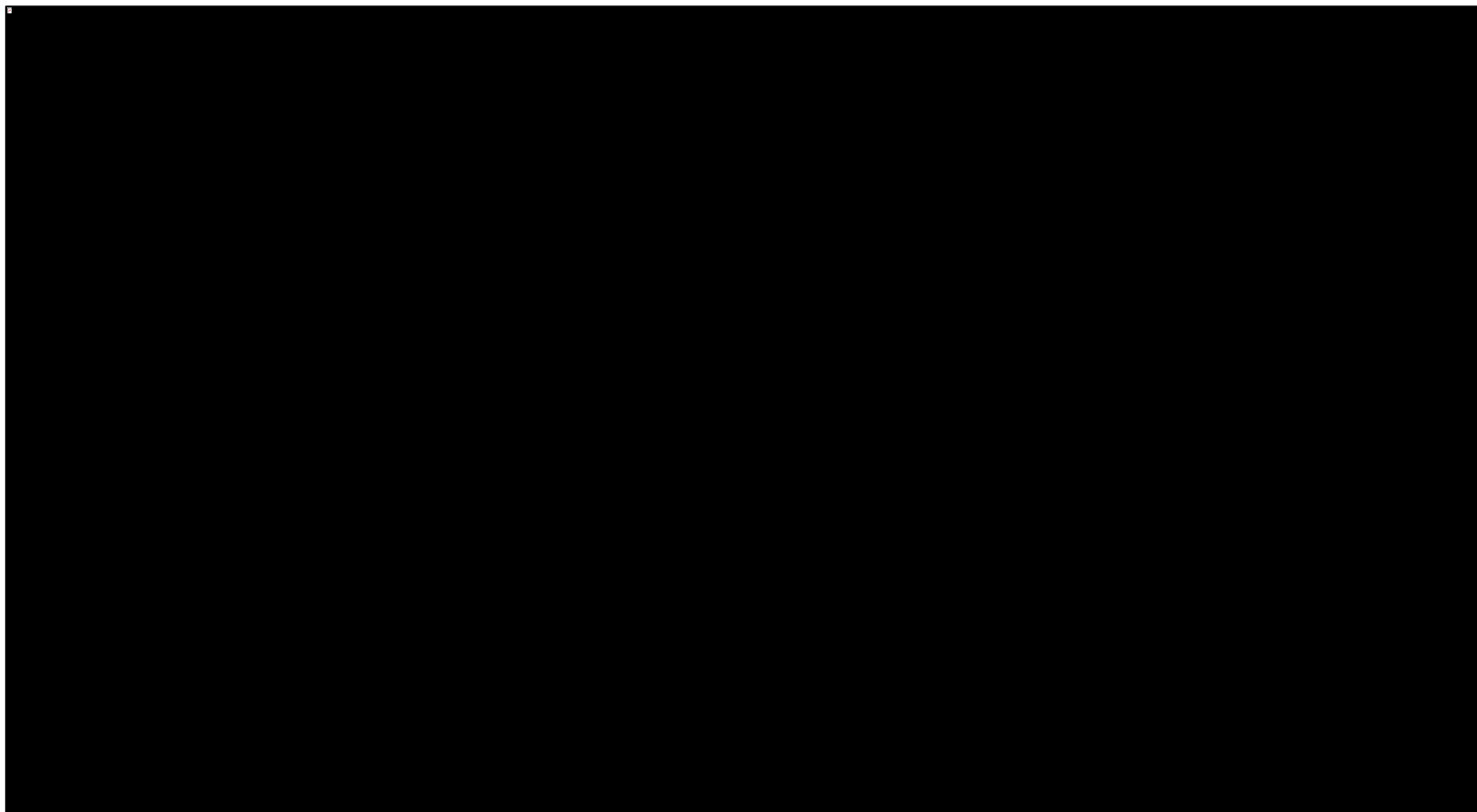
Wykres 22.



Besponsa®
(inotuzumab ozogamycyny)

w nawrotowej lub odpornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej
wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

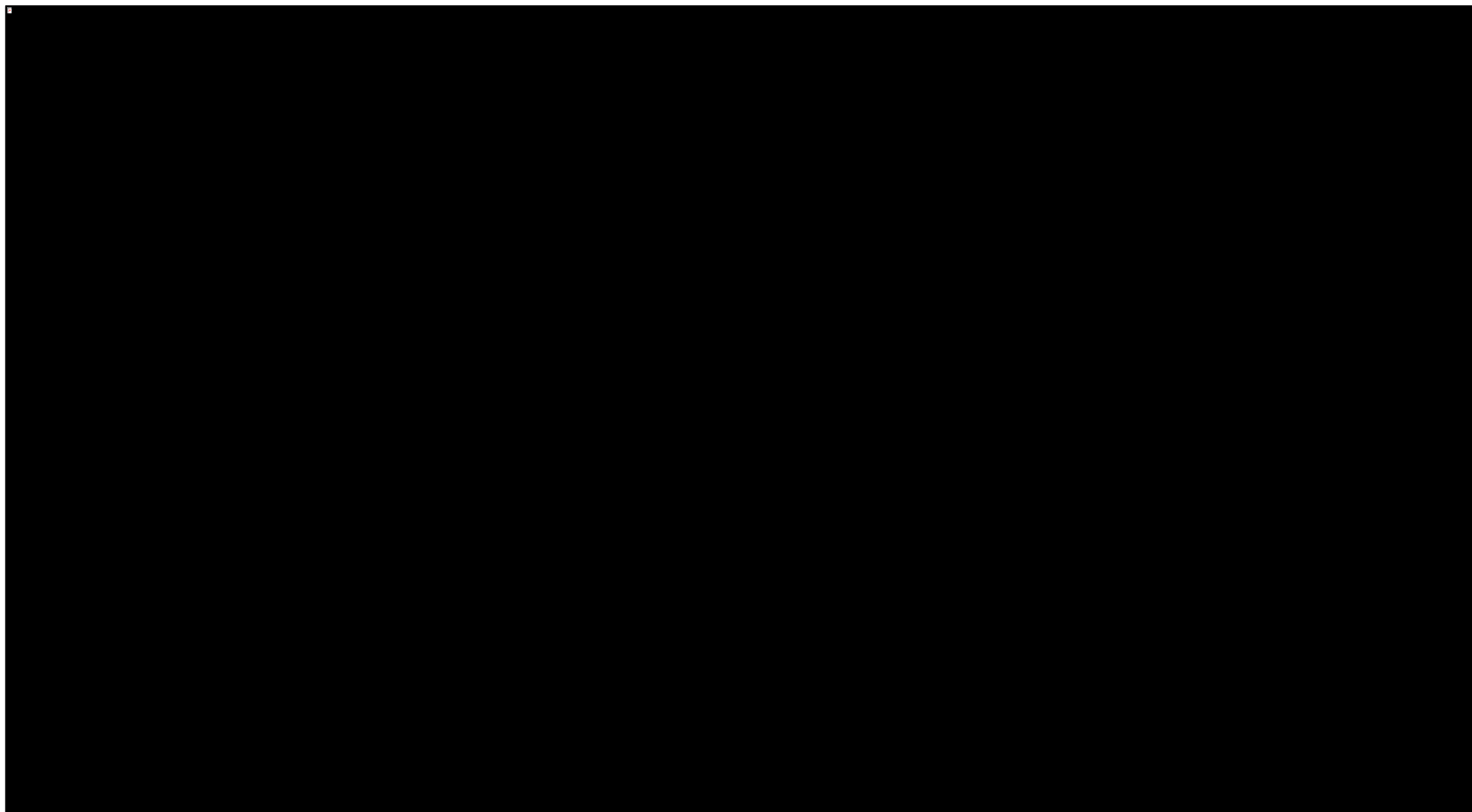
Wykres 23.



Besponsa®
(inotuzumab ozogamycyny)

w nawrotowej lub odpornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej
wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

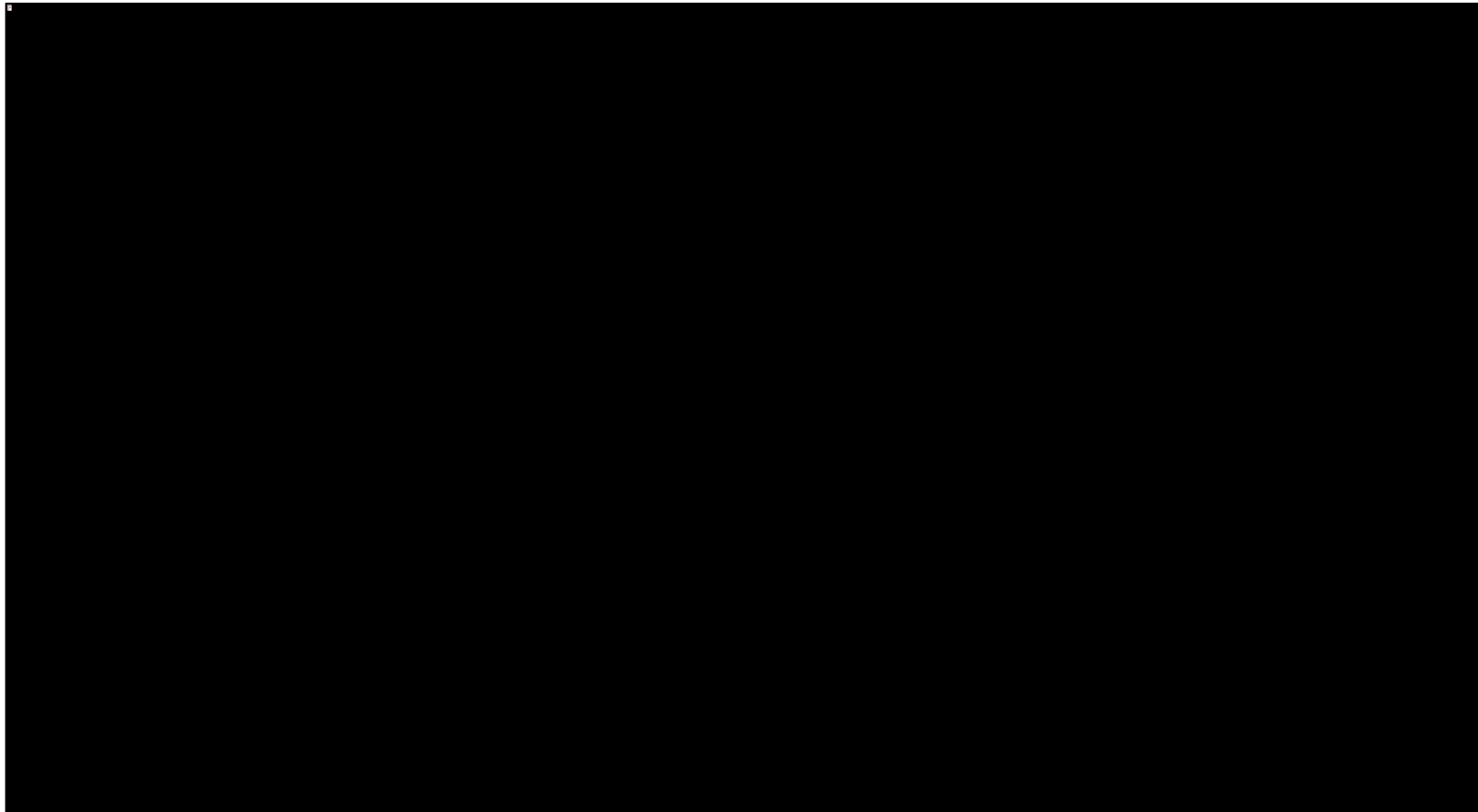
Wykres 24.



Besponsa®
(inotuzumab ozogamycyny)

w nawrotowej lub odpornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej
wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

Wykres 25.



Besponsa®
(inotuzumab ozogamycyny)

w nawrotowej lub odpornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej
wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

11.3 Walidacja wewnętrzna

Tabela 67. Raport z przeprowadzonej walidacji wewnętrznej modelu.

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

Besponsa®
(inotuzumab ozogamycyny)

w nawrotowej lub odpornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej
wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	■
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	■
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	■
		[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	■
	[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	■
	[REDACTED]		
	[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	■
	[REDACTED]		
		[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	■

Besponsa®
(inotuzumab ozogamycyny)

w nawrotowej lub opornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej
wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]		
	[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	■
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	■
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	■

Besponsa®
(inotuzumab ozogamycyny)

w nawrotowej lub opornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej
wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

11.4 Prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej

Tabela 68. Roczne prawdopodobieństwo zgonu zależnie od wieku i płci, na podst. tablic trwania życia w 2017 r. (GUS 2018)

Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu - mężczyźni	Prawdopodobieństwo zgonu - kobiety	Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu - mężczyźni	Prawdopodobieństwo zgonu - kobiety	Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu - mężczyźni	Prawdopodobieństwo zgonu - kobiety
46	0,00444	0,00163	65	0,02394	0,01048	84	0,10280	0,07171
47	0,00490	0,00181	66	0,02565	0,01143	85	0,11135	0,08029
48	0,00541	0,00200	67	0,02741	0,01243	86	0,12041	0,08955
49	0,00596	0,00222	68	0,02926	0,01350	87	0,13001	0,09949
50	0,00657	0,00246	69	0,03121	0,01463	88	0,14024	0,11018
51	0,00724	0,00272	70	0,03329	0,01585	89	0,15116	0,12164
52	0,00797	0,00301	71	0,03555	0,01718	90	0,16272	0,13389
53	0,00877	0,00334	72	0,03806	0,01866	91	0,17525	0,14710
54	0,00964	0,00370	73	0,04086	0,02035	92	0,18851	0,16120
55	0,01059	0,00409	74	0,04404	0,02232	93	0,20250	0,17620
56	0,01161	0,00452	75	0,04765	0,02464	94	0,21722	0,19212
57	0,01270	0,00499	76	0,05174	0,02741	95	0,23268	0,20894
58	0,01386	0,00550	77	0,05635	0,03068	96	0,24886	0,22666
59	0,01509	0,00605	78	0,06148	0,03454	97	0,26575	0,24526
60	0,01640	0,00665	79	0,06715	0,03903	98	0,28334	0,26473
61	0,01778	0,00730	80	0,07332	0,04420	99	0,30162	0,28504
62	0,01922	0,00801	81	0,07999	0,05005	100	0,32054	0,30613

Besponsa®
(inotuzumab ozogamycyny)

w nawrotowej lub odpornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

63	0,02073	0,00877	82	0,08713	0,05659
64	0,02231	0,00960	83	0,09474	0,06381

Besponsa®
(inotuzumab ozogamycyny)

w nawrotowej lub odpornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej
wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

11.5 Obliczenie ceny za miligram dla leków wchodzących w skład chemioterapii z wyboru lekarza

Poniższe tabele przedstawiają warunki refundacji substancji czynnych wchodzących w skład schematów CTH uwzględnionych w analizie (FLAM, FLAG, cytarabina + mitoksantron, HIDAC), we wskazaniu leczenia ALL u dorosłych w Polsce.

Tabela 69. Warunki refundacji oraz obliczenie ceny za miligram substancji wchodzących w skład chemioterapii z wyboru lekarza (fludarabina, cytarabina, idarubicyna, GCSF).

Substancja	Dawka	Opakowanie	Cena producenta [zł]	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa [zł]	Limit [zł]	Kod EAN	Zrefundowana ilość (01-07.2018)	Wartość refundacji (zł/jednost.)	Wartość refundacji (cena ważona)
Fludarabini phosphas	25,0 mg/ml	2,0 ml	125,00	135,00	141,75	141,75	5909991262365	36 698 mg	1,4508 zł/mg	
Fludarabini phosphas	25,0 mg/ml	2,0 ml	125,00	135,00	141,75	141,75	5909991226329	12 403 mg	1,4166 zł/mg	1,622 zł/mg
Fludarabini phosphas	25,0 mg/ml	2,0 ml	270,00	291,60	306,18	141,75	5909990082377	123 161 mg	1,6930 zł/mg	
Cytarabinum	20,0 mg/ml	5,0 ml	7,80	8,42	8,84	8,84	5909990640188	426 185 mg	0,0846 zł/mg	
Cytarabinum	50,0 mg/ml	10,0 ml	39,00	42,12	44,23	44,23	5909990181216	761 835 mg	0,0848 zł/mg	
Cytarabinum	50,0 mg/ml	20,0 ml	78,00	84,24	88,45	88,45	5909990181223	7 076 943 mg	0,0850 zł/mg	
Cytarabinum	50,0 mg/ml	40,0 ml	156,00	168,48	176,90	176,90	5909990624935	12 472 950 mg	0,0859 zł/mg	
Cytarabinum	100,0 mg/ml	1,0 ml	7,80	8,42	8,84	8,84	5909991028084	0 mg	-	0,085 zł/mg
Cytarabinum	100,0 mg/ml	10,0 ml	74,00	79,92	83,92	83,92	5909991028107	0 mg	-	
Cytarabinum	100,0 mg/ml	20,0 ml	140,04	151,24	158,80	158,80	5909991028138	0 mg	-	
Cytarabinum	100,0 mg/ml	5,0 ml	37,00	39,96	41,96	41,96	5909991028091	0 mg	-	
Cytarabinum	1 000 mg	1 fiol.	78,00	84,24	88,45	88,45	5909990314614	1 246 079 mg	0,0826 zł/mg	

Besponsa®
(inotuzumab ozogamycyny)

w nawrotowej lub odpornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

Cytarabinum	100,0 mg	1 fiol.	10,21	11,03	11,58	8,85	5909990154715	94 572 mg	0,0827 zł/mg	
Cytarabinum	500 mg	1 fiol.	39,00	42,12	44,23	44,23	5909990314515	181 333 mg	0,0825 zł/mg	
Idarubicini hydrochloridum	10 mg	1 fiol.	710,00	766,80	805,14	805,14	5909990236213	5 722 mg	77,6851 zł/mg	78,685 zł/mg
Idarubicini hydrochloridum	5,0 mg	1 fiol.	380,00	410,40	430,92	430,92	5909990236114	2 376 mg	81,0938 zł/mg	
Filgrastimum	30,0 mln j.	1 amp.-strz.	53,00	57,24	60,10	60,10	5055565713846	158 285 mln j.	1,0257 zł/mln j.	
Filgrastimum	30,0 mln j.	5 amp.-strz.	265,00	286,20	300,51	300,51	5055565713860	24 061 mln j.	1,0160 zł/mln j.	
Filgrastimum	30,0 mln j.	7 amp.-strz.	610,00	658,80	691,74	691,74	5055565726068	0 mln j.	-	
Filgrastimum	48,0 mln j.	1 amp.-strz.	84,80	91,58	96,16	96,16	5055565713853	523 552 mln j.	0,6578 zł/mln j.	
Filgrastimum	48,0 mln j.	5 amp.-strz.	424,00	457,92	480,82	480,82	5055565713877	47 712 mln j.	0,5130 zł/mln j.	
Filgrastimum	48,0 mln j.	7 amp.-strz.	960,00	1 036,80	1 088,64	1 088,64	5055565726075	8 784 mln j.	0,7094 zł/mln j.	
Filgrastimum	30,0 mln j.	1 amp.-strz.	48,00	51,84	54,43	54,43	5909991102500	0 mln j.	-	
Filgrastimum	30,0 mln j.	5 amp.-strz.	227,00	245,16	257,42	257,42	5909991102531	0 mln j.	-	
Filgrastimum	48,0 mln j.	1 amp.-strz.	74,60	80,57	84,60	84,60	5909991102548	972 mln j.	0,9868 zł/mln j.	0,761 zł/mln j
Filgrastimum	48,0 mln j.	5 amp.-strz.	373,00	402,84	422,98	422,98	5909991102555	0 mln j.	-	
Filgrastimum	30,0 mln j.	5 fiol.	562,50	607,50	637,88	637,88	5909990312214	32 977 mln j.	3,4168 zł/mln j.	
Filgrastimum	30,0 mln j.	1 amp.-strz.	112,50	121,50	127,58	127,58	5909990830510	29 712 mln j.	3,2686 zł/mln j.	
Filgrastimum	48,0 mln j.	1 amp.-strz.	168,00	181,44	190,51	190,51	5909990830619	30 632 mln j.	3,3077 zł/mln j.	
Filgrastimum	12,0 mln j.	5 amp.-strz.	107,19	115,77	121,56	121,56	5909990904747	575 mln j.	2,0260 zł/mln j.	
Filgrastimum	30,0 mln j.	5 amp.-strz.	237,50	256,50	269,33	269,33	5909990904778	660 mln j.	0,1460 zł/mln j.	
Filgrastimum	48,0 mln j.	5 amp.-strz.	380,00	410,40	430,92	430,92	5909990904808	24 768 mln j.	0,1144 zł/mln j.	
Filgrastimum	30,0 mln j.	1 amp.-strz.	85,70	92,56	97,19	97,19	5909990739387	129 231 mln j.	0,4585 zł/mln j.	

Besponsa®
(inotuzumab ozogamycyny)

w nawrotowej lub odpornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej
wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

Filgrastimum	30,0 mln j.	5 amp.-strz.	265,00	286,20	300,51	300,51	5909990739394	900 mln j.	0,5433 zł/mln j.
Filgrastimum	48,0 mln j.	1 amp.-strz.	141,92	153,27	160,93	160,93	5909990739448	342 780 mln j.	0,4278 zł/mln j.
Filgrastimum	48,0 mln j.	5 amp.-strz.	430,60	465,05	488,30	488,30	5909990739455	16 032 mln j.	0,3032 zł/mln j.
Filgrastimum	30,0 mln j.	1 amp.-strz.	89,82	97,01	101,86	101,86	5909990687763	130 350 mln j.	0,9470 zł/mln j.
Filgrastimum	48,0 mln j.	1 amp.-strz.	148,28	160,14	168,15	168,15	5909990687800	458 342 mln j.	0,6079 zł/mln j.

Tabela 70. Warunki refundacji oraz obliczenie ceny za miligram substancji wchodzących w skład chemioterapii z wyboru lekarza (mitoksantron) (NFZ 92/2018/DGL).

kod świadczenia	nazwa świadczenia	wartość punktowa	Koszt / mg
5.08.05.0000037	Procedura podania leku zawierającego substancję czynną (Mitoxantronum) - 100 mg	3330,6988	33,306988 zł

Besponsa®
(inotuzumab ozogamycyny)

w nawrotowej lub odpornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

11.6 Koszt schematów CTH z wyboru lekarza stosowanych w *INO-VATE*

Tabela 71. Koszt schematów CTH z wyboru lekarza stosowanych w *INO-VATE*.

Schemat CTH	Udział	Średnia liczba cykli ¹	Koszt substancji czynnych / terapię ²	Koszt hospitalizacji / terapię ³	Koszt przetoczenia preparatów krwi / terapię ⁴	Koszt łączny
FLAG	█	█	█	█	█	█
cytarabina + mitoksantron	█	█	█	█	█	█
HIDAC	█	█	█	█	█	█
Razem (średnia ważona)	█					█

Spis tabel

Tabela 1. Schemat dawkowania w pierwszym i kolejnych cyklach w zależności od uzyskania odpowiedzi na leczenie.	19
Tabela 2. Zestawienie refundowanych schematów terapeutycznych R/R ALL w Polsce z leczeniem zastosowanym w badaniu <i>INO-VATE</i> wraz z odsetkiem pacjentów, u których wdrożono poszczególne podejścia terapeutyczne (<i>MZ 29/08/2018, Kantarjian 2016</i>).	22
Tabela 3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Besponsa®.	24
Tabela 4. Kryteria wykluczenia w ramach wyszukiwania analiz ekonomicznych.	27
Tabela 5. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie MEDLINE przez PubMed.	27
Tabela 6. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Embase.	27
Tabela 7. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane Library.	28
Tabela 8. Analizy ekonomiczne odnalezione w ramach przeglądu baz literatury medycznej.	30
Tabela 9. Analizy ekonomiczne odnalezione na stronach zagranicznych agencji oceny technologii medycznych.	32
Tabela 10. Liczebność populacji analizowanej w badaniu klinicznym <i>INO-VATE</i>	43
Tabela 11. Liczebność populacji analizowanej w badaniu klinicznych <i>INO-VATE</i> (populacja ITT).	44
Tabela 12. Odsetek pacjentów, u których uzyskano remisję (>CR/CRi).	45
Tabela 13. Odsetek pacjentów, u których przeprowadzono przeszczepienie komórek macierzystych.	45
Tabela 14. Odsetki pacjentów z przeżyciem ogólnym (OS) w badaniach o długim (co najmniej 5-letnim) okresie obserwacji.	50
Tabela 15. Odsetek pacjentów z odpowiedzią CR/CRi oraz z przeprowadzonym SCT (dane z badania <i>INO-VATE</i>).	57
Tabela 16. Matematyczne wzory parametrycznych funkcji przeżycia.	57
Tabela 17. Parametryczne krzywe przeżycia przyjęte w analizie ekonomicznej.	59
Tabela 18. Zdarzenia niepożądane w stopniu co najmniej 3. związanych z leczeniem, które wystąpiły u co najmniej 5% pacjentów w trakcie terapii INO/SoC (badanie <i>INO-VATE</i>).	60
Tabela 19. Zdarzenia niepożądane po przeprowadzonym SCT.	61
Tabela 20. Kolejne linie leczenia po INO lub SoC przed przeprowadzeniem SCT (dane z badania <i>INO-VATE</i>).	62
Tabela 21. Kolejne linie leczenia po INO lub SoC przed przeprowadzeniem SCT – odsetki przyjęte w analizie wrażliwości.	63
Tabela 22. Użyteczności wyznaczone w badaniu klinicznym <i>INO-VATE</i>	65
Tabela 23. Strategia wyszukiwania w bazie MEDLINE przez PubMed: użyteczności związane z przebiegiem ALL.	67
Tabela 24. Strategia wyszukiwania w bazie Embase: użyteczności związane z przebiegiem ALL.	67
Tabela 25. Kryteria wykluczenia w ramach wyszukiwania użyteczności związanych z przebiegiem ALL.	68
Tabela 26. Wyniki systematycznego przeglądu użyteczności stanów zdrowia.	71
Tabela 27. Zestaw użyteczności przyjętych w modelu farmakoekonomicznym.	73

Tabela 28. Korekta użyteczności związana z wiekiem (AW).....	74
Tabela 29. Urzędowe ceny produktu Besponsa® w przypadku umieszczenia go w wykazie leków refundowanych.	76
Tabela 30. Całkowita średnia kwota refundacji produktu leczniczego Besponsa® w przeliczeniu na jednego pacjenta	78
Tabela 31. Koszt cyklu leczenia w schemacie FLAM (koszt substancji czynnych).	79
Tabela 32. Koszt hospitalizacji związanej z podaniem INO w przeliczeniu na jednego pacjenta.	80
Tabela 33. Koszt hospitalizacji związanej z podaniem CTH w przeliczeniu na jednego pacjenta (AW).	82
Tabela 34. Wycena rocznego ryczałtu za diagnostykę w programie leczenia ALL dazatynibem.	83
Tabela 35. Struktura liczby otrzymanych cykli INO (analiza podstawowa).	84
Tabela 36. Koszt oceny skuteczności chemioterapii (AW).	85
Tabela 37. Dane Głównego Urzędu Statystycznego dotyczące wartości wskaźnika cen towarów i usług konsumpcyjnych: wyszczególnienie „Zdrowie”.	86
Tabela 38. Koszt jednostkowy leczenia neutropenii/gorączki neutropenicznej.	86
Tabela 39. Koszt jednostkowy leczenia anemii, leukopenii, limfopenii, trombocytopenii oraz zmniejszenia liczby białych krwinek w stopniu 3. lub 4.	87
Tabela 40. Koszt leczenia choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (GVHD).	88
Tabela 41. Koszt dalszej CTH.	89
Tabela 42. Koszty przeszczepienia allogenicznego komórek krwiotwórczych.	90
Tabela 43. [REDACTED].....	91
Tabela 44. [REDACTED].....	92
Tabela 45. Odsetki żywych pacjentów po 5 latach od przeprowadzenia zabiegu SCT.	94
Tabela 46. Mediany czasu przeżycia całkowitego dla leczenia standardową terapią.....	95
Tabela 47. Zestawienie osiągniętych efektów zdrowotnych w postaci QALY, w analizach stanowiących załącznik do wniosku o refundację, złożonych do AOTMiT.	95
Tabela 48. Zestawienie parametrów modelu (analiza podstawowa CUA).	97
Tabela 49. Zestawienie wartości parametrów wejściowych deterministycznej analizy wrażliwości (AW).	103
Tabela 50. Zestawienie rozkładów prawdopodobieństwa dla parametrów modelu ekonomicznego w probabilistycznej analizie wrażliwości (PSA).	112
Tabela 51. Wyniki analizy podstawowej CUA: zestawienie kosztów, INO vs SoC.	116
Tabela 52. Wyniki analizy podstawowej CUA: zestawienie wyników zdrowotnych, INO vs SoC.	117
Tabela 53. Wyniki analizy podstawowej CUA: koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY), INO vs SoC; warianty z RSS i bez RSS.	118
Tabela 54. Wyniki analizy podstawowej CEA: koszt uzyskania dodatkowego roku życia (LYG), INO vs SoC; warianty z RSS i bez RSS.	119
Tabela 55. Wyniki analizy progowej dla ceny leku Besponsa®; CUA, analiza podstawowa.	120

Tabela 56. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości CUA; INO vs SoC, wariant z RSS.....	122
Tabela 57. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości CUA; INO vs SoC, wariant bez RSS.....	129
Tabela 58. PSA – podstawowe statystyki wyników symulacji.	136
Tabela 59. Wyniki dopasowanie krzywej OS u pacjentów <CR & no SCT.....	150
Tabela 60. Wyniki dopasowania krzywej OS u pacjentów >CR & no SCT.....	151
Tabela 61. Wyniki dopasowania krzywej OS w ramieniu komparatora u pacjentów z SCT.	152
Tabela 62. Wyniki dopasowania krzywej OS w ramieniu INO u pacjentów z SCT.....	153
Tabela 63. Wyniki dopasowania krzywej PFS u pacjentów <CR & no SCT.....	154
Tabela 64. Wyniki dopasowania krzywej PFS u pacjentów >CR & no SCT.....	155
Tabela 65. Wyniki dopasowania krzywej PFS w ramieniu komparatora u pacjentów z SCT.	156
Tabela 66. Wyniki dopasowania krzywej PFS w ramieniu INO u pacjentów z SCT.	157
Tabela 67. Raport z przeprowadzonej walidacji wewnętrznej modelu.	170
Tabela 68. Roczne prawdopodobieństwo zgonu zależnie od wieku i płci, na podst. tablic trwania życia w 2017 r. (<i>GUS 2018</i>)	173
Tabela 69. Warunki refundacji oraz obliczenie ceny za miligram substancji wchodzących w skład chemioterapii z wyboru lekarza (fludarabina, cytarabina, idarubicyna, GCSF).	175
Tabela 70. Warunki refundacji oraz obliczenie ceny za miligram substancji wchodzących w skład chemioterapii z wyboru lekarza (mitoksantron) (<i>NFZ 92/2018/DGL</i>).	177
Tabela 71. Koszt schematów CTH z wyboru lekarza stosowanych w <i>INO-VATE</i>	178

Spis wykresów

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania inotuzumabu ozogamycyny w leczeniu ALL.	29
Wykres 2. Schemat modelu Markowa dla ostrej białaczki limfoblastycznej.	40
Wykres 3. Krzywe Kaplana-Meiera przeżycia całkowitego (OS) z badania <i>INO-VATE</i>	47
Wykres 4. Krzywe Kaplana-Meiera przeżycia całkowitego (OS) z badania II fazy INO.	51
Wykres 5. Krzywe Kaplana-Meiera przeżycia całkowitego (OS) z badań I i II fazy INO (Phase I expansion cohort & Phase II safety analysis set).	52
Wykres 6. Krzywe Kaplana-Meiera przeżycia bez progresji (PFS) z badania <i>INO-VATE</i>	55
Wykres 7. Diagram opisujący proces wyszukiwania: użyteczności stanów zdrowia związane z przebiegiem AL.	69
Wykres 8. Scenariusze analizy wrażliwości generujące największe zmiany ICUR; INO vs SoC, wariant z RSS.	127
Wykres 9. Scenariusze analizy wrażliwości generujące największe zmiany ICUR; INO vs SoC, wariant bez RSS.	134
Wykres 10. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości, wykres rozrzutu inkrementalnych kosztów oraz wyników zdrowotnych (QALY), INO vs SoC; wariant z RSS.	137
Wykres 11. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości, wykres rozrzutu inkrementalnych kosztów oraz wyników zdrowotnych (QALY), INO vs SoC; wariant bez RSS.	137
Wykres 12. Krzywa akceptowalności użyteczności kosztów INO względem SoC; wariant z RSS.	138
Wykres 13. Krzywa akceptowalności użyteczności kosztów INO względem SoC; wariant bez RSS.	139
Wykres 14.	158
Wykres 15.	159
Wykres 16.	160
Wykres 17.	161
Wykres 18.	162
Wykres 19.	163
Wykres 20.	164
Wykres 21.	165
Wykres 22.	166
Wykres 23.	167
Wykres 24.	168
Wykres 25.	169

Piśmiennictwo

- Aaronson 1993** Aaronson, N. K., Ahmedzai, S., Bergman, B., Bullinger, M., Cull, A., Duez, N. J., ... & Takeda, F. (1993). The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *Journal of the national cancer institute*, 85(5), 365-376.
- AE Blincyto® 2016** Blincyto® (blinatumomab) w leczeniu dorosłych chorych na nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczkę limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia. Analiza ekonomiczna, Wersja 1.2. MAHTA Sp. z o.o. Warszawa, 1 czerwca 2016 r.
- AE Iclusig® 2015** Ponatynib (Iclusig®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z obecnością chromosomu Filadelfia po niepowodzeniu lub nietolerancji dazatynibu albo z obecnością mutacji T315I. Analiza ekonomiczna ukierunkowana na uzasadnienie ceny. Wersja .1.0. Kraków, grudzień 2015.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0. Warszawa, sierpień 2016.
- Aristides 2015** Aristides, M., Barlev, A., Barber, B., Gijzen, M., & Quinn, C. (2015). Population preference values for health states in relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukemia in the United Kingdom. *Health and quality of life outcomes*, 13(1), 1.
- AWA Blincyto® 2016** Wniosek o objęcie refundacją leku Blincyto (blinatumomab) w ramach programu lekowego: "Leczenie blinatumomabem ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek prekursorowych limfocytów B bez chromosomu Filadelfia w przypadku wznowy lub oporności na wcześniejszą terapię (ICD-10 C91.0)". Analiza weryfikacyjna Nr: OT.4351.32.2016.. Data ukończenia: 17 listopada 2016.
- AWA Iclusig® 2016** Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Iclusig (ponatynib) w ramach programu lekowego: "Leczenie ponatynibem ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Filadelfia (Ph+) (ICD-10 C91.0)". Analiza weryfikacyjna Nr: OT.4351.14.2016.. Data ukończenia: 24 czerwca 2016.
- CADTH 2018** Pan-Canadian Oncology Drug Review. pCODR Expert Review Committee (pERC) final recommendation. Inotuzumab Ozogamicin. July 6, 2018
Data ostatniego dostępu: 25.09.2018
- Chaidos 2007** Chaidos, A., Kanfer, E., & Apperley, J. F. (2007). Risk assessment in haematopoietic stem cell transplantation: disease and disease stage. *Best Practice & Research Clinical Haematology*, 20(2), 125-154.
- ChPL Besponsa®** Chaidos, A., Kanfer, E., & Apperley, J. F. (2007). Risk assessment in haematopoietic stem cell transplantation: disease and disease stage. *Best Practice & Research Clinical Haematology*, 20(2), 125-154.
- CSR3 INO-VATE 2017** Full Clinical Study Report (Supplemental CSR), Inotuzumab ozogamicin (PF-05208773), Protocol B1931022.

Besponsa®
(inotuzumab ozogamicyny)

w nawrotowej lub opornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

Materiały dostarczone przez wnioskodawcę.

Delea 2018	Delea T.E.; Zhang X.; Amdahl J.; Boyko D.; Severin F.; Campioni M.; Cong Z. Cost effectiveness of blinatumomab vs inotuzomab ozogamicin (Inotuzumab) in adult patients with relapsed or refractory (R/R) acute lymphoblastic leukemia (ALL) with zero or one prior salvage therapy (S0/S1) from a US payer perspective. <i>Value in Health</i> (2018) 21 Supplement 1 (S254).
Fielding 2007	Fielding AK, Richards SM, Chopra R, Lazarus HM, Litzow MR, Buck G, Durrant IJ, Luger SM, Marks DI, Franklin IM, McMillan AK, Tallman MS, Rowe JM, Goldstone AH. Outcome of 609 adults after relapse of acute lymphoblastic leukemia (ALL); an MRC UKALL12/ECOG 2993 study. <i>Blood</i> 2007; 109(3):944-950.
Giebel 2013	Giebel S. Ostre białaczki limfoblastyczne I chłoniaki limfoblastyczne. <i>Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2013</i> , str. 814-822.
Gökbuget 2012	Gökbuget, N., Stanze, D., Beck, J., Diedrich, H., Horst, H. A., Hüttmann, A., ... & Hoelzer, D. (2012). Outcome of relapsed adult lymphoblastic leukemia depends on response to salvage chemotherapy, prognostic factors, and performance of stem cell transplantation. <i>Blood</i> , 120(10), 2032-2041.
Golicki 2015	Golicki D, Niewada M. General population reference values for 3-level EQ-5D (EQ-5D-3L) questionnaire in Poland. <i>Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej</i> 2015; 125 (1-2).
GUS 31/10/2017	Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2017 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2013–2015. Dostęp online: 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-poziomie-wojewodztw-nts2-i-podregionow-nts3,281,4.html ,
GUS 2018	Trwanie życia w 2017 r. Główny Urząd Statystyczny, 2018. http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/
Hołowiecki 2017	Hołowiecki J. Ostrobiałaczka limfoblastyczna. W: <i>Interna Szczeklika 2017. Medycyna Praktyczna</i> . S. 1752-1758.
INAR 2015	INAR. Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Defitelio® (defibrotyd) w leczeniu ciężkiej postaci zarostowej choroby żył wątroby występującej po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych. Dostęp online: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/105/AW/105_AW_OT_4351_10_Defitelio_AE_2016.07.08.pdf ,
Joshi 2018	Joshi N, Hensen M, Patel S, Xu W, Lasch K, Stolk E. Health State Utilities for Acute Myeloid Leukaemia: A Time Trade-off Study. <i>Pharmacoeconomics</i> . 2018 Aug 23. doi: 10.1007/s40273-018-0704-8. [Epub ahead of print].
Kantarjian 2013	Kantarjian, H., Thomas, D., Jorgensen, J., Kebriaei, P., Jabbour, E., Rytting, M., ... & O'Brien, S. (2013). Results of inotuzumab ozogamicin, a CD22 monoclonal antibody, in refractory and relapsed acute lymphocytic leukemia. <i>Cancer</i> , 119(15), 2728-2736.
Kantarjian 2016	Kantarjian HM, DeAngelo DJ, Stelljes M, et al. Inotuzumab Ozogamicin versus Standard Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia. <i>N Engl J Med</i> 2016; 375:740-753.
Kantarjian 2016a	Patient-reported outcomes from a global phase 3 randomized controlled trial of inotuzumab ozogamicin versus standard of care chemotherapy for relapsed/refractory acute lymphoblastic

leukemia. Kantarjian H.M., Su Y., Jabbour E.J., Bhattacharyya H., Yan E., Shapiro M., Cappelleri J.C., Marks D.I. *Blood* (2016) 128:22.

- Kantarjian 2017** Kantarjian H, Stein A, Gökbüget N, Fielding AK, Schuh AC, Ribera JM, Wei A, Dombret H, Foà R, Bassan R, Arslan Ö, Sanz MA, Bergeron J, Demirkan F, Lech-Maranda E, Rambaldi A, Thomas X, Horst HA, Brüggemann M, Klapper W, Wood BL, Fleishman A, Nagorsen D, Holland C, Zimmerman Z, Topp MS. Blinatumomab versus Chemotherapy for Advanced Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med.* 2017 Mar 2;376(9):836-847.
- Kantarjian 2018** Kantarjian HM, Su Y, Jabbour EJ. Patient-Reported Outcomes From a Phase 3 Randomized Controlled Trial of Inotuzumab Ozogamicin Versus Standard Therapy for Relapsed-Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia. *Cancer.* 2018 May 15;124(10):2151-2160.
- Kiehl 2004** Kiehl, M. G., Kraut, L., Schwerdtfeger, R., Hertenstein, B., Remberger, M., Kroeger, N., ... & Ringden, O. (2004). Outcome of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation in adult patients with acute lymphoblastic leukemia: no difference in related compared with unrelated transplant in first complete remission. *Journal of Clinical Oncology*, 22(14), 2816-2825.
- Komunikat DGL 16/10/2018** Informacja o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, od stycznia do lipca 2018 r
<http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7228.html>
- Kurosawa 2015** Kurosawa S, Yamaguchi T, Mori T, Kanamori H, Onishi Y, Emi N, Fujisawa S, Kohno A, Nakaseko C, Saito B, Kondo T, Hino M, Nawa Y, Kato S, Hashimoto A, Fukuda T. Patient-reported quality of life after allogeneic hematopoietic cell transplantation or chemotherapy for acute leukemia. *Bone Marrow Transplantation* (2015), 1–9.
- Kurosawa 2016** Kurosawa S, Yamaguchi H, Yamaguchi T, Fukunaga K, Yui S, Wakita S, Kanamori H, Usuki K, Uoshima N, Yanada M, Shono K, Ueki T, Mizuno I, Yano S, Takeuchi J, Kanda J, Okamura H, Inamoto Y, Inokuchi K, Fukuda T. Decision Analysis of Postremission Therapy in Cytogenetically Intermediate-Risk Acute Myeloid Leukemia: The Impact of FLT3 Internal Tandem Duplication, Nucleophosmin, and CCAAT/Enhancer Binding Protein Alpha. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016 Jun;22(6):1125-1132.
- Latimer 2011** NICE DSU technical support document 14: survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials-extrapolation with patient-level data. *Sheffield: Report by the Decision Support Unit.*
<http://nicesdu.org.uk/wp-content/uploads/2016/03/NICE-DSU-TSD-Survival-analysis.updated-March-2013.v2.pdf>
- Ługowska 2012** Ługowska I, Szkulciecka-Dębek M, Sozańska-Solak A, Ziobro M, Wysocki PJ, Barszcz E, Jakubczyk M, Niewada M, Rutkowski P. Stage III/IV melanoma in Poland: epidemiology, standard of care and treatment related costs. *JHPOR* 2012, 2 , 41-47.
- Martin 2010** Martin, P. J., Counts Jr, G. W., Appelbaum, F. R., Lee, S. J., Sanders, J. E., Deeg, H. J., ... & Storer, B. E. (2010). Life expectancy in patients surviving more than 5 years after hematopoietic cell transplantation. *Journal of clinical oncology*, 28(6), 1011-1016.
- MZ 02/04/2012** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- MZ 29/08/2018** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycz-

nych na 1 września 2018.

<https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-29-sierpnia-2018-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-wrzesnia-2018-r>

NFZ 92/2018/DGL	Zarządzenie Nr 92/2018/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 4 września 2018 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii.
NFZ 75/2018/DGL	Zarządzenie Nr 75/2018/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 lipca 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowej.
NFZ 74/2018/DSOZ	Zarządzenie Nr 74/2018/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 lipca 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna.
NFZ 44/2018/DGL	Zarządzenie Nr 44/2018/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 maja 2018 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowej oraz w sprawie zmiany zarządzenia zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowej.
NFZ 119/2017/DSOZ	Zarządzenie Nr 119/2017/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 listopada 2017 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne.
NFZ 54/2017/DGL	Zarządzenie Nr 54/2017/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 lipca 2017 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii.
NICE 2017	NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE (NICE). Single Technology Appraisal Inotuzumab ozogamicin for treating relapsed or refractory B-cell acute lymphoblastic leukaemia [ID893]. Committee Papers. Dostępne online: https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10091/documents/committee-papers-2 ,
PALG ALL7 2018	Polish Adult Leukemia Group. PALG ALL7. Gliwice, 03.07.2018r. Data ostatniego dostępu: 26.09.2018
Poltransplant 2018	Poltransplant. Biuletyn Informacyjny. Nr 1 (26). Czerwiec 2018. ISSN 1428-0825
Program Besponsa® 2018	Opis projektu programu lekowego: "Leczenie inotuzumabem ozogamycyny dorosłych chorych z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną wywodzącą się z komórek prekursorowych limfocytów B, z ekspresją antygenu CD22, z lub bez chromosomu Filadelfia (ICD-10 C91.0)". Materiały otrzymane od wnioskodawcy.
Rabin 2001	Rabin, R., & Charro, F. D. (2001). EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. <i>Annals of medicine</i> , 33(5), 337-343.
Slovacek 2007	Slovacek L, Slovackova B, Jebavy L, Macingova Z. Psychosocial, health and demographic characteristics of quality of life among patients with acute myeloid leukemia and malignant lymphoma who underwent autologous hematopoietic stem cell transplantation. <i>Sao Paulo Med J</i> . 2007 Nov 1;125(6):359-61.
SMC 2018	Scottish Medicines Consortium. Inotuzumab Ozogamicin (Besponsa) Dostęp on-line pod adresem: https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-

advice/inotuzumab-ozogamicin-besponsa-fullsubmission/

Data ostatniego dostępu: 26.09.2018

Statystyka JGP	NFZ. Statystyka JGP. https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/
Szkultecka-Debek 2014a	Szkultecka-Debek M, Drozd M, Jahnz-Rozyk K, Kiepuska N, Mazurek J, Janowska A, Paprzycki P, Adamczyk-Korbel M, Paluchowska B, Drozd K. An analysis of potential costs of adverse events based on Drug Programs in Poland. Pulmonology focus. Current Issues in Pharmacy and Medical Sciences. 2014. Volume 27, Issue 1, Pages 32–36
Szkultecka-Debek 2014b	Szkultecka-Debek M, Drozd M, Kiepuska N, Janowska A, Paprzycki P, Paluchowska B. An adverse events potential costs analysis based on Drug Programs in Poland. Dermatology focus. Current Issues in Pharmacy and Medical Sciences. 2014. Volume 27, Issue 3, Pages 183–186
Tavernier 2007	Tavernier, E., Boiron, J. M., Huguet, F., Bradstock, K., Vey, N., Kovacovics, T., ... & Thomas, X. (2007). Outcome of treatment after first relapse in adults with acute lymphoblastic leukemia initially treated by the LALA-94 trial. Leukemia, 21(9), 1907-1914.
Ustawa 2011	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z późn. zm. Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696.
