

ANALIZA EKONOMICZNA

Wersja 1.1



**MIDOSTAURYNA (RYDAPT®) W LECZENIU DOROSŁYCH
PACJENTÓW Z AGRESYWNĄ MASTOCYTOZĄ UKŁADOWĄ,
MASTOCYTOZĄ UKŁADOWĄ Z NOWOTWOREM UKŁADU
KRWIOTWÓRCZEGO LUB BIAŁACZKĄ MASTOCYTARNĄ**



HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

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

Projekt zakończono: 28 września 2018 r.

Analiza została uzupełniona o minimalne wymagania, zgodnie z pismem nr OT.4331.55.2019.ALW.2

Kierownik projektu: ██████████

Autorzy:

██████████

metodyka analizy, dostosowanie aplikacji obliczeniowej, analiza danych, opracowanie tekstu analizy

██████████

analiza danych, opracowanie tekstu analizy

██████████

koordynacja prac, metodyka analizy, analiza danych, opracowanie tekstu analizy

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

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

Kontrola obliczeń: ██████████

Korekta językowa: ██████████

Kontrola merytoryczna: ██████████

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

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Novartis Poland Sp. z o.o.

Ul. Marynarska 15
02-674 Warszawa

Spis treści

STRESZCZENIE	8
1. WPROWADZENIE	12
1.1. Cel	12
1.2. Problem zdrowotny	13
1.3. Interwencja oceniana	14
1.4. Komparatory	15
1.5. Uzasadnienie metodyki analizy	16
2. METODYKA	17
2.1. Technika analityczna	17
2.2. Struktura modelu	18
2.3. Populacja docelowa	19
2.4. Porównywane interwencje	19
2.5. Perspektywa analizy	21
2.6. Horyzont czasowy analizy	22
2.7. Efekty zdrowotne	22
2.8. Koszty	22
2.9. Instrument dzielenia ryzyka	23
2.10. Dyskontowanie	23
2.11. Korekta połowy cyklu	23
2.12. Próg opłacalności	24
2.13. Analiza wrażliwości	24
3. DANE ŹRÓDŁOWE	27
3.1. Charakterystyka populacji	27
3.2. Odpowiedź na leczenie (MR)	27
3.3. Efektywność midostauryny	29
3.3.1. Przeżycie całkowite (OS)	30
3.3.2. Czas trwania leczenia (TTD)	34
3.4. Efektywność komparatora	37
3.4.1. Przeżycie całkowite (OS)	37
3.4.2. Czas trwania leczenia (TTD)	38

3.5. Przeżycie w zależności od podtypu zaawansowanej układowej mastocytozy	40
3.6. Zdarzenia niepożądane.....	51
3.7. Użyteczności stanów zdrowia	52
3.8. Koszty.....	53
4. CHARAKTERYSTYKA MODELU.....	55
4.1. Założenia.....	55
4.2. Zasada działania	57
4.3. Opcje modelu	58
5. WYNIKI	59
5.1. Wyniki w zakresie efektów zdrowotnych.....	59
5.2. Wyniki analizy podstawowej	59
5.2.1. Z uwzględnieniem RSS.....	59
5.2.2. Bez uwzględnienia RSS.....	61
5.3. Probabilistyczna analiza wrażliwości	63
5.3.1. Z uwzględnieniem RSS.....	63
5.3.2. Bez uwzględnienia RSS.....	66
6. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI.....	71
6.1. Scenariusze analizy wrażliwości.....	71
6.2. Wyniki.....	73
6.2.1. Z uwzględnieniem RSS.....	73
6.2.2. Bez uwzględnienia RSS.....	75
7. WALIDACJA.....	77
7.1. Walidacja wewnętrzna	77
7.2. Walidacja konwergencji.....	77
7.3. Walidacja zewnętrzna	77
8. PODSUMOWANIE I WNIOSKI	79
Wyniki analizy podstawowej.....	79
Probabilistyczna analiza wrażliwości (wyniki względem QALY)	80
Wnioski końcowe.....	81
9. OGRANICZENIA.....	82
10. DYSKUSJA	83
11. BIBLIOGRAFIA	85
12. SPIS TABEL	87

13. ZGODNOŚĆ Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI	90
ANEKS A.....	93
A.1. Strategia wyszukiwania.....	93
A.1.1. Analizy ekonomiczne	93
A.1.2. Użyteczności.....	96
A.2. Dopasowanie krzywych OS dla podtypów mastocytozy.....	102

Indeks skrótów

AE	Działania niepożądane (<i>Adverse Events</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ASM	Agresywna mastocytoza układowa (<i>Aggressive systemic mastocytosis</i>)
CADTH	Kanadyjska agencja oceny technologii medycznych (<i>The Canadian Agency for Drugs AND Technologies in Health</i>)
CEAC	Krzywa akceptowalności (<i>Cost-Effectiveness Acceptability Curve</i>)
CEAR	Rejestr analiz ekonomicznych (<i>Cost-Effectiveness Analysis Registry</i>)
CER	Współczynnik kosztów-efektywności (<i>Cost-Effectiveness Ratio</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CUR	Współczynnik kosztów-użyteczności (<i>Cost-Utility Ratio</i>)
DA	Schemat: daunorubicyna, cytarabina
DDD	Zdefiniowana dawka dobową (<i>Defined Daily Dose</i>)
EQ-5D	Kwestionariusz oceny jakości życia (<i>EuroQol 5D</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HR	Hazard względny (<i>Hazard Ratio</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (<i>Health Technology Assessment</i>)
ICER	Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (<i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i>)
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (<i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>)
K-M	Krzywa Kaplana-Meiera

MCL	Białaczka mastocytarna (<i>Mast cell leukemia</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NICE	Brytyjska agencja oceny technologii medycznych (<i>National Institute for Health AND Care Excellence</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OR	Iloraz szans (<i>Odds Ratio</i>)
PL	Program Lekowy
PLC	Placebo
QALY	Lata życia skorygowane jakością (<i>Quality-Adjusted Life Years</i>)
RCT	Randomizowane badanie kliniczne (<i>Randomized Controlled Trial</i>)
RR	Ryzyko względne (<i>Relative Risk</i>)
[REDACTED]	[REDACTED]
SM-AHN	Mastocytoza układowa z nowotworem układu krwiotwórczego (<i>Systemic mastocytosis with an associated hematological neoplasm</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (<i>World Health Organization</i>)
OS	Przeżycie całkowite (<i>Overall Survival</i>)
TTD	Czas do porzucenia leczenia / Czas trwania leczenia (<i>Time to Treatment Discontinuation</i>)
MR	Odpowiedź pełna (<i>Major Response</i>)

Streszczenie

■ Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności midostauryny (preparat Rydapt®) w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania w terapii dorosłych pacjentów z agresywną mastocytozą układową (ASM, Aggressive systemic mastocytosis), mastocytozą układową z nowotworem układu krwiotwórczego (SM-AHN) lub białaczką mastocytarną (MCL).

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

Populacja

Populacje docelową w analizie stanowią dorośli pacjenci z agresywną mastocytozą układową (ASM), mastocytozą układową z nowotworem układu krwiotwórczego (SM-AHN) lub białaczką mastocytarną (MCL).

Interwencja

Midostauryna (preparat Rydapt®) w monoterapii leczeniu dorosłych pacjentów z ASM, SM-AHN lub MCL w dawkowaniu zgodnym z zapisami charakterystyki produktu leczniczego (ChPL).

Komparatory

- kładrybina,
- interferon alfa,
- polichemioterapia (schemat DA).

Punkty końcowe

- lata życia (LY),
- lata życia skorygowane jakością (QALY),
- koszty terapii wyrażone w polskich złotych (zł),
- inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR),
- inkrementalne współczynniki kosztów-efektywności (ICER/LY),
- współczynniki kosztów-użyteczności (CUR),
- współczynniki kosztów-efektywności (CER),
- cena progowa wyrażona jako cena zbytu netto.

■ Metodyka

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

Model umożliwia przeprowadzenie symulacji rozwoju choroby u kohorty pacjentów w dożywotnym horyzoncie czasowym. Rozkład kohorty w modelu określono na podstawie krzywych przeżycia całkowitego oraz czasu do porzucenia leczenia (uwzględniającej zdarzenia: zgonu, progresji i zakończenia leczenia z powodu nieakceptowalnej toksyczności lub decyzji pacjenta) z zastosowaniem podejścia *partitioned survival*. Podejście to dzieli symulację przebiegu choroby na poszczególne stany, jednak w odróżnieniu od modelu Markowa nie wymaga określenia i nie określa prawdopodobieństw przejścia. Podział na stany uzyskany jest poprzez bezpośrednią implementację wyników badania, tj. krzywych przeżycia (krzywych Kaplana-Meiera lub ekstrapolacji), odejmując od siebie w kolejnych punktach czasowych wartości krzywych związanych z poszczególnymi punktami końcowymi: od najmniej złożonego, zgonu, do najbardziej złożonego, np. przeżycia bez progresji i porzucenia leczenia a na końcu biorąc dopełnienie do jedności wyznaczające pacjentów, którzy zmarli.

Skuteczność w zakresie odpowiedzi na leczenie, wyznaczono w oparciu o zagregowane wyniki badań uwzględnionych w analizie klinicznej, odrębnie dla każdej interwencji. Ze względu na niską liczebność próby badanych dla komparatorów zagregowano wyniki badań eksperymentalnych oraz obserwacyjnych. Następnie dla komparatora przyjęto odpowiedź ważoną udziałami kładrybiny i interferonu alfa. Z powodu braku wyników dla daunorubicyny i cytarabiny przyjęto wartość na podstawie kładrybiny i interferonu alfa. W analizie wykorzystano wyniki w zakresie odpowiedzi większej (*major response*), składowej ogólnej odpowiedzi na leczenie, oznaczającego poprawę w zakresie co najmniej jednego objawu C (ang. *C-finding*). W ramach modelu oryginalnego autorzy przeprowadzili obliczenia użyteczności stanów zdrowia w zależności od wystąpienia odpowiedzi na leczenie, aby przypisać użyteczności odpowiadającym im stanom zdrowia, uwzględniono odpowiedź *major response*, która została wykorzystana w modelu oryginalnym.

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia). Ze względu na sposób finansowania uwzględnionych w analizie kosztów brak jest współpłacenia pacjentów za leki. W związku z tym, perspektywa NFZ jest tożsama z perspektywą wspólną (NFZ + pacjent).

■ Wyniki

Wyniki w zakresie efektów zdrowotnych

[Redacted content]

Wyniki analizy podstawowej

Z uwzględnieniem RSS

[Redacted content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Bez uwzględnienia RSS

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Probabilistyczna analiza wrażliwości (wyniki względem QALY)

Z uwzględnieniem RSS

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Bez uwzględnienia RSS

[Redacted text block]

Wnioski końcowe

[Redacted text block]

Preparat Rydapt® jako innowacyjna terapia stwarza uzasadnioną nadzieję na dłuższe przeżycie skorygowane o jakość (oraz bez względu na jakość) w populacji pacjentów z agresywną mastocytozą układową, mastocytozą układową z nowotworem układu krwiotwórczego lub białaczką mastocytną.

1. Wprowadzenie

1.1. Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności midostauryny (preparat Rydapt®) w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania w terapii dorosłych pacjentów z agresywną mastocytozą układową (ASM, Aggressive systemic mastocytosis), mastocytozą układową z nowotworem układu krwiotwórczego (SM-AHN) lub białaczką mastocytarną (MCL).

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

Populacja

Populacje docelową w analizie stanowią dorośli pacjenci z agresywną mastocytozą układową (ASM), mastocytozą układową z nowotworem układu krwiotwórczego (SM-AHN) lub białaczką mastocytarną (MCL).

Interwencja

Midostauryna (preparat Rydapt®) w monoterapii leczeniu dorosłych pacjentów z ASM, SM-AHN lub MCL w dawkowaniu zgodnym z zapisami charakterystyki produktu leczniczego (ChPL).

Komparatory

- kładrybina,
- interferon alfa,
- polichemioterapia (schemat DA).

Punkty końcowe

- lata życia (LY),
- lata życia skorygowane jakością (QALY),
- koszty terapii wyrażone w polskich złotych (zł),
- inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR),
- inkrementalne współczynniki kosztów-efektywności (ICER/LY),
- współczynniki kosztów-użyteczności (CUR),
- współczynniki kosztów-efektywności (CER),
- cena progowa wyrażona jako cena zbytu netto.

1.2. Problem zdrowotny

Mastocytoza jest heterogenną grupą chorób nowotworowych (guzy złośliwe z komórek tłuszcznych) charakteryzujących się nadmierną proliferacją i nagromadzeniem nieprawidłowych mastocytów (syn. komórek tłuszcznych; MC – *mast cell*) w jednym lub wielu narządach, najczęściej w szpiku kostnym, skórze, wątrobie, śledzionie i węzłach chłonnych. Choroba może przebiegać w 2 zasadniczych postaciach: skórnej, z jedno- lub wieloogniskowym zajęciem skóry, oraz układowej (SM, *systemic mastocytosis*), kiedy dochodzi do naciekania co najmniej 1 narządu poza skórą. Postać układowa SM może cechować się łagodnym lub ciężkim przebiegiem klinicznym (AdvSM; *advanced mastocytosis*) [1].

ASM

ASM jest ciężką i rzadką postacią SM charakteryzująca się znacznymi naciekaniami komórek tłuszcznych w różnych tkankach prowadzącymi do zaburzenia funkcji oraz uszkodzenia narządów, przy braku/minimalnym zajęciu szpiku kostnego. W niektórych przypadkach forma ASM może stopniowo przechodzić w postać MCL (ASM-t, *ASM in transformation to MCL*) [1].

SM-AHN

SM-AHN to współistnienie SM oraz innej choroby nowotworowej układu krwiotwórczego m.in.

- ostrej białaczki mieloblastycznej,
- zespołu mielodysplastycznego/mieloproliferacyjnego,
- przewlekłej białaczki szpikowej i mielomonocytozowej,
- chłoniaka nieziarnicznego.

We wcześniejszej klasyfikacji jednostka określana była jako: mastocytoza układowa z klonalnym rozrostem linii komórkowych nie-mastocytnych (SM-AHNMD; *systemic mastocytosis with associated clonal hematological non-mast cell lineage disease*) [1].

MCL

MCL jest bardzo rzadką formą SM. Charakteryzuje się istotnym naciekiem szpiku kostnego, a także nieprawidłową liczbą MC we krwi. Zmiany skórne są nieobecne w przypadku większości pacjentów. Może przebiegać jako postać ostra (podtyp aMCL – *acute mast cell leukemia*) lub przewlekła (podtyp cMCL – *chronic mast cell leukemia*). U części pacjentów MCL rozwija się w wyniku progresji innych podtypów SM [1].

Epidemiologia

Przyczyną mastocytozy jest zaburzenie mechanizmów regulujących powstawanie, rozwój i proliferację MC [1].

Komórki tuczne występują licznie w całym organizmie, głównie wzdłuż naczyń krwionośnych i chłonnych. Pełnią ważne role w procesach zapalnych, angiogenezie oraz w reakcjach immunologicznych. Powstają z wielopotencjalnych hematopoetycznych komórek macierzystych szpiku dojrzewając głównie w wątrobie, śledzionie, węzłach chłonnych oraz tkance łącznej okołonaczyniowej, nie tracąc przy tym przezblonowego receptora KIT wrażliwego na działanie czynnika pobudzającego komórki wielopotencjalne tzw. KIT liganda. Receptor KIT jest białkiem kodowanym przez protoonkogen *c-kit*, którego mutacja doprowadza do powstania receptora zdolnego do aktywacji niezależnie od obecności liganda co skutkuje zwiększoną proliferacją klonalnych MC [1].

U chorych z SM stwierdza się bardzo częste (>80% przypadków) występowanie punktowej mutacji strukturalnej w kodonie 816 (mutacja KIT D816V). U części pacjentów jednak, mutacje te są nieobecne, co sugeruje że inny/dodatkowy mechanizm może być odpowiedzialny za rozwój choroby [1].

1.3. Interwencja oceniana

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki działające na przewód pokarmowy i metabolizm, enzymy. Kod ATC: A16AB04 [1].

Midostauryna (produkt leczniczy Rydapt®) hamuje liczne receptory o aktywności kinaz tyrozynowych, w tym FLT3 i kinazę KIT. Midostauryna hamuje szlak sygnałowy receptora FLT3 i indukuje zatrzymanie cyklu komórkowego oraz apoptozę w komórkach białaczkowych z ekspresją zmutowanych receptorów FLT3 ITD lub TKD lub z nadmierną ekspresją receptorów typu dzikiego FLT3. Dane *in vitro* wskazują, że midostauryna hamuje receptory KIT z mutacją D816V przy ekspozycji uzyskanej u pacjentów (średnia uzyskana ekspozycja jest większa niż IC50). Dane *in vitro* wskazują, że receptory KIT typu dzikiego są w dużo mniejszym stopniu hamowane w tych stężeniach (średnia uzyskana ekspozycja mniejsza niż IC50). Midostauryna zakłóca przekazywanie sygnałów hamując receptor KIT z mutacją D816V, blokuje namnażanie się i przeżycie mastocytów oraz uwalnianie histaminy [1].

Ponadto midostauryna hamuje kilka innych receptorów o aktywności kinaz tyrozynowych, takich jak PDGFR (receptor płytkopochodnego czynnika wzrostu) lub VEGFR2 (receptor naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu 2), a także członków rodziny PKC (kinazy białkowej C) należących do kinaz serynowo-treoninowych. Midostauryna wiąże się z domeną katalityczną tych kinaz i hamuje sygnały mitogenne odpowiednich czynników wzrostu w komórkach, powodując zatrzymanie wzrostu [1].

Midostauryna, produkt leczniczy Rydapt® 25 mg występuje w postaci kapsułki miękkiej (kapsułka). Bładopomarańczowa, podłużna kapsułka z czerwonym nadrukiem „PKC NVR”, zawierająca 25 mg midostauryny o wymiarach wynoszących w przybliżeniu 25,4 x 9,2 mm. Midostauryna (produkt leczniczy Rydapt®) jest wskazana:

- w skojarzeniu ze standardową chemioterapią indukcyjną daunorubicyną i cytarabiną oraz konsolidacyjną dużymi dawkami cytarabiny, oraz u pacjentów z całkowitą odpowiedzią, a następnie jako monoterapia podtrzymująca produktem leczniczym Rydapt® u dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną AML z mutacją genu FLT3,
- w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z ASM, SM-AHN lub MCL [1].

Midostaurynę (produkt leczniczy Rydapt®) należy przyjmować doustnie dwa razy na dobę w odstępach około 12-godzinnych. Kapsułki należy przyjmować z pokarmem. Leki zapobiegające wymiotom należy podawać zgodnie z lokalnie obowiązującą praktyką medyczną, w zależności od tolerancji pacjenta [1].

Zalecana dawka początkowa midostauryny (produktu leczniczego Rydapt®) w ASM, SM-AHN i MCL wynosi 100 mg doustnie dwa razy na dobę. Leczenie zaleca się kontynuować tak długo, jak długo obserwuje się korzyści kliniczne lub do czasu wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania działań toksycznych [1].

Midostauryna (produkt leczniczy Rydapt®, podmiot odpowiedzialny Novartis Europharm Limited) otrzymała w dniu 18 września 2017 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terytorium Unii Europejskiej [1].

Preparat Rydapt® nie jest obecnie refundowany w Polsce [1].

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

1.4. Komparatory

Komparatorami w analizach oceny technologii medycznych powinny być przede wszystkim interwencje, które w praktyce klinicznej mogą zostać zastąpione przez preparat Rydapt®. Zgodnie z zaleceniem Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) oceniana substancja powinna zostać porównana z interwencją (lub interwencjami) spełniającą następujące cechy:

- najczęściej stosowaną,
- najtańszą,
- najskuteczniejszą,
- zgodną ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego.

Ponadto wytyczne AOTMiT wskazują, że komparatory powinny odpowiadać warunkom polskim.

W przeprowadzonej analizie komparatorami są: kladrybina, interferon alfa oraz polichemioterapia. Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego [1]

1.5. Uzasadnienie metodyki analizy

W ramach analizy klinicznej nie przedstawiono badań randomizowanych porównujących midostaurynę z komparatorami. Z uwagi na rzadki charakter zaawansowanej układowej mastocytozy oraz szybką śmiertelność w przypadku niektórych podtypów choroby, przeprowadzenie takiego badania nie jest możliwe z etycznego punktu widzenia. Jednak istnieją dowody o niższej randze metodologicznej, polegające na porównaniu danych historycznych z rzeczywistością (Chandesris 2016 [2]) lub kliniczną (Reiter 2017 [3]) skutecznością midostauryny, wskazujące, że powoduje ona znaczną redukcję śmiertelności. Wobec czego niniejszą analizę przeprowadzono techniką analityczną kosztów-użyteczności. Wśród przedstawionych wyników uwzględniono zarówno inkrementalny współczynników kosztów efektywności (ICER) oraz współczynniki kosztów efektywności odrębnie dla każdej interwencji (CER) a także odpowiadające tym współczynnikom ceny progowe.

2. Metodyka

2.1. Technika analityczna

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

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

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

$$ICUR_{L\ vs\ K} = \frac{koszt_L - koszt_K}{QALY_L - QALY_K}$$

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

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

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

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia [4], cena progowa w analizie kosztów-użyteczności opartej na wynikach ICUR określona jest jako cena zbytu netto za opakowanie ocenianego leku, przy której wartość współczynnika ICUR dla porównywanych schematów terapeutycznych jest równa progowi opłacalności.

W ramach opracowanej analizy klinicznej nie zidentyfikowano badań klinicznych pozwalających na wykazanie wyższości leku nad komparatorem. W związku z tym, zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia [4], w ramach analizy wyznaczono dodatkowo współczynniki kosztów-użyteczności (CUR, ang. *Cost-Utility Ratio*):

$$CUR_L = \frac{\text{koszt}_L}{QALY_L}.$$

Za opcję najbardziej opłacalną w analizie opartej na wartości współczynników CUR przyjmuje się interwencję, dla której CUR ma najmniejszą wartość.

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia, cena progowa w analizie kosztów-użyteczności opartej na wynikach CUR określona jest jako cena zbytu netto za opakowanie ocenianego leku, przy której wartości współczynników CUR dla porównywanych schematów terapeutycznych są sobie równe.

2.2. Struktura modelu

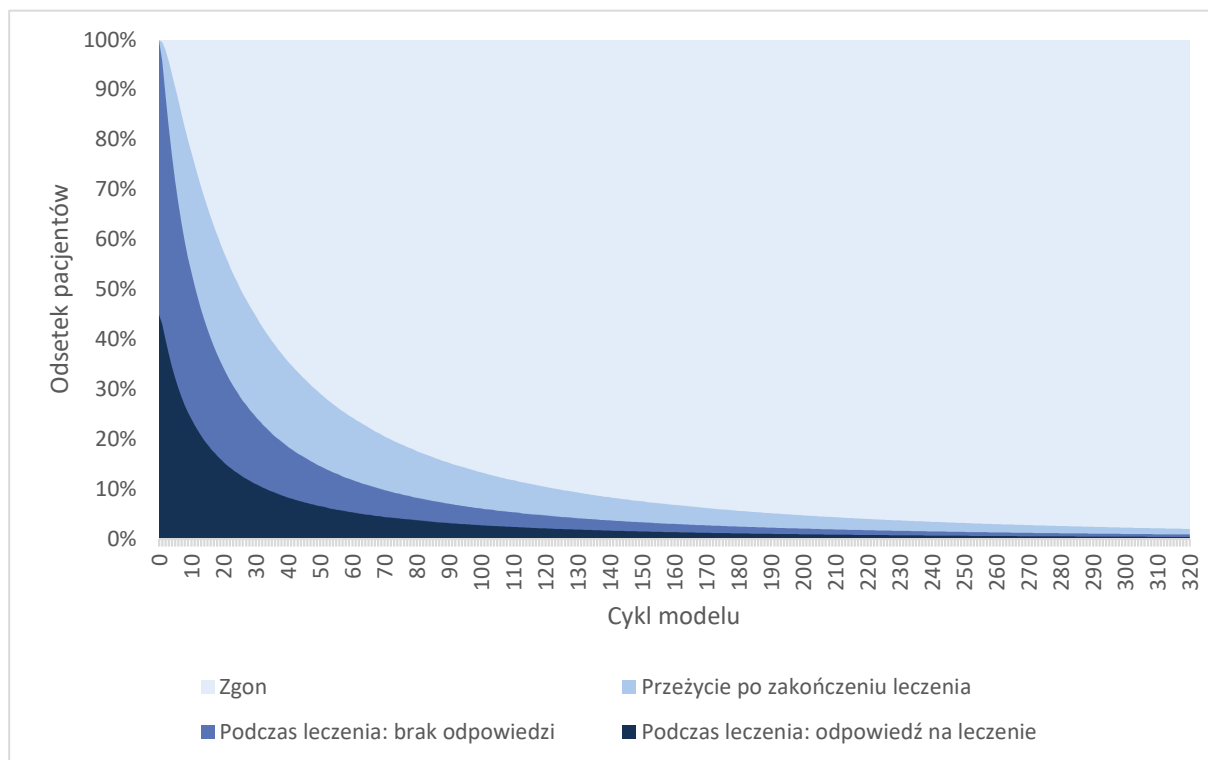
W celu przeprowadzenia analizy ekonomicznej dokonano dostosowania modelu *Cost-Effectiveness Model of Midostaurin in Patients with Advanced Systemic Mastocytosis* [5] dostarczonego przez Zamawiającego.

Model umożliwia przeprowadzenie symulacji rozwoju choroby u kohorty pacjentów w dożywotnym horyzoncie czasowym. Rozkład kohorty w modelu określono na podstawie krzywych przeżycia całkowitego oraz czasu do porzucenia leczenia (uwzględniającej zdarzenia: zgonu, progresji i zakończenia leczenia z powodu nieakceptowalnej toksyczności lub decyzji pacjenta) z zastosowaniem podejścia *partitioned survival*. Podejście to dzieli symulację przebiegu choroby na poszczególne stany, jednak w odróżnieniu od modelu Markowa nie wymaga określenia i nie określa prawdopodobieństw przejścia. Podział na stany uzyskany jest poprzez bezpośrednią implementację wyników badania, tj. krzywych przeżycia (krzywych Kaplana-Meiera lub ekstrapolacji), odejmując od siebie w kolejnych punktach czasowych wartości krzywych związanych z poszczególnymi punktami końcowymi: od najmniej złożonego, zgonu, do najbardziej złożonego, np. przeżycia bez progresji i porzucenia leczenia a na końcu biorąc dopełnienie do jedności wyznaczające pacjentów, którzy zmarli.

W niniejszym modelu krzywa czasu leczenia oraz przeżycia całkowitego dzielą symulację na trzy stany: przeżycie do momentu zakończenia leczenia oraz przeżycie po zakończeniu leczenia oraz zgon. Stan przed zakończeniem leczenia podzielono dodatkowo na wystąpienie odpowiedzi na

leczenie i brak odpowiedzi na leczenie (na podstawie odsetka pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie dla poszczególnych interwencji). Poniżej przedstawiono na wykresie (przykładowy) przebieg rozkładu kohorty przy zastosowanej strukturze modelu (Wykres 1).

Wykres 1.
Przykładowy przebieg rozkładu kohorty przy zastosowanej strukturze modelowania



2.3. Populacja docelowa

W niniejszej analizie populację docelową stanowią pacjenci z zaawansowaną układową mastocytozą, co obejmuje pacjentów z następującymi podtypami:

- agresywna mastocytoza układowa (ASM),
- mastocytoza układowa z nowotworem układu krwiotwórczego (SM-AHN),
- białaczka mastocytarną (MCL).

2.4. Porównywane interwencje

Kładrybina

Kładrybina działa cytotoksycznie na limfocyty. Jest antagonistą deoksyadenozyny. Nie ulega deaminacji pod wpływem znajdującego się w limfocytach enzymu deaminazy adenozynowej (ADA) i gromadzi się w nich w postaci fosforanu kładrybiny [1].

Wykazuje działanie wobec limfocytów oraz monocytów, w których występuje dużo kinazy deoksytydynowej w stosunku do deoksynukleotydazy. Działa także na limfocyty dzielące się, dzięki czemu jest skuteczna w leczeniu niektórych przewlekłych chorób układu limfatycznego, w których ilość dzielących się komórek stanowi niewielką część nowotworu [1].

Kladrybina (produkt leczniczy Biodribin®) występuje w postaci przezroczystego, bezbarwnego roztworu do infuzji [1].

Kladrybina (produkt leczniczy Biodribin®) jest obecnie refundowana w Polsce we wskazaniach wymienionych w załączniku C.12. Obwieszczenia [1].

Interferon alfa

Wykazano, że rekombinowany IFN α -2a (IFN α -2a) wykazuje wiele właściwości naturalnego, ludzkiego alfa-interferonu [1].

Mechanizm przeciwnowotworowego działania nie został dotąd poznany. W ludzkich komórkach nowotworowych pod wpływem IFN α -2a zaobserwowano zmniejszenie syntezy DNA, RNA i białek w komórkach HT 29. Stwierdzono, że lek ten wywiera działanie przeciwproliferacyjne *in vitro* w stosunku do komórek wielu ludzkich nowotworów i hamuje wzrost niektórych ludzkich nowotworów przeszczepionych na nagie myszy (stopień aktywności przeciwproliferacyjnej był różny w zależności od nowotworu będącego przedmiotem badania) [1].

Rekombinowany IFN α -2a (produkt leczniczy Roferon-A) występuje w postaci przejrzystego, bezbarwnego do jasnożółtego roztworu do wstrzykiwań [1].

Rekombinowany IFN α -2a (produkt leczniczy Roferon-A®) jest obecnie refundowany w Polsce we wskazaniach wymienionych w załączniku C.33.a i C.33.b Obwieszczenia, w tym w guzach złośliwych z komórek tucznych [1].

Daunorubicyna

Nie odnaleziono charakterystyki produktu leczniczego dla produktów leczniczych zawierających daunorubicynę. Ministerstwo Zdrowia wydało w dniu 4 czerwca 2014 roku komunikat w sprawie dostępności produktu leczniczego: *Daunorubicinum*, w którym zamieszczono informację o wydaniu zgody na czasowe wprowadzenie do obrotu produktu leczniczego Daunotec 20 mg. Poniższy rozdział opracowano na podstawie informacji dostępnych na stronie producenta produktu leczniczego Daunotec 20 mg (Cipla) oraz na stronie agencji Cancer Care Ontario [1].

Daunorubicyna jest antybiotykiem antracyklinowym, który powoduje uszkodzenia DNA poprzez interkalację, chelatowanie jonów metalu lub wytwarzanie wolnych rodników. Daunorubicyna wykazuje również działanie hamujące aktywność polimerazy DNA oraz wpływa na regulację ekspresji genów [1].

Daunorubicyna, produkt leczniczy Daunotec 20 mg występuje w postaci jałowego, liofilizowanego proszku do iniekcji (proszku do rekonstrukcji z 4 ml wody do wstrzykiwań oraz 10 ml chlorku sodu). Każda ampułka zawiera 20 mg daunorubicyny chlorowodoru (*Daunorubicin hydrochloridum*), 5 mg/ml [1].

W ramach katalogu świadczeń dodatkowych (część A załącznika nr 2 do Zarządzenia Nr 2/2018/DGL Prezesa NFZ z dnia 17 stycznia 2018 roku zmieniającego zarządzenie w sprawie określania warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii) w Polsce ze środków publicznych refundowana jest procedura podania leku zawierającego substancję czynną daunorubicynę 100 mg [1].

Cytarabina

Cytarabina, analog nukleozydu pirymidynowego, jest przeciwnowotworowym produktem leczniczym, który hamuje syntezę kwasu dezoksyrybonukleinowego w fazie S cyklu komórkowego. Cytarabina wykazuje również właściwości przeciwwirusowe i immunosupresyjne. Szczegółowe badania nad mechanizmem cytotoxyczości *in vitro* wskazują, że podstawowym działaniem cytarabiny jest hamowanie syntezy deoksycytydyny, poprzez czynny metabolit trifosforan-5-cytarabiny (ARA-CTP), chociaż pewną rolę w jej działaniu cytostatycznym i cytobójczym może odgrywać hamowanie kinaz cytydylowych i wbudowywanie się cytarabiny w cząsteczki kwasów nukleinowych. Schemat dawkowania z zastosowaniem dużych dawek cytarabiny jest w stanie przełamać odporność komórek białaczkowych nie odpowiadających na leczenie z zastosowaniem dawek konwencjonalnych [1].

Za odporność komórek odpowiedzialnych jest kilka mechanizmów, m.in. zwiększenie ilości substratu, zwiększenie wewnątrzkomórkowej puli ARA-CTP. Istnieje dodatnia korelacja pomiędzy wewnątrzkomórkową retencją ARA-CTP a odsetkiem komórek w fazie S [1].

Cytarabina (produkt leczniczy Cytarabina Accord oraz Cytarabine Teva) jest przeznaczony do infuzji dożylnych lub podskórnych wstrzykiwań. Iniekcje podskórne są z reguły dobrze tolerowane i mogą być zalecane w trakcie terapii podtrzymującej. Leku Cytarabina Accord oraz Cytarabine Teva nie wolno podawać dokanałowo [1].

Produkty lecznicze Alexan, Cytarabine Kabi, Cytosar, DepoCyte są dostępne bezpłatnie w ramach katalogu chemioterapii (wskazania określone w załączniku C.14 obwieszczenia dla produktów leczniczych Alexan, Cytarabine Kabi, Cytosar oraz w załączniku C. 15 dla produktu leczniczego DepoCyte) [1].

2.5. Perspektywa analizy

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia). Ze względu na sposób finansowania

uwzględnionych w analizie kosztów brak jest współpłacenia pacjentów za leki. W związku z tym, perspektywa NFZ jest tożsama z perspektywą wspólną (NFZ + pacjent).

2.6. Horyzont czasowy analizy

Z uwagi na nieuleczalny charakter choroby oraz występujące w jej dalszym przebiegu zdarzenia takie jak progresja, wpływające na koszty leczenia oraz jakość życia pacjenta, analizę przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym.



2.7. Efekty zdrowotne

W analizie uwzględniono skuteczność interwencji w zakresie czasu leczenia, śmiertelności odpowiedzi na leczenie (rozdz. 3.2, 3.4) oraz bezpieczeństwa związanego z występowaniem zdarzeń niepożądanych (rozdz. 3.6). Ponadto każdy stan modelu ma przypisane wartości użyteczności (rozdz. 3.7). Użyteczności oraz efekty leczenia midostauryną określono na podstawie wyników badania klinicznego CPKC412D2201/Gotlib 2016 [6], natomiast dane dla komparatora na podstawie badań włączonych do analizy klinicznej.

2.8. Koszty

W analizie uwzględniono wyłącznie koszty bezpośrednie medyczne. Wyodrębniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków,
- koszty podania leków,
- koszty monitorowania,
- koszty po progresji (koszty kolejnej linii),
- koszty opieki terminalnej,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Źródła danych kosztowych uwzględnionych w analizie zawarto w tabeli poniżej (Tabela 1).

Tabela 1.
Podsumowanie źródeł danych kosztowych

Kategoria	Źródło danych
Koszty leków	analiza wpływu na budżet [7]

Kategoria	Źródło danych
Koszty podania leków	
Koszty monitorowania	
Koszty po progresji (koszty kolejnej linii)	
Koszty opieki terminalnej	
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

2.10. Dyskontowanie

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

W scenariuszu głównym analizy ekonomicznej przyjęto, że roczne stopy dyskontowe wynoszą 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych, zgodnie z wytycznymi AOTMiT oraz rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych [4].

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości przetestowano wariant dotyczące stóp dyskontowych zakładający brak dyskontowania, tj. stopę dyskontową na poziomie 0% dla kosztów i efektów zdrowotnych (scenariusz D).

2.11. Korekta połowy cyklu

Korekta połowy cyklu w modelu Markowa polega na przyjęciu założenia, że przejście pacjentów pomiędzy stanami modelu odbywa się w połowie cyklu – bez tej modyfikacji obliczenia prowadzone są tak jakby pacjenci przechodzili na początku lub na końcu cyklu. Zastosowanie tej korekty ma znaczenie szczególnie w przypadku modeli z długimi cyklami, gdyż wtedy mogą wystąpić największe różnice pomiędzy obliczeniami dla początku/końca cyklu.

W modelu wykorzystanym w niniejszej analizie długość cyklu wynosi 1 miesiąc, a zatem jest względnie długa, wobec czego uwzględniono korektę połowy cyklu.

2.12. Próg opłacalności

Próg opłacalności to maksymalny akceptowany koszt uzyskania jednostki efektu zdrowotnego (lub minimalny akceptowalny koszt utraty jednostki efektu zdrowotnego w sytuacji, gdy stosowanie interwencji wiąże się z uzyskaniem gorszych efektów zdrowotnych przy jednocześnie niższych kosztach). Zależy od jednostki efektu zdrowotnego oraz skłonności płatnika do płacenia za dodatkowy efekt zdrowotny. Zgodnie art.12 pkt 13 oraz art. 119 ust. 2 pkt 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość ustala się jako trzykrotność Produktu Krajowego Brutto na jednego mieszkańca, o którym mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. Nr 114, poz. 1188 oraz z 2009 r. Nr 98, poz. 817).

Wysokość progu opłacalności obowiązująca na dzień przeprowadzenia aktualizacji analizy wynosi 139 953 zł [8].

Dodatkowo przedstawiono zależność prawdopodobieństwa opłacalności ocenianej technologii od wysokości progu opłacalności, dla progów z zakresu od 0 zł do 800 000 zł.

2.13. Analiza wrażliwości

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

Probabilistyczna analiza wrażliwości

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

W probabilistycznej analizie wrażliwości wykonywano po 1 000 symulacji. W ramach każdej symulacji obliczono koszty, QALY oraz inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR). Wyniki przeprowadzonych symulacji (różnica w kosztach, różnica w QALY) umieszczono na płaszczyźnie opłacalności. Każdy punkt zaznaczony na wykresie odpowiada jednej symulacji. Na osi poziomej zaznaczono różnicę w uzyskanych efektach zdrowotnych (QALY), a na osi pionowej różnicę w kosztach pomiędzy porównywanymi terapiami. Dodatkowo na wykresie zaznaczono wynik analizy

deterministycznej (trójkąt) oraz prostą obrazującą próg opłacalności (139 953 zł za dodatkowy rok życia w pełnym zdrowiu).

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

- dla parametrów ryzyka względnego, ilorazu szans, hazardu względnego przyjęto rozkład lognormalny; przy obliczaniu przedziałów ufności dla tych parametrów w badaniach klinicznych korzysta się z transformacji logarytmicznej, wobec czego analogiczne założenie przyjmuje się do modelowania niepewności w analizach ekonomicznych, tj. że logarytm naturalny z wymienionych parametrów ma rozkład normalny;
- dla odsetków (np. przerywanie terapii), proporcji, prawdopodobieństw przejść przyjęto rozkład beta na odcinku [0; 1]; rozkład beta pozwala na określenie niepewności dla zmiennych przyjmujących wartości w ograniczonym przedziale; wymienione zmienne przyjmują wartości od 0 do 1;
- dla parametrów kosztowych przyjęto brak losowania wartości – większość kosztów ma ustaloną wartość zgodną z wyceną,
- dla parametrów krzywych przeżycia przyjęto rozkład normalny.

Na potrzeby probabilistycznej analizy wrażliwości dla odsetków, proporcji i prawdopodobieństw p wyznaczono wartości odchylenia standardowego (SD), przy założeniu rozkładu zero-jedynkowego wzorem $\sqrt{p(1-p)}$. W celu wyznaczenia wartości błędu standardowego na podstawie odchylenia standardowego zastosowano ogólną formułę $SE = SD/\sqrt{N}$, gdzie N to liczebność próbki szacowanego parametru. W przypadku, gdy nie było możliwości oszacowania wartości błędu standardowego przyjęto jego wartość na poziomie 10% wartości średniej modelowanego parametru.

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

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

W jednokierunkowej analizie wrażliwości zbadano wpływ na wyniki założeń dotyczących:

- stóp dyskontowych,
- horyzontu czasowego analizy,
- efektywność midostauryny:
 - przedłużenie krzywej OS K-M,
 - przedłużenie krzywej TTD K-M,
- efektywność komparatora:
 - przeżycie w ramieniu komparatora,
 - czas trwania leczenia w ramieniu komparatora,

- początkowy rozkład pacjentów z mastocytosą na podtypy,
- przeżycie pacjentów w zależności od podtypu mastocytosy na podstawie Gotlib 2016 (EMA) [6],
- przeżycie pacjentów w zależności od podtypu mastocytosy na podstawie Chandesris 2017 [9],
- częstość występowania zdarzeń niepożądanych w ramieniu komparatora po porzuceniu leczenia midostauryną,
- przedłużenie krzywej OS K-M rozkładem log-normalnym od 52. miesiąca, przedłużenie krzywej TTD K-M rozkładem log-normalnym od 40. Miesiąca; horyzont dożywnotni; przeżycie podtypów mastocytosy na podstawie Gotlib 2016 (EMA) [6], rozkład log-logistyczny (indywidualnie dopasowane krzywe) w ramieniu MIDO,
- użyteczności stanów zdrowia,
- masa ciała pacjentów,
- brak uwzględnienia wstęgi,
- intensywność dawki midostauryny.

Opis scenariuszy rozważanych w jednokierunkowych analizach wrażliwości, zakres zmienności poszczególnych parametrów oraz uzyskane wyniki przedstawiono w rozdziale 5.3.

3. Dane źródłowe

3.1. Charakterystyka populacji

Średnia masę ciała pacjentów populacji docelowej zaczerpnięto z analizy wpływu na budżet []. Szczegółowe wartości wykorzystane w obliczeniach zaprezentowano w tabeli poniżej (Tabela 2).

Tabela 2.
Średnia masa ciała pacjentów – wartości uwzględnione w analizie

Scenariusz	Wartość	Źródło danych
Podstawowy	75,30 kg	GUS [10, 11]
Analiza wrażliwości	██████	Oryginalny model

Początkowy rozkład

Ze względu na modelowanie efektów leczenia preparatem Rydapt® łącznie dla wszystkich podtypów mastocytosy na podstawie wyników badania CPKC412D2201 (rozdz. 3.2) początkowy rozkład na podtypy mastocytosy przyjęto zgodnie z danymi z publikacji Gotlib 2016 [6], prezentującego wyniki badania CPKC412D2201. Podejście takie gwarantuje spójność efektów zdrowotnych z oszacowanymi kosztami leczenia, z drugiej strony rozkład ten może nie odzwierciedlać sytuacji w Polsce. W analizie wrażliwości (scenariusz SM1) przyjęto wartości rozkładu z publikacji Cohen 2014 [12], który oceniono przez ekspertów na adekwatny dla polskiej praktyki. Poniżej w tabeli zestawiono wykorzystane w analizie dane.

Tabela 3.
Początkowy rozkład pacjentów na podtypy mastocytosy

Źródło danych	ASM % (n/N)	SM-AHN % (n/N)	MCL % (n/N)
Gotlib 2016	18% (16/89)	64% (57/89)	18% (16/89)
Cohen 2014	22% (8/37)	65% (24/37)	14% (5/37)

3.2. Odpowiedź na leczenie (MR)

Skuteczność w zakresie odpowiedzi na leczenie wyznaczono w oparciu o zagregowane wyniki badań uwzględnionych w analizie klinicznej, odrębnie dla każdej interwencji. Ze względu na niską liczebność próby badanych w ramieniu komparatorów zagregowano wyniki badań eksperymentalnych oraz obserwacyjnych. Następnie dla komparatora przyjęto odpowiedź ważoną udziałami kladrybiny i interferonu alfa. Z powodu braku wyników dla daunorubicyny i cytarabiny przyjęto wartość na

podstawie kładrybiny i interferonu alfa. W analizie wykorzystano wyniki w zakresie odpowiedzi większej (*major response*), składowej ogólnej odpowiedzi na leczenie, oznaczającego poprawę w zakresie co najmniej jednego objawu C (ang. *C-finding*). W ramach modelu oryginalnego autorzy przeprowadzili obliczenia użyteczności stanów zdrowia w zależności od wystąpienia odpowiedzi na leczenie, aby przypisać użyteczności odpowiadającym im stanom zdrowia, uwzględniono odpowiedź *major response*, która została wykorzystana w modelu oryginalnym.

Poniżej przedstawiono wyniki w zakresie większej odpowiedzi na leczenie uwzględniające badania zarówno eksperymentalne oraz obserwacyjne

Tabela 4.
Liczba odpowiedzi na leczenie na podstawie badań włączonych do analizy klinicznej

Leczenie	Badanie	Liczba pacjentów z odpowiedzią (n)	Liczba pacjentów badanych (N)	Odpowiedź na leczenie (% MR)
Rydapt®	DeAngelo 2017	13	26	50,0%
	Gotlib 2016	40	89	44,9%
	CEREMAST (Chandesris 2016)	16	28	57,1%
	Papayannidis	1	7	14,3%
	Średnia ważona	69	143	48,3%
2-CdA	Bohm 2010	1	4	25,0%
	Kluin-Nelemans 2003	2	3	66,7%
	Barete 2015	12	32	37,5%
	Średnia ważona	15	39	38,5%
IFNα	Casassus 2002	5	16	31,3%
	Hauswirth 2004	2	5	40,0%
	Średnia ważona	7	21	33,3%

Następnie zgodnie z przewidywanymi udziałami komparatorów w populacji docelowej przyjęto średnią ważoną odpowiedź na leczenie dla łącznego komparatora.

Tabela 5.
Liczba odpowiedzi na leczenie na podstawie badań włączonych do analizy klinicznej

Leczenie	Udział	Odpowiedź na leczenie (% MR)	Średnia ważona odpowiedź na leczenie
2-CdA	85%	38,5%	34,1%
IFNα	15%	33,3%	

3.3. Efektywność midostauryny

Dane dotyczące przeżycia całkowitego (OS) oraz czasu leczenia pacjentów z populacji docelowej, leczonych midostauryną określono na podstawie wyników badania klinicznego CPKC412D2201 [13]. Wyniki badania opublikowano w ramach publikacji Gotlib 2016 [6], zaś badanie to stanowiło główne badanie w procesie rejestracji leku w zaawansowanej układowej mastocytozie w Europie przez agencję EMA [14] oraz w Stanach Zjednoczonych przez agencję FDA [15].

W ramach badania włączono 116 pacjentów, którzy stanowili populację ITT, jednak jedynie u 89 pacjentów (*primary efficacy population*) możliwa była ocena odpowiedzi na leczenie (w tym progresji) ze względu na brak wśród pozostałych pacjentów mierzalnych objawów C (ang. *C-finding*) lub gdy były one uznane za niezwiązane z mastocytozą. W analizie skuteczność midostauryny przyjęto na podstawie zawężonej populacji dla zachowania spójności przeżycia całkowitego i czasu leczenia (obejmującego zdarzenia zgonu, progresji, nieakceptowalnej toksyczności oraz decyzji pacjenta o zakończeniu leczenia). Dodatkowo przeżycie całkowite, którego wyniki w badaniu Gotlib 2016 przedstawiono także dla populacji ITT, nie różniło się znacząco od wyników w populacji zawężonej.

Badanie Gotlib 2016 [6] prezentuje wyniki na relatywnie dużej próbce (89 pacjentów), mając na względzie rzadki charakter choroby. Dodatkowo w ramach tego badania oszacowano czas do porzucenia leczenia (uwzględniający jako przyczyny: zgon, progresję oraz porzucenie leczenia z powodu toksyczności lub decyzji pacjenta) jak i przeżycie całkowite. Uwzględnienie czasu do porzucenia leczenia i przeżycia całkowitego na podstawie jednego źródła danych jest podejściem pozwalającym zachować spójność efektów zdrowotnych, mając na uwadze, że czas do porzucenia leczenia oraz przeżycie całkowite są powiązane zdarzeniem zgonu.

Wobec powyższych do modelowania efektów zdrowotnych terapii midostauryną w zakresie krzywych przeżycia w analizie zastosowano dane z badania CPKC412D2201. W tym celu wykorzystano oszacowane krzywe przeżycia przez autorów modelu oryginalnego a także przyjętą tam metodykę.

Zastosowana w modelu metodyka opiera się na łącznym modelowaniu krzywych przeżycia wszystkich pacjentów z badania CPKC412D2201, niezależnie od podtypu mastocytozy. Alternatywą dla takiego postępowania jest modelowanie każdego podtypu odrębnie. Argumentem przemawiającym za odrębnym modelowaniem są różnice w przeżyciu w zależności od podtypu oraz stosowanie odmiennych sposobów leczenia. Z drugiej strony, liczebności pacjentów w poszczególnych podgrupach są małe – po 16 pacjentów w grupie ASM oraz MCL, co skutkuje ryzykiem przeprowadzenia niewiarygodnej ekstrapolacji oraz błędnym wnioskowaniem o skuteczności leczenia. Dane łączne są więc znacznie bardziej dojrzałe i pozwalają na bardziej wiarygodną ekstrapolację. Jednak modelowanie na podstawie danych łącznych, nie jest wolne od ograniczeń, ponieważ uwzględniają rozkład na podtypy według liczby pacjentów włączonych do badania klinicznego, który może odbiegać od sytuacji w Polsce.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, autorzy niniejszej analizy zdecydowali się zachować oryginalne modelowanie na łącznej grupie pacjentów jako bardziej wiarygodne podejście, jeśli chodzi o efekty zdrowotne. Natomiast na potrzeby uwzględnienia różnych kosztów leczenia w zależności od postaci choroby oszacowano pomocniczo udział pacjentów z poszczególnym podtypem układowej mastocytosy wśród żyjących pacjentów dla każdego cyklu modelu. W tym celu przeprowadzono ekstrapolację danych o przeżyciu w zależności od postaci mastocytosy z dopasowaniem wspólnego parametru kształtu dla krzywych, który nałożono na początkowy rozkład podtypów. Ekstrapolacja ta, chociaż nie jest wystarczająco wiarygodna do modelowania efektów zdrowotnych, to na potrzeby oszacowania jedynie proporcji w przeżyciu pomiędzy podtypami mastocytosy jest akceptowalna. Szczegółowy opis wykorzystania tych danych znajduje się w rozdziale 3.5.

W kolejnych podrozdziałach przedstawiono szczegółowo zastosowane dane oraz podejście.

3.3.1. Przeżycie całkowite (OS)

Dane źródłowe dotyczące przeżycia pacjentów, wykorzystane do modelowania krzywych OS, zostały zaczerpnięte z badania klinicznego CPKC412D2201. W chwili zakończenia obserwacji żyjących było [REDACTED] pacjentów (spośród tych dla których dane odnośnie przeżycia nie zostały ucięte), w związku z czym aby oszacować śmiertelność w horyzoncie wykraczającym poza okres obserwacji badania zachodziła konieczność ekstrapolacji danych.

W tym celu autorzy modelu oryginalnego dokonali dopasowania krzywych parametrycznych do danych pacjentów z badania klinicznego CPKC412D2201 z uwzględnieniem populacji PAS oraz z wykorzystaniem informacji o czasie przetrwania zarówno pacjentów ze zdarzeniem zgonu jak i uciętych informacji o przetrwaniu (np. w przypadku rezygnacji z uczestnictwa w badaniu).

Wykonane obliczenia obejmowały dopasowanie krzywych zgodnie z rozkładem Weibulla, wykładniczym, log-normalnym, log-logistycznym, uogólnionym rozkładem gamma oraz Gompertza. Parametryzację zastosowaną w przypadku krzywych przeżycia przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 6).

Tabela 6.
Parametryzacja krzywych przeżycia zastosowana przy ekstrapolacji danych

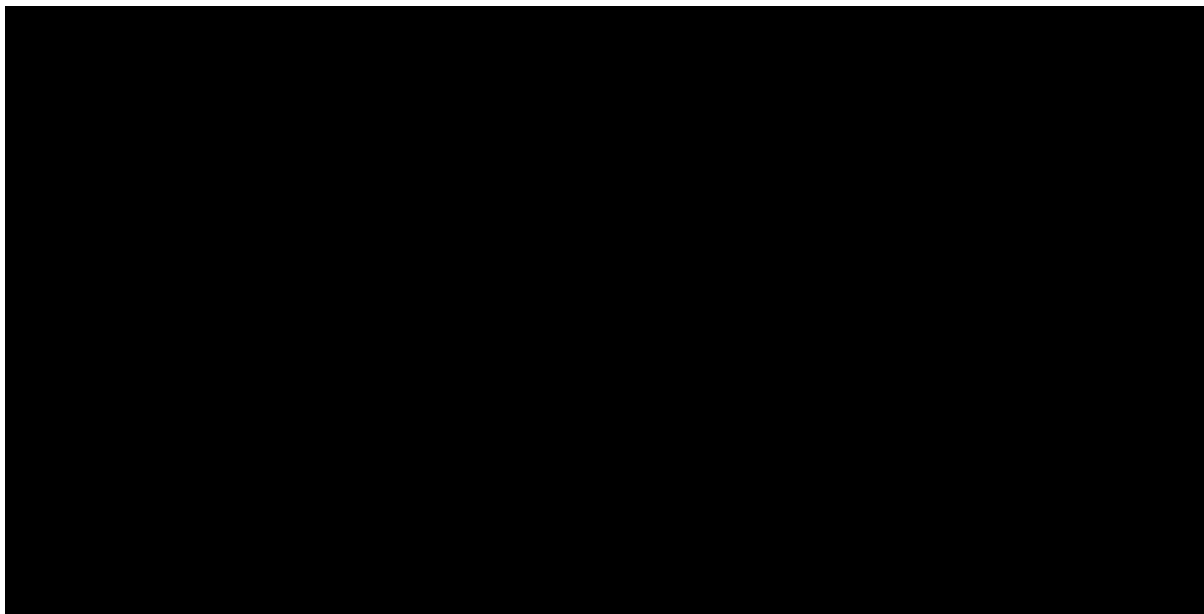
Rozkład	Parametryzacja	Dodatkowe objaśnienia
Weibulla	$\exp(-\lambda t^k)$	k - parametr kształtu, λ - parametr skali
Wykładniczy	$\exp(-\lambda t)$	λ - parametr skali
Log-normalny	$1 - \Phi\left(\frac{\ln(t) - \lambda}{\sigma}\right)$	Φ - dystrybuanta standardowego rozkładu normalnego, λ - parametr skali, σ - parametr położenia
Log-logistyczny	$\frac{1}{1 + \lambda t^{\frac{1}{\Gamma}}}$	λ - parametr skali, Γ - parametr kształtu
Uogólniony gamma	$\begin{cases} \frac{1}{\Gamma(\alpha)} x^{\alpha-1} e^{-x}; & k < 0, \\ 1 - \frac{1}{\Gamma(\alpha)} x^{\alpha-1} e^{-x}; & k \geq 0 \end{cases}$	k - parametr kształtu $\alpha = \frac{1}{k^2}$ $x = \frac{1}{k^2} \exp\left(k \left(\frac{\ln(t) - \lambda}{\sigma}\right)\right)$, $\Gamma()$ - funkcja gamma
Gompertza	$\exp\left(-\frac{\Gamma}{\lambda}(\exp(\lambda t) - 1)\right)$	Γ, λ - parametry kształtu

Na podstawie przedstawionych powyżej parametryzacji (Tabela 6) otrzymano następujące krzywe parametryczne (Wykres 2, Tabela 7).

Tabela 7.
Krzywe dopasowane przeżycia całkowitego pacjentów leczonych preparatem Rydapt® - parametry oraz wartości AIC i BIC

Rozkład	Parametry	AIC	BIC
Weibulla	██████████	██████	██████
Wykładniczy	██████	██████	██████
Gompertza	██████████	██████	██████
Log-normalny	██████████	██████	██████
Log-logistyczny	██████████	██████	██████
Uogólniony gamma	██████████	██████	██████

Wykres 2.
Krzywe OS dla preparatu Rydapt



Selekcję otrzymanych modeli parametrycznych przeprowadzono kierując się następującymi kryteriami:

- wizualnym dopasowaniem rozkładów do krzywej Kaplana-Meiera,
- oceną własności funkcji skumulowanego hazardu (zmiany ryzyka w czasie),
- statystycznymi miarami dopasowania: kryterium informacyjnym Akaikego (AIC, ang. *Akaike Information Criterion*) oraz Bayesowskim kryterium informacyjnym Schwarza (BIC, ang. *Bayesian Information Criterion*),
- realizmem długoterminowej ekstrapolacji.

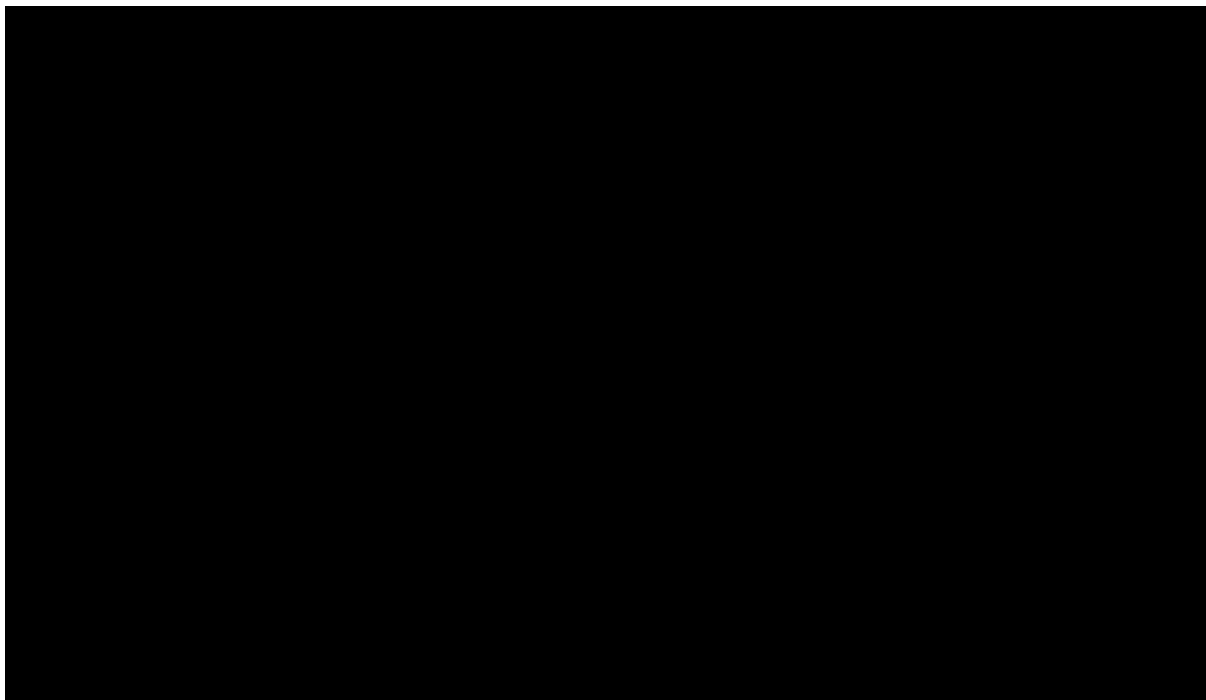
Powyższe kryteria zaczerpnięto z publikacji Tremblay 2015 [16], stanowiącej rozszerzenie kryteriów zaproponowanych w wytycznych NICE dotyczących modelowania przeżycia [17].

Zgodnie z kryteriami AIC i BIC za najlepiej dopasowany do danych wybrano rozkład log-normalny. Zbliżone, ale wyższe wartości wskaźników AIC i BIC otrzymano również dla rozkładów log-logistycznego oraz uogólnionego rozkład gamma. Rozkład log-logistyczny daje bardzo zbliżone wartości do rozkładu log-normalnego, zaś w porównaniu z uogólnionym rozkładem gamma rozkład log-normalny jest bardziej konserwatywny.

W następnym kroku oceniono własności i kształt zlogarytmowanych funkcji skumulowanego hazardu dopasowanych rozkładów w odniesieniu do krzywej Kaplana-Meiera (Wykres 3).

Wykres 3.

Porównanie wykresów zlogarytmowanych funkcji skumulowanego hazardu dopasowanych krzywych oraz krzywej Kaplana-Meiera przeżycia całkowitego



Wykresy pochodzące z raportu dołączonego do modelu oryginalnego

Pod względem skumulowanej funkcji hazardu najlepiej zachowują własności i kształt krzywej Kaplana-Meiera rozkłady log-normalny oraz uogólniony gamma. Biorąc pod uwagę wszystkie kryteria oraz fakt, że rozkład log-normalny implikuje bardziej konserwatywne oszacowanie w dłuższym horyzoncie, przyjęto, że będzie on najlepiej odzwierciedlać przetrwanie całkowite pacjentów leczonych preparatem Rydapt®.

Autorzy oryginalnego modelu uznali jednak dopasowania do danych z badania za niewystarczające i w analizie uwzględniono model dwuetapowy polegający na wykorzystaniu krzywej Kaplana-Meiera do ostatniego zaobserwowanego zdarzenia (w 51. miesiącu) oraz zastosowanie prawdopodobieństw wynikających z najlepiej dopasowanego rozkładu ciągłego (log-normalnego) do ekstrapolacji w dalszym horyzoncie czasowym (od 52. miesiąca). Wyboru 52. miesiąca jako punktu czasowego, od którego uwzględniono krzywe parametryczne, dokonano z uwzględnieniem, że dalszy przebieg krzywej Kaplana-Meiera do 69. miesiąca wskazuje na brak zgonów w tym okresie, co jest mało prawdopodobne. Bardziej wiarygodne jest modelowanie przeżycia za pomocą ciągłych rozkładów prawdopodobieństwa, które w każdym momencie czasowym uwzględniają ryzyko wystąpienia zdarzenia. W ramach analizy wrażliwości przetestowano niezależnie warianty obejmujące następujące założenia

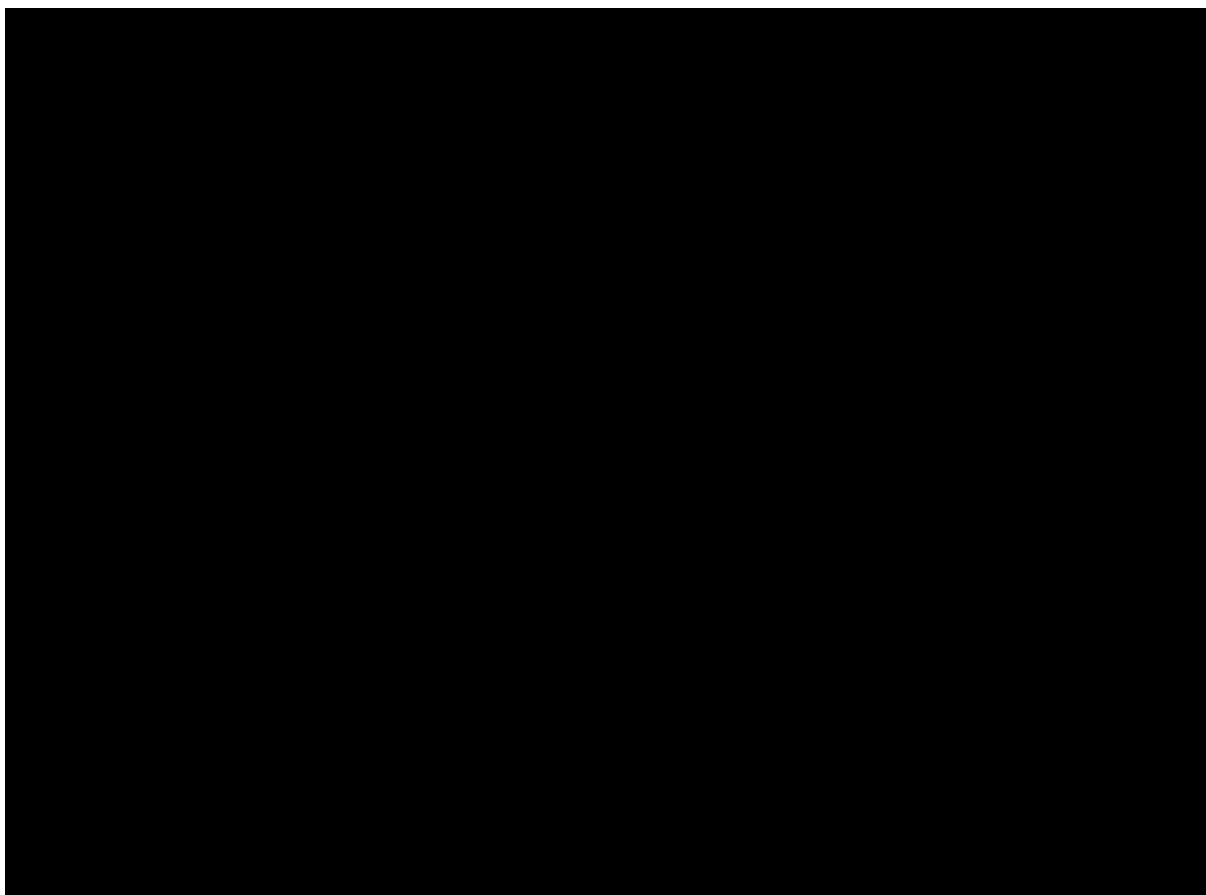
- przedłużenie krzywej K-M od 69. miesiąca,
- przedłużenie krzywej K-M od 52. miesiąca drugim oraz trzecim najlepiej dopasowanym rozkładem (log-logistycznym, uogólnionym gamma),
- wykorzystanie krzywej log-normalnej w całym horyzoncie analizy,

- wykorzystanie wyłącznie krzywej K-M ze skróceniem horyzontu analizy do 69 miesięcy (punkt ostatnich znanych wartości krzywych K-M)

Poniżej zaprezentowano krzywą OS modelowaną dwuetapowo (Wykres 4).

Wykres 4.

Krzywa Kaplana-Meiera przeżycia całkowitego z ekstrapolowanym ogonem dopasowanych rozkładów ciągłych u pacjentów leczonych preparatem Rydapt®



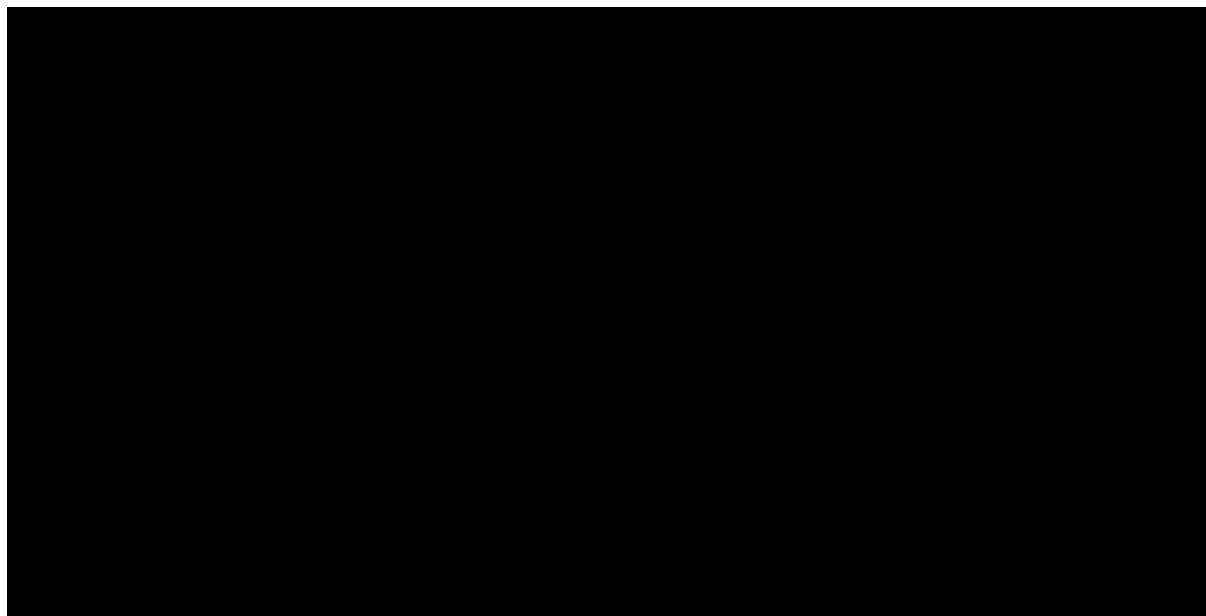
3.3.2. Czas trwania leczenia (TTD)

Krzywą czasu leczenia wyznaczono z zastosowaniem tej samej metodyki oraz źródła danych jak w przypadku krzywej przeżycia całkowitego. W wyniku przeprowadzonego dopasowania otrzymano następujące krzywe parametryczne (Tabela 8, Wykres 5).

Tabela 8.
Krzywe dopasowane czasu trwania leczenia preparatem Rydapt® – parametry oraz wartości AIC i BIC

Rozkład	Parametry	AIC (ranking)	BIC (ranking)
Weibulla	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Wykładniczy	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Gompertza	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Log-normalny	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Log-logistyczny	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Uogólniony gamma	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Wykres 5.
Krzywe parametryczne oraz krzywa Kaplana-Meiera czasu leczenia dla preparatu Rydapt®

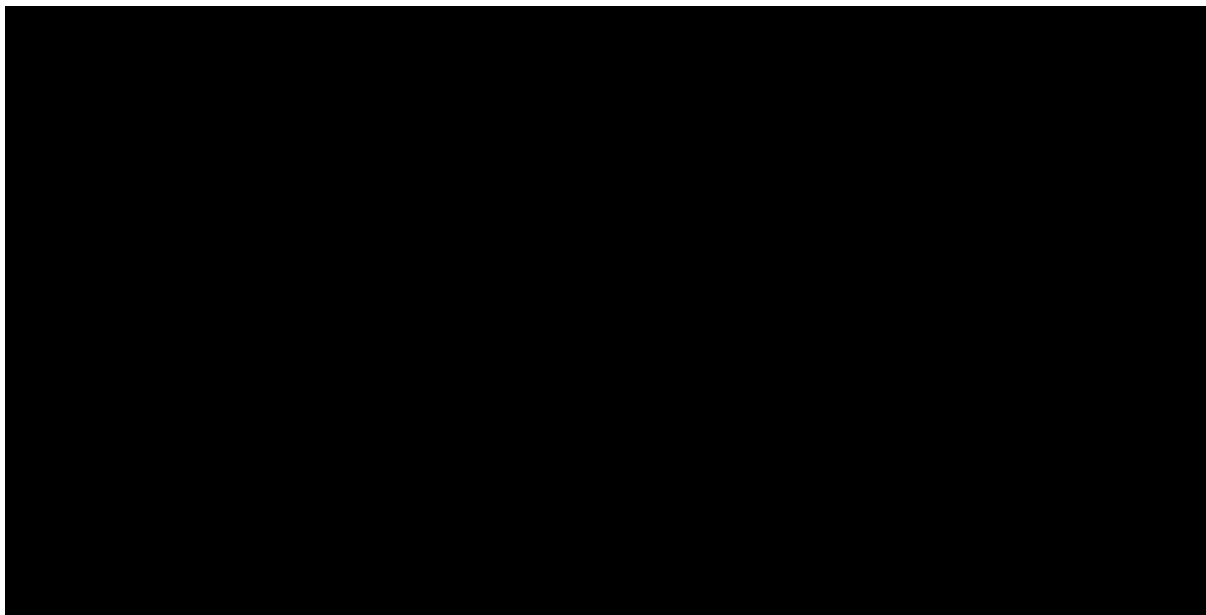


Zgodnie z kryteriami AIC i BIC za najlepiej dopasowany do danych uznano rozkład log-normalny. Zbliżone, ale wyższe wartości wskaźników AIC i BIC otrzymano również dla rozkładów log-logistycznego oraz uogólnionego rozkład gamma. Rozkłady log-logistyczny oraz uogólniony gamma dają bardzo zbliżone wartości do rozkładu log-normalnego.

W następnym kroku oceniono własności i kształt zlogarytmowanych funkcji skumulowanego hazardu dopasowanych rozkładów w odniesieniu do krzywej Kaplana-Meiera (Wykres 6).

Wykres 6.

Porównanie wykresów zlogarytmowanych funkcji skumulowanego hazardu dopasowanych krzywych oraz krzywej Kaplana-Meiera czasu leczenia



Pod względem skumulowanej funkcji hazardu najlepiej zachowują własności i kształt krzywej Kaplana-Meiera rozkład log-logistyczny, oraz rozkładu log-normalny i uogólniony gamma. Biorąc pod uwagę wszystkie kryteria przyjęto, że rozkład log-normalny będzie najlepiej odzwierciedlać czas do porzucenia leczenia pacjentów leczonych preparatem Rydapt®.

Autorzy oryginalnego modelu uznali jednak dopasowania do danych z badania za niewystarczające i w analizie uwzględniono model dwuetapowy polegający na wykorzystaniu krzywej Kaplana-Meiera do ostatniego zaobserwowanego zdarzenia (39. miesiąc) oraz zastosowanie prawdopodobieństw wynikających z najlepiej dopasowanego rozkładu ciągłego (log-normalnego) do ekstrapolacji w dalszym horyzoncie czasowym (od 40. miesiąca). Wybór punktu przedłużenia krzywej K-M krzywą ciągłą od 40. miesiąca, analogicznie jak w przypadku krzywej OS, uzasadnione jest brakiem zmian krzywej K-M do 69. miesiąca, co wydaje się mało prawdopodobne.

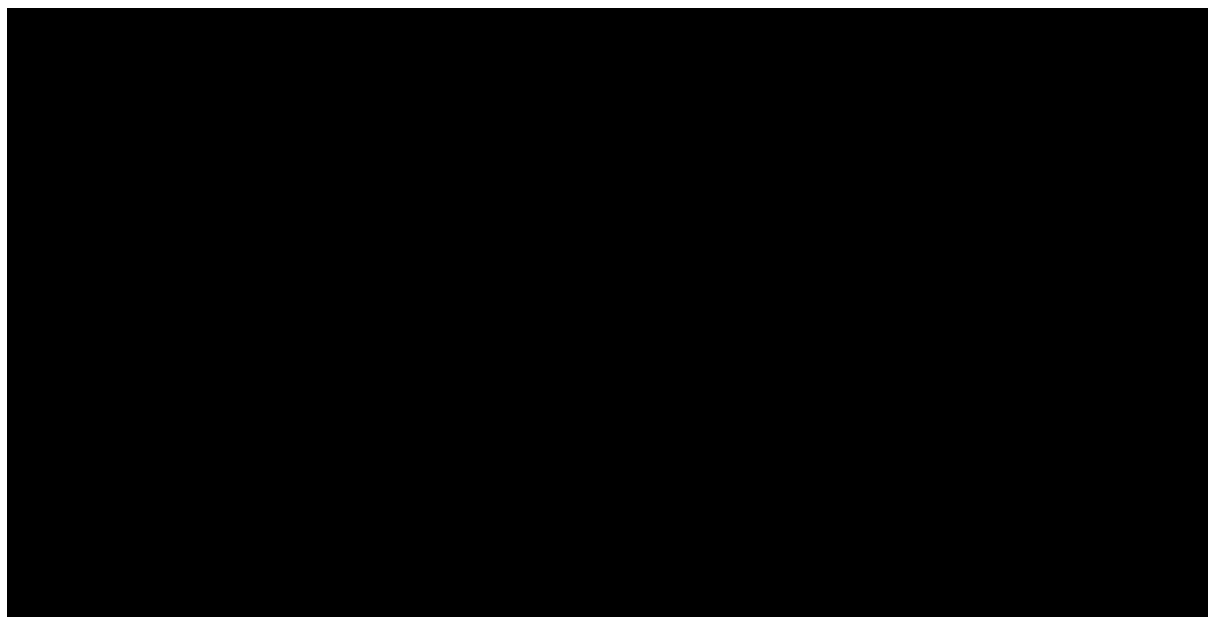
W ramach analizy wrażliwości przetestowano niezależnie warianty obejmujące następujące założenia

- przedłużenie krzywej K-M od 69. miesiąca,
- przedłużenie krzywej K-M od 40. miesiąca drugim oraz trzecim najlepiej dopasowanym rozkładem (log-logistycznym, uogólnionym gamma),
- wykorzystanie krzywej log-normalnej w całym horyzoncie analizy,
- wykorzystanie wyłącznie krzywej K-M ze skróceniem horyzontu analizy do 69 miesięcy (punkt ostatnich znanych wartości krzywych K-M) – jednocześnie dla krzywej OS i TTD.

Poniżej zaprezentowano krzywą TTD modelowaną dwuetapowo (Wykres 7).

Wykres 7.

Krzywa Kaplana-Meiera czasu leczenia o z ekstrapolowanym ogonem dopasowanych rozkładów ciągłych u pacjentów leczonych preparatem Rydapt®



3.4. Efektywność komparatora

3.4.1. Przeżycie całkowite (OS)

W analizie klinicznej nie odnaleziono badań randomizowanych bezpośrednio porównujących midostaurynę z komparatorami. Odnaleziono natomiast obserwacyjne badania prezentujące krzywe Kaplana-Meiera oraz statystyki porównawcze.

W ramach publikacji Chandesris 2016 [2] porównano wyniki leczenia pacjentów midostauryną w ramach francuskiego programu *compassionate use* oraz historycznej kohorty francuskich pacjentów nie otrzymujących midostauryny. W celu zredukowania wpływu różnic w charakterystykach na efekty leczenia, zastosowano metodę *propensity score matching* z regresją logistyczną. W wyniku porównania przeżycia całkowitego otrzymano istotną statystycznie przewagę midostauryny – współczynnik hazardu względnego SoC vs Rydapt® wyniósł 2,20 z 95% przedziałem ufności (1,08; 4,47). W ramach publikacji Chandesris 2017 [9] przedstawiono odpowiednie krzywe Kaplana-Meiera z podziałem na podtypy mastocytozy.

W publikacji Reiter 2017 [3] porównano wyniki zdrowotne zagregowanych danych pacjentów z badań rejestracyjnych midostauryny z historyczną kohortą pacjentów z rejestru niemieckiego nieleczonych midostauryną. Porównanie Rydapt® vs SoC przeprowadzono w trzech wariantach: bez dostosowania – HR=0,62 przedział ufności 95%: (0,39; 0,98), z dostosowaniem względem różnic w charakterystykach z zastosowaniem wieloczynnikowego modelu Coxa – HR=0,51 przedział ufności 95% (0,30; 0,88) oraz z zastosowaniem metody *propensity score matching* – HR=0,38 przedział

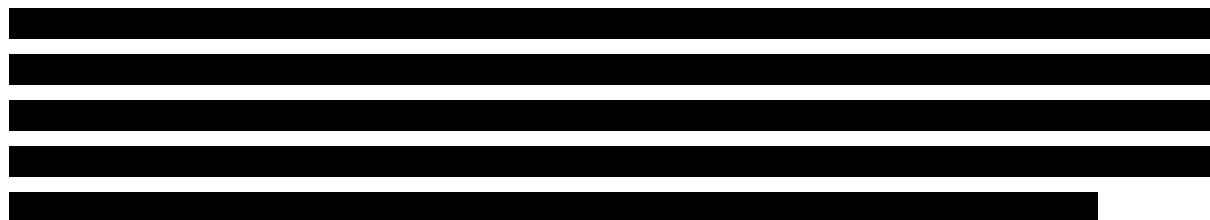
ufności 95% (0,22; 0,65). Wszystkie trzy warianty wskazują na istotną statystycznie poprawę przeżycia u pacjentów stosujących midostaurynę, w wariantach z dostosowaniem otrzymano korzystniejsze wyniki niż w porównaniu naiwnym. Otrzymane wyniki są ponadto zbliżone do wyników z publikacji Chandesris 2017 [9], tj. $1/2,20 = 0,45$.

W celu oszacowania przeżycia komparatora w analizie podstawowej zastosowano współczynnik HR=2,20 z publikacji Chandesris 2017 [9], natomiast w analizie wrażliwości przetestowano skrajne wartości z publikacji Reiter 2017 [3]: HR=0,62 oraz HR=0,38 (scenariusze odpowiednio HR1, HR2).

W analizie nie uwzględniono bezpośrednich wyników w postaci krzywych Kaplana-Meiera dla poszczególnych typów mastocytozy. Podejście takie wiązałoby się z koniecznością wykorzystania ekstrapolacji niedojrzałych danych (więcej w rozdziale 3.5) a także zestawiania efektów zdrowotnych pacjentów pochodzących z różnych badań, różniących się potencjalnie w charakterystykach. Dodatkowo wśród dostępnych źródeł, prezentujących krzywe przeżycia dla wszystkich trzech podtypów u pacjentów nie stosujących midostauryny, przedstawione jest przeżycie od momentu diagnozy a nie rozpoczęcia leczenia [2, 9, 12, 18]. Natomiast podejście bazujące na współczynniku HR, wyznaczonym z zastosowaniem metod redukujących efekt zakłócający różnic w charakterystykach na wyniki zdrowotne, pozwala na bardziej wiarygodne modelowanie.

3.4.2. Czas trwania leczenia (TTD)

W zakresie czasu leczenia komparatorem brakuje wyników porównawczych. Większe przeżycie w ramieniu midostauryny implikuje, że czas do porzucenia leczenia, obejmujący m.in. zdarzenia zgonu, progresji oraz porzucenia leczenia z dowolnych powodów, powinien być także dłuższy w przypadku pacjentów stosujących midostaurynę.



Alternatywnym podejściem może być próba oszacowania zależności między przeżyciem całkowitym komparatora a czasem trwania leczenia komparatora. W ramach publikacji Barete 2015 [19], oceniającej wyniki zdrowotne u pacjentów stosujących kładrybinę w subpopulacjach ASM oraz SM-AHN, przedstawiono przeżycie wolne od nawrotu (lub czas trwania odpowiedzi na leczenie) oraz przeżycie całkowite. Przeżycie wolne od nawrotu można utożsamić z czasem trwania leczenia.

Jednym z alternatywnych podejść względem modelu proporcjonalnych hazardów jest model AFT (ang. *Accelerated Failure Time*). Polega on na przyspieszonym czasie występowania zdarzenia o stałą w czasie wartość względem porównywanej grupy [20], oznacza to, że jedną krzywą przeżycia z zastosowaniem czynnika T można uzyskać względem drugiej poprzez następującą operację:

$$S_1(t) = S_2(t \cdot T).$$

Zakładając, że moment zakończenia leczenia występuje szybciej niż moment zgonu o stałą zależność w czasie, można na podstawie wartości median oszacować, w sposób przybliżony, stosunek czasu trwania przeżycia całkowitego do czasu trwania leczenia (dla punktu w którym krzywe osiągną 50% stosunek ten powinien być identyczny przy założeniu AFT). Poniżej przedstawiono obliczenia czynnika skalującego.

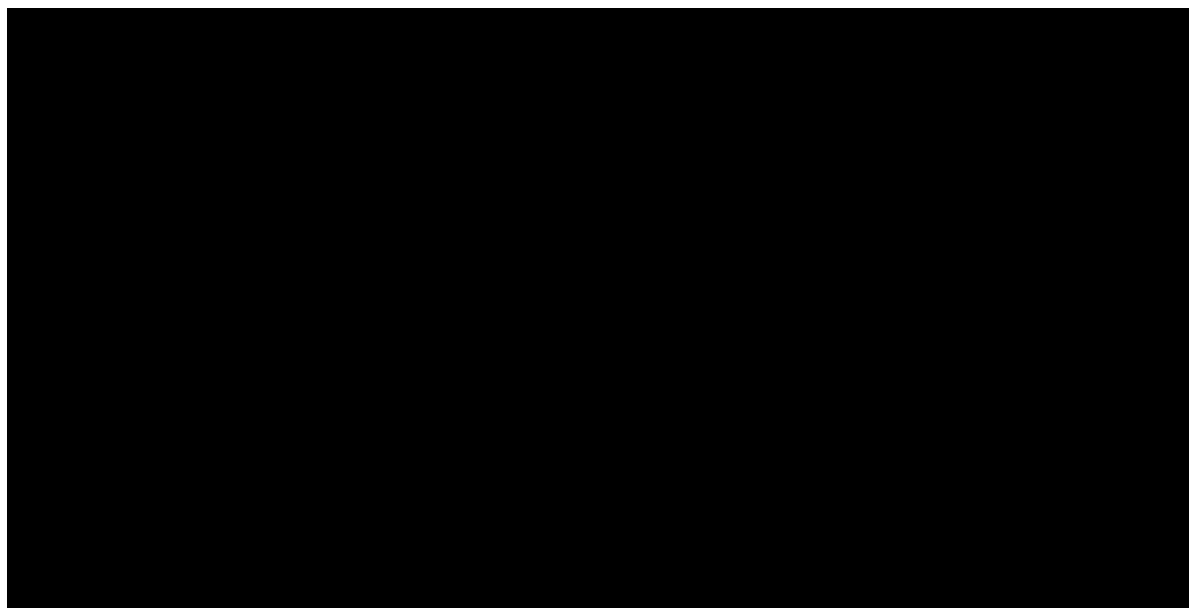
Tabela 9.
Obliczenia stosunku czasu trwania przeżycia do czasu trwania leczenia na podstawie wyników Barete 2015 u pacjentów stosujących kładrybinę w postaciach mastocytosy ASM oraz SM-AHN

Parametr	ASM	SM-AHN
Mediana RFS/DOR (miesiące)	■	■
Mediana OS (miesiące)	■	■
Stosunek czasu przeżycia	■	■
Średnia ważona udziałami podtypów		■

Na podstawie powyżej otrzymanej wartości ■ można, w odniesieniu do oszacowanej krzywej przeżycia OS dla komparatora, oszacować czas trwania leczenia jako OS(t*T). Stosując wybrany do analizy rozkład log-normalny dla OS dla midostauryny oraz HR w porównaniu komparatora i midostauryny oszacowano czas trwania leczenia komparatora. Na wykresie poniżej przedstawiono czas trwania leczenia przy zastosowaniu powyższej metody oraz przy zastosowaniu podejścia proponowanego przez autorów modelu oryginalnego a także krzywą przy braku różnic między midostauryną a komparatorem (Wykres 8).

Wykres 8.

Czas trwania leczenia komparatorem na podstawie midostauryny (brak różnic), na podstawie midostauryny (różnica na podstawie odpowiedzi na leczenie), na podstawie OS komparatora (różnica na podstawie stosunku RFS do OS)



Wszystkie trzy metody dają zbliżone rezultaty, jednak wydaje się bardziej prawdopodobne, że w przypadku komparatora czas trwania leczenia będzie krótszy niż w przypadku midostauryny, wobec czego w analizie podstawowej zastosowano podejście z oryginalnego modelu a w analizie wrażliwości przetestowano pozostałe warianty jako warianty skrajne (scenariusze CT1, CT2).

3.5. Przeżycie w zależności od podtypu zaawansowanej układowej mastocytozy

Skuteczność w zakresie odpowiedzi na leczenie, wyznaczono w oparciu o zagregowane wyniki badań uwzględnionych w analizie klinicznej, odrębnie dla każdej interwencji. Ze względu na niską liczebność próby badanych dla komparatorów zagregowano wyniki badań eksperymentalnych oraz obserwacyjnych.. Oszacowania te przeprowadzono odrębnie dla interwencji oraz komparatora. W celu uzyskania wyżej wymienionego rozkładu użyto danych o przeżyciu pacjentów w zależności od podtypu mastocytozy i stosowanej interwencji oraz początkowego rozkładu na podtypy (rozdz. 3.1).

Dane o przeżyciu pacjentów w postaci krzywych Kaplana-Meiera przeżycia całkowitego zaczerpnięto z odnalezionych badań. Następnie do wartości odczytanych z wykresu dopasowano rozkłady prawdopodobieństwa: wykładniczy, Weibulla, Gomperta, Log-normalny i Log-logistyczny. Dopasowania przeprowadzono w aplikacji Microsoft Excel w ramach arkuszy dostosowanego modelu. Parametry rozkładów uzyskano poprzez sprowadzenie modeli do postaci liniowych i zastosowanie regresji liniowej. Ze względu na niskie liczebności zdarzeń dla poszczególnych krzywych Kaplana-Meiera w przypadku rozkładów z dwoma parametrami dopasowanie przeprowadzono do wszystkich podtypów naraz (dla danej interwencji oraz źródła danych) w taki sposób, aby otrzymać wspólny parametr kształtu dla wszystkich trzech podtypów a pozostałe parametry odrębnie. Podejście

takie implikuje zachowanie stałej zależności w czasie pomiędzy podtypami mastocytosy – w przypadku rozkładów wykładniczego, Weibulla oraz Gompertza odpowiada to modelowi PH (proporcjonalnych hazardów) a w przypadku rozkładu log-normalnego i log-logistycznego modelowi AFT (ang. *Accelerated Failure Time*). Wybór najlepiej dopasowanych krzywych dokonano na podstawie wizualnej oceny oraz sumy odchyłeń kwadratowych dopasowanych prawdopodobieństw oraz krzywych Kaplana-Meiera. Ze względu na stosowanie różnych transformacji danych w celu sprowadzenia zależności do postaci liniowej, nie zastosowano kryterium AIC.

Ze względu na niskie liczebności pacjentów i zdarzeń w poszczególnych źródłach danych a także założenie o stałej zależności (model PH lub AFT), wiarygodność otrzymanych ekstrapolacji jest ograniczona. Należy jednak mieć na uwadze, że dopasowania służą wyłącznie oszacowaniu wzajemnych proporcji w przeżyciu pacjentów danego podtypu.

Zastosowane modele liniowe przedstawiono w Aneksie A.2 (Tabela 43), natomiast dalszy sposób wykorzystania otrzymanych danych w rozdziale 4.2. Poniżej przedstawiono kolejno rozważane źródła danych oraz otrzymane dopasowania.

Gotlib 2016 (Rydapt®)

W ramach analizy podstawowej w celu oszacowania przeżycia dla poszczególnych podtypów mastocytosy u pacjentów otrzymujących Rydapt® uwzględniono dane o przeżyciu podtypów z badania Gotlib 2016 [6], z której pochodzą również pozostałe dane uwzględnione w modelu. Wzięto pod uwagę dane w przedłużonym okresie obserwacji do 70 miesięcy, zaprezentowane w raporcie EMA [14], które są zgodne z modelowanymi efektami zdrowotnymi.

Tabela 10.
Wyniki dopasowania rozkładów do danych (modele łączne)

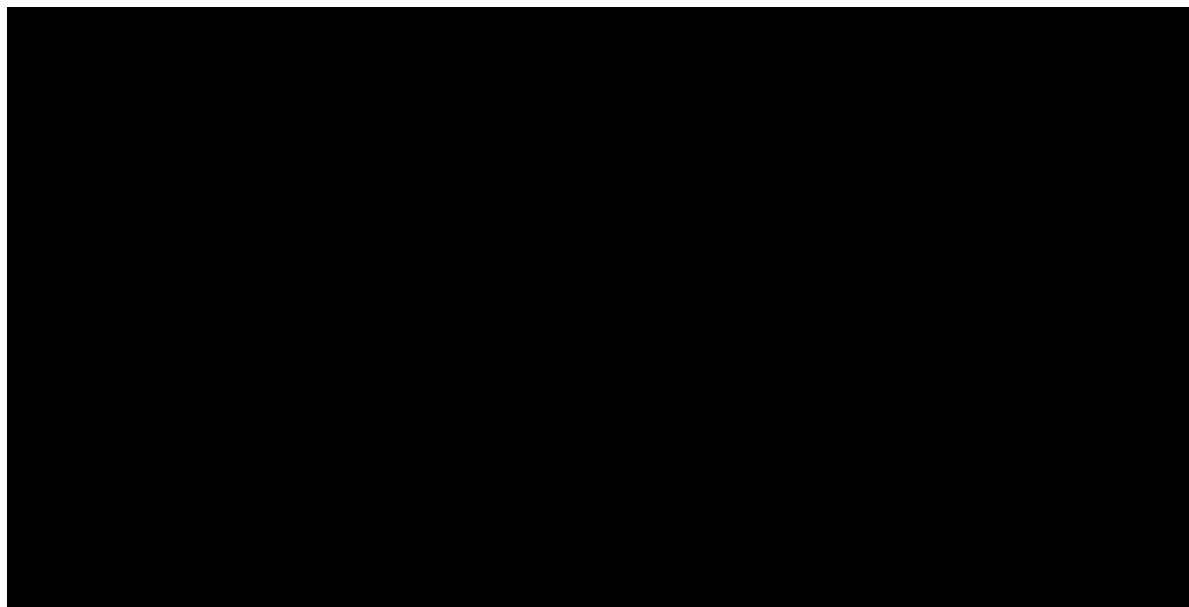
Rozkład	Parametr wspólny	Parametr MCL	Parametr SM-AHN	Parametr ASM	Suma kwadratów odchyłeń
Wykładniczy	█	█	█	█	█
Weibulla	█	█	█	█	█
Gompertza	█	█	█	█	█
Log-normalny	█	█	█	█	█
Log-logistyczny	█	█	█	█	█

Rozkładem, dla którego otrzymano najmniejszy błąd odchyłeń jest rozkład log-logistyczny, drugim pod tym względem jest rozkład log-normalny o podobnych własnościach, ale nieco niższym prognozowanym przeżyciu. W analizie w obliczeniach uwzględniono rozkład log-normalny, gdyż taki rozkład zastosowano również do prognozowania przeżycia całkowitego pacjentów przyjmujących Rydapt®. Na wykresie poniżej przedstawiono krzywe przeżycia dopasowane rozkładem

log-normalnym oraz krzywe Kaplana-Meiera (Wykres 9), pozostałe wykresy można porównać w dołączonym do analizy pliku obliczeniowym.

Wykres 9.

Krzywe Kaplana-Meiera przeżycia całkowitego oraz dopasowane krzywe w rozkładzie log-normalnym (Rydapt® na podstawie Gotlib 2016 – wyniki z raportu EMA)



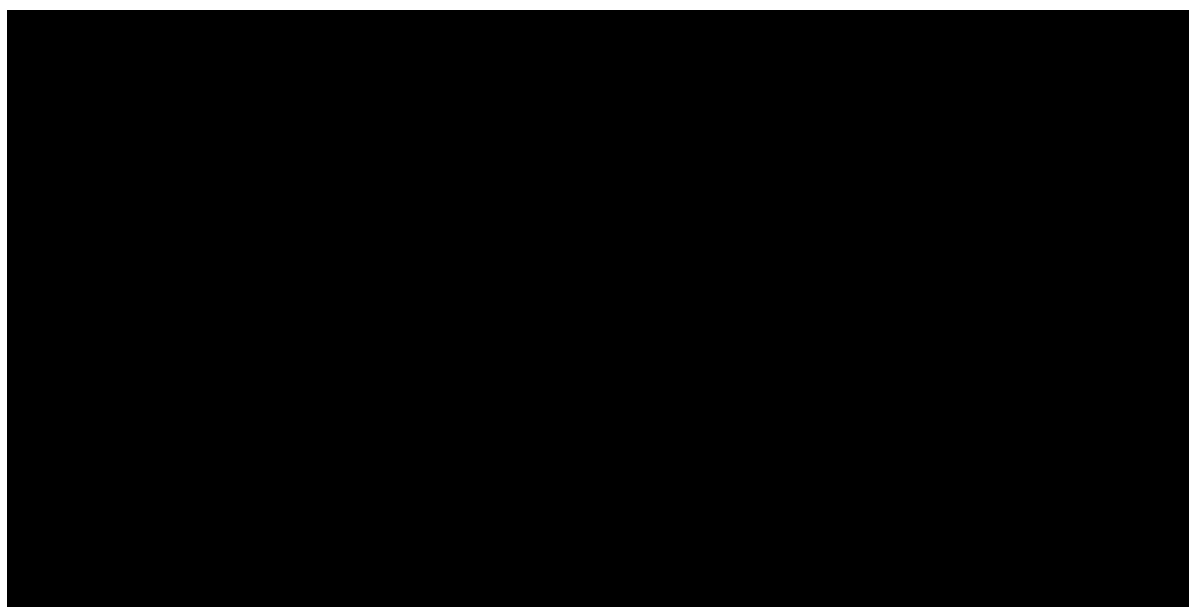
Ponieważ w przypadku tego zestawu danych, krzywe zachodzą na siebie a także biorąc pod uwagę wyższy stopień dojrzałości danych, przeprowadzono dodatkowo indywidualne dopasowania krzywych (Tabela 11, Wykres 10).

Tabela 11.
Parametry dopasowani indywidualnych do krzywych przeżycia dla poszczególnych podtypów mastocytozy (Gotlib 2016 – EMA)

Parametr	MCL	SM-AHN	ASM	Łączny błąd
Rozkład log-normalny				
μ	■	■	■	
σ	■	■	■	
Suma kwadratów odchyleń	■	■	■	■
Rozkład log-logistyczny				
α	■	■	■	
β	■	■	■	
Suma kwadratów odchyleń	■	■	■	■

Parametr	MCL	SM-AHN	ASM	Łączny błąd
Rozkład Gomperta				
β	████	████	████	
η	████	████	████	
Suma kwadratów odchyłeń	████	████	████	████
Rozkład Weibulla				
p	████	████	████	
λ	████	████	████	
Suma kwadratów odchyłeń	████	████	████	████

Wykres 10. Krzywe Kaplana-Meiera przeżycia całkowitego oraz indywidualnie dopasowane krzywe rozkładem log-logistycznym (Rydapt® na podstawie Gotlib 2016 – wyniki z raportu EMA)



Generalnie największy stopień dopasowania osiągnął rozkład log-logistyczny. W przypadku odrębnie dopasowanych krzywych, dopasowane krzywe również przecinają się w pewnym punkcie, co może być lepszym odwzorowaniem wyników klinicznych. Z drugiej strony przecinanie się krzywych mogłoby nie nastąpić gdyby nie cenzorowanie obserwacji w okresie przed punktem, w którym krzywe się przecięły [14]. Uznając jednak wyższość zaobserwowanych efektów klinicznych w analizie podstawowej zastosowano indywidualnie dopasowane rozkłady log-logistyczne, natomiast w analizie wrażliwości łącznie dopasowany rozkład log-normalny (scenariusz SM2).

Na podstawie badania Gotlib 2016 (dane z raportu EMA) [6] można było uzyskać także empiryczny rozkład pacjentów dożywających kolejnych miesięcy, jednak dane te kończą się w ██████████ przez co nie są odpowiednie do modelowania w horyzoncie dożywotnim. Ponadto dane dla ostatnich miesięcy obserwacji charakteryzują się dużą niepewnością, ponieważ pod obserwacją znajdowało się

kilku pacjentów, wobec czego ostatnie otrzymane wartości mogą być wynikiem przypadku a nie trendu w przeżyciu. Dane te zdecydowano wykorzystać w analizie wrażliwości, w której skrócono również horyzont czasowy do przedłużonego okresu obserwacji w badaniu Gotlib 2016 [6], tj. [REDACTED] (scenariusz S1). Poniżej zestawiono w tabeli liczebności pacjentów pozostających pod obserwacją oraz obliczone na tej podstawie odsetki (Tabela 12).

Tabela 12.
Liczba oraz odsetek pacjentów pozostających pod obserwacją i przy życiu w zależności od podtypu mastocytozy (na podstawie Gotlib 2016 – EMA)

[REDACTED]	Liczba pacjentów			Odsetek pacjentów		
	ASM	SM-AHN	MCL	ASM	SM-AHN	MCL
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

	Liczba pacjentów			Odsetek pacjentów		
	ASM	SM-AHN	MCL	ASM	SM-AHN	MCL
■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■

Ze względu na brak danych w miesiącach nieparzystych w analizie przyjęto wartość z miesiąca poprzedzającego

DeAngelo 2017 (Rydapt®)

Dane o przeżyciu w zależności od podtypu mastocytoty u pacjentów stosujących Rydapt® przedstawiono również w publikacji DeAngelo 2017 [21]. Artykuł ten prezentuje wyniki badania wspomagającego A2213 (PKC412A2213) [14] w okresie 10 lat obserwacji, na próbce 26 pacjentów, z czego 3 miało podtyp ASM, 17 podtyp SM-AHN oraz 6 podtyp MCL. Do danych o przeżyciu pacjentów w zależności od podtypu dopasowano krzywe parametryczne. Poniżej przedstawiono otrzymane dopasowania (Tabela 10).

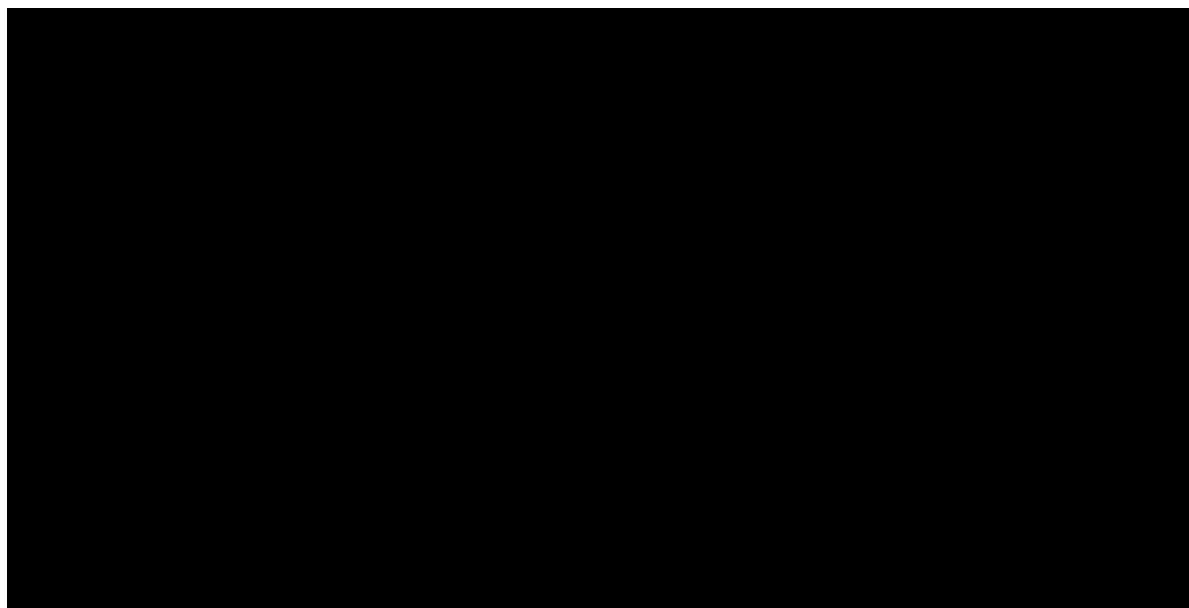
Tabela 13.
Wyniki dopasowania rozkładów do danych

Rozkład	Parametr wspólny	Parametr MCL	Parametr SM-AHN	Parametr ASM	Suma kwadratów odchyień
Wykładniczy	■	■	■	■	■
Weibulla	■	■	■	■	■
Gompertza	■	■	■	■	■
Log-normalny	■	■	■	■	■
Log-logistyczny	■	■	■	■	■

Rozkładem, dla którego otrzymano zdecydowanie najmniejszy błąd odchyień jest rozkład wykładniczy, który uwzględniono w analizie wrażliwości. Należy jednak mieć na uwadze, że oszacowane przeżycie dla podtypu ASM będzie prawdopodobnie zawyżone z powodu braku wystąpienia zaledwie 1 zdarzenia wśród próbki 3 pacjentów. Na wykresie poniżej przedstawiono krzywe przeżycia dopasowane rozkładem wykładniczym oraz krzywe Kaplana-Meiera (Wykres 11), pozostałe wykresy można porównać w dołączonym do analizy pliku obliczeniowym.

Wykres 11.

Krzywe Kaplana-Meiera przeżycia całkowitego oraz dopasowane krzywe w rozkładzie wykładniczym (Rydapt® na podstawie DeAngelo 2017)



Chandesris 2017 (komparator)

W ramach analizy podstawowej w celu oszacowania przeżycia dla poszczególnych podtypów mastocytozy u pacjentów w ramieniu komparatora uwzględniono dane o przeżyciu podtypów z publikacji Chandesris 2017 [9], która przedstawia krzywe Kaplana-Meiera przeżycia całkowitego pacjentów z Francuskiego rejestru CEREMAST, którzy nie otrzymywali midostauryny. Przedstawione wyniki w zakresie przeżycia (liczonego od momentu diagnozy) dotyczyły 33 pacjentów z podtypem SM-AHN, 5 pacjentów z podtypem ASM oraz 2 pacjentów z podtypem MCL. Dane te posłużyły także do wyznaczenia względnej skuteczności midostauryny w zakresie przeżycia w publikacji Chandesris 2016 [2], która została uwzględniona w analizie przy modelowaniu przeżycia w ramieniu komparatora. Zatem wybór tych danych jest zgodny z modelowanymi efektami zdrowotnymi.

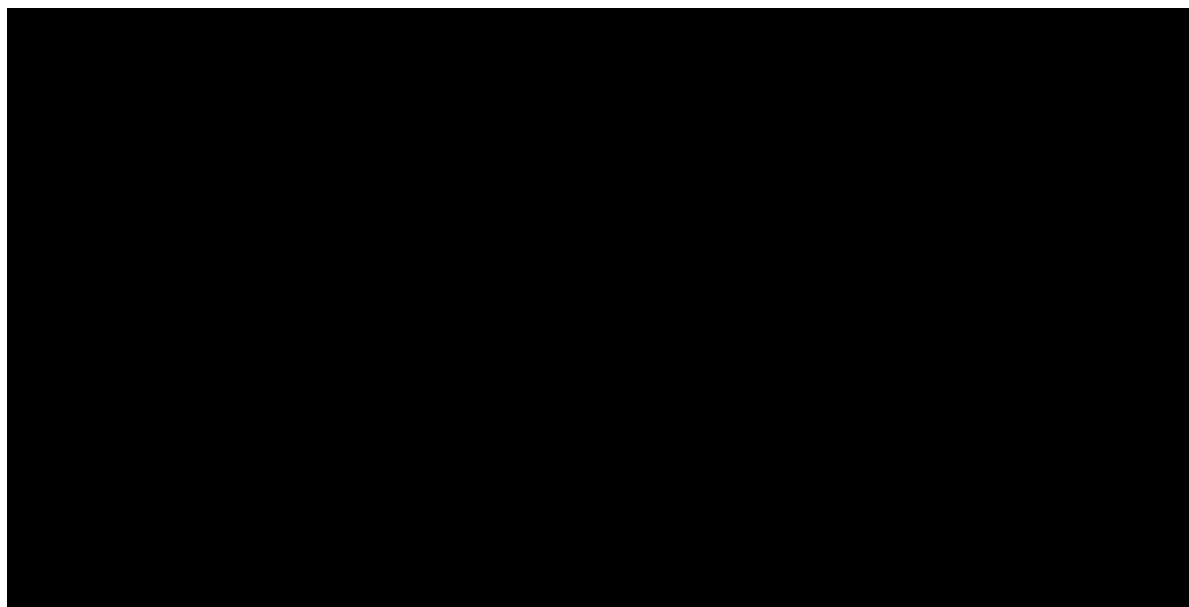
Tabela 14.
Wyniki dopasowania rozkładów do danych

Rozkład	Parametr wspólny	Parametr MCL	Parametr SM-AHN	Parametr ASM	Suma kwadratów odchyień
Wykładniczy	█	███	███	███	███
Weibulla	███	███	███	███	███
Gompertza	███	███	███	███	███
Log-normalny	███	███	███	███	███
Log-logistyczny	███	███	███	███	███

Rozkładem, dla którego otrzymano najmniejszy błąd odchyień jest rozkład log-logistyczny, drugim pod tym względem jest rozkład log-normalny o podobnych własnościach, ale nieco niższym prognozowanym przeżyciu. Podobnie jak w przypadku wyboru krzywych modelujących przeżycie pacjentów otrzymujących Rydapt®, wybrano do obliczeń rozkład log-normalny dla zachowania większej spójności. Na wykresie poniżej przedstawiono krzywe przeżycia dopasowane rozkładem log-normalnym oraz krzywe Kaplana-Meiera (Wykres 9), pozostałe wykresy można porównać w dołączonym do analizy pliku obliczeniowym.

Wykres 12.

Krzywe Kaplana-Meiera przeżycia całkowitego oraz dopasowane krzywe w rozkładzie log-normalnym (komparator na podstawie Chandesris 2017)



W przypadku danych z publikacji Chandesris 2017 [9] wyższym prawdopodobieństwem przeżycia cechują się pacjenci z podtypem SM-AHN niż pacjenci z podtypem ASM, podczas gdy w badaniu Gotlib 2016 [6] zależność była odwrotna. Odmiennie relacje w przeżyciu mogą być efektem niskiej liczebności próby badanych (5 pacjentów z ASM). W celu zbadania wpływu tej niepewności na wyniki modelu, uwzględniono dodatkowo 2 źródła danych dla komparatora, które zostały przedstawione poniżej.

W publikacji Chandesris 2017 [9] przedstawiono także krzywe Kaplana-Meiera przeżycia całkowitego pacjentów stosujących midostaurynę, lecz niska liczba pacjentów oraz zdarzeń w podtypach ASM (4 pacjentów, 1 zdarzenie) oraz MCL (3 pacjentów, brak zdarzeń) nie pozwalają na przeprowadzenie racjonalnej ekstrapolacji – wymagałaby ona przyjęcia dodatkowych założeń.

Lim 2009 (komparator)

W retrospektywnym, obserwacyjnym badaniu Lim 2009 [18] przedstawiono m.in. wyniki w zakresie przeżycia 342 pacjentów z układową mastocytosą (w tym 138 z SM-AHN, 41 z ASM oraz 5 z MCL), odnotowanych w klinice Mayo w latach 1976–2007 (w związku czym pacjenci najprawdopodobniej nie stosowali midostauryny). W badaniu Lim 2009 przeżycie mierzone było od momentu diagnozy, co może mieć wpływ na wyniki w przypadku gdyby moment rozpoczęcia leczenia nastąpił z opóźnieniem względem diagnozy. Poniżej przedstawiono wyniki przeprowadzonego dopasowania (Tabela 15).

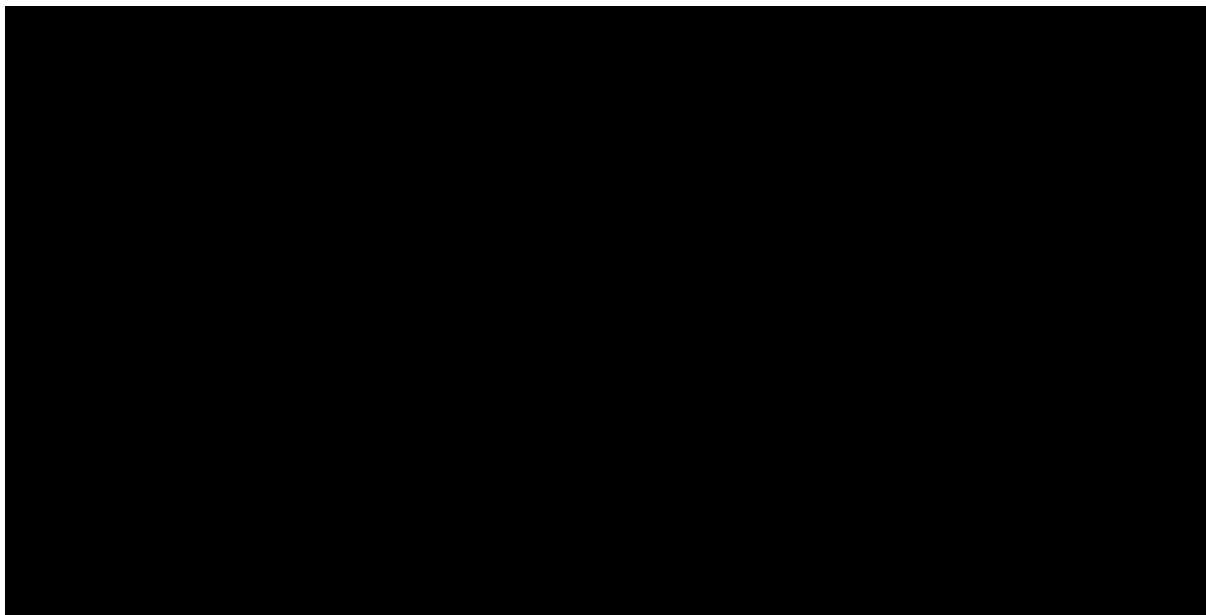
Tabela 15.
Wyniki dopasowania rozkładów do danych (Lim 2009)

Rozkład	Parametr wspólny	Parametr MCL	Parametr SM-AHN	Parametr ASM	Suma kwadratów odchyłeń
Wykładniczy	█	███	███	███	███
Weibulla	███	███	███	███	███
Gompertza	███	███	███	███	███
Log-normalny	██	██	██	██	██
Log-logistyczny	███	██	███	███	███

Najlepiej dopasowanym rozkładem pod względem obliczonego błędu odchyłeń okazał się rozkład log-normalny. Biorąc pod uwagę wcześniejsze wybory oraz miarę dopasowania, w obliczeniach zastosowano rozkład log-normalny. Poniżej zestawiono na wykresie dopasowane krzywe przeżycia rozkładu log-normalnego oraz krzywe Kaplana-Meiera (Wykres 13), pozostałe wykresy można porównać w dołączonym do analizy pliku obliczeniowym.

Wykres 13.

Krzywe Kaplana-Meiera przeżycia całkowitego oraz dopasowane krzywe w rozkładzie log-normalnym (komparator na podstawie Lim 2009)



Dane pochodzące z Lim 2009 [18] charakteryzują się dłuższym okresem obserwacji oraz większą próbką pacjentów niż poprzednio analizowane źródła. Przeciwnie do danych z publikacji Chandesris 2017 [9] dane te wskazują na dłuższe przeżycie u pacjentów z podtypem ASM niż SM-AHN, natomiast oba źródła zgodnie wskazują na krótkie przeżycie u pacjentów z podtypem MCL. Rozkład log-normalny dopasowany do danych z artykułu Lim 2009 wykorzystano w analizie wrażliwości (SM4).

Komparator – Cohen 2014

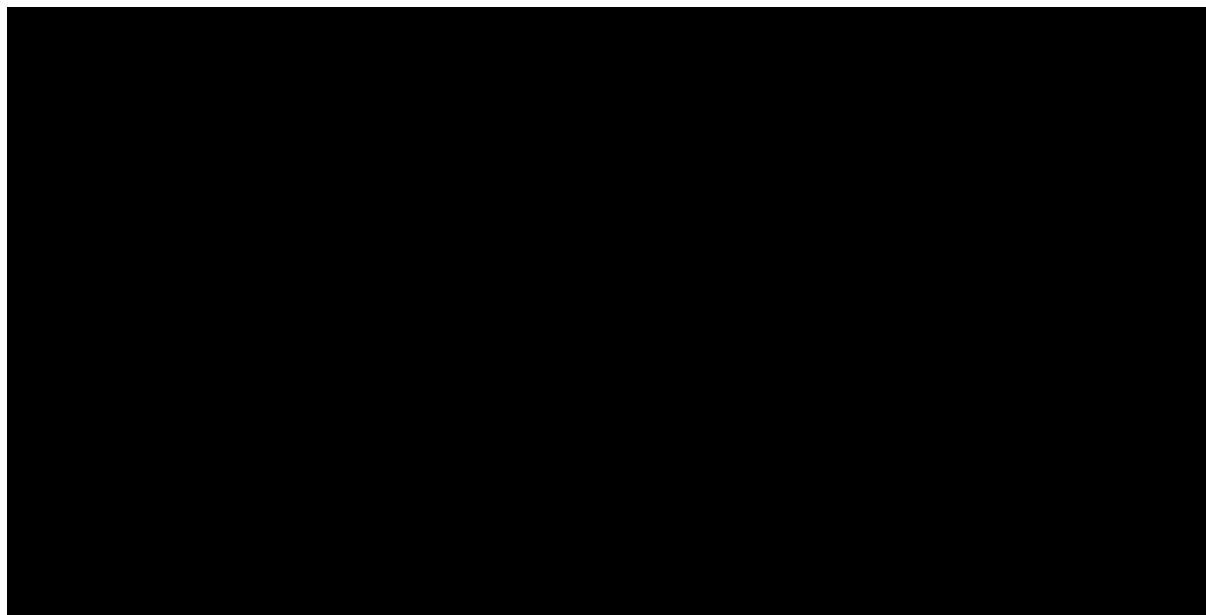
W publikacji Cohen 2014 [12] retrospektywne dane 548 pacjentów z mastocytozą (w tym 24 z SM-AHN, 8 z ASM oraz 5 z MCL) zebrane z duńskich rejestrów medycznych w latach 1997–2010 (w związku czym pacjenci najprawdopodobniej nie stosowali midostauryny). W badaniu oceniono m.in. przeżycie dorosłych pacjentów w zależności do typu mastocytozy, liczone od momentu diagnozy. Do krzywych Kaplana-Meiera dopasowano rozkłady prawdopodobieństwa. Poniżej przedstawiono wyniki przeprowadzonego dopasowania (Tabela 15).

Tabela 16.
Wyniki dopasowania rozkładów do danych (Cohen 2014)

Rozkład	Parametr wspólny	Parametr MCL	Parametr SM-AHN	Parametr ASM	Suma kwadratów odchyień
Wykładniczy	I	■	■	■	■
Weibulla	■	■	■	■	■
Gompertza	■	■	■	■	■
Log-normalny	■	■	■	■	■
Log-logistyczny	■	■	■	■	■

Najlepiej dopasowanym rozkładem pod względem obliczonego błędu jest rozkład wykładniczy, jest on zarazem wariantem prognozującym najniższe przeżycie w długim horyzoncie. Biorąc pod uwagę powyższe w obliczeniach zastosowano rozkład wykładniczy. Poniżej zestawiono na wykresie dopasowane krzywe przeżycia rozkładu wykładniczego oraz krzywe Kaplana-Meiera (Wykres 13), pozostałe wykresy można porównać w dołączonym do analizy pliku obliczeniowym.

Wykres 14.
Krzywe Kaplana-Meiera przeżycia całkowitego oraz dopasowane krzywe w rozkładzie wykładniczym (komparator na podstawie Cohen 2014)



Dane z publikacji Cohen 2014 [12] oraz Lim 2009 [18] są spójne w zakresie prognozowania dłuższego przeżycie u pacjentów z podtypem ASM niż SM-AHN oraz krótkiego przeżycie u pacjentów z podtypem MCL. Rozkład wykładniczy dopasowane do danych z artykułu Cohen 2014 [12] wykorzystano w analizie wrażliwości (SM5).

3.6. Zdarzenia niepożądane

Częstość zdarzeń niepożądanych uwzględniono na podstawie danych wykorzystanych w modelu oryginalnym. W modelu oryginalnym na podstawie danych pacjentów z badania CPKC412D2201, obliczono miesięczną częstość zdarzenia niepożądanego przypadającą na jednego pacjenta. Obliczenia te przeprowadzono w okresie przyjmowania midostauryny w badaniu (wyniki przypisane do ramienia MIDO w okresie leczenia), w okresie po przerwaniu leczenia midostauryną (przyjęto jako wyniki dla komparatora w okresie leczenia) oraz dla zdarzeń związanych z chorobą w okresie całego badania (wyniki te przyjęto dla wszystkich interwencji po przerwaniu leczenia). W ramieniu komparatora nie uwzględniono zdarzeń raportowanych w analizie klinicznej ze względu na ich niską wiarygodność związaną z bardzo małą próbą pacjentów. W analizie wrażliwości przetestowano założenie polegające na przyjęciu braku zdarzeń niepożądanych w ramieniu komparatora.

Tabela 17.
Zdarzenia niepożądane stopnia 3–4, miesięczne częstości na pacjenta (w przypadku interwencji w odniesieniu do okresu leczenia)

Zdarzenie	Midostauryna	Komparator	Związane z chorobą (nie związane z lekiem)
Ostra białaczka szpikowa	■	■	■
Niedokrwistość	■	■	■
Zwiększona fosfataza alkaliczna krwi	■	■	■
Biegunka	■	■	■
Duszność	■	■	■
Zmęczenie	■	■	■
Neutropenia z gorączką	■	■	■
Leukopenia	■	■	■
Wzrost poziomu lipazy	■	■	■
Nudności	■	■	■
Neutropenia	■	■	■
Zapalenie płuc	■	■	■
Gorączka	■	■	■
Posocznica	■	■	■
Małopłytkowość	■	■	■
Wymioty	■	■	■

Powyższe wartości służą do naliczania odpowiedniego kosztu zdarzeń niepożądanych w każdym cyklu modelu. Nie wpływają na jakość życia, ponieważ odjemnik związanych z występowaniem działań niepożądanych uwzględniony jest w oszacowanych wartościach użyteczności (rodz. 3.7).

3.7. Użyteczności stanów zdrowia

W celu określenia wartości użyteczności stanów zdrowia przeprowadzono systematyczne przeszukanie bazy PubMed, Cochrane, a także CRD. Dodatkowo niesystematycznie przeszukano bazę ISPOR, stronę AOTMiT oraz NICE. W wyniku dokonanych przeszukań nie odnaleziono źródeł danych, w których raportowano wartości użyteczności stanów zdrowia dla analizowanej jednostki chorobowej.

W związku z powyższym w niniejszej analizie wykorzystano wartości użyteczności uwzględnione w modelu oryginalnym [5]. W przywołanym modelu w wariancie podstawowym wartości użyteczności zostały oszacowane na podstawie danych o jakości życia zgromadzonych kwestionariuszem SF-12 w ramach badania klinicznego opisanego w publikacji Gotlib 2016 [6]. Na podstawie wartości dla PCS (ang. *physical component score*) oraz MCS (ang. *mental component score*) autorzy oryginalnego modelu wyznaczyli wartości użyteczności dla początkowego stanu zdrowia pacjentów, a także w podziale na odpowiedź na leczenie, stan podczas leczenia (choroba stabilna) oraz stan po progresji odpowiadające kwestionariuszom SF-6D (SF-12) oraz EQ-5D. Wielkości użyteczności zawierają całościowy wpływ leczenia na użyteczności, w tym obniżenie użyteczności ze względu na działania niepożądane. Wartości dla kwestionariusza EQ-5D otrzymano na podstawie wzoru mapującego zamieszczonego w publikacji Sullivan 2006 [22]:

$$EQ-5D = 0,057867 + 0,010367 * PCS - 0,00822 * MCS - 0,000034PCS * MCS - 0,01067$$

Poniżej zaprezentowano otrzymane wartości zestawów użyteczności dla poszczególnych metod (Tabela 18).

Tabela 18.
Wartości użyteczności uwzględnione w analizie

Wariant	Stan początkowy	Odpowiedź na leczenie	Stan w trakcie leczenia	Stan po progresji
Mapowanie do EQ-5D	0,755	0,852	0,799	0,751
SF-6D (SF-12)	0,616	0,702	0,668	0,618

Oszacowane wartości użyteczności odpowiadające kwestionariuszowi EQ-5D cechują się wyższymi wartościami użyteczności oraz większymi różnicami pomiędzy stanami, natomiast wartości w skali SF-6D (SF-12) są niższe od wartości w EQ-5D o około 16%–18%. Dodatkowo w przypadku SF-6D wartość użyteczności po progresji jest nieco wyższa niż wartość przed rozpoczęciem leczenia, co jest wynikiem nieintuicyjnym. Wyznaczone wartości użyteczności dla skali EQ-5D są obarczone niepewnością związaną z zastosowaniem mapowania, z drugiej strony otrzymany zestaw wartości wydaje się być bardziej wiarygodny niż wartości w skali SF-6D (SF-12). W związku z powyższym w wariancie podstawowym analizy uwzględniono wartości użyteczności w skali EQ-5D, natomiast w ramach analizy wrażliwości uwzględniono wartości uzyskane dla kwestionariusza SF-6D (SF-12).

3.8. Koszty

Koszty leków zaczerpnięto z Analizy wpływu na budżet. W poniższej tabeli zestawiono koszty wykorzystane w niniejszej analizie.

Tabela 19.
Koszty uwzględnione w analizie

Schemat leczenia		
Koszty leków/miesiąc		
Rydapt®		
Kladrybina		
Interferon alfa		
Polichemioterapia – pierwszy cykl leczenia		
Polichemioterapia – kolejne cykle leczenia		
Koszty podania/miesiąc		
Rydapt®		0,00 zł
Kladrybina		1 881,21 zł
Interferon alfa		0,00 zł
Polichemioterapia		0,00 zł
Koszty monitorowania i diagnostyki/miesiąc		
Rydapt®		422,39 zł
Kladrybina		0,00 zł
Interferon alfa		270,40 zł
Polichemioterapia		0,00 zł
Koszty w kolejnej linii leczenia/miesiąc		
Rydapt® - pacjenci z ASM lub SM-AHN		
Rydapt® - pacjenci z MCL		
Kladrybina		
Interferon alfa		
Polichemioterapia		
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych/miesiąc		
Rydapt®		
Kladrybina		
Interferon alfa		
Polichemioterapia		
Koszty opieki terminalnej/miesiąc		
Rydapt®		
Kladrybina		
Interferon alfa		

Schemat leczenia		
Polichemioterapia		
Koszty leczenia chorób współistniejących/miesiąc		
Rydapt®		
Kladrybina		
Interferon alfa		
Polichemioterapia		

4. Charakterystyka modelu

4.1. Założenia

- Analizę przeprowadzono w oparciu o model dostarczony przez Zamawiającego.
- Długość cyklu w modelu wynosi 1 miesiąc.
- W analizie zastosowano korektę połowy cyklu.
- W obliczeniach uwzględniono dożywotni horyzont czasowy (reprezentowany przez okres symulacji w modelu obejmujący 800 miesięcy).
- Uwzględniono dyskontowanie kosztów oraz efektów zdrowotnych odpowiednio na poziomie 5% oraz 3,5%. W analizie wrażliwości uwzględniono brak dyskontowania kosztów i efektów klinicznych.

- Sposób postępowania z pacjentami z populacji docelowej określono w oparciu o zapisy proponowanego programu lekowego w przypadku Rydapt® oraz o analizę problemu decyzyjnego w przypadku komparatorów.
- Modelowanie choroby oparto o schemat przeżycia podzielonego (PSM) z uwzględnieniem krzywych TTD oraz OS a także z podziałem na wystąpienie lub niewystąpienie odpowiedzi na leczenie (MR).
- W niniejszej analizie modelowanie efektów zdrowotnych pacjentów z zaawansowaną układową mastocytozą przeprowadzone zostało łącznie dla wszystkich podtypów mastocytozy. Ponadto wyniki zdrowotne komparatorów, tj. kładrybiny, interferonu alfa oraz daunorubicyny i cytarabiny, także modelowane są łącznie jako wyniki jednego komparatora – najlepszej opieki wspomagającej.
- Skuteczność midostauryny w zakresie krzywych przeżycia TTD i OS oraz odpowiedzi na leczenie określono na podstawie najbardziej aktualnych wyników i danych z badania CPKC412D2201 (krzywe Kaplana-Meiera z ostatnimi znanymi wartościami [REDACTED]), opracowanych przez autorów oryginalnego modelu. Skuteczność komparatora w zakresie przeżycia całkowitego otrzymano poprzez zastosowanie współczynnika HR=2,2 z publikacji Chandesris 2016 [2], wynikającego z porównania pacjentów biorących midostaurynę w ramach francuskiego programu *compassionate use* oraz historycznej kohorty pacjentów nie otrzymujących midostauryny. Czas

trwania leczenia komparatorem modelowany jest w oparciu o parametr ryzyka względnego odpowiedzi na leczenie w porównaniu midostauryny z komparatorem.

- W celu określenia krzywych przeżycia TTD oraz OS dla midostauryny autorzy oryginalnego modelu przeprowadzili dopasowanie rozkładów ciągłych do danych pacjentów z badania CPKC412D2201. Jednak ze względu na występujące rozbieżności z krzywymi Kaplana-Meiera, krzywe OS oraz TTD modelowano dwuetapowo. W pierwszym etapie użyto krzywej Kaplana-Meiera, a w kolejnym zastosowano prawdopodobieństwa warunkowe wynikające z krzywych najlepiej dopasowanego rozkładu. Krzywe OS oraz TTD modelowane są krzywymi Kaplana-Meiera do momentu wystąpienia ostatniego zaobserwowanego zdarzenia (51. Miesiąc oraz odpowiednio 39. miesiąc).
- Skuteczność w zakresie odpowiedzi na leczenie (*major response*), wyznaczono w oparciu o zagregowane wyniki badań eksperymentalnych oraz obserwacyjnych, uwzględnionych w analizie klinicznej, odrębnie dla każdej interwencji. Następnie dla komparatora przyjęto odpowiedź ważoną udziałami kladrybiny i interferonu alfa. Ze względu na brak danych dla daunorubicyny i cytarabiny przyjęto wartość na podstawie kladrybiny i interferonu alfa.
- Użyteczności stanów zdrowia uwzględniono na podstawie danych o jakości życia zgromadzonych w badaniu klinicznym CPKC412D2201 kwestionariuszem SF-12. W analizie podstawowej uwzględniono wartości otrzymane poprzez mapowanie do skali EQ-5D a w analizie wrażliwości, wartości obliczone dla skali SF-6D.
- Częstość zdarzeń niepożądanych uwzględniono na podstawie danych wykorzystanych w modelu oryginalnym. W modelu oryginalnym na podstawie danych pacjentów z badania CPKC412D2201, obliczono miesięczną częstość zdarzenia niepożądanego przypadającą na jednego pacjenta. Obliczenia te przeprowadzono w okresie przyjmowania midostauryny w badaniu (wyniki przypisane do ramienia MIDO w okresie leczenia), w okresie po przerwaniu leczenia midostauryną (przyjęto jako wyniki dla komparatora w okresie leczenia) oraz dla zdarzeń związanych z chorobą w okresie całego badania (wyniki te przyjęto dla wszystkich interwencji po przerwaniu leczenia). W ramieniu komparatora nie uwzględniono zdarzeń raportowanych w analizie klinicznej ze względu na ich niską wiarygodność związaną z bardzo małą próbą pacjentów.
- Ze względu na występowanie różnic w sposobie leczenia oraz przeżywalności pomiędzy podtypami zaawansowanej układowej mastocytozy, na potrzeby naliczania kosztów oszacowano pomocniczo odsetki pacjentów w podtypach ASM, SM-AHN, MCL dożywających danego cyklu modelu. Oszacowania te przeprowadzono odrębnie dla interwencji oraz komparatora. W celu uzyskania wyżej wymienionego rozkładu użyto danych o przeżyciu pacjentów w zależności od podtypu mastocytozy i stosowanej interwencji oraz początkowego rozkładu na podtypy.
- Początkowy rozkład na podtypy uwzględniono na podstawie danych z publikacji Gotlib 2016 [6], aby zachować spójność z danymi o efektywności midostauryny. Dane o przeżyciu podtypów mastocytozy uwzględniono na podstawie wyników badania Gotlib 2016 [6] w przedłużonym okresie obserwacji, zamieszczonych w raporcie EMA. Dane te są zgodne ze skutecznością midostauryny wykorzystaną w modelu. Dane o przeżyciu podtypów mastocytozy w ramieniu komparatora

uwzględniono na podstawie publikacji Chandesris 2017 [9], zgodnej ze źródłem efektywności dla komparatora.

- Koszty kladrybiny oraz interferonu alfa oszacowano na podstawie danych sprzedażowych () oraz aktualnego obwieszczenia MZ ()
- Koszty polichemioterapii określono na podstawie wyceny grupy S01 oraz S03 na podstawie Statystyk JGP. Założono, że koszt hospitalizacji zawiera koszt leku, podania, monitorowania i diagnostyki, leczenia zdarzeń niepożądanych oraz opieki terminalnej.
- Koszt diagnostyki i monitorowania w programie lekowym określono na podstawie wyceny świadczeń wymienionych w projekcie programu lekowego.
- W analizie przyjęto założenie, że pacjent przyjmujący kladrybinę nie odbywa dodatkowych wizyt monitorujących, monitorowanie stanu zdrowia odbywa się w ramach 5–dniowych hospitalizacji związanych z podaniem leku.
- Założono, że podanie preparatu Rydapt® oraz podanie interferonu alfa nie generuje dodatkowych kosztów – pacjenci samodzielnie mogą zażywać dany lek, który jest wydawany w czasie wizyt monitorujących.

4.2. Zasada działania

Niniejszą analizę oparto na kohortowym modelu o długości cyklu wynoszącej 1 miesiąc, w którym krzywa czasu leczenia oraz przeżycia całkowitego dzielą symulację na trzy stany: przeżycie do momentu zakończenia leczenia oraz przeżycie po zakończeniu leczenia oraz zgon. Stan przed zakończeniem leczenia podzielono dodatkowo na wystąpienie odpowiedzi na leczenie i brak odpowiedzi na leczenie (na podstawie odsetka pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie dla poszczególnych interwencji). W każdym cyklu podział kohorty na poszczególne stany obliczany jest według formuł określonych w poniższej tabeli (Tabela 20).

Tabela 20.
Podział kohorty na poszczególne stany modelu

Stan	Podstan	Sposób kalkulacji odsetka kohorty
Leczenie	Odpowiedź na leczenie	$TTD(t) \cdot MR$
	Brak odpowiedzi na leczenia	$TTD(t) \cdot (1 - MR)$
Przeżycie po zakończeniu leczenia	-	$OS(t) - TTD(t)$
Zgon	-	$1 - OS(t)$

t – czas na początku danego cyklu modelu

Na potrzeby oszacowania kosztów leczenia w zależności od podtypu dodatkowo w modelu dla każdego ramienia odrębnie obliczany jest udział w przeżyciu danego podtypu jako średnie ważone przeżycie z uwzględnieniem początkowego rozkładu podtypów oraz oszacowanego przeżycia podtypów:

$$\frac{p_j \cdot OS_j}{p_1 \cdot OS_1 + p_2 \cdot OS_2 + p_3 \cdot OS_3'}$$

gdzie p_i oraz OS_i to odpowiednio początkowy udział oraz krzywa OS i -tego podtypu (MCL, SM-AHN, ASM).

Do każdego stanu przypisano koszty (opisane szczegółowo w rozdz. 3.8) oraz użyteczności stanu zdrowia (patrz rozdz. 3.7).

4.3. Opcje modelu

Model zaimplementowany z wykorzystaniem języka programowania VBA w obrębie aplikacji Microsoft Excel® pozwala na przeprowadzanie symulacji efektów klinicznych i ekonomicznych dla porównywanych interwencji. W scenariuszu podstawowym niniejszej analizy wykorzystywane są domyślne wartości oraz zakresy zmienności uwzględnionych parametrów. Wyodrębniono ponadto szereg opcji, z pomocą których użytkownik otrzymuje możliwość przeprowadzenia symulacji efektów klinicznych i ekonomicznych przy różnych założeniach. W poniższej tabeli przedstawiono zawartość arkusza kalkulacyjnego (Tabela 21).

Tabela 21.
Opis arkuszy pliku obliczeniowego analizy

Arkusz	Charakterystyka
User guide	Strona zawierająca podstawowe informacje na temat celu analizy, uwzględnionych efektów zdrowotnych oraz kosztów.
Model Parameters	Arkusz umożliwiający użytkownikowi zmianę domyślnych wartości parametrów modelu.
Input - Cost	Zestawienie danych kosztowych i obliczenia pomocnicze wykorzystane w analizie.
Outcomes and costs	Zestawienie danych kosztowych oraz wyniki odnośnie przeżycia i czasu trwania leczenia
Results	Wyniki
Utility	Zestawienie danych źródłowych o użytecznościach wyróżnionych stanów
Cost data	Zestawienie szczegółowych danych kosztowych
Appendix Sensitivity Analysis	Zestawienie parametrów wykorzystanych do obliczeń w ramach analiz wrażliwości
Appendix PSA	Zestawienie wyników analizy probabilistycznej.
Appendix Extrapolation	Zestawienie parametrów wykorzystanych w rozkładach uwzględnionych w analizie
Appendix transition	Obliczenia główne analizy dla rozkładu kohorty
Appendix AEs	Zestawienie danych dotyczących częstości występowania zdarzeń niepożądanych

5. Wyniki

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[REDACTED]

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

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]				

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

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

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

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

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

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

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

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

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

[Redacted text line]

[Redacted text line]



6. Analiza wrażliwości

6.1. Scenariusze analizy wrażliwości

Poniżej zestawiono scenariuszy analizy wrażliwości (Tabela 29).

Tabela 29.
Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Opcja w arkuszu kalkulacyjnym
Parametry techniczne			
H	Horyzont czasowy (dożywni – technicznie 800 miesięcy)	██████████	
D	Dyskontowanie (5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych)	0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych	
Efektywność midostauryny			
OS_1		Przedłużenie krzywej K-M rozkładem log-normalnym od 69. miesiąca	Clinical trial cutoff (Piecwise tail extrapolation start) for overall survival
OS_2	Przedłużenie krzywej OS K-M rozkładem log-normalnym od 52. miesiąca	Przedłużenie krzywej K-M rozkładem log-logistycznym od 52. miesiąca	MIDO extrapolation/ Functional form
OS_3		Przedłużenie krzywej K-M rozkładem uogólnionym gamma od 52. miesiąca	MIDO extrapolation/ Functional form
OS_4		Wykorzystanie krzywej log-normalnej w całym horyzoncie analizy	MIDO extrapolation
TTD_1		Przedłużenie krzywej K-M rozkładem log-normalnym od 69. miesiąca	Clinical trial cutoff (Piecwise tail extrapolation start) for overall survival
TTD_2	Przedłużenie krzywej TTD K-M rozkładem log-normalnym od 40. miesiąca	Przedłużenie krzywej K-M rozkładem log-logistycznym od 40. miesiąca	MIDO extrapolation/ Functional form
TTD_3		Przedłużenie krzywej K-M rozkładem uogólnionym gamma od 40. miesiąca	MIDO extrapolation/ Functional form
TTD_4		Wykorzystanie krzywej log-normalnej w całym horyzoncie analizy	MIDO extrapolation

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Opcja w arkuszu kalkulacyjnym
Efektywność komparatora			
HR1	Przeżycie w ramieniu komparatora na podstawie HR=2,2 z publikacji Chandersris 2016	Przeżycie w ramieniu komparatora na podstawie HR=1/0,62 z publikacji Reiter 2017	Hazard ratio between MIDO and SoC (OS_HR_opt)
HR2		Przeżycie w ramieniu komparatora na podstawie HR=1/0,381 z publikacji Reiter 2017	
CT1	Czas trwania leczenia w ramieniu komparatora modelowany w oparciu o parametr ryzyka względnego odpowiedzi na leczenie (HR=1,28)	Czas trwania leczenia w ramieniu komparatora taki sam jak midostauryną	Ratio between MIDO and SoC (standard_care_ratio)
CT2		Czas trwania leczenia w ramieniu komparatora w oparciu o stosunek czasu przeżycia do czasu wolnego od nawrotu (model AFT ze stałą T=1,45)	
Pozostałe parametry			
SM1	Początkowy rozkład podtypów mastocytomy (na podstawie Gotlib 2016)	Na podstawie Cohen 2014	Initial subtype distribution
SM2	Przeżycie podtypów mastocytomy na podstawie Gotlib 2016 (EMA), rozkład log-logistyczny (indywidualnie dopasowane krzywe) w ramieniu MIDO	Przeżycie podtypów mastocytomy na podstawie Gotlib 2016 (EMA), rozkład log-normalny (łącznie dopasowane krzywe) – w ramieniu MIDO	Distribution of subtypes survival in Rydapt arm
SM3		Przeżycie podtypów mastocytomy na podstawie DeAngelo 2017, rozkład wykładniczy – w ramieniu MIDO	
SM4	Przeżycie podtypów mastocytomy na podstawie Chandersris 2017, rozkład log-normalny w ramieniu SoC	Przeżycie podtypów mastocytomy na podstawie Lim 2009, rozkład log-normalny – w ramieniu SoC	Distribution of subtypes survival in SoC arm
SM5		Przeżycie podtypów mastocytomy na podstawie Cohen 2014, rozkład wykładniczy – w ramieniu SoC	
AE	Zdarzenia niepożądane dla komparatora na podstawie danych po porzuceniu leczenia midostauryną	Zerowa częstość zdarzeń niepożądanych w ramieniu komparatora	Adverse events option for SoC
KM	Przedłużenie krzywej OS K-M rozkładem log-normalnym od 52. miesiąca, przedłużenie krzywej TTD K-M rozkładem log-normalnym od 40. Miesiąca; horyzont dożywności; przeżycie podtypów mastocytomy na podstawie Gotlib 2016 (EMA), rozkład log-logistyczny (indywidualnie dopasowane krzywe) w ramieniu MIDO	Modelowanie na podstawie wyników badania Gotlib 2016 : wykorzystanie wyłącznie krzywych K-M z horyzontem analizy wynoszącym 69 miesięcy oraz rozkładu przeżycia podtypów na podstawie danych z Gotlib 2016 (EMA)	rydapt_subtypes_source_opt = Gotlib 2016 (EMA); rydapt_subtypes_opt= Trial; Clinical trial cutoff (Piecewise tail extrapolation start) for overall survival=69; Clinical trial cutoff (Piecewise tail extrapolation start) for treatment duration=69 Model horizon= Trial
U	Użyteczności uzyskane poprzez mapowanie ze skali SF-12 do skali EQ-5D	Użyteczności uzyskane poprzez obliczenie użyteczności w skali SF-6D (na podstawie SF-12)	Utilities value in the model
BW	Masa ciała na podstawie GUS (75,3 kg)	Masa ciała na podstawie badania klinicznego CPKC412D2201 (71,3 kg)	Weight in KG
W	Brak wastage	Wastage uwzględniony (dotyczy wyłącznie kładrybiny)	Inclusion of wastage
DI	Intensywność dawki midostauryny (100%)	Intensywność dawki midostauryny XXXXXXXXXX	Dose intensity for MIDO

	Koszt		Skuteczność		Bezpieczeństwo		Wpływ na jakość życia		Wpływ na produktywność		Wpływ na zdrowie publiczne		Wpływ na środowisko	
	Wzrost	Spadek	Wzrost	Spadek	Wzrost	Spadek	Wzrost	Spadek	Wzrost	Spadek	Wzrost	Spadek	Wzrost	Spadek
1														
2														
3														
4														
5														
6														
7														
8														
9														
10														
11														
12														
13														
14														
15														
16														
17														
18														
19														
20														
21														
22														
23														
24														
25														
26														
27														
28														
29														
30														
31														
32														
33														
34														
35														
36														
37														
38														
39														
40														
41														
42														
43														
44														
45														
46														
47														
48														
49														
50														
51														
52														
53														
54														
55														
56														
57														
58														
59														
60														
61														
62														
63														
64														
65														
66														
67														
68														
69														
70														
71														
72														
73														
74														
75														
76														
77														
78														
79														
80														
81														
82														
83														
84														
85														
86														
87														
88														
89														
90														
91														
92														
93														
94														
95														
96														
97														
98														
99														
100														

T	T		T		T		T		T		T		T	
	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T
T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T
T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T
T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T
T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T
T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T
T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T
T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T
T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T

7. Walidacja

7.1. Walidacja wewnętrzna

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

7.2. Walidacja konwergencji

W celu przeprowadzenia walidacji konwergencji przeszukano w sposób systematyczny bazy informacji medycznych pod kątem odnalezienia analiz ekonomicznych, których wyniki mogłyby zostać porównane z wynikami modelu. W wyniku przeprowadzonego przeszukania nie odnaleziono odpowiednich źródeł danych, w związku z czym niemożliwe było przeprowadzenie walidacji konwergencji.

7.3. Walidacja zewnętrzna

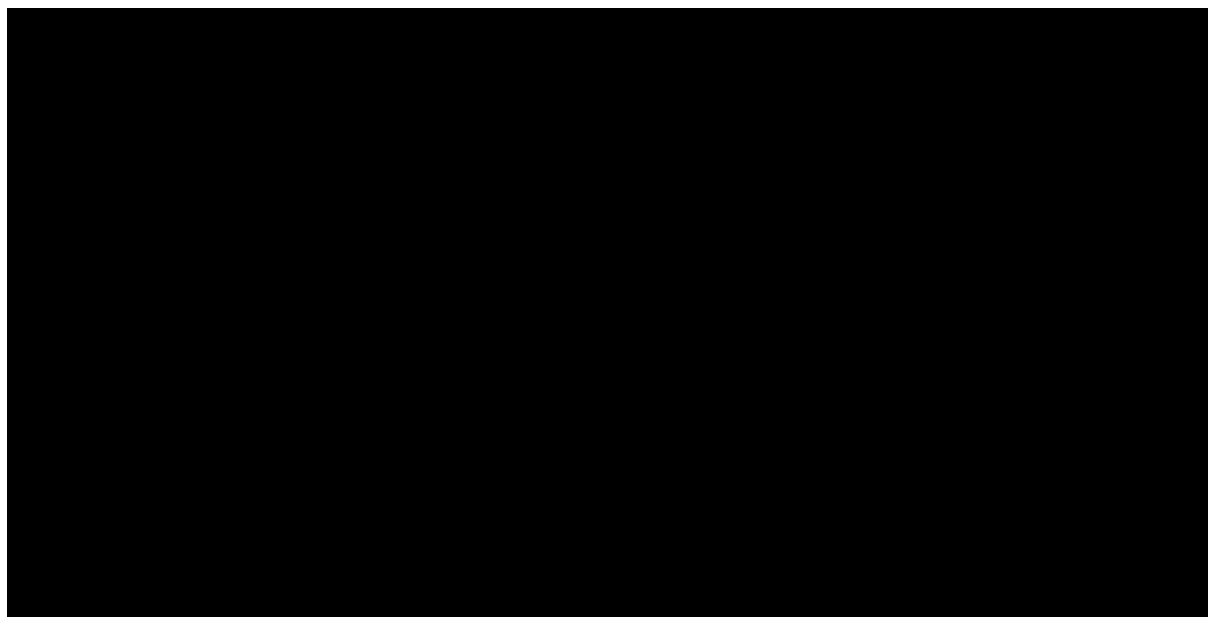
Walidacja zewnętrzna odnosi się do zgodności wyników uzyskanych dzięki modelowaniu z zaobserwowanymi dowodami empirycznymi. Może ona polegać na porównaniu danych wyjściowych modelu z opublikowanymi wynikami wieloletnich badań obserwacyjnych.

W niniejszej analizie ze względu na rzadki charakter zaawansowanej układowej mastocytozy konieczne było wykorzystanie danych obserwacyjnych. Większość z nich została uwzględniona przynajmniej w analizie wrażliwości. Poniżej opisane będą dane, które nie zostały uwzględnione w analizie.

W publikacji Reiter 2017 [3] porównano wyniki zdrowotne dla zagregowanych danych pacjentów z badań rejestracyjnych (Gotlib 2016 [6] oraz DeAngelo 2017 [21]) midostauryny z historyczną kohortą pacjentów z rejestru niemieckiego nieleczonych midostauryną. Wyniki tego badania w zakresie redukcji ryzyka zgonu wykorzystano w analizie wrażliwości, jednak w publikacji przedstawiono również bezpośrednio krzywe Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego pacjentów stosujących midostaurynę oraz pacjentów z niemieckiego rejestru. Poniżej na wykresie zestawiono te dane z wynikami badania klinicznego CPKC412D2201, które uwzględniono w analizie.

Wykres 23.

Dane o przeżyciu pacjentów stosujących oraz nie stosujących midostaurynę na podstawie publikacji Reiter 2017 oraz z badania klinicznego CPKC412D2201



Przeżycie dla łącznej kohorty pacjentów stosujących midostaurynę jest wyższe niż wyniki wyłącznie na podstawie badania Gotlib 2016, natomiast jest ono zbliżone do przeżycia w ramach historycznej kohorty niemieckich pacjentów. Oznaczać to może, że przeżycie zarówno w ramieniu midostauryny jak i komparatora może być zaniżone. Ze względu na fakt, że większość danych w modelu została oszacowana na podstawie badania CPKC412D2201, w tym przeżycie całkowite i czas trwania leczenia, niewłaściwe mogłoby być modelowanie przeżycia na podstawie innego źródła. W takim wypadku przeżycie byłoby nieproporcjonalnie długie w stosunku do czasu trwania leczenia.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

9. Ograniczenia

- Analizę przeprowadzono w oparciu o model dostarczony przez Zamawiającego. Ograniczenia oryginalnego modelu stanowią jednocześnie ograniczenia niniejszej analizy.
- Efektywność interwencji uwzględnionych w analizie określono na podstawie wyników z badań włączonych do analizy klinicznej [23]. Ograniczenia przeprowadzonej analizy klinicznej wpływają na ograniczenia niniejszej analizy.
- Do modelowania efektów zdrowotnych terapii midostauryną w zakresie krzywych przeżycia w analizie wykorzystano dane z badania CPKC412D2201. W tym celu wykorzystano krzywe przeżycia oszacowane przez autorów modelu oryginalnego, a także przyjętą w nim metodykę.
- Skuteczność w zakresie odpowiedzi na leczenie wyznaczono w oparciu o zagregowane wyniki badań uwzględnionych w analizie klinicznej, odrębnie dla każdej interwencji. Ze względu na niską liczebność próby badanych w ramieniu komparatorów, zagregowano wyniki badań eksperymentalnych oraz obserwacyjnych.
- Bezpieczeństwo stosowania porównywanych interwencji określono w oparciu o dane pochodzące z modelu dostarczonego przez Zamawiającego.
- W ramach przeprowadzonego przeszukania systematycznego oraz niesystematycznego przeszukania zasobów Internetu nie odnaleziono publikacji, w których raportowano wartości użyteczności stanów zdrowia odnośnie analizowanej jednostki chorobowej. W związku z tym, w niniejszej analizie, wartości te zaczerpnięto z oryginalnego modelu.
- Koszty leków, diagnostyki i monitorowania, podania leków, leczenia zdarzeń niepożądanych, leczenia chorób współistniejących wśród pacjentów z SM-AHN, leczenie w kolejnej linii oraz opieki terminalnej zaczerpnięto z analizy wpływu na budżet [7]. W związku z tym ograniczenia przeprowadzonej analizy wpływu na budżet wpływają na ograniczenia niniejszej analizy.

10. Dyskusja

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności midostauryny (preparat Rydapt®) w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania w terapii dorosłych pacjentów z agresywną mastocytozą układową, mastocytozą układową z nowotworem układu krwiotwórczego lub białaczką mastocytarną.

Mastocytoza jest heterogenną grupą chorób nowotworowych (guzy złośliwe z komórek tucznych) charakteryzujących się nadmierną proliferacją i nagromadzeniem nieprawidłowych mastocytów w jednym lub wielu narządach, najczęściej w szpiku kostnym, skórze, wątrobie, śledzionie i węzłach chłonnych. Choroba może przebiegać w dwóch postaciach: skórnej oraz układowej. Postać układowa SM może cechować się łagodnym lub ciężkim przebiegiem klinicznym. W ramach analizy rozważano następujące podtypy zaawansowanej mastocytozy układowej: agresywną mastocytozę układową, mastocytozę układową z nowotworem układu krwiotwórczego, białaczkę mastocytarną.

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

Dane dotyczące przeżycia całkowitego oraz czasu leczenia pacjentów z populacji docelowej, leczonych midostauryną określono na podstawie wyników badania klinicznego CPKC412D2201. Wyniki badania opublikowano w ramach publikacji Gotlib 2016, zaś badanie to stanowiło główne badanie w procesie rejestracji leku w zaawansowanej układowej mastocytozie w Europie przez agencję EMA oraz w Stanach Zjednoczonych przez agencję FDA. Do modelowania efektów zdrowotnych wykorzystano metodykę przyjętą w oryginalnym modelu, która opierała się na łącznym modelowaniu krzywych przeżycia wszystkich pacjentów z badania CPKC412D2201, niezależnie od podtypu mastocytozy. Alternatywą dla takiego postępowania jest modelowanie każdego podtypu odrębnie. Argumentem przemawiającym za odrębnym modelowaniem są różnice w przeżyciu w zależności od podtypu oraz stosowanie odmiennych sposobów leczenia. Z drugiej strony, liczebności pacjentów w poszczególnych podgrupach są małe – po 16 pacjentów w grupie ASM oraz MCL, co skutkuje ryzykiem przeprowadzenia niewiarygodnej ekstrapolacji oraz błędnym wnioskowaniem o skuteczności leczenia. Dane łączne są więc znacznie bardziej dojrzałe i pozwalają na bardziej wiarygodną ekstrapolację. Jednak modelowanie na podstawie danych łącznych, nie jest wolne od ograniczeń, ponieważ uwzględnia rozkład na podtypy według liczby pacjentów włączonych do badania klinicznego, który może odbiegać od sytuacji w Polsce. Na potrzeby uwzględnienia różnych kosztów leczenia w zależności od postaci choroby oszacowano pomocniczo udział pacjentów z poszczególnym podtypem układowej mastocytozy wśród żyjących pacjentów dla każdego cyklu modelu. W tym celu przeprowadzono ekstrapolację danych o przeżyciu w zależności od postaci

mastocytosy z dopasowaniem wspólnego parametru kształtu dla krzywych, który nałożono na początkowy rozkład podtypów. Ekstrapolacja ta, chociaż nie jest wystarczająco wiarygodna do modelowania efektów zdrowotnych, to na potrzeby oszacowania jedynie proporcji w przeżyciu pomiędzy podtypami mastocytosy jest akceptowalna.

W analizie klinicznej nie odnaleziono badań randomizowanych bezpośrednio porównujących midostaurynę z komparatorami. Odnaleziono natomiast obserwacyjne badania prezentujące krzywe Kaplana-Meiera oraz statystyki porównawcze. W celu oszacowania przeżycia komparatora w analizie podstawowej zastosowano współczynnik HR=2,20 z publikacji Chandesris 2017. W publikacji opisano wyniki porównania leczenia midostauryną w ramach francuskiego programu *compassionate use* oraz historycznej kohorty francuskich pacjentów nie otrzymujących midostauryny. W celu zredukowania wpływu różnic w charakterystykach na efekty leczenia, zastosowano metodę *propensity score matching* z regresją logistyczną. W analizie nie uwzględniono bezpośrednich wyników w postaci krzywych Kaplana-Meiera dla poszczególnych typów mastocytosy. Podejście takie wiązałoby się z koniecznością wykorzystania ekstrapolacji niedojrzałych danych a także zestawiania efektów zdrowotnych pacjentów pochodzących z różnych badań, różniących się potencjalnie w charakterystykach.

Ze względu na występowanie różnic w sposobie leczenia oraz przeżywalności pomiędzy podtypami zaawansowanej układowej mastocytosy, na potrzeby naliczania kosztów oszacowano pomocniczo odsetki pacjentów w podtypach ASM, SM-AHN, MCL dożywających danego cyklu modelu. Oszacowania te przeprowadzono odrębnie dla interwencji oraz komparatora.

Częstość zdarzeń niepożądanych uwzględniono na podstawie danych wykorzystanych w modelu oryginalnym, w którym na podstawie danych pacjentów z badania CPKC412D2201 obliczono miesięczną częstość zdarzenia niepożądanego przypadającą na jednego pacjenta.

W celu określenia wartości użyteczności stanów zdrowia przeprowadzono systematyczne przeszukanie bazy PubMed, Cochrane, a także CRD. Dodatkowo niesystematycznie przeszukano bazę ISPOR, stronę AOTMiT oraz NICE. W wyniku dokonanych przeszukań nie odnaleziono źródeł danych, w których raportowano wartości użyteczności stanów zdrowia dla analizowanej jednostki chorobowej. W związku z powyższym, w niniejszej analizie wykorzystano wartości użyteczności uwzględnione w modelu oryginalnym. W przywołanym modelu w wariacie podstawowym wartości użyteczności zostały oszacowane na podstawie danych o jakości życia zgromadzonych kwestionariuszem SF-12 w ramach badania klinicznego opisanego w publikacji Gotlib 2016.

Zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej, finansowanie preparatu Rydapt® pozwoliłoby poszerzyć możliwości terapeutyczne dorosłych pacjentów z agresywną mastocytosą układową, mastocytosą układową z nowotworem układu krwiotwórczego lub białaczką mastocytarną, a tym samym umożliwiłoby skuteczniejsze leczenie i w konsekwencji przedłużenie życia pacjentów z zachowaniem dotychczasowej jakości życia.

11. Bibliografia

1. ██████████ i in. Analiza problemu decyzyjnego. Midostauryna (Rydapt®) w leczeniu dorosłych pacjentów z agresywną mastocytozą układową, mastocytozą układową z nowotworem układu krwiotwórczego lub białaczką mastocytarną. HTA Consulting 2018.
2. Chandesris M-O. Midostaurin in Advanced Systemic Mastocytosis. *The New England Journal of Medicine*. 2016; 26(374):2605–2607.
3. Reiter A., Kluin-Nelemans H. C., George T., i in. Pooled survival analysis of midostaurin clinical study data (D2201+A2213) in patients with advanced systemic mastocytosis compared with historical controls. 2017; *Haematologica*, 102:321–322.
4. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. <http://dziennikustaw.gov.pl/DU/2012/0388> (29.1.2018).
5. Cost-effectiveness Model of Midostaurin in Patients with Advanced Systemic Mastocytosis. Purple Squirrel Economics.
6. Gotlib J, Kluin-Nelemans HC, George TI, i in. Efficacy and Safety of Midostaurin in Advanced Systemic Mastocytosis. *New England Journal of Medicine*. 2016; 374(26):2530–2541.
7. ██████████. Analiza wpływu na budżet. Midostauryna (Rydapt®) w leczeniu dorosłych pacjentów z agresywną mastocytozą układową, mastocytozą układową z nowotworem układu krwiotwórczego lub białaczką mastocytarną.
8. 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. <https://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> (7.5.2018).
9. Chandesris M-O, Damaj G, Lortholary O, i in. Clinical potential of midostaurin in advanced systemic mastocytosis. *Blood and Lymphatic Cancer: Targets and Therapy*. 2017; Volume 7:25–35.
10. Główny Urząd Statystyczny. Stan zdrowia ludności Polski w 2009 r. <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/zdrowie/zdrowie/stan-zdrowia-ludnosci-polski-w-2009-r,6,5.html> (24.9.2018).
11. Główny Urząd Statystyczny. Stan zdrowia ludności Polski w 2014 r. <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/zdrowie/zdrowie/stan-zdrowia-ludnosci-polski-w-2014-r,6,6.html> (24.9.2018).
12. Cohen SS, Skovbo S, Vestergaard H, i in. Epidemiology of systemic mastocytosis in Denmark. *British Journal of Haematology*. 2014; 166(4):521–528.
13. Efficacy and Safety of Midostaurin in Patients With Aggressive Systemic Mastocytosis or Mast Cell Leukemia - Full Text View - ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00782067> (30.7.2018).
14. *Rydapt - Assessment Report*.
15. Rydapt FULL PRESCRIBING INFORMATION. FDA https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/207997s000lbl.pdf (30.7.2018).
16. Gabriel Tremblay, Haines P, Briggs A. A Criterion-based Approach for the Systematic and Transparent Extrapolation of Clinical Trial Survival Data. *Journal of Health Economics and Outcomes Research*. 2015; 2(2):147–160.
17. Latimer N. NICE DSU Technical Support Document 14: survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials - extrapolation with patient-level data. Report by the Decision Support Unit. School of Health and Related Research, University of Huddersfield, UK.
18. Lim K-H, Tefferi A, Lasho TL, i in. Systemic mastocytosis in 342 consecutive adults: survival studies and prognostic factors. *Blood*. 2009; 113(23):5727–5736.
19. Barete S, Lortholary O, Damaj G, i in. Long-term efficacy and safety of cladribine (2-CdA) in adult patients with mastocytosis. *Blood*. 2015; 126(8):1009–1016.
20. Swindell WR. Accelerated failure time models provide a useful statistical framework for aging research. *Experimental Gerontology*. 2009; 44(3):190–200.
21. DeAngelo DJ, George TI, Linder A, i in. Efficacy and safety of midostaurin in patients with advanced systemic mastocytosis: 10-year median follow-up of a phase II trial. *Leukemia*. 2018; 32(2):470–478.

22. Sullivan PW, Ghushchyan V. Mapping the EQ-5D Index from the SF-12: US General Population Preferences in a Nationally Representative Sample. *Medical Decision Making*. 2006; 26(4):401–409.
23. ██████████ i in. Analiza kliniczna. Midostauryna (Rydapt®) w leczeniu dorosłych pacjentów z agresywną mastocytozą układową, mastocytozą układową z nowotworem układu krwiotwórczego lub białaczką mastocytarną. HTA Consulting 2018.
24. Valent P, Akin C, Hartmann K, i in. Midostaurin: a magic bullet that blocks mast cell expansion and activation. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology*. 2017; 28(10):2367–2376.
25. Broesby-Olsen S, Vestergaard H, Mortz CG, i in. Omalizumab prevents anaphylaxis and improves symptoms in systemic mastocytosis: Efficacy and safety observations. *Allergy*. 2018; 73(1):230–238.
26. van Anrooij B, Kluijn-Nelemans JC, Safy M, i in. Patient-reported disease-specific quality-of-life and symptom severity in systemic mastocytosis. *Allergy*. 2016; 71(11):1585–1593.
27. Yacoub A, Prochaska L. Ruxolitinib improves symptoms and quality of life in a patient with systemic mastocytosis. *Biomarker Research*. 2016; 4:2.
28. Gruson B, Lortholary O, Canioni D, i in. Thalidomide in systemic mastocytosis: results from an open-label, multicentre, phase II study. *British Journal of Haematology*. 2013; 161(3):434–442.
29. Nowak A, Gibbs BF, Amon U. Pre-inpatient evaluation on quality and impact of care in systemic mastocytosis and the influence of hospital stay periods from the perspective of patients: a pilot study. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology: JDDG*. 2011; 9(7):525–532.

12. Spis tabel, wykresów i rysunków

Spis tabel

Tabela 1.	Podsumowanie źródeł danych kosztowych	22
Tabela 2.	Średnia masa ciała pacjentów – wartości uwzględnione w analizie	27
Tabela 3.	Początkowy rozkład pacjentów na podtypy mastocytozy	27
Tabela 4.	Liczba odpowiedzi na leczenie na podstawie badań włączonych do analizy klinicznej	28
Tabela 5.	Liczba odpowiedzi na leczenie na podstawie badań włączonych do analizy klinicznej	28
Tabela 6.	Parametryzacja krzywych przeżycia zastosowana przy ekstrapolacji danych	31
Tabela 7.	Krzywe dopasowane przeżycia całkowitego pacjentów leczonych preparatem Rydapt®– parametry oraz wartości AIC i BIC	31
Tabela 8.	Krzywe dopasowane czasu trwania leczenia preparatem Rydapt®– parametry oraz wartości AIC i BIC	35
Tabela 9.	Obliczenia stosunku czasu trwania przeżycia do czasu trwania leczenia na podstawie wyników Barete 2015 u pacjentów stosujących kładrybinę w postaciach mastocytozy ASM oraz SM-AHN	39
Tabela 10.	Wyniki dopasowania rozkładów do danych (modele łączne)	41
Tabela 11.	Parametry dopasowani indywidualnych do krzywych przeżycia dla poszczególnych podtypów mastocytozy (Gotlib 2016 – EMA)	42
Tabela 12.	Liczba oraz odsetek pacjentów pozostających pod obserwacją i przy życiu w zależności od podtypu mastocytozy (na podstawie Gotlib 2016 – EMA)	44
Tabela 13.	Wyniki dopasowania rozkładów do danych	45
Tabela 14.	Wyniki dopasowania rozkładów do danych	46
Tabela 15.	Wyniki dopasowania rozkładów do danych (Lim 2009)	48
Tabela 16.	Wyniki dopasowania rozkładów do danych (Cohen 2014)	50
Tabela 17.	Zdarzenia niepożądane stopnia 3–4, miesięczne częstości na pacjenta (w przypadku interwencji w odniesieniu do okresu leczenia)	51
Tabela 18.	Wartości użyteczności uwzględnione w analizie	52
Tabela 19.	Koszty uwzględnione w analizie	53
Tabela 20.	Podział kohorty na poszczególne stany modelu	57
Tabela 21.	Opis arkusza pliku obliczeniowego analizy	58
	59
	60
	62
	63
	65
	67
	69
Tabela 29.	Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości	71
	73
	75
Tabela 32.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku	90
Tabela 33	Kryteria włączenia i wykluczenia – analizy ekonomiczne dotyczące badanej interwencji	93

Tabela 34.	Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie PubMed	94
Tabela 35.	Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie Cochrane	94
Tabela 36.	Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie ISPOR, stronie AOTMiT oraz NICE	95
Tabela 37.	Kryteria włączenia/wykluczenia publikacji raportujących użyteczności stanów zdrowia	96
Tabela 38.	Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie PubMed	97
Tabela 39.	Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie Cochrane	98
Tabela 40.	Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie CRD	99
Tabela 41.	Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie ISPOR, stronie AOTMiT oraz NICE	100
Tabela 42.	Odrzucone publikacje na etapie analizy pełnych tekstów wraz z powodem ich odrzucenia – użyteczności stanów zdrowia	101
Tabela 43.	Sprowadzenie rozkładów przeżycia do modeli liniowych wykorzystane w oszacowaniu przeżywalności pacjentów z różnymi podtypami mastocytomy	102

Wykres 1.	Przykładowy przebieg rozkładu kohorty przy zastosowanej strukturze modelowania	19
Wykres 2.	Krzywe OS dla preparatu Rydapt	32
Wykres 3.	Porównanie wykresów zlogarytmowanych funkcji skumulowanego hazardu dopasowanych krzywych oraz krzywej Kaplana-Meiera przeżycia całkowitego	33
Wykres 4.	Krzywa Kaplana-Meiera przeżycia całkowitego z ekstrapolowanym ogonem dopasowanych rozkładów ciągłych u pacjentów leczonych preparatem Rydapt®	34
Wykres 5.	Krzywe parametryczne oraz krzywa Kaplana-Meiera czasu leczenia dla preparatu Rydapt®	35
Wykres 6.	Porównanie wykresów zlogarytmowanych funkcji skumulowanego hazardu dopasowanych krzywych oraz krzywej Kaplana-Meiera czasu leczenia	36
Wykres 7.	Krzywa Kaplana-Meiera czasu leczenia o z ekstrapolowanym ogonem dopasowanych rozkładów ciągłych u pacjentów leczonych preparatem Rydapt®	37
Wykres 8.	Czas trwania leczenia komparatorem na podstawie midostauryny (brak różnic), na podstawie midostauryny (różnica na podstawie odpowiedzi na leczenie), na podstawie OS komparatora (różnica na podstawie stosunku RFS do OS)	40
Wykres 9.	Krzywe Kaplana-Meiera przeżycia całkowitego oraz dopasowane krzywe w rozkładzie log-normalnym (Rydapt® na podstawie Gotlib 2016 – wyniki z raportu EMA)	42
Wykres 10.	Krzywe Kaplana-Meiera przeżycia całkowitego oraz indywidualnie dopasowane krzywe rozkładem log-logistycznym (Rydapt® na podstawie Gotlib 2016 – wyniki z raportu EMA)	43
Wykres 11.	Krzywe Kaplana-Meiera przeżycia całkowitego oraz dopasowane krzywe w rozkładzie wykładniczym (Rydapt® na podstawie DeAngelo 2017)	46
Wykres 12.	Krzywe Kaplana-Meiera przeżycia całkowitego oraz dopasowane krzywe w rozkładzie log-normalnym (komparator na podstawie Chandesris 2017)	47
Wykres 13.	Krzywe Kaplana-Meiera przeżycia całkowitego oraz dopasowane krzywe w rozkładzie log-normalnym (komparator na podstawie Lim 2009)	49
Wykres 14.	Krzywe Kaplana-Meiera przeżycia całkowitego oraz dopasowane krzywe w rozkładzie wykładniczym (komparator na podstawie Cohen 2014)	50
	63
	64
	65
	66
	67
	68

[REDACTED]	[REDACTED]	69
[REDACTED]	[REDACTED]	70
Wykres 23. Dane o przeżyciu pacjentów stosujących oraz nie stosujących midostaurynę na podstawie publikacji Reiter 2017 oraz z badania klinicznego CPKC412D2201		78

13. Zgodność z minimalnymi wymaganiami

Tabela 32.

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

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
§ 2.	
Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Rozdz. 3, (str. 27)
§ 5.1 Analiza ekonomiczna zawiera:	
1. analizę podstawową	Rozdz. 5.2, (str. 59)
2. analizę wrażliwości	Rozdz.6, (str. 71)
3. przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (...)	Rozdz. A.1.1, (str. 93)
§ 5.2 Analiza podstawowa zawiera:	
1. zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych (...)	Rozdz. 5.1, (str.59) Rozdz. 5.2, (str. 59)
2. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	Rozdz. 5.2, (str. 59)
3. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią – w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2;	Nie dotyczy
4. oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy;	Rozdz. 5.2, (str. 59)
5. zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Tabela 2 – Tabela 19
6. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdz. 4.1, (str. 55)
7. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań (...)	TAK
§ 5.3	
W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (...)	Nie dotyczy
§ 5.4	
Dopuszcza się przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4.	Nie dotyczy

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
§ 5.5	
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
§ 5.6	
	<p>10. 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</p>
<p>Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:</p>	<p>11. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (...)</p>
	<p>12. 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.</p>
§ 5.7	
	<p>Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania (...) powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.</p>
§ 5.8	
	<p>Jeżeli wartości (...) obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia (...).</p>
§ 5.9 Analiza wrażliwości zawiera:	
<p>13. określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań</p>	<p>Rozdz. 6.1 (str.71)</p>
<p>14. uzasadnienie zakresów zmienności</p>	<p>Rozdz. 6.1 (str. 71)</p>
<p>15. oszacowania (...) uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (...) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej</p>	<p>Rozdz. 6.2(str. 73)</p>
§ 5.10 Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	
<p>16. z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych</p>	<p>Rozdz. 2.5 (str. 21), Rozdz. 5 (str. 59), Rozdz. 6 (str. 71)</p>
<p>17. z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy</p>	
§ 5.11	
<p>Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.</p>	<p>Rozdz. 2.6(str. 22)</p>
§ 5.12	
<p>Do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, stosuje się przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4.</p>	<p>Rozdz. A.1.1 (str. 93), Rozdz. A.1.2 (str. A.1.2)</p>

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

Aneks A.

A.1. Strategia wyszukiwania

A.1.1. Analizy ekonomiczne

W celu odnalezienia i porównania opublikowanych analiz ekonomicznych dotyczących badanego problemu zdrowotnego z wynikami niniejszej analizy dokonano systematycznego przeszukania bazy PubMed. Odnalezione publikacje naukowe poddano dwuczęściowemu procesowi weryfikacji. W pierwszym etapie dwóch analityków niezależnie dokonało wyboru doniesień naukowych na podstawie analizy tytułów i abstraktów. Do drugiej fazy weryfikacji włączono jedynie doniesienia naukowe spełniające przyjęte przed rozpoczęciem wyszukiwania kryteria włączenia i wykluczenia. Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia wykorzystane w przeglądzie systematycznych analiz ekonomicznych zaprezentowano w poniższej tabeli (Tabela 33).

Tabela 33
Kryteria włączenia i wykluczenia – analizy ekonomiczne dotyczące badanej interwencji

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none">• Analizy ekonomiczne;• Interwencja – midostauryna;• Populacja dorosłych pacjentów ze zdiagnozowaną agresywną mastocytosą układową (ASM), mastocytosą układową z nowotworem układu krwiotwórczego (SM AHN) lub białaczką mastocytarną (MCL);• Raportowane wielkości efektów zdrowotnych – QALY, LY.	<ul style="list-style-type: none">• Brak danych dotyczących efektów zdrowotnych;• Wyłącznie dane dotyczące kosztów leczenia;• Interwencja inna niż midostauryna.

Strategie wyszukiwania wykorzystane w przeglądzie systematycznych analiz ekonomicznych zaprezentowano w poniższych tabelach (Tabela 33, Tabela 35).

Tabela 34.
Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie PubMed

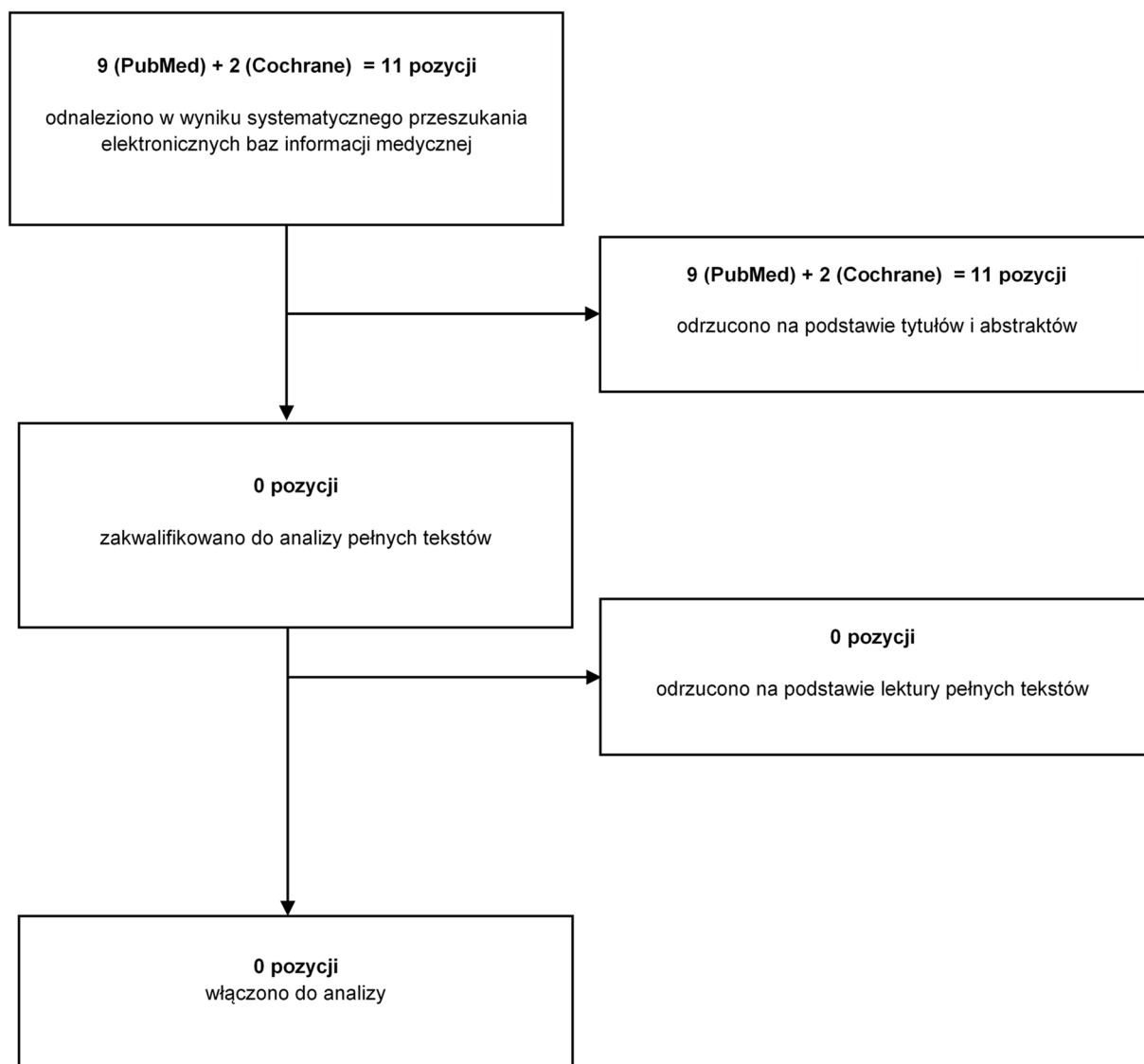
Lp.	Zapytanie/słowo klucz	Liczba wyników
#1	economic* OR economical OR economics OR economic OR cost-benefit OR "cost benefit" OR cost-consequences OR "cost consequences" OR cost-minimisation OR "cost minimisation" OR cost-minimization OR "cost minimization" OR cost-effectiveness OR "cost effectiveness" OR cost-utility OR "cost utility" OR "decision tree" OR "Markov model" OR "DES" OR "discrete event simulation" OR "discrete-event simulation" OR "economic review" OR "cost analysis" OR "costs analysis" OR "pharmacoeconomic evaluation" OR "pharmacoeconomic model" OR "pharmacoeconomic models"	1 112 349
#2	"midostaurin" [Supplementary Concept]	293
#3	(midostaurin OR Rydapt)	395
#4	"4'-N-benzoylstauosporine" OR "4'-N-benzoyl stauosporine" OR "-((9S,10R,11R,13R)-10-methoxy-9-methyl-1-oxo-2,3,10,11,12,13-hexahydro-9,13-epoxy-1H,9H-diindolo(1,2,3-GH:3',2',1'-lm)pyrrolo(3,4-j)(1,7)benzodiazonin-11-yl)-n-methylbenzamide" OR benzoylstauosporine OR "CGP 41251" OR "CGP 41 251" OR "CGP-4125" OR "PKC412" OR "PKC-412" OR "PKC 412"	490
#5	#2 OR #3 OR #4	490
#6	#1 AND #5	9
Data przeszukania: 27.06.2018 r.		

Tabela 35.
Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie Cochrane

Lp.	Zapytanie/słowo klucz	Liczba wyników
#1	economic* OR economical OR economics OR economic OR cost-benefit OR "cost benefit" OR cost-consequences OR "cost consequences" OR cost-minimisation OR "cost minimisation" OR cost-minimization OR "cost minimization" OR cost-effectiveness OR "cost effectiveness" OR cost-utility OR "cost utility" OR "decision tree" OR "Markov model" OR "DES" OR "discrete event simulation" OR "discrete-event simulation" OR "economic review" OR "cost analysis" OR "costs analysis" OR "pharmacoeconomic evaluation" OR "pharmacoeconomic model" OR "pharmacoeconomic models"	69 289
#2	midostaurin OR Rydapt	51
#3	4'-N-benzoylstauosporine OR "4'-N-benzoyl stauosporine" OR "-((9S,10R,11R,13R)-10-methoxy-9-methyl-1-oxo-2,3,10,11,12,13-hexahydro-9,13-epoxy-1H,9H-diindolo(1,2,3-GH:3',2',1'-lm)pyrrolo(3,4-j)(1,7)benzodiazonin-11-yl)-n-methylbenzamide" OR benzoylstauosporine OR "CGP 41251" OR "CGP 41 251" OR "CGP-4125" OR "PKC412" OR "PKC-412" OR "PKC 412"	15
#4	#2 OR #3	58
#5	#1 AND #4	2
Data przeszukania: 27.06.2018 r.		

Na poniższym diagramie przedstawiono proces selekcji doniesień naukowych wraz zestawieniem liczby analizowanych publikacji na poszczególnych etapach analizy.

Diagram 1.
Schemat weryfikacji doniesień naukowych zakwalifikowanych do analizy



Dodatkowo przeszukano bazę prezentacji ISPOR, stronę AOTMiT oraz NICE.

Tabela 36.
Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie ISPOR, stronie AOTMiT oraz NICE

Lp.	Zapytanie/słowo klucz	Liczba wyników (ISPOR)	AOTMiT	NICE
#1	midostaurin / midostauryna / midostaurin	2	2	6
Data przeszukania: 05.06.2018 r.				

W wyniku powyższych przeszukań nie odnaleziono adekwatnych źródeł danych.

A.1.2. Użyteczności

W celu odnalezienia publikacji dotyczących użyteczności stanów zdrowia pacjentów z populacji docelowej dokonano systematycznego przeszukania bazy PubMed, Cochrane oraz CRD. Uwzględniono również analizy ekonomiczne, dla których możliwe było ustalenie pierwotnego źródła wykorzystanych wartości użyteczności. Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia publikacji oraz strategię wyszukiwania przedstawiono w poniższych tabelach (Tabela 37).

Tabela 37.
Kryteria włączenia/wykluczenia publikacji raportujących użyteczności stanów zdrowia

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none">• Populacja dorosłych pacjentów ze zdiagnozowaną agresywną mastocytozą układową (ASM), mastocytozą układową z nowotworem układu krwiotwórczego (SM-AHN) lub białaczką mastocytarną (MCL);• Ocena jakości życia dla stanów uwzględnionych w modelu;• Badanie przeprowadzone w populacji rasy kaukaskiej zamieszkującej Europę, Amerykę Północną lub Australię.	<ul style="list-style-type: none">• Populacja rasy innej niż kaukaska;• Brak danych dotyczących jakości życia pacjentów;• Brak użyteczności dla stanów przyjętych w modelu;• Brak możliwości implementacji danych w modelu.

Poniżej przedstawiono strategię przeszukania bazy PubMed wraz liczbą otrzymanych wyników (Tabela 38).

Tabela 38.
Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie PubMed

Lp.	Zapytanie/słowo klucz	Liczba wyników
#1	systemic	446 620
#2	mastocytosis OR mastocitosis OR mastocytoses OR mastocitoses OR (((mast cell) OR mast-cell) AND ((activation syndrome) OR (activation disease) OR disease OR diseases))	19 291
#3	#1 AND #2	3 040
#4	"Mastocytosis, Systemic"[Mesh]	895
#5	#3 OR #4	3 147
#6	ASM	2 969
#7	#2 AND #6	84
#8	SM-AHN OR SM-AHNMD	65
#9	AHNMD[Title/Abstract] OR AHN[Title/Abstract]	419
#10	#8 OR #9	419
#11	leukemia OR leukem* OR leucaemia OR leucaem* OR leukaemia OR leukaem* OR leukaemica	315 762
#12	(mast AND (cell OR cells)) OR MC	129 597
#13	#11 AND #12	3 623
#14	MCL	9 146
#15	#11 AND #14	3 200
#16	"Leukemia, Mast-Cell"[Mesh]	189
#17	#13 OR #15 OR #16	6 718
#18	#5 OR #7 OR #10 OR #17	9 747
#19	(utility OR utilities OR "quality of life" OR QALY OR QOL OR HRQOL) OR ("eq 5d" OR eq-5d OR eq5d OR euroqol OR "sf 36" OR sf-36 OR "sf 6D" OR sf-6D OR tto OR "time trade off" OR "standard gamble" OR HUI-3)	500 200
#20	#18 AND #19	183
Data przeszukania: 05.06.2018 r.		

Poniżej przedstawiono strategię przeszukania bazy Cochrane wraz liczbą otrzymanych wyników (Tabela 39).

Tabela 39.
Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie Cochrane

Lp.	Zapytanie/słowo klucz	Liczba wyników
#1	systemic	36 835
#2	mastocytosis OR mastocitosis OR mastocytoses OR mastocitoses OR (((mast cell) OR mast-cell) AND ((activation syndrome) OR (activation disease) OR disease OR diseases))	397
#3	#1 AND #2	136
#4	MeSH descriptor: [Mastocytosis, Systemic] explode all trees	5
#5	#3 OR #4	137
#6	ASM	353
#7	#2 AND #6	12
#8	SM-AHN OR SM-AHNMD	13
#9	AHNMD OR AHN:ti,ab	19
#10	#8 OR #9	28
#11	leukemia OR leukem* OR leucaemia OR leucaem* OR leukaemia OR leukaem* OR leukaemica	12 632
#12	(mast AND (cell OR cells)) OR MC	19 650
#13	#11 AND #12	393
#14	MCL	534
#15	#11 AND #14	88
#16	MeSH descriptor: [Leukemia, Mast-Cell] explode all trees	1
#17	#13 OR #15 OR #16	474
#18	#5 OR #7 OR #10 OR #17	611
#19	(utility OR utilities OR "quality of life" OR QALY OR QOL OR HRQOL) OR ("eq 5d" OR eq-5d OR eq5d OR euroqol OR "sf 36" OR sf-36 OR "sf 6D" OR sf-6D OR tto OR "time trade off" OR "standard gamble" OR HUI-3)	89 994
#20	#18 AND #19	131
Data przeszukania: 05.06.2018 r.		

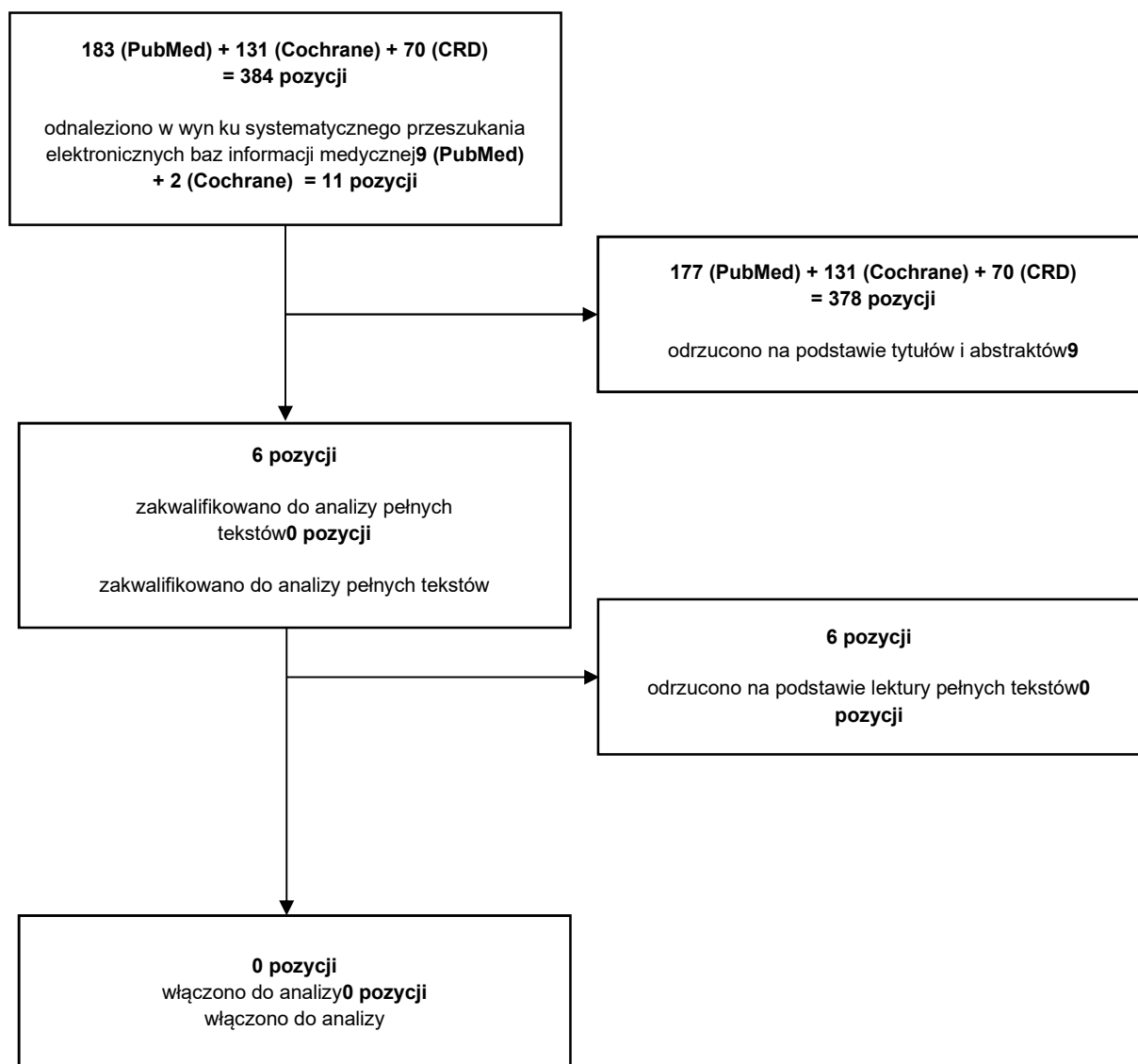
Poniżej przedstawiono strategię przeszukania bazy CRD wraz liczbą otrzymanych wyników (Tabela 40).

Tabela 40.
Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie CRD

Lp.	Zapytanie/słowo klucz	Liczba wyników
#1	(systemic)	1421
#2	mastocytosis OR mastocitosis OR mastocytoses OR mastocitoses OR (((mast cell) OR mast-cell) AND ((activation syndrome) OR (activation disease) OR disease OR diseases))	7
#3	#1 AND #2	0
#4	MeSH DESCRIPTOR Mastocytosis, Systemic EXPLODE ALL TREES	0
#5	#3 OR #4	0
#6	(ASM)	18
#7	#2 AND #6	0
#8	SM-AHN OR SM-AHNMD	1
#9	AHNMD OR AHN	61
#10	#8 OR #9	61
#11	leukemia OR leukem* OR leucaemia OR leucaem* OR leukaemia OR leukaem* OR leukaemica	616
#12	(mast AND (cell OR cells)) OR MC	703
#13	#11 AND #12	8
#14	MCL	5
#15	#11 AND #14	1
#16	MeSH DESCRIPTOR Leukemia, Mast-Cell EXPLODE ALL TREES	0
#17	#13 OR #15 OR #16	9
#18	#5 OR #7 OR #10 OR #17	70
Data przeszukania: 05.06.2018 r.		

Na poniższym diagramie przedstawiono proces selekcji doniesień naukowych wraz zestawieniem liczby analizowanych publikacji na poszczególnych etapach analizy (Diagram 2).

Diagram 2.
Schemat weryfikacji doniesień naukowych zakwalifikowanych do analizy



Dodatkowo przeszukano bazę prezentacji ISPOR, stronę AOTMiT oraz NICE

Tabela 41.
Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie ISPOR, stronie AOTMiT oraz NICE

Lp.	Zapytanie/słowo klucz	Liczba wyników (ISPOR)	AOTMiT	NICE
#1	mastocytosis / mastocytoza / mastocytosis	4	0	5
Data przeszukania: 05.06.2018 r.				

W wyniku powyższego przeszukania nie odnaleziono adekwatnych źródeł danych.

Tabela 42.
Odrzucone publikacje na etapie analizy pełnych tekstów wraz z powodem ich odrzucenia – użyteczności stanów zdrowia

Publikacja	Powód odrzucenia
Valent 2017 [24]	Opracowanie wtórne
Brosby-Olsen 2018 [25]	Nieodpowiednia populacja (tylko 1 pacjent z ASM-AHN)
van Anrooij 2016 [26]	Nieodpowiednia populacja (podtypy ISM oraz SMM)
Yacoub 2016 [27]	Opis jednego przypadku
Gruson 2013 [28]	Brak wyników adekwatnych do rozważanych stanów zdrowia, niezgodna populacja
Nowak 2011 [29]	Brak wyników adekwatnych do rozważanych stanów zdrowia

A.2. Dopasowanie krzywych OS dla podtypów mastocytzy

Tabela 43. Sprowadzenie rozkładów przeżycia do modeli liniowych wykorzystane w oszacowaniu przeżywalności pacjentów z różnymi podtypami mastocytzy

Rozkład	Wzór krzywej przeżycia S(t) / funkcji hazardu h(t)	Model liniowy	Dodatkowe uwagi	Model porównawczy
Wykładniczy	$\exp(-\lambda t)$	$-\ln(S(t,j)) = \lambda t$	$\lambda = \sum \lambda_i \delta_{ij}$, gdzie $\delta_{ij} = 1$ gdy $i = j$ oraz $\delta_{ij} = 0$ w przeciwnym przypadku dla MCL, SM-AHN, ASM ($j = 1, 2, 3$).	PH: $HR_{i vs j} = \frac{\lambda_i}{\lambda_j}$
Weibulla	$S(t,j) = \exp(-(\lambda t)^p)$	$\ln(-\ln(S(t,j))) = \ln(t)p + \ln(\lambda)p$	$\ln(\lambda) = \sum \ln(\lambda_i) \delta_{ij}$, gdzie $\delta_{ij} = 1$ gdy $i = j$ oraz $\delta_{ij} = 0$ w przeciwnym przypadku dla MCL, SM-AHN, ASM ($j = 1, 2, 3$).	PH: $HR_{i vs j} = \frac{\lambda_i}{\lambda_j}$
Log-normalny	$S(t,j) = 1 - \Phi\left(\frac{\ln(t) - \mu}{\sigma}\right)$	$\Phi^{-1}(1 - S(t,j))\sigma + \mu = \ln(t)$	$\mu = \sum \mu_i \delta_{ij}$, gdzie $\delta_{ij} = 1$ gdy $i = j$ oraz $\delta_{ij} = 0$ w przeciwnym przypadku dla MCL, SM-AHN, ASM ($i = 1, 2, 3$), Φ - dystrybuanta standardowego rozkładu normalnego.	AFT: $T_{i vs j} = \exp(\mu_i - \mu_j)$
Log-logistyczny	$S(t,j) = \frac{1}{1 + (t/\alpha)^\beta}$	$\ln\left(\frac{1 - S(t,j)}{S(t,j)}\right) = \ln(t)\beta - \ln(\alpha)\beta$	$\ln(\alpha) = \sum \ln(\alpha_i) \delta_{ij}$, gdzie $\delta_{ij} = 1$ gdy $i = j$ oraz $\delta_{ij} = 0$ w przeciwnym przypadku dla MCL, SM-AHN, ASM ($j = 1, 2, 3$).	PH: $T_{i vs j} = \frac{\alpha_i}{\alpha_j}$ PO: $OR_{i vs j} = \left(\frac{\alpha_i}{\alpha_j}\right)^\beta$
Gompertza	$S(t,j) = \exp\left(\frac{\eta}{\beta}(1 - \exp(t\beta))\right)$ $h(t,j) = \eta \exp(t\beta)$	$\ln(h(t,j)) = \ln(\eta) + t\beta$	$\ln(\eta) = \sum \ln(\eta_i) \delta_{ij}$, gdzie $\delta_{ij} = 1$ gdy $i = j$ oraz $\delta_{ij} = 0$ w przeciwnym przypadku dla MCL, SM-AHN, ASM ($j = 1, 2, 3$).	PH: $HR_{i vs j} = \frac{\eta_i}{\eta_j}$

PH – Proportional Hazards, AFT – Accelerated Failure Time, PO – Proportional Odds. Czas t liczony w miesiącach – w przypadku gdy w danych źródłowych było inaczej, dokonano przeliczeń przed przeprowadzeniem dopasowania

Dodatkowo dla oszacowania funkcji hazardu (w przypadku rozkładu Gompertza), aby obliczyć wartość skumulowanej funkcji hazardu wykorzystano następujący związek z funkcją przeżycia: $S(t) = \exp(-H(t))$. Następnie aby wyznaczyć wartość funkcji hazardu, pochodną funkcji H w punkcie t_n przybliżono następującym ilorazem różnicowym: $h(t_n) = H'(t_n) \approx \frac{H(t_n) - H(t_{n-1})}{t_n - t_{n-1}}$, gdzie punkt t_{n-1} jest momentem czasowym, w którym zaobserwowano poprzednie zdarzenie (hazard dla punktu początkowego $t_0 = 0$ przyjęto $h(0) = 0$).