



IGNORANTIA NOCET

Mylotarg[®] (gemtuzumab ozogamycyny)
w leczeniu chorych w wieku 15 lat i starszych
z wcześniej nieleczoną ostrą białaczką szpikową
z ekspresją antygenu CD-33 *de novo*,
z wyjątkiem ostrej białaczki promielocytowej

Analiza ekonomiczna
Wersja 1.1

[Redacted text]

Warszawa, 5.03.2020 r.

[Redacted text]

[Redacted text]

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Koncepcja analizy; ⊗ Kontrola jakości; ⊗ Przegląd systematyczny do jakości życia i innych analiz ekonomicznych
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Analiza kosztów ⊗ Wnioski i dyskusja; ⊗ Gromadzenie i opracowanie danych wejściowych do modelu; ⊗ Analiza wrażliwości; ⊗ Opracowanie wyników; ⊗ Identyfikacja i opracowanie ograniczeń analizy; ⊗ Przegląd systematyczny do jakości życia i innych analiz ekonomicznych
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Analiza kosztów ⊗ Wnioski i dyskusja; ⊗ Gromadzenie i opracowanie danych wejściowych do modelu; ⊗ Analiza wrażliwości; ⊗ Opracowanie wyników; ⊗ Identyfikacja i opracowanie ograniczeń analizy; ⊗ Przegląd systematyczny do jakości życia i innych analiz ekonomicznych
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Kontrola jakości; ⊗ Identyfikacja i opracowanie ograniczeń analizy; ⊗ Przegląd systematyczny do jakości życia i innych analiz ekonomicznych

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Pfizer Polska Sp. z o. o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	7
Streszczenie	11
1. Cel i zakres analizy ekonomicznej.....	18
2. Strategia analityczna.....	19
3. Perspektywa	19
4. Ocena wyników zdrowotnych.....	20
4.1. Skuteczność kliniczna	20
4.2. Profil bezpieczeństwa.....	22
5. Technika analityczna.....	24
6. Modelowanie.....	25
6.1. Struktura modelu.....	25
6.2. Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu	34
6.2.1. Osiągnięcie remisji klinicznej w I linii leczenia	34
6.2.2. Analiza przeżycia wolnego od nawrotu choroby	34
6.2.3. Analiza przeżycia całkowitego.....	40
6.2.4. Prawdopodobieństwo otrzymania HSCT oraz przeżycie po przeszczepieniu ..	53
6.2.5. Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń/działań niepożądanych	56
6.3. Jakość życia w modelu Markowa	57
6.4. Horyzont czasowy w modelu	66
6.5. Dyskontowanie.....	68

7. Analiza kosztów	68
7.1. Koszt leków.....	71
7.1.1. Dawkowanie leków.....	71
7.1.2. Leczenie dodatkowe.....	77
7.1.3. Ceny leków	78
7.1.4. Zestawienie kosztów leków	80
7.2. Koszty przepisania i podania leków.....	82
7.3. Koszty leczenia zdarzeń/działań niepożądanych.....	84
7.4. Koszty leczenia dodatkowego	85
7.5. Koszty leczenia paliatywnego.....	89
7.6. Koszty kwalifikacji chorych do programu lekowego	89
7.7. Koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia	90
7.8. Koszty przeszczepienia.....	92
7.9. Koszty leczenia po przeszczepieniu	94
7.10. Koszty leczenia GvHD.....	98
7.11. Całkowity koszt różniący	100
8. Założenia i dane wejściowe	104
9. Wyniki analizy	122
9.1. Analiza kosztów-użyteczności wraz z analizą kosztów-efektywności.....	122
9.1. Zestawianie kosztów i konsekwencji	126
10. Jednokierunkowa analiza wrażliwości.....	129

10.1. Analiza wartości skrajnych	129
10.2. Analiza scenariuszy	132
11. Wielokierunkowa analiza wrażliwości	135
11.1. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie ilościowej.....	143
11.2. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie jakościowej (graficznej)	144
12. Walidacja modelu	150
12.1. Walidacja wewnętrzna.....	150
12.2. Walidacja konwergencji.....	170
12.3. Walidacja zewnętrzna	172
13. Ograniczenia i założenia	175
14. Podsumowanie i wnioski końcowe	178
15. Dyskusja	180
16. Załączniki	183
16.1. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych	183
16.1.1. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy	183
16.1.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych	184
16.1.3. Strategia wyszukiwania	184
16.1.4. Selekcja badań.....	185
16.1.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych	187
16.2. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą	192

16.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych.....	193
16.2.2. Strategia wyszukiwania	193
16.2.3. Selekcja badań.....	194
16.2.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy	196
16.2.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych.....	196
16.3. Wyniki badania ankietowego	197
16.4. Dane według oceny badacza IA	204
16.4.1. Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu	204
16.4.2. Analiza przeżycia całkowitego.....	209
16.4.3. Prawdopodobieństwo otrzymania HSCT oraz przeżycie po przeszczepieniu	216
16.5. Wyniki analizy wrażliwości	218
16.5.1. Wyniki analiza wartości skrajnych wraz z analizą progową.....	218
16.5.2. Wyniki analizy scenariuszy wraz z analizą progową.....	224
16.6. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej.	236
16.7. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	236
17. Spis tabel	240
18. Spis rysunków	247
19. Bibliografia.....	253

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
AE	ang. <i>adverse events</i> – zdarzenia niepożądane
aGvHD	ang. <i>acute graft versus host disease</i> – ostra postać choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi
AIC	ang. <i>Akaike Information Criterion</i> – kryterium informacyjne Akaike
AKL	analiza kliniczna
ALAT	aminotransferaza alaninowa
allo-HSCT	ang. <i>allogeneic hematopoietic stem cell transplantation</i> – allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych
ALP	ang. <i>alkaline phosphatase</i> – fosfataza zasadowa
AML	ang. <i>acute myeloid leukaemia</i> – ostra białaczka szpikowa
AML-MRC	ang. <i>acute myeloid leukaemia with myelodysplasia-related changes</i> – ostra białaczka szpikowa ze zmianami związanymi z mielodysplazją
AML-NOS	ang. <i>acute myeloid leukaemia not otherwise specified</i> – ostra białaczka szpikowa o nieokreślonej specyfikacji cytogenetycznej
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APL	ang. <i>acute promyelocytic leukaemia</i> – ostra białaczka promielocytowa
AraC	cytarabina
ASCT	ang. <i>autologous stem cell transplant</i> – autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych
AspAT	aminotransferaza asparaginowa
AT	ang. <i>as-treated population</i> – populacja leczona; wszyscy chorzy, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę badanego leku
AWA	analiza weryfikacyjna AOTMiT
AWW	analiza wrażliwości wielokierunkowa
b.d.	brak danych
BIC	ang. <i>Bayesian Information Criterion</i> – Bayesowskie kryterium informacyjne
BSA	ang. <i>body surface area</i> – powierzchnia ciała
BSC	ang. <i>best supportive care</i> – najlepsze leczenie wspomagające, terapia paliatywna
CCA	ang. <i>cost-consequences analysis</i> – analiza kosztów-konsekwencji
CEA	ang. <i>cost-effectiveness analysis</i> – analiza kosztów-efektywności
CEAC	ang. <i>cost-effectiveness acceptability curve</i> – krzywe opłacalności kosztowej
CEAR	ang. <i>Cost-Effectiveness Analysis Registry</i> – baza danych dotyczących analiz kosztów-efektywności
cGvHD	ang. <i>Chronic graft versus host disease</i> – przewlekła postać choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
CLA	ang. <i>cladribine</i> - kladrybina

Skrót	Rozwinięcie
CLAG-M	schemat terapeutyczny oparty na zastosowaniu kladrybiny, cytarabiny, filgrastimu i mitoksantronu
CPX-351	nazwa preparatu - daunorubicyna oraz cytarabina w postaci liposomów
CR	ang. <i>complete remission</i> – całkowita remisja
CRD	ang. <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> – Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia
CrI	ang. <i>credible interval</i> – przedział wiarygodności
CRp	ang. <i>complete remission with incomplete platelet recovery</i> – całkowita remisja z niepełną regeneracją płytek krwi
CTG	centralne twierdzenie graniczne
cTTO	ang. <i>composite time trade-off</i> – złożona metoda handlowania czasem
CUA	ang. <i>cost-utility analysis</i> – analiza kosztów-użyteczności
CUR	ang. <i>cost-utility ratio</i> – współczynnik kosztów-użyteczności
DDD	ang. <i>defined daily dose</i> – dobowy dawka leku
DNR	daunorubicyna
EAN	ang. <i>European Article Number</i> – Europejski Kod Towarowy
ECOG	ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group performance status</i> – skala sprawności według <i>Wschodniej Kooperatywnej Grupy Onkologicznej</i> pozwalająca określić stan ogólny oraz jakość życia chorego na chorobę nowotworową
EFS	ang. <i>event-free survival</i> – przeżycie wolne od niekorzystnych zdarzeń
ELN	ang. <i>European LeukemiaNet</i> – Europejska Sieć Białaczkowa
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków, dawniej używanym skrótem jest EMEA
EQ-5D	ang. <i>European Quality of Life-5 Dimensions</i> – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 wymiarach
EQ-5D-3L	ang. <i>3-Level European Quality of Life-5 Dimensions</i> – 3-poziomowy, europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 wymiarach
EQORTC QLQ-C30	ang. <i>European Organization for Research of Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire Core 30 Items</i> – kwestionariusz oceny jakości życia opracowany przez Europejską Organizację na rzecz Badań i Leczenia Nowotworów
EUR	Euro
FACT-Leukemia / FACT-Leu	ang. <i>Functional Assessment Of Cancer Therapy – Leukemia</i> – kwestionariusz funkcjonalnej oceny nowotworów-białaczka
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
FLAG-IDA	schemat terapeutyczny oparty na zastosowaniu fludarabiny, dużych dawek cytarabiny, czynników wzrostu kolonii granulocytów oraz idarubicyny
GBP	ang. <i>British Pound</i> – funty brytyjskie
GO	gemtuzumab ozogamycyny
GvHD	ang. <i>graft versus host disease</i> – choroba przeszczep przeciwko godpodarzewi
HCT	ang. <i>hematopoietic cell transplantation</i> – przeszczepienie komórek układu krwiotwórczego
HIDAC	ang. <i>high-dose cytarabine</i> – duże dawki cytarabiny

Skrót	Rozwinięcie
HR	ang. <i>hazard ratio</i> – współczynnik hazardu
HSCT	ang. <i>hematopoietic stem cell transplantation</i> – przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
i.v.	łac. <i>intravenous</i> – dożylnie
IA	ang. <i>investigator assessed</i> – ocena badacza
ICE	schemat terapeutyczny oparty na zastosowaniu idarubicyny, cytarabiny oraz etopozydu
ICER	ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i> – współczynnik kosztów-efektywności
ICUR	ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
IDA	Idarubicyna
IRC	ang. <i>independent review committee</i> – niezależna komisja ekspertów
IS	istotność statystyczna
ITT	ang. <i>intention-to-treat</i> – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
KM	Kaplana-Meiera
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
LYG	ang. <i>life years gained</i> – zyskane lata życia
m.c.	masa ciała
MEC	schemat terapeutyczny oparty na zastosowaniu mitoksantronu, cytarabiny oraz etopozydu
mITT	ang. <i>modified intention-to-treat</i> – zmodyfikowana populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
MRD	ang. <i>minimal residual disease</i> – minimalna choroba resztkowa
MTX	mitoksantron
MZ	Minister Zdrowia
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
n/d	nie dotyczy
NCCN	ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i> – amerykańska organizacja zrzeszająca onkologów
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – Brytyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
NMA	ang. <i>network meta-analysis</i> – metaanaliza sieciowa
NNT	ang. <i>number needed-to-treat</i> – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
ORR	ang. <i>objective response rate</i> – obiektywna odpowiedź na leczenie

Skrót	Rozwinięcie
OS	ang. <i>overall survival</i> – czas przeżycia całkowitego
p.o.	łac. <i>per os</i> – doustnie
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PKB	produkt krajowy brutto
PL	program lekowy
PLC	placebo
PLN	polski złoty
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
QALY	ang. <i>quality adjusted life years</i> – lata życia skorygowane o jakość
QoL	ang. <i>quality of life</i> – jakość życia
QW	ang. <i>quaque week</i> – raz na tydzień
R&D	ang. <i>research and development</i> – badanie i rozwój
RD	ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka
RFS	ang. <i>relapse-free survival</i> – przeżycie wolne od nawrotów choroby
RMST	ang. <i>restricted mean survival time</i> – ograniczony średni czas przeżycia
RSS	ang. <i>risk sharing scheme</i> – schemat podziału ryzyka
s.c.	łac. <i>sub cutem</i> – podskórnice
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
SF-36	ang. <i>36-Item Short Form Health Survey</i> – kwestonariusz oceny jakości życia SF-36
TEAE	ang. <i>treatment emergent adverse events</i> – zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia
TTO	ang. <i>time trade-off</i> – metoda handlowania czasem
†TTO	ang. <i>traditional time trade-off</i> – tradycyjna metoda handlowania czasem
VOD	ang. <i>veno-occlusive disease</i> – choroba wenookluzyjna wątroby
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia
WTD	ang. <i>worse than dead</i> – stan gorszy niż śmierć

Streszczenie

CEL I ZAKRES ANALIZY

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce gemtuzumabu ozogamycyny (Mylotarg®, GO) w skojarzeniu z cytarabiną (AraC) i daunorubicyną (DNR) w leczeniu chorych w wieku 15 lat i starszych z wcześniej nieleczoną ostrą białaczką szpikową (ang. *acute myeloid leukaemia*, AML) z ekspresją antygenu CD33 *de novo*, z wyjątkiem ostrej białaczki promielocytowej. Ponadto, zgodnie z zapisami proponowanego *Programu lekowego*, [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Populacja chorych na AML zgodna ze wskazaniami odznacza się szczególnie niekorzystnym rokowaniem. Ostra białaczka szpikowa charakteryzuje się wysokimi odsetkami nawrotów i występowania oporności na leczenie. Dlatego, pomimo możliwości zastosowania różnych schematów chemioterapii, nadal istnieje niezaspokojona potrzeba wdrożenia skuteczniejszych metod leczenia, które zredukują liczbę nawrotów przy zachowaniu akceptowalnego i łatwego do zarządzania profilu toksyczności. Biorąc pod uwagę wyniki efektywności klinicznej leku Mylotarg®, a w szczególności czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie, czas do nawrotu choroby lub zgonu, należy wnioskować, że GO stosowany w skojarzeniu z AraC i DNR stanowi odpowiedź w zakresie niezaspokojonych potrzeb chorych na AML. Wyniki zarówno *Analizy klinicznej* jak i *Analizy ekonomicznej* wskazują na istotną przewagę wnioskowanego schematu terapeutycznego (GO + AraC + DNR) względem obecnego standardu terapeutycznego (AraC + DNR).

Warto podkreślić, iż AML jest uznawana za chorobę rzadko występującą, a lek Mylotarg® ma status leku sierocego. [REDACTED]

[REDACTED] Należy zauważyć, iż zgodnie z rekomendacjami Prezesa AOTMiT choroby rzadkie jako poważny problem zdrowotny dla społeczeństwa, uznane zostały za obszar priorytetowych działań w zakresie zdrowia publicznego Unii Europejskiej i uzyskały

podstawowe znaczenie w programach Unii Europejskiej dotyczących zdrowia i badań naukowych.

METODYKA

W analizie zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie w programie lekowym i wydawany będzie świadczeniobiorcy bezpłatnie. Uwzględniono ponadto finansowanie leku w oddzielnej grupie limitowej.

Biorąc pod uwagę obecną praktykę kliniczną, w analizie gemtuzumab ozogamycyny stosowany w skojarzeniu z AraC i DNR porównano z jednym ze zdefiniowanych komparatorów wskazanych w *Analizie problemu decyzyjnego* oraz *Analizie klinicznej* tj. schematem AraC + DNR (7 + 3).

W Rekomendacji Agencji NICE dla leku Mylotarg® podtrzymano stanowisko, wskazane w raporcie dla tego leku, że przy szerokim zróżnicowaniu schematów terapeutycznych stosowanych w Wielkiej Brytanii, wybór schematu AraC + DNR (7 + 3) (interwencja kontrolna z badania *ALFA-0701*), jako komparatora jest zasadany. W uzasadnieniu zwrócono uwagę, że schemat stosowany w leczeniu indukującym (wskazany powyżej schemat 7 + 3) odzwierciedla stosowaną praktykę kliniczną. Stosowanie takiego schematu leczenia potwierdzają również aktualne wytyczne *NCCN 2019*. W raporcie przedstawiono również szczegółową dyskusję na temat leczenia konsolidującego. Odwołano się do wytycznych ELN (ang. *European LeukemiaNet*), w których schematy konsolidacji, opierają się głównie na cytarabinie jako pojedynczej terapii lub składniku schematu wielolekowego, wykazując przy tym podobne efekty terapeutyczne. Podobne zróżnicowanie schematów terapeutycznych opartych na cytarabinie w leczeniu konsolidującym określają wytyczne *NCCN 2019*. Uznano, że schemat konsolidacji wskazany w badaniu *ALFA-0701* zbliżony jest do stosowanej powszechnie praktyki klinicznej oraz odpowiada schematom wskazywanym w wytycznych. Podkreślić należy że, także w *Stanowisku Rady Przejrzystości* w sprawie oceny dla leku Rydapt (midostauryny) w leczeniu AML, wskazano, że w warunkach polskich przy najczęściej rekomendowanym schemacie indukcji opartym na daunorubicynie i cytarabinie, w przypadku konsolidacji brak jest jednego powszechnie stosowanego standardu leczenia (przy czym jego wybór uzależniony jest od rokowania chorego), jednak wszystkie wytyczne zalecają stosowanie cytarabiny. Biorąc pod uwagę powyższe informacje oraz wskazane przez polskich ekspertów klinicznych szerokie stosowanie schematu 7 + 3 (AraC + DNR) oraz konsolidacji

opartej na cytarabinie, uznano że wybór komparatora z badania jest zasadny i odzwierciedla on aktualną praktykę kliniczną stosowaną w Polsce.

Do oceny opłacalności stosowania wnioskowanej technologii względem powyższego komparatora wykonano analizę użyteczności kosztów. Jej wynikiem jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności, w którym miarą efektu zdrowotnego są lata życia skorygowane jego jakością. Dodatkowo opracowano także analizę efektywności kosztów. Jej wynikiem jest inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności, w którym miarą efektu zdrowotnego są lata życia. Oszacowanie efektów zdrowotnych badanych interwencji oparto na wynikach przeglądu systematycznego, przeprowadzonego w ramach *Analizy klinicznej*, tj. na wynikach badania klinicznego *ALFA-0701*, w którym bezpośrednio porównano wnioskowaną technologię z komparatorem.

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych wykorzystano model Markowa dostarczony przez Wnioskodawcę. W modelu Markowa uwzględniono dane kosztowe oraz komparator odpowiednie dla warunków polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia. W modelu tym, w celu oceny obciążenia finansowego związanego z chorobą, uwzględniono wszystkie istotne kategorie kosztów (uwzględniono wyłącznie kategorie kosztów różniących): koszty leków podawanych w pierwszej i w kolejnych liniach leczenia, koszty przepisania i podania leku, koszty leczenia zdarzeń/działań niepożądanych, koszty leczenia wspomagającego, koszty leczenia paliatywnego, koszty kwalifikacji do Programu lekowego, koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia, koszty przeszczepienia, koszty leczenia po przeszczepieniu oraz koszty leczenia GvHD (ostrej i przewlekłej postaci choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi).

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnik publiczny) oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (pacjent) w dożywotnym horyzoncie czasowym.

W ramach analizy przeprowadzono analizę wrażliwości oraz analizę scenariuszy w zakresie parametrów związanych z największym błędem oszacowania lub największą niepewnością.

WYNIKI

Podstawowe wyniki analizy ekonomicznej (CUA oraz CEA) dla GO + AraC + DNR vs AraC + DNR

Wyniki analizy ekonomicznej z uwzględnieniem RSS

[Redacted content]

Wyniki analizy ekonomicznej bez uwzględnienia RSS

[Redacted content]

Wyniki przeprowadzonej jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy wskazują, że największy wpływ (zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i z perspektywy wspólnej, w przypadku braku uwzględnienia RSS oraz wraz z jego uwzględnieniem) na wyniki porównania GO + AraC + DNR zamiast AraC + DNR mają następujące parametry / scenariusze:

Uwzględnienie alternatywnych scenariuszy analizy i zmiany wartości pojedynczych parametrów powodują zmiany wniosków w zakresie opłacalności dla wymienionych poniżej parametrów / scenariuszy w perspektywie płatnika publicznego, w wersji bez uwzględnienia RSS:

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Biorąc pod uwagę rzadkie wskazanie do stosowania leku Mylotarg®, a także podejście egalitarne do leku zakładające, że decyzja refundacyjna nie może być oparta jedynie na oszacowaniu wskaźników opłacalności lub efektywności kosztowej, ale powinna także uwzględniać wagę problemu zdrowotnego w wymiarze etycznym, udowodnioną skuteczność leczenia produktem oraz brak alternatywnego skutecznego leczenia, finansowanie GO z budżetu płatnika publicznego należy uznać za zasadne. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Finansowanie leku Mylotarg® przyczyni się do wprowadzenia nowego standardu postępowania terapeutycznego w leczeniu chorych w wieku 15 lat i starszych z wcześniej nieleczoną ostrą białaczką szpikową z ekspresją antygenu CD33 *de novo*, z wyjątkiem ostrej białaczki promielocytowej oraz przyczyni się do poprawy zależnej od zdrowia jakości życia chorych z nowotworem złośliwym, co jest jednym z priorytetów zdrowotnych Ministerstwa Zdrowia.

1. Cel i zakres analizy ekonomicznej

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce leku Mylotarg® (GO, gemtuzumab ozogamycyny) stosowanego w skojarzeniu z cytarabiną (AraC) i daunorubicyną (DNR) w leczeniu chorych w wieku 15 lat i starszych z wcześniej nieleczoną ostrą białaczką szpikową (AML, ang. *acute myeloid leukaemia*) z ekspresją antygenu CD33 (ang. *clusters of differentiation* – antygeny różnicowania) *de novo*, z wyjątkiem ostrej białaczki promielocytowej (APL, ang. *acute promyelocytic leukaemia*).

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

Populacja:

- ⊗ chorzy w wieku 15 lat i starszych z wcześniej nieleczoną ostrą białaczką szpikową z ekspresją antygenu CD33 *de novo*, z wyjątkiem ostrej białaczki promielocytowej.

Interwencja:

- ⊗ gemtuzumab ozogamycyny (GO) stosowany w skojarzeniu z cytarabiną (AraC) i daunorubicyną (DNR).

Komparator:

- ⊗ cytarabina i daunorubicyna stosowane w schemacie 7 + 3 (AraC + DNR).

Wyniki:

- ⊗ koszty interwencji medycznych wyrażone w polskich złotych (PLN);
- ⊗ efekty zdrowotne mierzono za pomocą:
 - ⊗ lat życia,
 - ⊗ lat życia skorygowanych o jakość.

Analiza ekonomiczna została oparta na wynikach przeglądu systematycznego, dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych interwencji w leczeniu chorych w populacji docelowej [*Analiza kliniczna*].

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów oraz pełną charakterystykę ocenianych interwencji przedstawiono w *Analizie problemu decyzyjnego* i *Analizie klinicznej*.

2. Strategia analityczna

Analiza ekonomiczna opiera się na dostosowanym do warunków polskich modelu otrzymanym od Zamawiającego ([REDACTED]), w którym uwzględniono wyniki porównania bezpośredniego dla GO w skojarzeniu z chemioterapią względem komparatora stosowanego w Polsce, w leczeniu chorych w wieku 15 lat i starszych z wcześniej nieleczoną ostrą białaczką szpikową z ekspresją antygenu CD33 *de novo*, z wyjątkiem ostrej białaczki promielocytowej. Za miarę korzyści zdrowotnych w modelu przyjęto: lata życia (LY) oraz lata życia skorygowane jakością (QALY). Obliczenia oparto na badaniach odnalezionych w ramach *Analizy klinicznej* oraz badaniach odnalezionych w przeglądzie do jakości życia.

Wyniki opłacalności prezentowane w oparciu o model Markowa zaprezentowano jako analizę podstawową, dla której następnie wykonano analizę wrażliwości oraz analizę scenariuszy. Dla wyników wszelkich wariantów analizy podstawowej oraz analiz wrażliwości / scenariuszy wyznaczono cenę progową technologii wnioskowanej (gwarantującą opłacalność kosztową).

3. Perspektywa

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnym wymagań*, jakie muszą spełniać analizy ekonomiczne, analiza została przeprowadzona w dwóch wariantach:

- ⊕ z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (zgodnie z art. 14 *Ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej* jest nim płatnik publiczny, czyli Narodowy Fundusz Zdrowia);
- ⊕ z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (tj. pacjenta).

Leczenie chorych na ostrą białaczkę szpikową w Polsce współfinansowane jest z budżetu płatnika publicznego. Ponadto, pacjent w Polsce partycypuje w kosztach związanych z leczeniem po przeszczepieniu HSCT oraz leczenia dodatkowego, związanego z podaniem leków przeciwgrzybiczych i antybiotyków. Z tego względu analizę ekonomiczną wykonano osobno z perspektywy wspólnej (płatnika publicznego i pacjenta) oraz z perspektywy płatnika publicznego.

4. Ocena wyników zdrowotnych

4.1. Skuteczność kliniczna

Skuteczność stosowania leku Mylotarg® w skojarzeniu z AraC oraz DNR określono na podstawie badania ALFA-0701, w podrupach ITT (ang. *intention-to-treat*) oraz mITT (ang. *modified intention-to-treat*) wśród chorych z różnym ryzykiem cytogenetycznym. Oceny dokonano biorąc pod uwagę różne punkty odcięcia danych, perspektywę niezaślepiętego badacza [Castaigne 2012, Lambert 2014, Lambert 2019, ChPL Mylotarg®] [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] W poniższym rozdziale przedstawiono najistotniejsze wnioski z analizy skuteczności dla uwzględnionych podgrup związanych z ryzykiem (jeżeli w materiałach nie było wyszczególnionych danych dla podgrup, to przedstawione poniżej informacje określono dla populacji ogółem), a także biorąc pod uwagę obie perspektywy oceny danych (jeżeli w materiałach nie było wyszczególnionych danych dla podgrup, to przedstawione poniżej informacje określono dla oceny badacza) oraz populację mITT. Szczegółową charakterystykę skuteczności stosowania GO w skojarzeniu z AraC oraz DNR dla wszystkich określonych w ramach badania ALFA-0701 podgrup przestawiono w *Analizie klinicznej*.

[REDACTED] zauważono, że:

- ⊕ Mediana **EFS**¹ (ang. *event-free survival*) była dłuższa w grupie badanej niż kontrolnej. Różnice pomiędzy grupami z ryzykiem cytogenetycznym korzystne/pośrednie były znamienne statystycznie. Ocena EFS w niezależnej zaślepiętej ocenie potwierdziła wyniki uzyskane na podstawie oceny badacza;

¹definiowane jako czas od randomizacji do wystąpienia niepowodzenia leczenia indukującego (niepowodzenia w uzyskaniu CR lub CRp), nawrotu choroby lub zgonu z dowolnej przyczyny, w zależności od tego co nastąpiło jako pierwsze

- ⊗ **Niekorzystne zdarzenia ogółem** występowały znamienne statystycznie rzadziej w grupie GO + AraC + DNR niż w grupie AraC + DNR, zarówno na podstawie oceny badacza, jak i w niezależnej zaślepionej;
- ⊗ **Prawdopodobieństwo 3-letniego EFS** było większe w grupie badanej niż kontrolnej dla obu metod oceny danych.
- ⊗ **Czas przeżycia całkowitego** był dłuższy w grupie badanej niż w kontrolnej, jednakże różnica między grupami nie była istotna statystycznie (mediana 38,6 mcy w grupie GO + AraC + DNR oraz 26 mcy w grupie AraC + DNR – dla podgrupy ryzyko cytogenetyczne korzystne/pośrednie);
- ⊗ **Zgony** oceniane w ramach analizy OS występowały ogółem częściej w grupie AraC + DNR – 60,0% niż GO + AraC + DNR – 54,3%, jednak różnice między grupami nie były znamienne statystycznie;
- ⊗ **Prawdopodobieństwo 3-letniego OS** w populacji mITT było wyższe w grupie badanej niż kontrolnej;
- ⊗ Całkowitą odpowiedź na leczenie (**CR + CRp**)² odnotowano u większego odsetka chorych z grupy badanej niż kontrolnej, jednak różnica między grupami nie była istotna statystycznie zarówno w ocenie badacza, jak i w niezależnej ocenie.
- ⊗ W przypadku oceny **RFS** odnotowano istotne statystycznie różnice między grupami wskazujące na korzyść grupy badanej w porównaniu z grupą kontrolną (co odpowiada redukcji ryzyka wystąpienia nawrotów w grupie badanej w porównaniu z kontrolną).
- ⊗ W odniesieniu do oceny częstości występowania **nawrotów choroby**, zdarzenia oceniane w ramach RFS ogółem (nawrót choroby lub zgon) oraz analizowany odrębnie nawrót choroby odnotowano istotnie statystycznie częściej w grupie kontrolnej niż badanej, a niskie wartości NNT świadczą o wysokiej sile interwencji.

W niniejszej analizie do modelowania skuteczności technologii wnioskowanej i komparatora wykorzystano następujące punkty końcowe (z uwzględnieniem odcięcia danych OS – 30.04.2013):

² W niniejszej analizie oraz *Analizie klinicznej* całkowita odpowiedź na leczenie (CR + CRp) zdefiniowana jest jako łączna liczba chorych, którzy osiągnęli CR lub CRp. W wykorzystywanym modelu globalnym w celu określenia całkowitej odpowiedzi na leczenie (CR + CRp) używa się zamiennie z notacją CR/CRp.

- ⊗ Odpowiedź na leczenie - CR + CRp oraz chorzy z niepowodzeniem odpowiedzi na terapię indukującą;
- ⊗ Przeżycie wolne od nawrotu choroby – RFS, określone na podstawie danych empirycznych w postaci krzywych Kaplana-Meiera dla I linii leczenia, do których dopasowano funkcje parametryczne;
- ⊗ Przeżycie całkowite – OS dla chorych odpowiadających na leczenie oraz dla chorych opornych na leczenie, określone na podstawie danych empirycznych w postaci krzywych Kaplana Meiera, do których dopasowano funkcje parametryczne.
- ⊗ Prawdopodobieństwa otrzymania przeszczepienia HSCT w trakcie remisji klinicznej, po nawrocie choroby oraz w przypadku oporności na leczenie;
- ⊗ Przeżycie całkowite po wykonaniu przeszczepienia szpiku;

zaprezentowane w badaniu klinicznym *ALFA-0701* (publikacje *Lambert 2019* oraz ██████████

Wartości uwzględnianych punktów końcowych, uzasadnienie ich wyboru do uwzględnienia w analizie podstawowej oraz do testowania w analizie wrażliwości oraz analizie scenariuszy przedstawiono w rozdziale 8. (Tabela 46 - Tabela 48).

4.2. Profil bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania leku Mylotarg® w skojarzeniu z AraC oraz DNR określono na podstawie badania *ALFA-0701*, w podrupach ITT [Castaigne 2012] oraz AT³ [Lambert 2019] opierając się na wynikach zaczerpniętych bezpośrednio z badania randomizowanego oraz z badań retrospektywnych i późniejszego uzupełnienia danych z dodatkowych publikacji [ChPL Mylotarg®, EMA AR 2018].

W ocenie bezpieczeństwa brano pod uwagę następujące punkty końcowe:

- ⊗ zgony;
- ⊗ ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia związane z badanym lekiem⁴;

³ zdefiniowanej jako wszyscy chorzy, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę badanego leku, dla których zdarzenia raportowano zgodnie z tym, czy zastosowali GO czy nie otrzymali tej terapii

⁴ na podstawie dokumentu *EMA AR 2018* określono częstość występowania zdarzeń niepożądanych (w tym ciężkich) zaistniałych w trakcie leczenia związanych z badanym lekiem, które zdefiniowano jako zdarzenia o uzasadnionym podejrzeniu, że są one możliwie związane z jakimkolwiek lekiem, który chorzy otrzymali w trakcie badania

- ⊗ zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia związane z badanym lekiem⁴;
- ⊗ ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia;
- ⊗ zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia;
- ⊗ parametry dotyczące oceny hematologicznej;
- ⊗ hospitalizacje.

[REDACTED]

Ciężkie TEAE (ang. *treatment emergent adverse events*) odnotowano u niższego odsetka chorych leczonych GO niż w grupie kontrolnej w przypadku podgrupy korzystnego ryzyka wg ELN, natomiast zdarzenia te występowały częściej w grupie badanej niż kontrolnej w przypadku podgrupy pośredniego i złego/niekorzystnego ryzyka wg ELN. W przypadku chorych z podgrupy pośredniego ryzyka różnice między grupami były znamienne statystycznie. Ciężkie zaburzenia krwi i układu chłonnego ogółem oraz małopłytkowość odnotowano znamienne statystycznie częściej w grupie badanej niż kontrolnej jedynie w przypadku chorych z podgrupy pośredniego i złego/niekorzystnego ryzyka wg ELN. Znamienne statystycznie różnice między grupami, wskazujące na korzyść grupy kontrolnej odnotowano także w przypadku oceny ciężkich zaburzeń wątroby i dróg żółciowych ogółem, jednakże tylko w podgrupie chorych z pośrednim ryzykiem wg ELN. Analiza zdarzeń niepożądanych wykazała, iż w przypadku krwotoków o dowolnym i 3. stopniu nasilenia odnotowano znamienne statystyczne różnice między grupami (na niekorzyść grupy badanej) u chorych z grupy korzystnego/pośredniego ryzyka wg ELN.

Zgodnie z wynikami *Analizy klinicznej* lek Mylotarg® charakteryzuje znany i akceptowalny profil bezpieczeństwa oraz pozytywny stosunek korzyści do ryzyka.

W niniejszej analizie, na podstawie badania klinicznego *ALFA-0701*, uwzględniono wyniki w zakresie następujących ciężkich działań/zdarzeń niepożądanych (3. i 4. stopnia), które występowały u co najmniej 5% chorych z grupy o korzystnym/pośrednim ryzyku cytogenetycznym:

- ⊗ toksyczność skórna;
- ⊗ toksyczność śluzówki;
- ⊗ ból;
- ⊗ nudności, wymioty, biegunka;
- ⊗ toksyczność płucna;
- ⊗ centralna toksyczność neurologiczna;
- ⊗ infekcje;
- ⊗ krwotok.

Wartości prawdopodobieństw uwzględnionych w niniejszej analizie przedstawiono w rozdziale 6.2.5

5. Technika analityczna

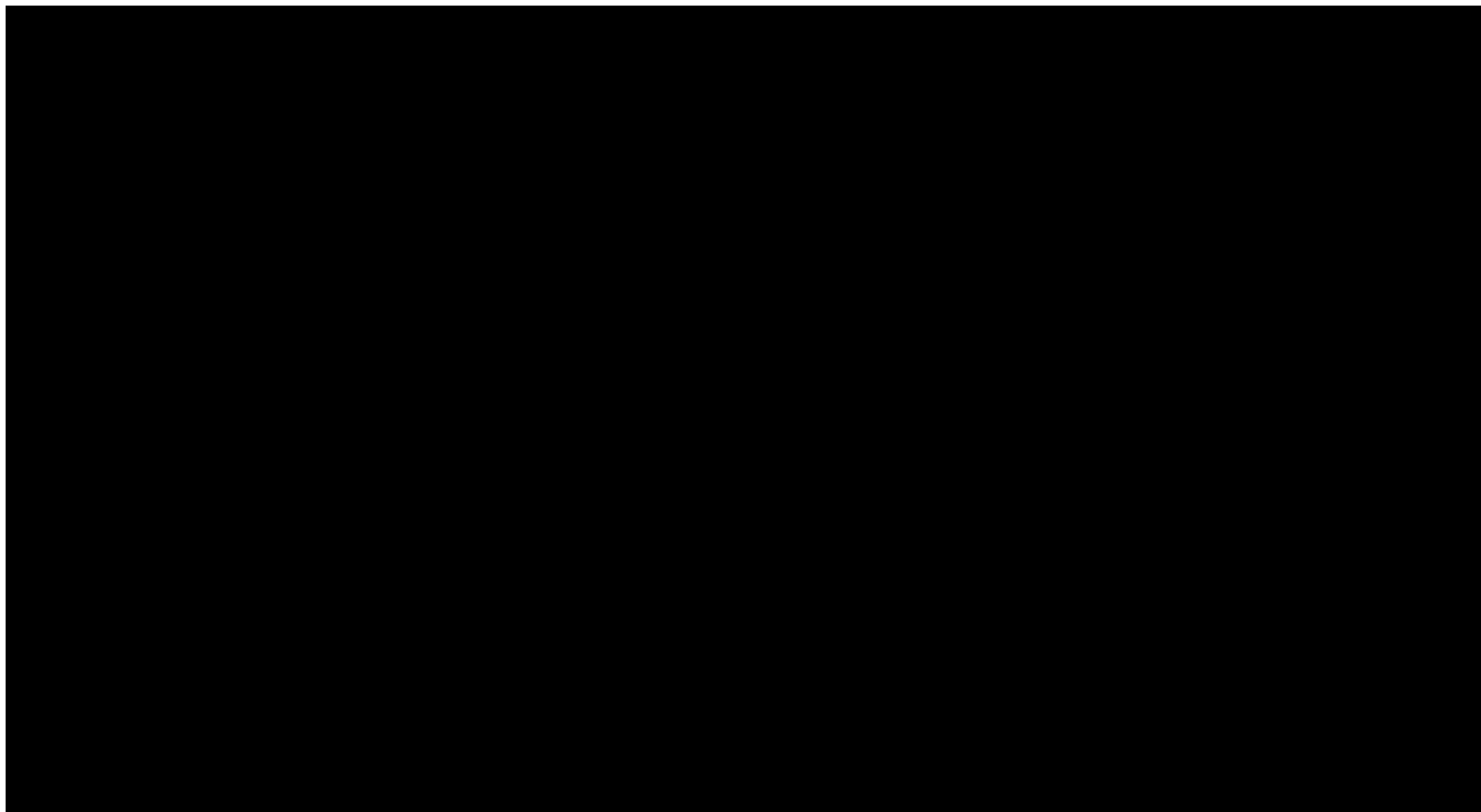
Z uwagi na wykazane istotne statystycznie różnice pomiędzy ocenianym schematem postępowania terapeutycznego, a komparatorem oraz możliwość wyrażenia wyników zdrowotnych porównywanych terapii w latach życia skorygowanych o jakość (QALY) w analizie ekonomicznej zastosowana została technika analityczna **kosztów-użyteczności** (CUA). W ramach analizy oszacowano inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR), tj. oszacowano koszt uzyskania dodatkowego roku skorygowanego o jakość (PLN/QALY).

Przyjęcie takiego podejścia analitycznego należy uznać za zgodne ze sposobem postępowania wskazanym w *Ustawie o refundacji* oraz *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań*.

Dodatkowo z uwagi na fakt, że w analizie modelowano bezpośrednio różnice w przeżyciu chorych leczonych interwencją i komparatorem oraz wykazano przewagę interwencji względem komparatora w zakresie przeżycia całkowitego (LYG), zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* opracowano analizę **kosztów-efektywności** (CEA). W ramach analizy oszacowano inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ICER), tj. oszacowano koszt uzyskania dodatkowego roku życia (PLN/LYG).

Ponadto zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* opracowano analizę **kosztów i konsekwencji** (CCA).

Rysunek 1.
Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej



[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]

7 [Redacted footnote text]

[Redacted text block]

Tabela 3.
Rozkład profili cytogenetycznych w populacji AML w badaniu ALFA-0701 oraz w populacji polskiej

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

6.2. Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu

6.2.1. Osiągnięcie remisji klinicznej w I linii leczenia

W poniższej tabeli zebrano dane dotyczące skuteczności klinicznej na terapię indukującą w podgrupie chorych bez [REDACTED]. Z uwagi na fakt, iż wyniki w grupie poddanej terapii technologią wnioskowaną vs. grupa kontrolna nie były istotne statystycznie, w analizie przyjęto, iż odpowiedź w obu porównywanych ramionach będzie określana z wykorzystaniem danych zagregowanych dla obu interwencji. Jest to podejście konserwatywne. Wyniki skuteczności analizowanych terapii przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 4.
Remisja kliniczna w trakcie terapii indukującej – podgrupa chorych bez niekorzystnego ryzyka cytogenetycznego

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

6.2.2. Analiza przeżycia wolnego od nawrotu choroby

W celu ekstrapolacji wyników badania klinicznego w dłuższym horyzoncie czasowym w modelu wyznaczono krzywe przeżycia wolnego od nawrotu choroby RFS. Czas ten oceniano tylko w ramach I linii leczenia, z uwagi na brak danych dla kolejnych linii (w których również może wystąpić remisja całkowita) w badaniu ALFA-0701. RFS zdefiniowano jako czas od momentu uzyskania odpowiedzi (CR lub CRp) na terapię indukującą do momentu nawrotu choroby, lub zgonu (w zależności co nastąpi pierwsze). Dane jednostkowe Kaplana-Meiera zostały zaczerpnięte z badania ALFA-0701. Następnie do danych empirycznych dopasowano krzywe parametryczne, testując kilka najbardziej powszechnych rozkładów do danych tego typu. [REDACTED]

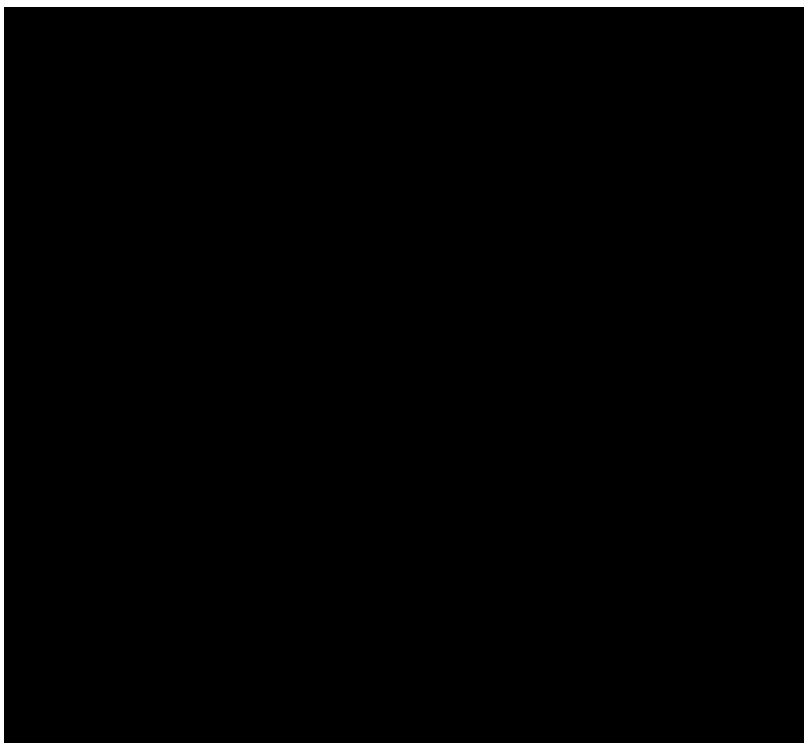
[Redacted text]

[Redacted text] Odpowiedni

wykres przedstawiono poniżej.

Rysunek 2.

Wykres log-skumulowanego hazardu dla RFS – podgrupa chorych bez niekorzystnego ryzyka cytogenetycznego



[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

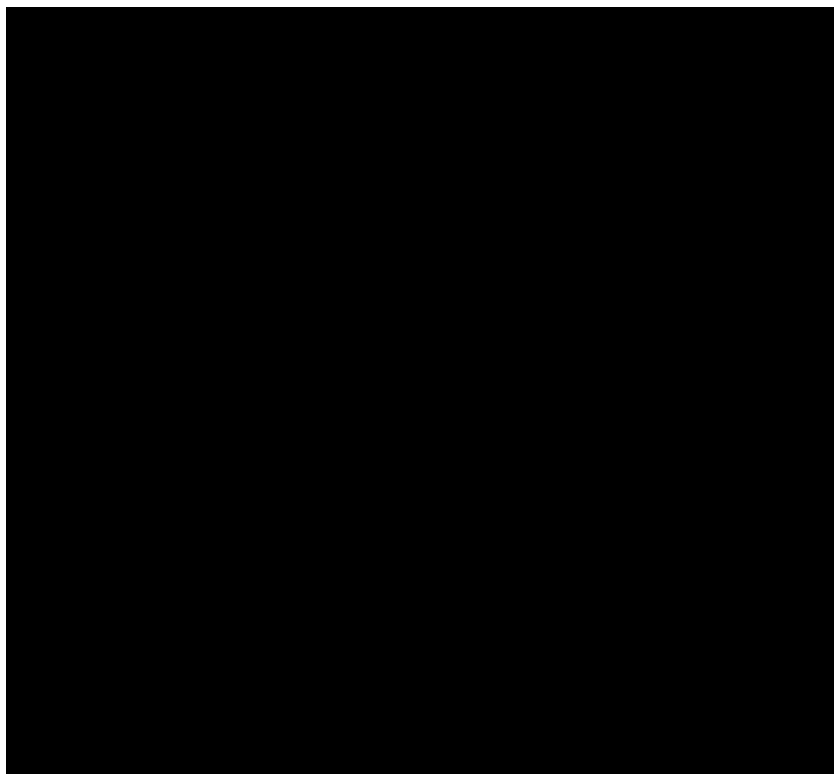
[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

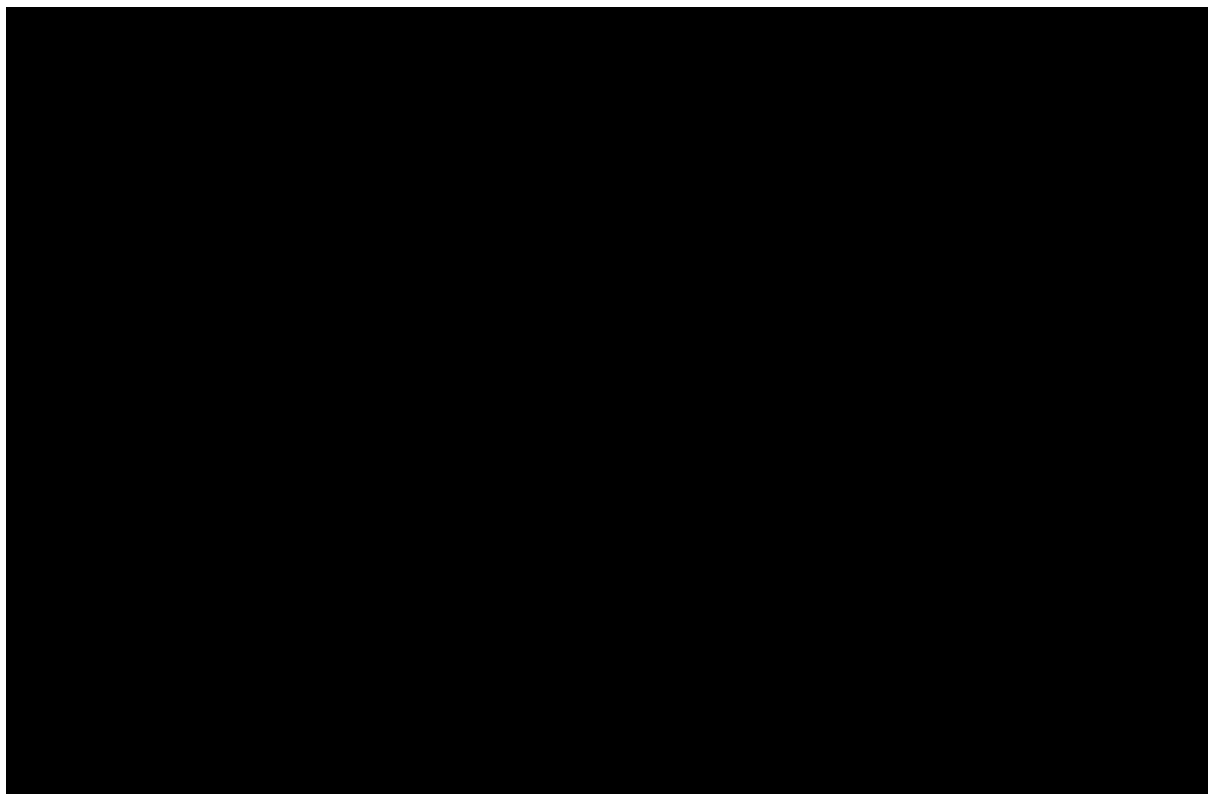
[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

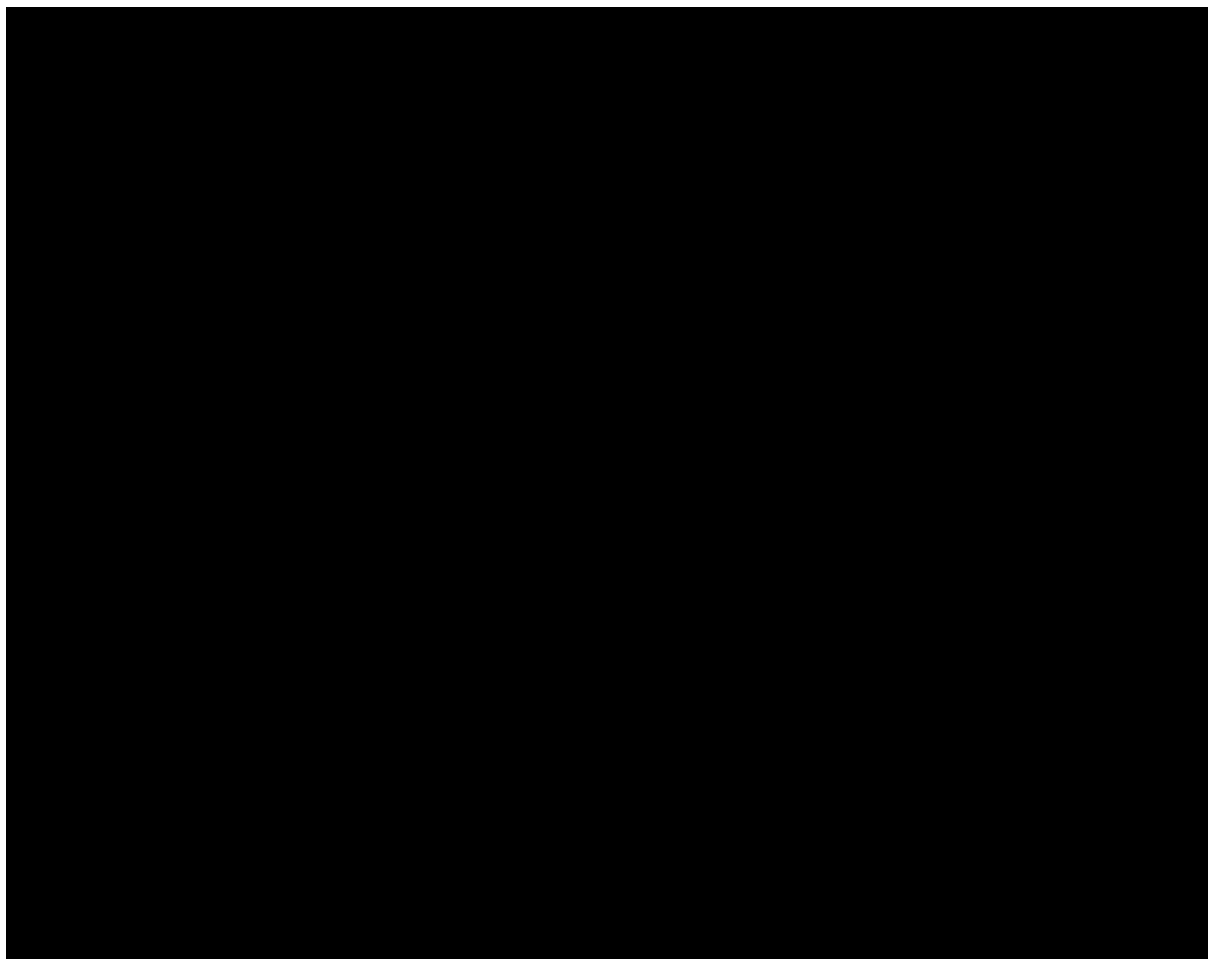
8 [Redacted text block]



Na poniższym rysunku wskazano dopasowanie w horyzoncie trwania badania klinicznego dla wybranej funkcji parametrycznej.

Rysunek 5.

Przykładowe dopasowanie krzywych Log-normal do danych RFS za pomocą techniki MCM w ramionach interwencji oraz komparatora z rozdziałem na krzywą na chorych niewyleczonych



W poniższej tabeli zebrano oszacowane wartości AIC i BIC dla wszystkich dopasowanych krzywych.

Tabela 5.
Wartości AIC i BIC dla funkcji MCM dopasowanych do danych RFS – podgrupa chorych bez niekorzystnego ryzyka cytogenetycznego

Tabela 6.
Wartości odsetków osób „wyleczonych” oszacowane za pomocą techniki MCM - RFS

6.2.3. Analiza przeżycia całkowitego

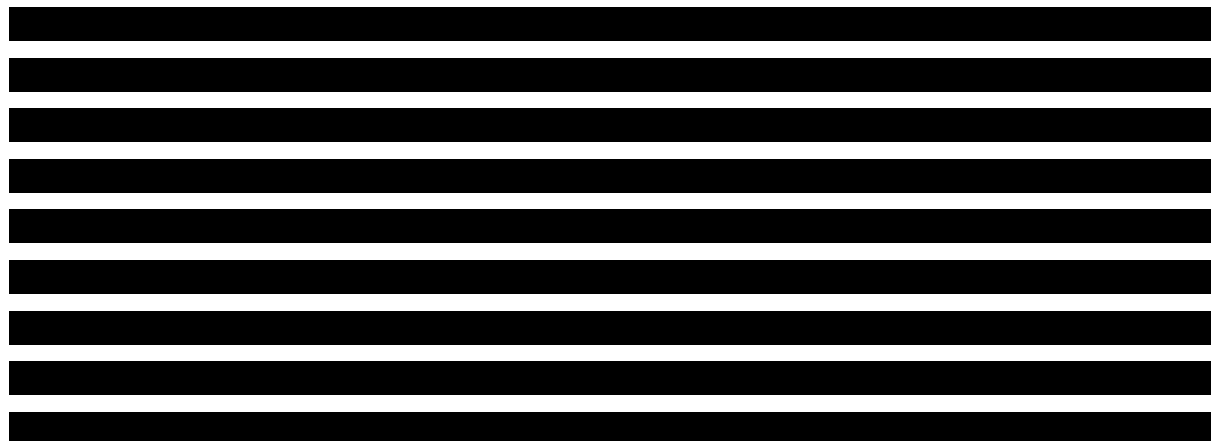
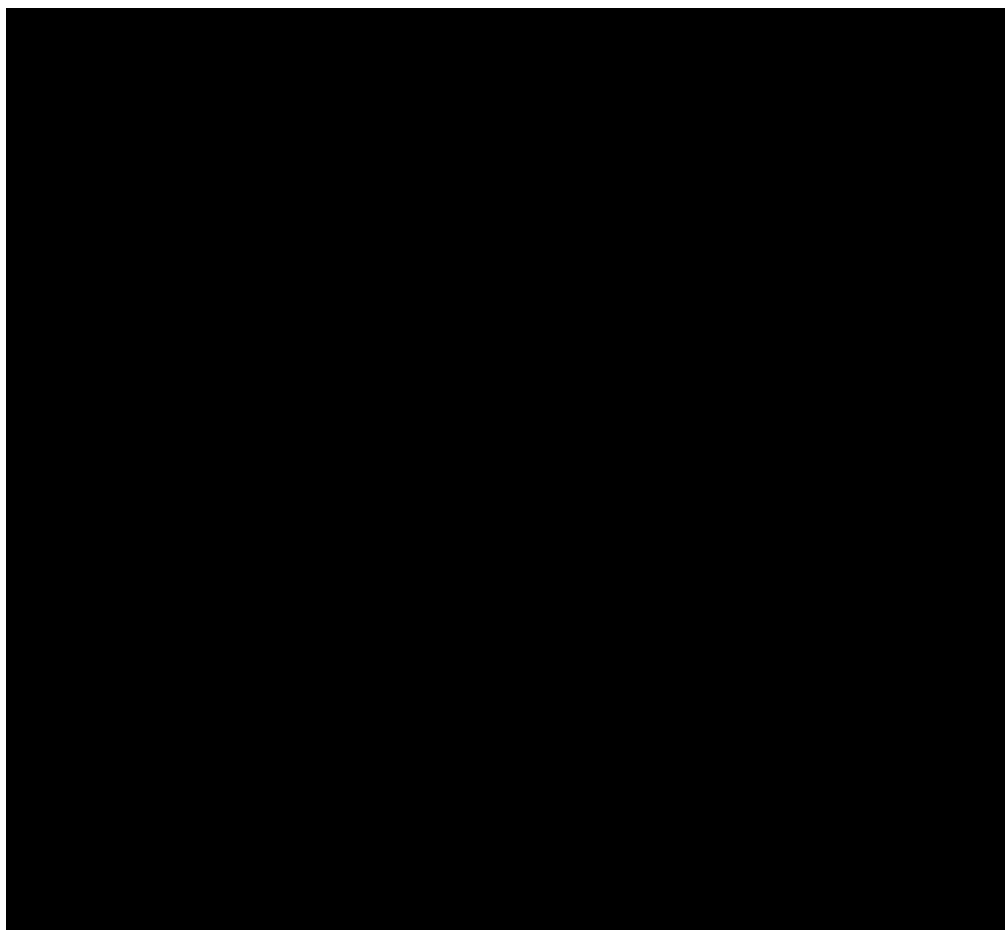
W podobny sposób jak w przypadku krzywych RFS modelowano przeżycie całkowite (OS, ang. *overall survival*) w dożywotnim horyzoncie czasowym analizy. Modelowanie krzywych OS wykonano oddzielnie w grupie chorych osiągających remisję całkowitą (CR lub CRp) oraz w grupie opornych na leczenie (*refractory patients*).

6.2.3.1. OS w grupie chorych odpowiadających na leczenie

Dane jednostkowe Kaplana-Meiera zostały zaczerpnięte z badania ALFA-0701. Następnie do danych empirycznych dopasowano krzywe parametryczne, testując kilka najbardziej powszechnych rozkładów do danych tego typu.

Na poniższym rysunku zaprezentowano dane Kaplana-Meiera dla OS w rozpatrywanej populacji chorych z korzystnym/pośrednim/nieznanym ryzykiem cytogenetycznym.

Rysunek 7.



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

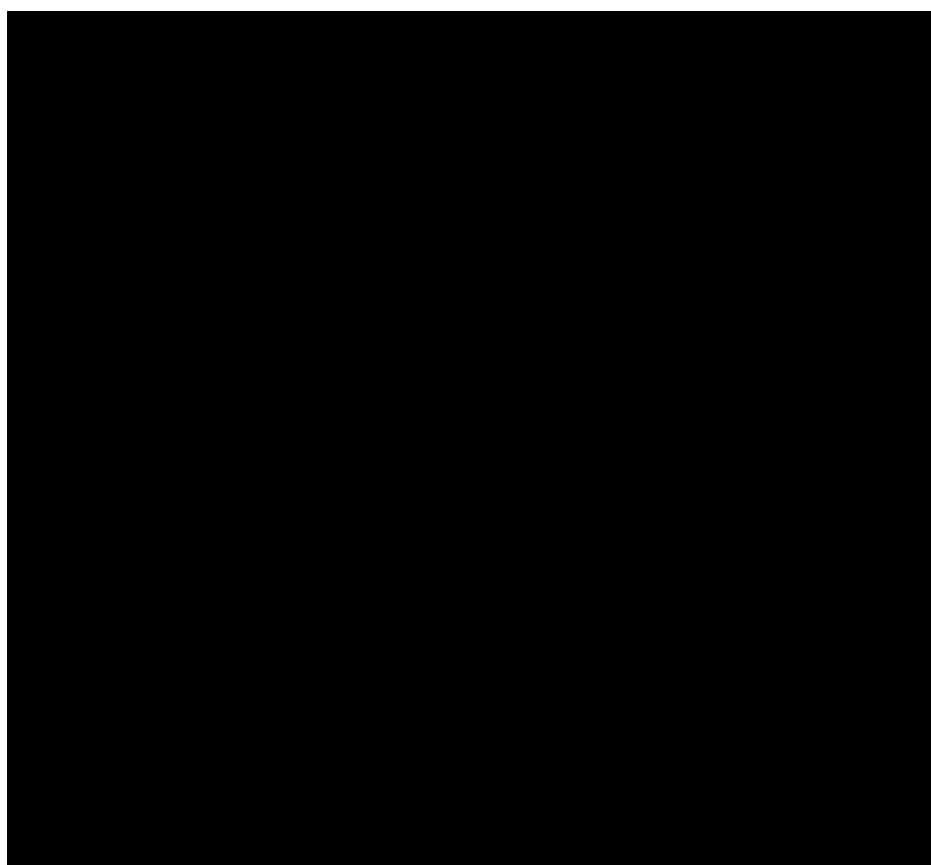
[Large redacted text block]

Na poniższym rysunku wskazano dopasowanie w horyzoncie trwania badania klinicznego dla wybranej funkcji parametrycznej.

[Redacted text block]

[Redacted text] Odpowiedni wykres przedstawiono poniżej.

[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]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

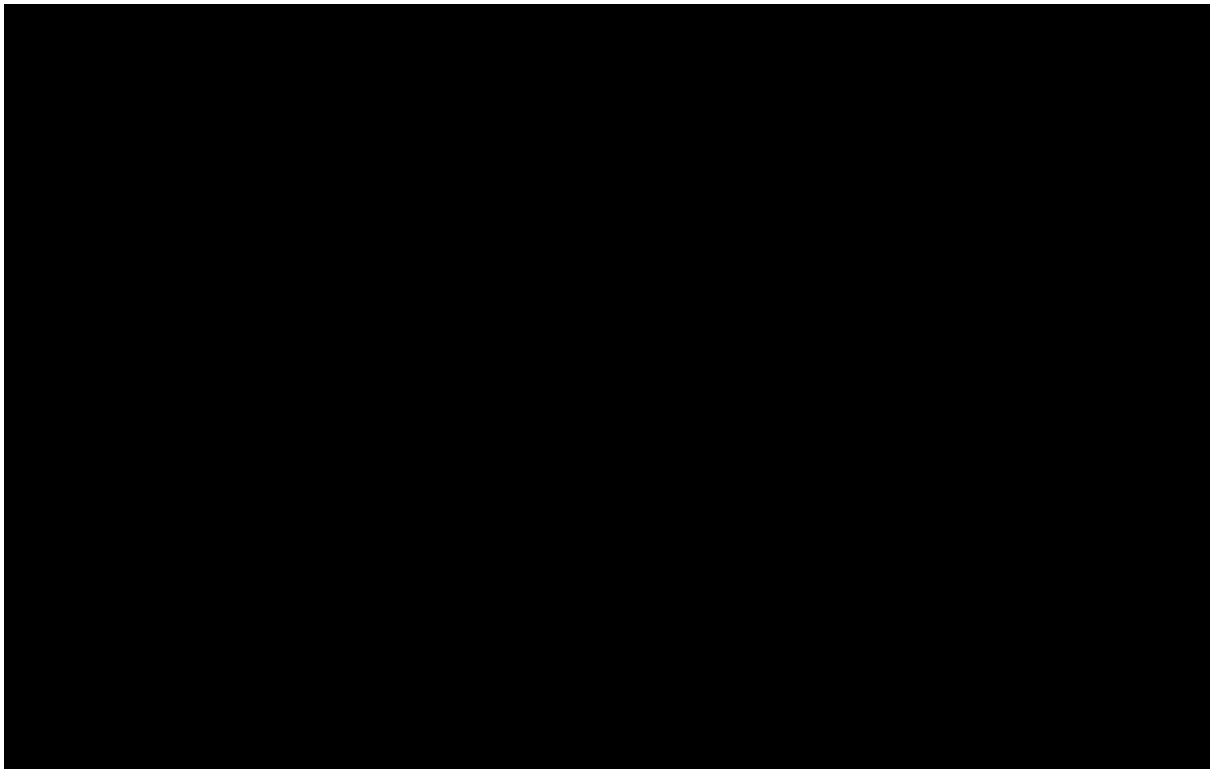
- ⊕ [REDACTED]
- ⊕ [REDACTED]
- ⊕ [REDACTED]
- ⊕ [REDACTED]
- ⊕ [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W poniższej tabeli zebrano oszacowane wartości AIC i BIC dla wszystkich dopasowanych krzywych.



[Redacted text block]

6.2.4. Prawdopodobieństwo otrzymania HSCT oraz przeżycie po przeszczepieniu

[Redacted text block]

- ⊕ [Redacted text]
- ⊕ [Redacted text]
- ⊕ [Redacted text]

[Redacted text block]

6.2.4.1. Przeszczepienie w trakcie remisji klinicznej

[Redacted text block]

[Redacted text block]

6.2.4.2. Przeszczerpienie po nawrocie choroby

[Redacted text block]

Tabela 11.

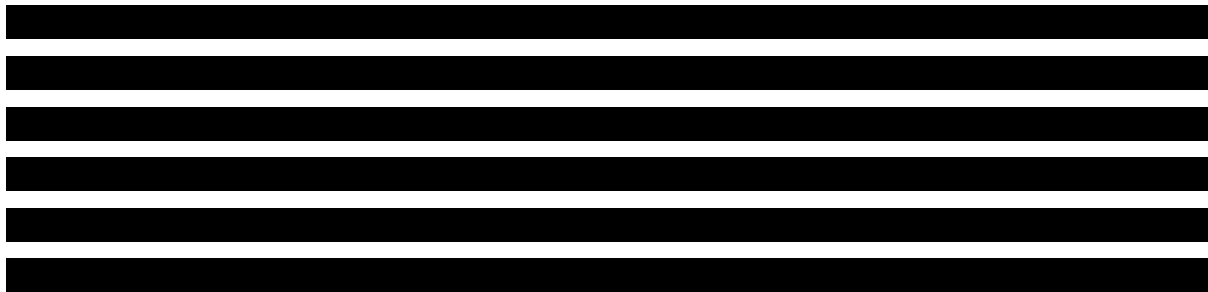
[Redacted table header]

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

6.2.4.3. Przeszczerpienie w przypadku oporności na leczenie

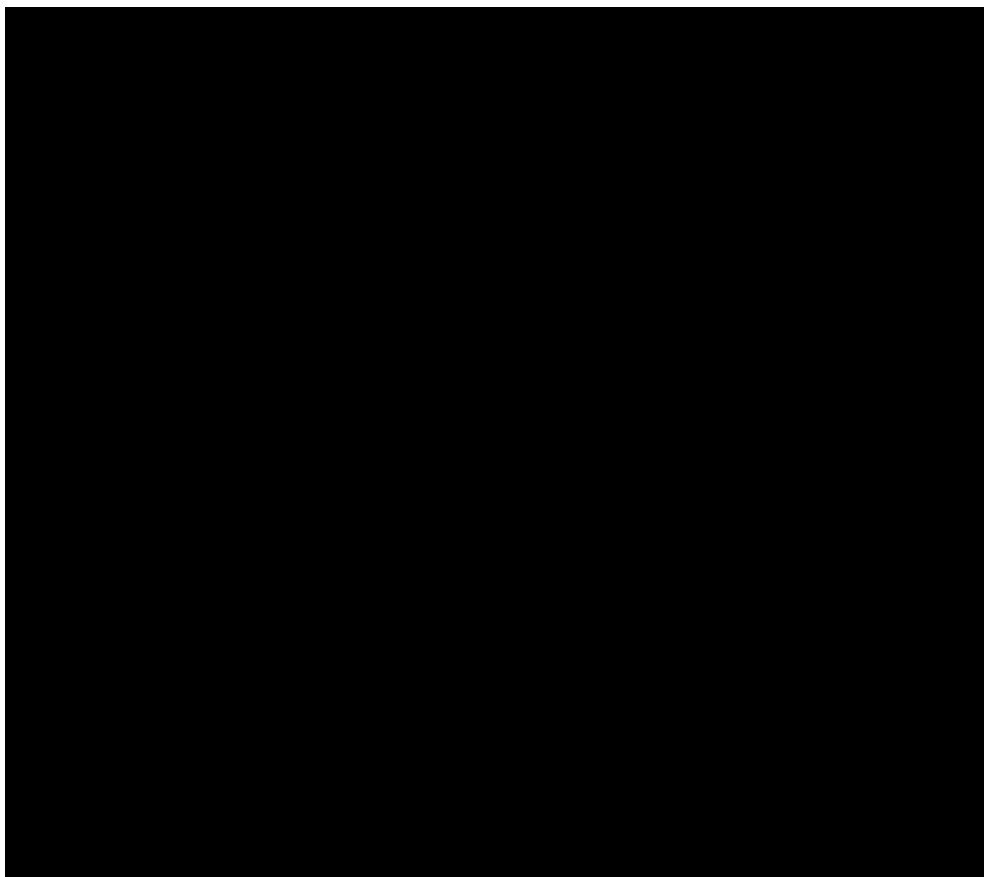
[Redacted text block]

6.2.4.4. Przeżycie całkowite po przeszczepieniu szpiku



Dane KM dla tej grupy chorych zaprezentowano na poniższym wykresie.

Rysunek 16.
Dane KM dla OS w grupie chorych po HSCT



[Redacted text block]

6.2.5. Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń/działań niepożądanych

[Redacted text block]

[Redacted text] W poniższej tabeli wskazano odsetki występowania wyodrębnionych zdarzeń/działań niepożądanych w podgrupie chorych bez niekorzystnego ryzyka cytogenetycznego.

Tabela 12.
Prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń/działań niepożądanych – podgrupa bez niekorzystnego ryzyka cytogenetycznego

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

[Redacted text block]

[Redacted] W poniższej tabeli przedstawiono wartości użyteczności wykorzystane w niniejszym modelowaniu.

Tabela 13.
Wartości jakości życia przypisane do stanów w modelu, wykorzystane w analizie podstawowej

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

9 [Redacted]

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

[REDACTED]

[REDACTED]¹⁰.

W poniższej tabeli przedstawiono scenariusze analizy wrażliwości wykorzystujące alternatywne wartości jakości życia. Zebrane scenariusze wykorzystane w analizie podstawowej oraz testowane w analizie wrażliwości przedstawiono także w rozdziale 8. (Tabela 46)

10 [REDACTED]

<ul style="list-style-type: none"> [Redacted] [Redacted] [Redacted] [Redacted] 	<ul style="list-style-type: none"> [Redacted] [Redacted] [Redacted] [Redacted] [Redacted] 	<ul style="list-style-type: none"> [Redacted] [Redacted] [Redacted] [Redacted] 	<ul style="list-style-type: none"> [Redacted] [Redacted] [Redacted]
<ul style="list-style-type: none"> [Redacted] [Redacted] [Redacted] 	<ul style="list-style-type: none"> [Redacted] [Redacted] [Redacted] [Redacted] [Redacted] 	<ul style="list-style-type: none"> [Redacted] [Redacted] [Redacted] [Redacted] 	<ul style="list-style-type: none"> [Redacted] [Redacted] [Redacted] [Redacted]
<ul style="list-style-type: none"> [Redacted] [Redacted] [Redacted] 	<ul style="list-style-type: none"> [Redacted] [Redacted] [Redacted] [Redacted] 	<ul style="list-style-type: none"> [Redacted] [Redacted] [Redacted] 	<ul style="list-style-type: none"> [Redacted] [Redacted] [Redacted]

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

6.4. Horyzont czasowy w modelu

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena wszystkich istotnych różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. W przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien zamykać się w momencie zgonu pacjenta, co jest tożsame z przyjęciem dożywotniego horyzontu czasowego.

W związku z powyższym horyzont czasowy analizy został określony jako dożywotni, [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

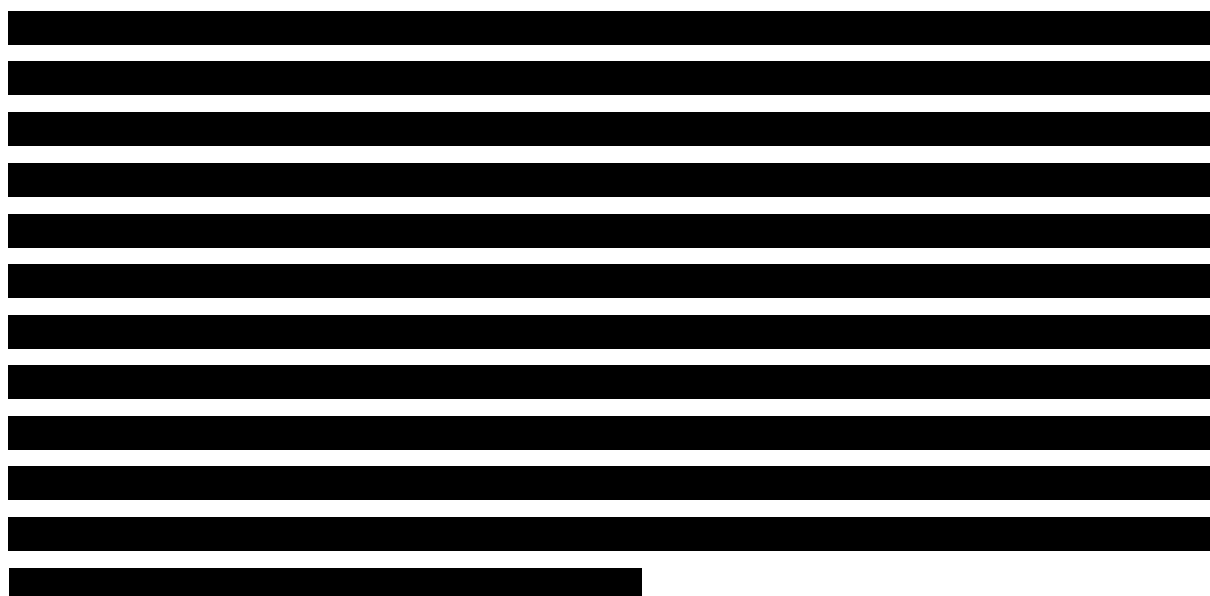
Wnioskodawca nie jest w posiadaniu żadnych wytycznych (polskich lub zagranicznych), które zalecałyby wykonanie analizy dla innego horyzontu czasowego niż dożywotni, w tym horyzontu czasowego odpowiadającego okresowi trwania badań klinicznych (zwłaszcza w sytuacji, gdy wnioskowana technologia, tak jak w przypadku leku Mylotarg®, ma istotny wpływ na przeżycie chorego). W związku z tym analiza wnioskodawcy nie obejmuje wariantu kalkulacji dla horyzontu czasowego odpowiedniego dla horyzontu badania klinicznego. Takie oszacowanie należy uznać za nieprawidłowe i nieinterpretowalne, ponieważ nie pozwala ono na wskazanie wszystkich wyników i kosztów związanych ze stosowaniem porównywanych terapii (koszty są niewspółmierne do wyniku zdrowotnego).

Należy przyjąć, że badanie kliniczne pokazuje jedynie początkowy fragment interesującej nas rzeczywistości (okres obserwacji w badaniu *ALFA-0701* wynosił 5 lat), natomiast modelowanie służy do zaprezentowania najbardziej prawdopodobnego kształtu całości procesu (co pozwala uchwycić łączny efekt kliniczny). Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* modelowanie przeprowadza się, jeśli dostępne dane są niewystarczające do określenia opłacalności (jest to dokładanie

sytuacja, z jaką mamy do czynienia w rozpatrywanym przypadku). Literatura w zakresie farmakoekonomiki wskazuje, że modelowanie powinno opierać się na danych z badań klinicznych, ale też powinno (jeśli ramy czasowe badania nie obejmują wszystkich różnic pomiędzy porównywanymi technologiami) sięgać poza ramy czasowe badań [Orlewska 1999, Drummond 2003].

Konkludując, nie jest właściwe uwzględnienie horyzontu czasowego tylko z badań, ponieważ modelowanie efektów zdrowotnych wykonuje się po to, aby uwzględnić efekty nieujęte w badaniach a występujące po zakończeniu badania klinicznego. Dla horyzontu z badań nie jest potrzebne modelowanie.

Ponadto, należy pamiętać, że podstawowy efekt zdrowotny determinujący wynik analizy ujawnia się już w okresie badania, jednak inkrementalny efekt krańcowy (w horyzoncie dożywotnim) jest równie istotny i zgodnie z metodyką modelowania w chorobach śmiertelnych powinien zostać naliczony. Wytyczne HTA oraz literatura przedmiotu zalecają wykonywanie analiz w horyzoncie dożywotnim, aby należyście uwzględnić wyżej opisany efekt rezydualny w wynikach analizy. Należy również zaznaczyć, że ewentualne testowanie w analizie wrażliwości innego niż dożywotni horyzontu czasowego (w tym zwłaszcza krótkiego horyzontu odpowiadającego długości badania klinicznego) nie jest zasadne z uwagi na brak możliwości zaprezentowania wyników zdrowotnych adekwatnych do poniesionych kosztów terapii. Wyniki takie nie mogą być więc należyście interpretowane.



6.5. Dyskontowanie

W decyzji dotyczącej finansowania danej technologii medycznej należy uwzględnić koszty i efekty kliniczne, jakie będzie ona generowała w określonym horyzoncie czasowym. Zgodnie z teorią ekonomii wartości przyszłe ponoszonych kosztów (i uzyskiwanych efektów zdrowotnych) nie są równe wartościom kosztów (ani uzyskiwanym efektom zdrowotnym) ponoszonych w chwili obecnej. W celu uniknięcia błędów wartości przyszłe należy wyrazić w wartościach teraźniejszych, czemu służy dyskontowanie.

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* w analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych.

7. Analiza kosztów

W zależności od zastosowanej perspektywy badawczej w analizie uwzględniono koszty odpowiadające zużyciu wszystkich istotnych zasobów wynikających z zastosowania się pacjenta do aktualnie obowiązującej praktyki klinicznej w Polsce.

W celu oceny rzeczywistego obciążenia finansowego związanego z chorobą w analizie uwzględniono wszystkie istotne rodzaje kosztów (tj. koszty bezpośrednie medyczne).

Po dokładnym przeanalizowaniu wyników *Analizy klinicznej* oraz przestudiowaniu aktualnej praktyki klinicznej leczenia (zwłaszcza projektu *Programu lekowego*) w analizie uwzględniono i oceniano następujące kategorie kosztowe ponoszone z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej:

- ⊗ koszty leków (podawanych w pierwszej i w kolejnych liniach leczenia);
 - ⊗ koszty przepisania i podania leków;
 - ⊗ koszty leczenia zdarzeń niepożądanych;
 - ⊗ koszty leczenia objawowego (BSC oraz leczenia nieintensywnego – chemioterapii w niskich dawkach);
 - ⊗ koszty leczenia dodatkowego (koszty leków przeciwgrzybiczych i antybiotyków oraz przetoczenia preparatów krwi oraz przetoczenie płytek krwi);
 - ⊗ koszty leczenia paliatywnego;
 - ⊗ koszty kwalifikacji chorych do programu lekowego;
 - ⊗ koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia;
-

- ⊗ koszty przeszczepienia;
- ⊗ koszty leczenia po przeszczepieniu;
- ⊗ koszty leczenia GvHD (ostrej postaci albo przewlekłej choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi).

Wymienione kategorie kosztowe stanowią całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne. W przypadku gdy koszty z perspektywy wspólnej były tożsame z wynikami z perspektywy płatnika publicznego w analizie prezentowano koszty bez wskazywania nazw perspektyw. Pozostałe kategorie kosztów bezpośrednich: koszty testu diagnostycznego do określenia profilu cytogenetycznego uznano za nieróżniące, zaliczając je do kategorii kosztów wspólnych. Koszty te (jako koszty wspólne dla technologii wnioskowanej i komparatora) nie mają wpływu na wyniki analizy. Nie były zatem ostatecznie brane pod uwagę w obliczeniach.

Zużycie zasobów opieki zdrowotnej przypadające na przeciętnego pacjenta w cyklu uwzględnionym w modelu bądź też na kurs leczenia (tj. średni koszt leczenia chorego) oszacowano na podstawie danych pochodzących z: charakterystyk produktów leczniczych, danych z badania ankietowego, danych z badania klinicznego *ALFA-0701*, raportu *NICE TA545*, czy dostępnych materiałów źródłowych związanych z leczeniem po przeszczepieniu szpiku.

Cenę jednostkową wnioskowanej technologii uzyskano od Zamawiającego [dane dostarczone przez Zamawiającego]. Koszt pozostałych leków stosowanych w analizowanym problemie zdrowotnym oszacowano na podstawie *danych refundacyjnych NFZ* oraz *Wykazu leków refundowanych*. Koszt świadczeń zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych w ramach umów w rodzaju leczenie szpitalne, opieka paliatywna i ambulatoryjna opieka specjalistyczna przyjęto w oparciu o Zarządzenia Prezesa NFZ [*Zarządzenie programy lekowe, Zarządzenie chemioterapia, Zarządzenie leczenie szpitalne, Zarządzenie leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne, Zarządzenie opieka paliatywna, Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna*].

Koszty wycenianych świadczeń oszacowano przy uwzględnieniu średniej wyceny jednego punktu oszacowanej na podstawie Informatora o umowach NFZ. Z każdego województwa wybrano losowo jednego świadczeniodawcę i wyznaczono średnią wycenę punktu dla świadczeń uwzględnianych w niniejszej analizie. W tabeli poniżej zebrano wyceny punktów dla wykorzystanych świadczeń.

Tabela 15.
Wycena punktów uwzględnionych w analizie świadczeń na podstawie Informatora o umowach NFZ

Województwo	Świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym	Hematologia - Hospitalizacja - Pakiet onkologiczny	Hematologia - Hospitalizacja - Poza pakietem lub Hematologia Hospitalizacja*	Świadczenia w zakresie hematologii (ambulatorium)	Świadczenia w zakresie hematologii – diagnostyka onkologiczna (ambulatorium)
Dolnośląskie	55,28	1	1	1,02	1,02
Kujawsko-pomorskie	56,19	1	1	1,08	1,02
Lubelskie	56,19	1	1	0,9	1,05
Lubuskie	56,19	1	1	1	n/a
Łódzkie	56,19	1	1	n/a	n/a
Małopolskie	56,19	1	1	1,09	n/a
Mazowieckie	56,19	1	1	1	1
Opolskie	54	1	1	n/a	n/a
Podkarpackie	56,19	1	1	1,01	1,01
Podlaskie	56,19	1	1	1,12	1,12
Pomorski	50,57	1	1	1,11	1,17
Śląskie	56,19	1	1	1,14	1,14
Świętokrzyskie	52	0,98	0,98	n/a	n/a
Warmińsko-mazurskie	56,19	1	1	1,1	1,1
Wielkopolskie	56,19	1	1	1,02	1,02
Zachodniopomorskie	50	1	1	1,04	1,04
Średnia	55,00	1,00	1,00	1,05	1,06

*Jeśli w danym oddziale nie było rozliczonego świadczenia Hematologia – Hospitalizacja – Poza pakietem wykorzystano wartość punktu dla świadczenia Hematologia - Hospitalizacja

W analizie wykorzystano również wskaźnik cen towarów i usług dla uwzględnionych danych kosztowych, które nie były aktualne. W tabeli poniżej zestawiono uwzględnione wskaźniki cen towarów i usług na podstawie danych GUS [Wskaźnik cen towarów i usług].

Tabela 16.
Wskaźnik cen towarów i usług

Rok	Wskaźnik cen przy podstawie rok poprzedni = 100
2017	102
2018	101,6

7.1. Koszt leków

Do obliczenia kosztu stosowania uwzględnianych technologii medycznych konieczne było określenie zużycia zasobów (dawkowania) oraz cen jednostkowych leków.

7.1.1. Dawkowanie leków

7.1.1.1. I linia leczenia

GEMTUZUMAB OZOGAMYCYNY

Dawkowanie GO zostało określone na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Mylotarg®*, *Programu lekowego* oraz badania klinicznego *ALFA-0701* odnalezionej w ramach przeglądu systematycznego *Analizy klinicznej*. Poniżej przedstawiono dokładny opis dawkowania GO w skojarzeniu z chemioterapią.

Leczenie indukujące

Zalecana dawka produktu leczniczego Mylotarg® to 3 mg/m² pc./dawkę (do maksymalnej dawki – jedna fiołka 5 mg) podawane w 2-godzinnej infuzji w 1., 4. i 7. dniu leczenia w skojarzeniu z DNR w dawce 60 mg/m² pc./dobę podawaną w infuzji przez 30 minut w okresie od 1. do 3. dnia leczenia oraz AraC w dawce 200 mg/m² pc./dobę podawanym w ciągłej infuzji w okresie od 1. do 7. dnia leczenia. Produktu leczniczego Mylotarg® nie należy podawać podczas drugiego cyklu leczenia indukującego.

Leczenie konsolidujące

U chorych, u których w wyniku leczenia indukującego uzyskano CR lub CRp, zdefiniowaną jako odsetek blastów w szpiku normokomórkowym poniżej 5% i ANC większą niż 1,0 x 10⁹ komórek/l przy liczbie płytek krwi wynoszącej co najmniej 100 x 10⁹/l we krwi obwodowej bez transfuzji, zaleca się zastosowanie do 2 cykli leczenia konsolidującego w infuzji dożylniej w schemacie DNR (60 mg/m² pc. przez 1 dobę (pierwszy cykl) lub 2 doby (drugi cykl)) w skojarzeniu z AraC w infuzji dożylniej (1000 mg/m² pc. na 12 godzin podanych przez 2 godziny w okresie od 1. do 4. dnia) oraz produktem leczniczym Mylotarg® w infuzji dożylniej (3 mg/m² pc./dawkę przez 2 godziny do maksymalnej dawki równej jednej fiołce o mocy 5 mg w 1. dniu).

Na podstawie badania ALFA-0701 określono także odsetek chorych z całej kohorty, którzy przyjmą dany cykl leczenia. W analizie podstawowej uwzględniono zagregowane odsetki chorych dla analizowanych ramion, w analizie wrażliwości uwzględniono zaś oddzielnie odsetki dla obu porównywanych ramion. Schematy dawkowania GO w skojarzeniu z chemioterapią przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 17.
Schematy dawkowania produktu leczniczego Mylotarg® w skojarzeniu z chemioterapią

Cykl leczenia	GO	DNR	AraC	Odsetek chorych stosujących dany cykl leczenia		
				Analiza podstawowa – dane zagregowane	AW – ramię interwencji	AW – ramię komparatora
Leczenie indukujące	3 mg/m ² pc./dawkę (maksymalnie jedna fiołka 5 mg) w 1., 4. i 7. dniu	60 mg/m ² pc./dobę w okresie od 1. do 3. dnia	200 mg/m ² pc./dobę w okresie od 1. do 7. dnia	100%	100%	100%
Drugi cykl leczenia indukującego (jeśli konieczny**)	Produktu leczniczego Mylotarg® nie należy podawać podczas drugiego cyklu leczenia indukującego	35 mg/m ² pc./dobę w okresie od 1. do 3. dnia	1 g/m ² pc. co 12 godzin w okresie od 1. do 3. dnia	■	■	■
Pierwszy cykl leczenia konsolidującego*	3 mg/m ² pc./dawkę (maksymalnie jedna fiołka 5 mg) w 1. Dniu	60 mg/m ² pc./dobę w 1. dniu	1 g/m ² pc. co 12 godzin w okresie od 1. do 4. dnia	■	■	■
Drugi cykl leczenia konsolidującego*	3 mg/m ² pc./dawkę (maksymalnie jedna fiołka 5 mg) w 1. Dniu	60 mg/m ² pc./dobę w okresie od 1. do 2. dnia	1 g/m ² pc. co 12 godzin w okresie od 1. do 4. dnia	■	■	■

*Dotyczy chorych, u których po zakończeniu leczenia indukującego uzyskano całkowitą remisję

**W 15. dniu wykonywano u chorych aspiracyjną biopsję szpiku. Jeżeli w podanej próbce wykryto $\geq 5\%$ lub $>10\%$ przetrwałych blastów (w zależności od wersji protokołu), chorym podawano drugi cykl leczenia indukującego

KOMPARATOR

Dawkowanie komparatora zostało określone na podstawie wyników badania ankietowego oraz badania klinicznego *ALFA-0701* odnalezonego w ramach przeglądu systematycznego *Analizy klinicznej*. Komparatorem wybranym zgodnie z *Analizą problemu decyzyjnego* jest następujący schemat leczenia:

- ⊗ **terapia indukująca** AraC (200 mg/m² i.v. przez 7 dni) + DNR (60 mg/m² i.v. w dniu 1., 2., 3.), **terapia konsolidująca** AraC (1000 mg/m² i.v. co 12 godzin w dniach 1.-4.) + DNR (60 mg/m² i.v. w dniu 1. (I cykl) lub 1. i 2. (II cykl)).

Ankietowani eksperci wskazali, iż do najczęściej stosowanych schematów terapeutycznych w praktyce klinicznej w Polsce można zaliczyć:

- ⊗ **terapia indukująca** AraC (200 mg/m² i.v. przez 7 dni) + DNR (60 mg/m² i.v. w dniu 1., 2., 3.), a następnie **terapia konsolidująca** AraC (1000 mg/m² i.v. co 12 godzin w dniach 1.-4.) + DNR (60 mg/m² i.v. w dniu 1. (I cykl) lub 1. i 2. (II cykl)) – schemat stosowany u ok. 30% chorych;
- ⊗ **terapia indukująca** AraC (200 mg/m² i.v. przez 7 dni) + DNR (60 mg/m² i.v. w dniu 1., 2., 3.), a następnie **terapia konsolidująca** AraC 3 g/m² co 12 godzin przez 3 dni + mitoksantron 10 mg/m² przez 3 dni – schemat stosowany u ok. 65% chorych;
- ⊗ **terapia indukująca** AraC (200 mg/m² i.v. przez 7 dni) + DNR (60 mg/m² i.v. w dniu 1., 2., 3.), a następnie **terapia konsolidująca** AraC 1-2 g/m² – schemat stosowany u ok. 20-50% chorych;
- ⊗ **terapia indukująca** AraC (200 mg/m² przez 7 dni) + DNR (60 mg/m² przez 3 dni) + CLA (5 mg/m² przez 5 dni), a następnie **terapia konsolidująca** AraC 1-2 g/m² – schemat stosowany u ok. 50% chorych (schemat oparty na kladrybinie stosowany jest w ramach badań klinicznych i w praktyce klinicznej w wybranych populacjach chorych);
- ⊗ **terapia indukująca** AraC (200 mg/m² przez 7 dni) + DNR (60 mg/m² przez 3 dni) + CLA (5 mg/m² przez 7 dni), a następnie **terapia konsolidująca** AraC 3 g/m² co 12 godzin przez 3 dni + mitoksantron 10 mg/m² przez 3 dni – schemat stosowany u ok. 25% chorych (schemat oparty na kladrybinie stosowany jest w ramach badań klinicznych i w praktyce klinicznej w wybranych populacjach chorych);
- ⊗ **terapia indukująca** AraC (200 mg/m² przez 7 dni) + DNR (90 mg/m² przez 3 dni,) a następnie **terapia konsolidująca** AraC 2 g/m² co 12 godzin przez 3 dni – schemat stosowany u ok. 10% chorych.

Wszystkie wyróżnione przez polskich ekspertów klinicznych schematy uwzględniono jako komparatory w *Analizie wpływu na budżet*. Udziały w rynku tych komparatorów określono na podstawie ankiety i przedstawiono je w *Analizie wpływu na budżet*. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

7.1.1.1. Kolejne linie leczenia

TERAPIA RATUNKOWA O WYSOKIEJ INTENSYWNOŚCI

U chorych **opornych na terapię indukującą oraz u chorych po nawrocie AML (u których wcześniej uzyskano całkowitą remisję¹²)** w ramach **terapii ratunkowej** (terapia ta nie obejmuje leczenia objawowego, tj. najlepszego leczenia wspomagającego (ang. *best supportive cure*, BSC) oraz leczenia nieintensywnego – chemioterapią w niskich dawkach), stosowane są wskazane w poniższej tabeli schematy. Dawkowanie substancji w ramach poszczególnych schematów leczenia oraz odsetki chorych stosujących poszczególne schematy określono na podstawie przeprowadzonego badania ankietowego wśród polskich ekspertów klinicznych, danych z badania klinicznego *ALFA-0701*, wytycznych *ELN 2017* oraz raportu *NICE TA545*. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

¹¹ [REDACTED]

¹² Chorzy z całkowitą remisją oraz chorzy z całkowitą remisją z niepełnym odzyskaniem płytek krwi

Tabela 18.
Dawkowanie schematów w kolejnych liniach leczenia

Opcje terapeutyczne stosowane obecnie w Polsce			Odsetek chorych, u których stosowana jest dana opcja terapeutyczna (średnia z odpowiedzi polskich ekspertów)
Leczenie chorych opornych na terapię indukującą oraz po nawrocie AML			
Schemat FLAG-IDA	Idarubicyna + duże dawki cytarabiny (HiDAC, ang. <i>high-dose cytarabine</i>) + fludarabina + czynnik wzrostu kolonii granulocytów (G-CSF, ang. <i>granulocyte-colony stimulating factor</i>)	IDA 8 mg/m ² i.v.	■
		HiDAC 2 g/m ² , i.v.	
		Fludarabina 40 mg/m ² p.o.*	
		G-CSF 5 µg/kg s.c.	
Schemat CLAG-M	Kladrybina + HiDAC + mitoksantron + G-CSF	Kladrybina 5 mg/m ² i.v.	■
		HiDAC 2 g/m ² i.v.	
		Mitoksantron 10 mg/m ² i.v.	
		G-CSF 5 µg/kg s.c.	
Schemat ICE	Idarubicyna + Cytarabina + Etopozyd	Idarubicyna 12 mg/m ² w dn. 1-3, Cytarabina 1g/m ² w dn. 1-5, Etopozyd 100 mg/m ² w dn. 1-5	■
Schemat MEC	Mitoksantron + Cytarabina + Etopozyd	Mitoksantron 8 mg/m ² w dn. 1-5, Cytarabina 1g/m ² w dn. 1-5, Etopozyd 100 mg/m ² w dn. 1-5	■

LECZENIE OBJAWOWE

U chorych w ramach leczenia objawowego stosowane są wskazane w poniższej tabeli opcje terapeutyczne. Dawkowanie substancji określono na podstawie raportu *NICE TA545* oraz badania ankietowego przedstawionego w tym raporcie. Zgodnie ze strukturą modelu leczenie objawowe w postaci BSC oraz chemioterapii w niskich dawkach może być stosowane u

chorych po nawrocie choroby oraz u chorych opornych na terapię indukującą, u których nie zastosowano terapii ratunkowej. Odsetki chorych stosujących poszczególne substancje, w grupie chorych, którzy nie stosowali wcześniej terapii ratunkowej, określono na podstawie przeprowadzonego wśród ekspertów klinicznych badania ankietowego – załącznik 16.3. U chorych, po niepowodzeniu terapii ratunkowej, zgodnie ze strukturą modelu przyjęto, że z leków stosowany jest tylko hydroksykarbamid (BSC).

Tabela 19.
Dawkowanie opcji terapeutycznych stosowanych w ramach leczenia objawowego

Opcje terapeutyczne stosowane obecnie w Polsce	Typ leczenia	Dawka	Liczba dawek	Odsetek chorych, u których stosowana jest dana opcja terapeutyczna (średnia z odpowiedzi ekspertów klinicznych)
Hydroksykarbamid	BSC	1000 mg	28	■
Niskie dawki cytarabiny	Chemioterapia w niskich dawkach (leczenie nieintensywne)	40 mg	10	■
Azacytydyna		75 mg/m ²	7	■

Czas leczenia objawowego w modelu dla chorych opornych na terapię indukującą oraz tych, u których pojawił się nawrót choroby¹³, został określony przy wykorzystaniu danych z badania ALFA-0701 z wykorzystaniem współczynnika RMST ograniczonego średniego czasu przeżycia. ■

■¹⁴ ■

■ W poniższej tabeli przedstawiono wykorzystane w analizie czasy leczenia.

¹³ Tym samym także chorych, którzy nie otrzymali przeszczepu HSCT.

¹⁴ ■

Tabela 20.
Czas leczenia objawowego

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

7.1.2. Leczenie dodatkowe

U chorych w ramach **terapii dodatkowych**, stosowanych np. profilaktycznie w celu ograniczenia infekcji bakteryjnych bądź grzybiczych stosowane są wskazane w poniższej tabeli opcje terapeutyczne. Dawkowanie substancji oraz częstość ich stosowania w poszczególnych cyklach leczenia określono na podstawie ankiet przeprowadzonych wśród polskich ekspertów klinicznych, charakterystyk produktów leczniczych oraz raportu *NICE TA545*. [REDACTED]

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

[REDACTED] Odsetki chorych stosujących poszczególne opcje terapeutyczne określono na podstawie przeprowadzonego wśród polskich ekspertów klinicznych badania ankietowego.

Tabela 21.
Dawkowanie opcji terapeutycznych stosowanych w ramach leczenia dodatkowego

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

15 [REDACTED]

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

7.1.3. Ceny leków

GEMTUZUMAB OZOGAMYCYNY

Obecnie lek nie jest finansowany w analizowanym wskazaniu. W analizie zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie w programie lekowym i wydawany będzie świadczeniobiorcy bezpłatnie. Uwzględniono ponadto finansowanie leku w oddzielnej grupie limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 16.6. W związku z tym, że w grupie limitowej obecna będzie tylko jedna prezentacja leku Mylotarg® 5 mg przyjęto, że będzie ona wyznaczała podstawę limitu w grupie.

[REDACTED]

[REDACTED] Zgodnie z zapisami *Ustawy o refundacji* wyznaczono urzędową cenę zbytu, cenę hurtową brutto oraz wysokość limitu finansowania.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wartości poszczególnych cen leku prezentuje poniższa tabela (Tabela 22).

Tabela 22.
Ceny GO uwzględnione w analizie (PLN)

CYTARABINA

Cytarabina jest obecnie finansowana w katalogu leków stosowanych w chemioterapii i wydawana jest świadczeniobiorcy bezpłatnie. Ceny leku zgodnie z *Wykazem leków refundowanych* przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 23.).

Tabela 23.
Ceny opakowań cytarabiny zgodne z *Wykazem leków refundowanych* (PLN)

Nazwa, postać i dawka leku	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Wysokość limitu finansowania
Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml	8,42	8,84	8,84
Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	42,12	44,23	44,23
Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	84,24	88,45	88,45
Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	168,48	176,90	176,90
Cytosar, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	83,16	87,32	87,32
Cytosar, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 100 mg	11,03	11,58	11,58
Cytosar, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 mg	41,77	43,86	43,86

DAUNORUBICYNĄ

Daunoubicyna jest finansowana w Polsce w ramach importu docelowego [Zarządzenie chemioterapii].

ZESTAWIENIE KOSZTÓW SUBSTANCJI UWZGLĘDNIONYCH W ANALIZIE

W analizie uwzględniono również koszty substancji stosowanych w kolejnych liniach leczenia, w ramach terapii dodatkowych i w leczeniu objawowym. W kalkulatorze, który jest integralną częścią niniejszego raportu, zestawiono ceny leków uwzględnionych w analizie zgodne z *Wykazem leków refundowanych*.

7.1.4. Zestawienie kosztów leków

W niniejszej analizie uwzględniono ceny substancji zgodne z *Wykazem leków refundowanych* oraz koszty oszacowane na podstawie danych refundacyjnych NFZ [Dane refundacyjne NFZ]. Ceny leków oszacowane na podstawie danych refundacyjnych NFZ uwzględniono w analizie podstawowej, natomiast ceny zgodne z *Wykazem leków refundowanych* w analizie wrażliwości. Koszty substancji zaprezentowano w dwóch wariantach. W analizie podstawowej uwzględniono wariant w którym szacowano koszty według rzeczywistego zużycia leków. Koszty te oszacowano jako średnią ważoną cenę za miligram dla wszystkich refundowanych opakowań danych substancji dostępnych na rynku. W analizie wrażliwości przetestowano również wariant, w którym nie uwzględniono rzeczywistego zużycia leków. W wariantcie tym zaokrąglano zużycie leków podawanych drogą iniekcji podskórnej lub wlewu dożylnego do pełnych opakowań substancji, wykorzystując przy tym koszt substancji w przeliczeniu na miligram dla poszczególnych wielkości opakowań¹⁶. Koszty te przedstawiono w Tabeli 25.

W celu określenia proporcji zużycia danych opakowań substancji wykorzystano rozkład log-normalny oraz wartości średniej masy (73,99 kg, SD – 14,74) oraz powierzchni ciała chorego (1,83 m², SD – 0,19) z badania klinicznego ALFA-0701.

W poniższych tabelach zestawiono koszty substancji w przeliczeniu na miligram przy uwzględnieniu wszystkich refundowanych opakowań oraz koszty substancji w przeliczeniu na miligram dla poszczególnych opakowań.

¹⁶ W przypadku daunorubicyny, ze względu na sposób rozliczania – import docelowy, jako opakowanie wykorzystano jednostkę rozliczeniową 100 mg wyszczególnioną w *Zarządzenie chemioterapia*. W przypadku mitoksantronu rozważano zaś tylko jedno opakowanie – 20 mg, ze względu na dane DGL, które nie potwierdziły sprzedaży opakowań 10 mg – dostępnych zgodnie z *Obwieszczeniem MZ*.

Tabela 24.

Koszty leków uwzględnione w niniejszej analizie w przeliczeniu na miligram (średnia ważona przy uwzględnieniu wszystkich prezentacji) (PLN)

Substancja	Dane DGL (analiza podstawowa)		Obwieszczenie MZ (analiza wrażliwości)	
	Koszt/mg p. NFZ	Koszt/mg p. wspólna	Koszt/mg p. NFZ	Koszt/mg p. wspólna
Import docelowy				
Daunorubicyna	2,9440	2,9440	2,9440	2,9440
Wykaz A1				
Pozakonazol*	0,6488	1,0577	0,2347	0,6435
Gentamycyna	0,0122	0,0243	0,0120	0,0241
Cyklosporyna	0,0529	0,0545	0,0529	0,0545
Prednizon	0,0462	0,0830	0,0448	0,0816
Acyklowir	0,0010	0,0021	0,0010	0,0021
Kotrymoksazol (Sulfamethoxazolum + Trimethoprimum)	0,0011	0,0024	0,0012	0,0025
Cyprofloksacyna	0,0007	0,0021	0,0007	0,0021
Wykaz C				
Cytarabina niskie dawki (100 mg)	0,0876	0,0876	0,0929	0,0929
Cytarabina (500, 1000, 2000 mg)	0,0875	0,0875	0,0884	0,0884
Kładrybina	23,4114	23,4114	51,8010	51,8010
Filgrastim	83,9381	83,9381	237,0840	237,0840
Fludarabina	8,7294	8,7294	8,1648	8,1648
Idarubicyna	79,5912	79,5912	79,1492	79,1492
Etopozyd	0,1580	0,1580	0,2094	0,2094
Mitoksantron	10,0542	10,0542	11,3400	11,3400
Hydroksykarbamid	0,0012	0,0012	0,0016	0,0016
Azacytydyna	9,7594	9,7594	11,5583	11,5583
Pozakonazol*	0,6081	0,6081	0,2268	0,2268

*Założono, że pozakonazol z Wykazu A stosowany jest tylko po przeszczepieniu HSCT.

Tabela 25.

Koszty leków uwzględnione w niniejszej analizie w przeliczeniu na miligram dla poszczególnych opakowań substancji (PLN)

Substancja	Zawartość fiołki	Dane DGL		Obwieszczenie MZ	
		Koszt/mg p. NFZ	Koszt/mg p. wspólna	Koszt/mg p. NFZ	Koszt/mg p. wspólna
Cytarabina	100 mg	0,09	0,09	0,09	0,09

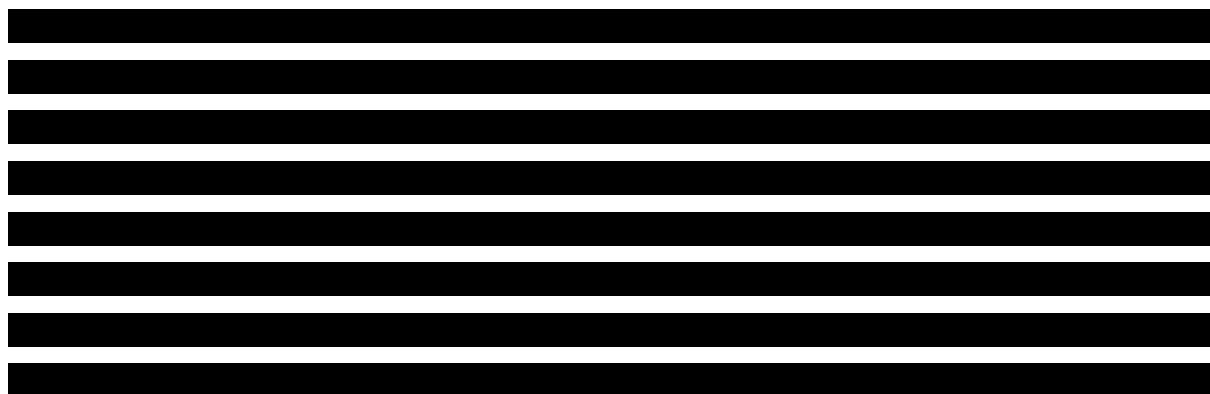
[Redacted text block]

W poniższej tabeli przedstawiono koszt podania leków uwzględnionych w niniejszej analizie.

Tabela 26.
Koszt podania leków uwzględniony w analizie

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



W poniższej tabeli przedstawiono uwzględnione w analizie podstawowej oraz analizie wrażliwości czasy hospitalizacji.

Tabela 27.
Czasy hospitalizacji w zależności od etapu leczenia uwzględnione w analizie podstawowej oraz analizie wrażliwości

7.3. Koszty leczenia zdarzeń/działań niepożądanych

Na podstawie badania klinicznego *ALFA-0701* ciężkie zdarzenia/działania niepożądane (3. i 4. stopnia), które występowały u co najmniej 5% chorych są następujące:

- ⊗ toksyczność skórna;
- ⊗ toksyczność śluzówki;
- ⊗ ból;
- ⊗ nudności, wymioty, biegunka;
- ⊗ toksyczność płucna;
- ⊗ centralna toksyczność neurologiczna;
- ⊗ infekcje;

⊕ krwotok.

W analizie podstawowej uwzględniono koszty wskazanych powyżej zdarzeń/działań niepożądanych. W analizie wrażliwości przetestowano również wariant nieuwzględniający zdarzeń/działań niepożądanych.

Koszty za poszczególne zdarzenia/działania niepożądane wyznaczono na podstawie *Zarządzenia w chemioterapii*. W tabeli poniżej przedstawiono uwzględnione koszty

Tabela 28.
Koszt zdarzeń/działań niepożądanych uwzględniony w analizie

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wycena punktowa	Koszt jednostkowy świadczenia (PLN) ¹⁷
5.08.05.0000013	leczenie działań niepożądanych 3. stopnia	54,08	54,01
5.08.05.0000014	leczenie działań niepożądanych 4. stopnia	54,08	54,01

7.4. Koszty leczenia dodatkowego

U chorych w ramach **terapii dodatkowych** uwzględniono koszty przetoczenia preparatów krwi oraz przetoczenie płytek krwi. W analizie podstawowej, do wyznaczenia kosztów przetoczenia preparatów krwi uwzględniono świadczenia: „Przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych z krwi pełnej” oraz „Napromieniowanie krwi lub jej składników”, natomiast do wyznaczenia kosztów przetoczenia płytek krwi świadczenie: „Przetoczenie ubogoleukocytarnego koncentratu krwinek płytkowych z aferezy”. Wyceny odpowiednich świadczeń przyjęto na podstawie *Zarządzenia leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne*. Częstość transfuzji w poszczególnych cyklach indukcji, konsolidacji, terapii ratunkowej i leczenia objawowego określono na podstawie badania klinicznego *ALFA-0701* oraz raportu *NICE TA399*¹⁸. W tabeli poniżej zestawiono uwzględnione częstości transfuzji w poszczególnych cyklach.

Tabela 29.
Częstość transfuzji

¹⁷ Przy uwzględnieniu kosztu jednego punktu równego w przybliżeniu 1 PLN (Tabela 15) [Informator o umowach].

¹⁸ Przy założeniu, że każda transfuzja z badania równa jest jednej jednostce/dawce terapeutycznej przetoczeń wskazywanych w aktualnym zarządzeniu.

Tabela 31.
Częstość transfuzji – wariant maksymalny analizy wrażliwości

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W tabeli poniżej zamieszczono wyceny świadczeń uwzględnionych w analizie podstawowej i w analizie wrażliwości.

Tabela 32.

Wyceny świadczeń do przetoczenia preparatów krwi i płytek krwi

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

W tabeli poniżej zestawiono uwzględnione koszty przetoczenia preparatów krwi oraz płytek krwi w analizie podstawowej oraz w analizie wrażliwości.

Tabela 33.

Koszt przetoczenia preparatów krwi i płytek krwi¹⁹

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

¹⁹ Przy uwzględnieniu kosztu jednego punktu równego w przybliżeniu 1 PLN (Tabela 15) [Informator o umowach].

7.5. Koszty leczenia paliatywnego

W praktyce klinicznej po leczeniu objawowym następuje leczenie paliatywne aż do śmierci chorego.

[Redacted text]

Uwzględnioną wycenę świadczenia przedstawiono w tabeli poniżej. Koszt punktu przyjęto równy 55 PLN (Tabela 15).

[Redacted text]

Tabela 34.
Koszt leczenia paliatywnego uwzględniony w analizie

Nazwa zakresu świadczeń	Kod zakresu świadczeń	Nazwa produktu rozliczeniowego	Kod produktu rozliczeniowego	Taryfa*	Koszt punktu (PLN)	Koszt (PLN)
świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym	15.4180.021.02	osobdzień w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym	5.15.00.0000146	6,10	55,00	335,48

*Taryfy zostały ustalone w odniesieniu do świadczenia bazowego, tj. osobdzień w hospicjum domowym, któremu przyporządkowano wartość równą 1 punkt

[Redacted text]

7.6. Koszty kwalifikacji chorych do programu lekowego

Koszt kwalifikacji do programu lekowego przyjęto na podstawie *Zarządzenia programy lekowe*.

W tabeli poniżej przedstawiono koszt kwalifikacji uwzględniony w analizie:

[Redacted text]

Tabela 35.
Koszt kwalifikacji do Programu lekowego

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt (PLN)
5.08.07.0000023	kwalifikacja do leczenia w programie lekowym oraz weryfikacja jego skuteczności	338,00	337,58 ²⁰

Przyjęto, że koszt ten zostanie poniesiony tylko raz przy rozpoczęciu leczenia GO, zgodnie z zapisami projektu Programu lekowego.

7.7. Koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia

[Redacted content]

Tabela 36.
Koszt monitorowania w Programie lekowym (ryczałt roczny)

²⁰ Przy uwzględnieniu kosztu jednego punktu równego w przybliżeniu 1 PLN (Tabela 15) [Informator o umowach].

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

Koszt monitorowania w chemioterapii (poza programem lekowym) oszacowano uwzględniając wycenę okresowej oceny skuteczności chemioterapii na podstawie *Zarządzenia w chemioterapii*. Przyjęto, iż wycena świadczenia: *okresowa ocena skuteczności chemioterapii*, będzie obejmowała miesięczny koszt monitorowania chorych w trakcie chemioterapii²¹. W tabeli poniżej przedstawiono uwzględniony koszt monitorowania chorych w chemioterapii (poza programem lekowym).

Tabela 37.
Koszt monitorowania w chemioterapii

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wycena punktowa	Koszt miesięczny (PLN)
5.08.05.0000008	okresowa ocena skuteczności chemioterapii	270,40	270,06 ²²

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Na podstawie

²¹ Uwzględniając także, że chorym, którzy będą oczekiwać na terapię konsolidującą (grupa chorych, którzy nie potrzebowali drugiego cyklu leczenia indukującego) zostanie przypisany koszt wspomnianego świadczenia.

²² Przy uwzględnieniu kosztu jednego punktu równego 1 PLN (Tabela 15) [Informator o umowach].

powyższych danych obliczono koszt monitorowania leczenia po chemioterapii lub przeszczepie. Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 38.
Koszt monitorowania po chemioterapii

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

7.8. Koszty przeszczepienia

Koszt przeszczepienia allogenicznych komórek krwiotwórczych oszacowano na podstawie wyceny punktowej świadczeń (S22 - *Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od rodzeństwa identycznego w HLA* oraz S23 *Przeszczepienie allogenicznych komórek*

²³ Przy uwzględnieniu kosztu jednego punktu równego 1 PLN (Tabela 15) [Informator o umowach].

krwiotwórczych od dawcy alternatywnego*) dostępnych w Zarządzeniu Prezesa NFZ [Zarządzenie leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne]. Uwzględniono średni ważony koszt wskazanych wyżej świadczeń z uwzględnieniem kosztu jednego punktu równego 1 PLN (Tabela 15) [Informator o umowach]. Wycenę kosztową świadczeń zważono liczbą hospitalizacji przy ostrej białaczce szpikowej w roku 2017 [Statystyki JGP]. W tabeli poniżej zestawiono oszacowane koszty.

Tabela 39.
Koszty przeszczepienia – wycena punktowa z Zarządzeń Prezesa NFZ

Kod grupy	Kod produktu	Nazwa grupy	Wartość punktowa - hospitalizacja	Liczba hospitalizacji przy ostrej białaczce szpikowej – 2017 rok	Średni ważony koszt przeszczepu (PLN)
S22	5.51.01.0016022	Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od rodzeństwa identycznego w HLA*	127 250	31	228 219,08
S23	5.51.01.0016023	Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od dawcy alternatywnego*	254 446	121	

Całkowite koszty związane z zabiegiem przeszczepienia uwzględnione w niniejszej analizie zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 40.
Koszty przeszczepienia

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

7.9. Koszty leczenia po przeszczepieniu

Koszty leczenia po przeszczepieniu oszacowano w trzech okresach:

- ⊗ 0-6 miesięcy;
- ⊗ 6-12 miesięcy;
- ⊗ 12-24 miesięcy,

oraz w przypadku wystąpienia choroby przeszczep przeciw gospodarzowi (GvHD) (opis kosztów GvHD przedstawiono w kolejnym rozdziale).

W okresie pierwszych 6 miesięcy uwzględniono koszty zarówno hospitalizacji (z powodu powikłań infekcyjnych lub nieinfekcyjnych innych niż GvHD), wizyt kontrolnych oraz leczenia lekami immunosupresyjnymi oraz przeciwiinfekcyjnymi. W analizie wrażliwości przetestowano wariant z uwzględnieniem jedynie kosztu leków.

Najczęściej stosowanymi lekami immunosupresyjnymi po przeszczepieniu alogenicznych komórek krwiotwórczych są cyklosporyna A, glikokortykosteroidy oraz mykofenolan mofetylu. Dawki wymienionych leków i zakres stężeń terapeutycznych są zależne od czasu i rodzaju wykonanego zabiegu. Wszyscy chorzy po przeszczepieniu szpiku w okresie pierwszych sześciu miesięcy otrzymują także przewlekle profilaktyczne leki przeciwiinfekcyjne: leki przeciwbakteryjne (fenoksymetyloopenicylina), leki przeciwgrzybicze (flukonazol, itraconazol lub posakonazol), przeciw *Pneumocystis jiroveci* (trimetoprim-sulfametaksazol) i leki przeciwwirusowe (najczęściej acyklowir, a w przypadku reaktywacji wirusa cytomegalii – walgancyklowir) [Opieka nad rekonwalescentem po przeszczepieniu szpiku 2014, Markiewicz 2006].

W niniejszej analizie uwzględniono koszty następujących substancji, wybierając po jednym z przedstawicieli z wyżej wymienionych grup przeznaczenia terapeutycznego:

- ⊗ posakonazol;
- ⊗ cyklosporyna;
- ⊗ prednison;
- ⊗ acyklowir;
- ⊗ trimetoprim i sulfametoksazol.

Po analizie charakterystyk produktów i wskazań literaturowych założono określone dawkowanie substancji [ChPL Biseptol®, ChPL Cyclaid®, ChPL Encorton®, ChPL Hascovir®, ChPL Noxafil®].]. W tabeli poniżej zestawiono uwzględnione dawkowanie oraz koszty.

Koszty hospitalizacji w okresie 6 miesięcy po przeszczepieniu wyznaczono przyjmując wycenę świadczeń: „Powikłania infekcyjne u chorego po przeszczepieniu narządu lub szpiku - diagnostyka, leczenie (diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia po wykonaniu przeszczepu) < 4 dni” oraz „Powikłania nieinfekcyjne u chorego po przeszczepieniu narządu lub szpiku - diagnostyka, leczenie (diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia po wykonaniu przeszczepu) < 4 dni” na podstawie Zarządzenie leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne. Uwzględniono średnią ważoną wskazanych powyżej świadczeń (za wagi przyjęto odsetek oszacowany jako liczba hospitalizacji dla ostrej białaczki szpikowej do liczby przeszczepień w roku 2017 [Statystyki JGP]). W tabeli poniżej zestawiono uwzględnione w analizie podstawowej koszty hospitalizacji, w okresie 6 miesięcy po przeszczepieniu.

Tabela 42.
Koszty hospitalizacji w okresie 6 miesięcy po przeszczepieniu

Kod produktu	Nazwa produktu rozliczeniowego	Wartość punktowa	2017	2017	Odsetek powikłań do liczby przeszczepień	Koszt ważony (PLN)
			Liczba hospitalizacji	Suma przeszczepień		
5.52.01.0001493	Powikłania infekcyjne u chorego po przeszczepieniu narządu lub szpiku - diagnostyka, leczenie (diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia po wykonaniu przeszczepu) < 4 dni	4 056	5	152	0,03	2 489,01
5.52.01.0001494	Powikłania nieinfekcyjne u chorego po przeszczepieniu narządu lub szpiku - diagnostyka, leczenie (diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia po wykonaniu przeszczepu) < 4 dni	2 325	154		1,01	

Koszty wizyt kontrolnych oszacowano na podstawie *Zarządzenia ambulatoryjna opieka specjalistyczne*. Liczbę wizyt oraz świadczenie, w ramach którego rozliczane są wizyty kontrolne przyjęto analogicznie jak dla monitorowania chorych po chemioterapii (świadczenie: *W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu* – wycena punktowa 33 przy koszcie punktu 1 PLN; częstość raz w miesiącu).

W okresie kolejnych miesięcy po przeszczepieniu (6-12 miesięcy oraz 12-24 miesięcy) uwzględniono jedynie koszty wizyt kontrolnych. W tabeli poniżej zestawiono koszty wizyt kontrolnych uwzględnione w poszczególnych okresach po przeszczepieniu.

Tabela 43.
Koszty wizyt kontrolnych po przeszczepieniu

Okres po przeszczepieniu	Liczba wizyt	Wycena punktowa	Koszt wizyt (PLN)
0-6 miesięcy	6,00	198,00	207,60
6-12 miesięcy	6,00	198,00	207,60
12-24 miesięcy	12,00	396,00	415,19

7.10. Koszty leczenia GvHD

W przypadku wystąpienia choroby przeszczep przeciw gospodarzowi (GvHD), koszty leczenia chorych wyznaczono przyjmując średnią ważoną wycenę świadczeń: „*Przewlekłe odrzucanie przeszczepu lub przewlekła choroba przeszczep przeciw gospodarzowi - diagnostyka, leczenie (diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia po wykonaniu przeszczepu)*”, „*Ostre odrzucanie przeszczepu lub ostra choroba przeszczep przeciw gospodarzowi - diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia od wykonania przeszczepu*” oraz „*Ostre sterydooporne odrzucanie przeszczepu lub ostra choroba przeszczep przeciw gospodarzowi - diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia od wykonania przeszczepu*” na podstawie *Zarządzenia leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne*. Jako wagi uwzględniono liczbę hospitalizacji

dla odrzucenia przeszczepu w roku 2017 na podstawie *Statystyk JGP*. W tabeli poniżej zamieszczono uwzględnione koszty.

Tabela 44.
Koszty GvHD

Kod produktu	Nazwa produktu rozliczeniowego	Wartość punktowa	2017	Koszt jednostkowy (PLN) ²⁴
			Liczba hospitalizacji	
5.52.01.0001006	Przewlekłe odrzucanie przeszczepu lub przewlekła choroba przeszczep przeciw gospodarzowi - diagnostyka, leczenie (diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia po wykonaniu przeszczepu)	3 245	76	17 592,71
5.52.01.0001460	Ostre odrzucanie przeszczepu lub ostra choroba przeszczep przeciw gospodarzowi - diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia od wykonania przeszczepu	20 010	378	
5.52.01.0001461	Ostre sterydooporne odrzucanie przeszczepu lub ostra choroba przeszczep przeciw gospodarzowi - diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia od wykonania przeszczepu	23 903	28	

²⁴ Przy uwzględnieniu kosztu jednego punktu równego 1 PLN (Tabela 15) [Informator o umowach].

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



8. Założenia i dane wejściowe

W modelu wykorzystano najlepsze dostępne dane. Dane wejściowe do modelu oraz przyjęte założenia zebrano w poniższej tabeli.

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

W modelu przyjęto założenia związane z modelowaniem kosztów i wyników zdrowotnych. Dla kluczowych założeń przeprowadzono analizę wrażliwości w postaci analizy parametrów skrajnych oraz analizy scenariuszy. Scenariusze analizy podstawowej oraz scenariusze analizy wrażliwości zebrano w poniższej tabeli.

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

Tabela 48.
Parametry z analizy podstawowej wraz z przyjętymi parametrami wykorzystanymi w analizie wrażliwości scenariuszy

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

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

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

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

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

Wartości inkrementalnych kosztów, QALY, LY oraz współczynnika kosztów-użyteczności, współczynnika kosztów-efektywności oraz cenę progową leku przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 53.
Inkrementalne wartości QALY, kosztów oraz wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności i cena progowa leku

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

9.1. Zestawianie kosztów i konsekwencji

Zakres zmienności dla wyniku zdrowotnego: lata życia (LY) oraz lata życia skorygowane o jakość (QALY) został określony poprzez testowanie alternatywnych wartości parametrów

klinicznych oraz poprzez testowanie alternatywnych scenariuszy dla modelowania wyników zdrowotnych. Zakres zmienności poszczególnych kategorii kosztowych został określony poprzez testowanie alternatywnych wartości parametrów kosztowych oraz poprzez testowanie alternatywnych scenariuszy. Testowane parametry określono w rozdziale 8.

Przy określaniu zakresu zmienności dla wyników zdrowotnych i kategorii kosztowych, nie brano pod uwagę scenariuszy dla alternatywnych wartości horyzontu czasowego i stóp dyskonta²⁵.

W poniższych tabelach przedstawiono podsumowanie kosztów i konsekwencji zdrowotnych związanych ze stosowaniem rozpatrywanych technologii medycznych w omawianym wskazaniu w wariancie bez oraz z uwzględnieniem RSS.

²⁵ przyjęto, że te parametry mają na tyle duży wpływ na wyniki analizy, że uniemożliwiają zinterpretowanie rzeczywistej niepewności oszacowania wyników

Tabela 54.
Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania technologii wnioskowanej z technologią wnioskowaną

10. Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Jednokierunkową analizę wrażliwości przeprowadzono dla parametrów, które w największym stopniu obarczone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki. Dla parametrów tych przeprowadzono analizę wartości skrajnych (ang. *extreme value analysis*), która ocenia wpływ na wyniki analizy przyjęcia przez te parametry wartości ekstremalnych.

W analizie wrażliwości uwzględniono ponadto alternatywne założenia dla modelowania wyników zdrowotnych i kosztów (analiza scenariuszy).

Parametry użyte w analizie wrażliwości, wraz z zakresem zmienności, źródłem danych oraz uzasadnieniem zakresów zmienności wskazano w rozdziale 8.

Analizę wrażliwości przeprowadzono dla wyników analizy kosztów-użyteczności oraz kosztów-konsekwencji z uwzględnieniem obu perspektyw (płatnika publicznego oraz perspektywy wspólnej) oraz w przypadku wersji bez RSS i z uwzględnieniem RSS. Dla wszystkich parametrów wykonano także analizę progową.

[Redacted text block]

10.1. Analiza wartości skrajnych

Na podstawie analizy wrażliwości wnioskować można, że największy wpływ (w perspektywie płatnika publicznego w variancie bez RSS i z RSS) na wyniki analizy mają następujące parametry (wartości zmian współczynnika ICUR podane są dla wariantu z RSS):

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

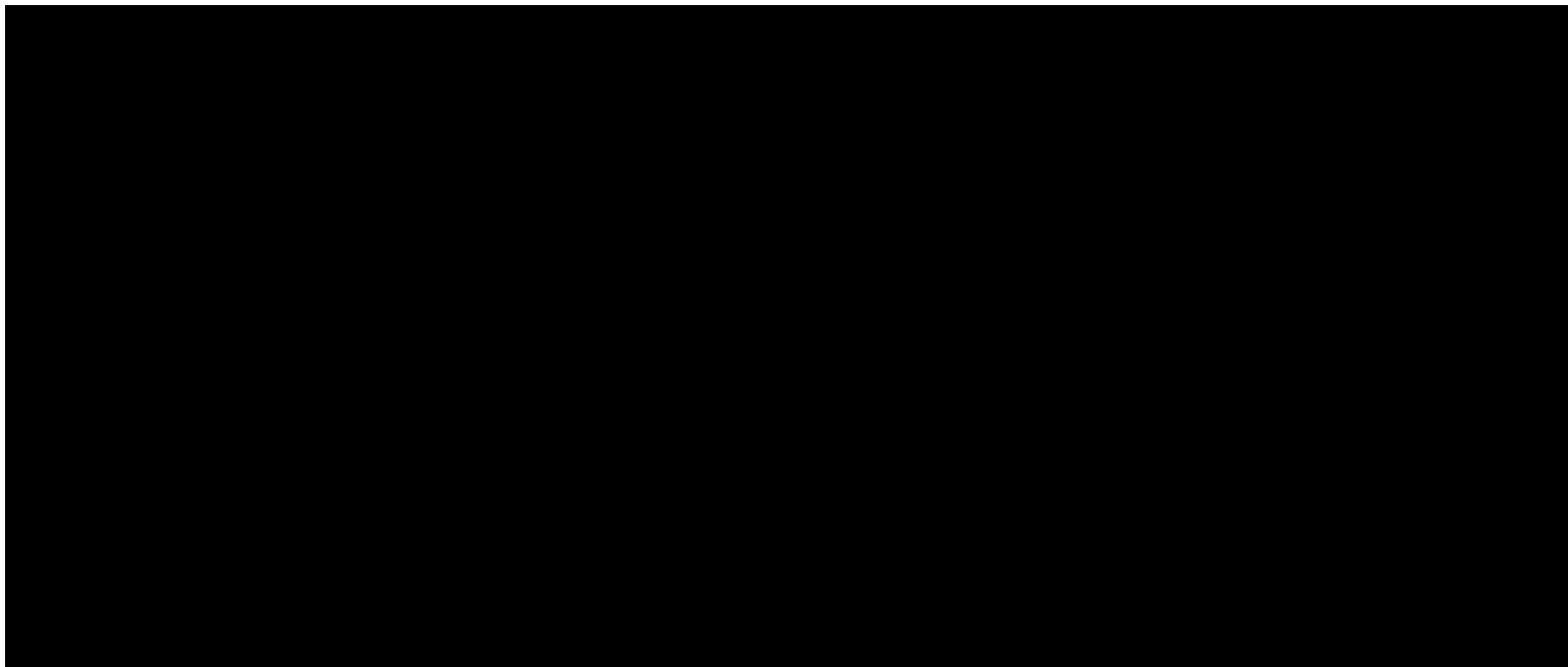


Na poniższym diagramie przedstawiono wyniki analizy wrażliwości wartości skrajnych.



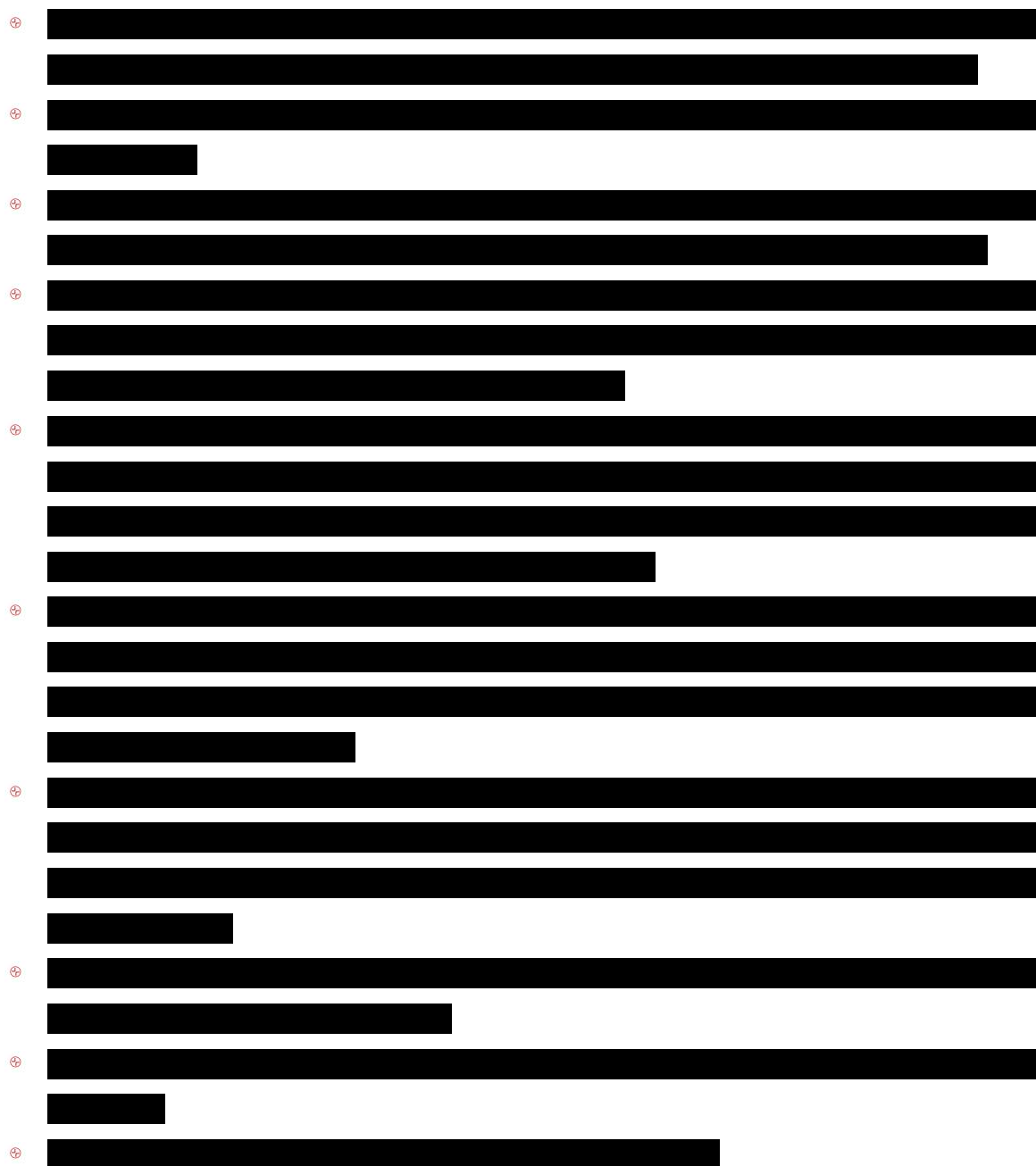
Rysunek 17.

Wyniki analizy wrażliwości dla analizy wartości skrajnych przedstawione na diagramie Tornado (dla perspektywy płatnika publicznego, z uwzględnieniem RSS)



10.2. Analiza scenariuszy

Wyniki przeprowadzonej analizy scenariuszy wskazują, że największy wpływ (w perspektywie płatnika publicznego w wariancie bez RSS i z RSS) na wyniki porównania ocenianych technologii medycznych mają scenariusze uwzględniające (wartości zmian współczynnika ICUR podane są dla wariantu z RSS):

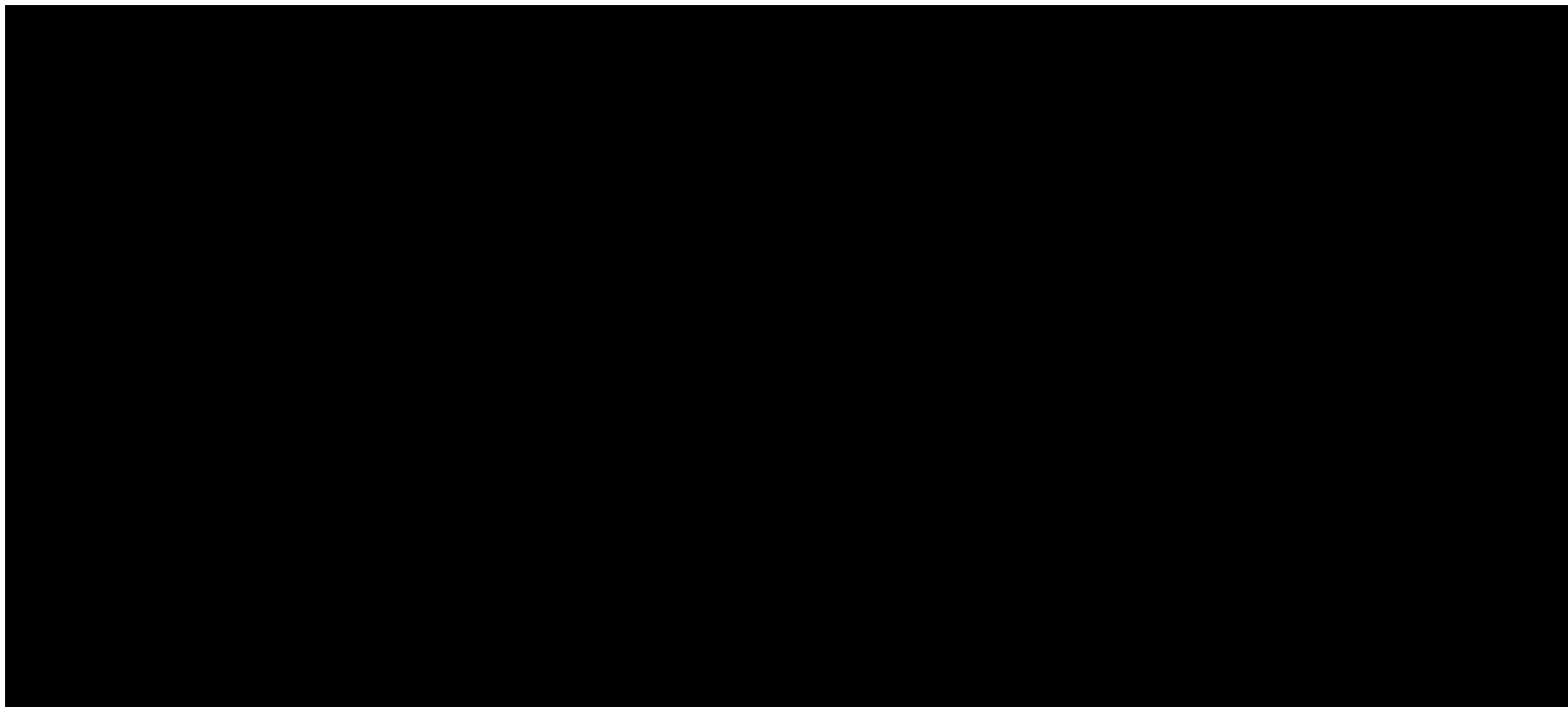




Na poniższym diagramie przedstawiono wyniki analizy wrażliwości scenariuszy.

Rysunek 18.

Wyniki analizy wrażliwości dla analizy scenariuszy przedstawione na diagramie Tornado (dla perspektywy płatnika publicznego, z uwzględnieniem RSS)



11. Wielokierunkowa analiza wrażliwości

W celu określenia niepewności wyników oszacowań analizy przeprowadzono również wielokierunkową analizę wrażliwości.

W niniejszej analizie probabilistycznej uwzględniono wszystkie parametry, co do których zebrane dane pozwalały na określenie rozkładów zmiennych. Zmienne użyte w wielokierunkowej analizie wrażliwości wraz z przypisanymi rozkładami do modelowania zmienności, wskazano w poniższej tabeli

<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>

	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>		
<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>
<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	
<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>

[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]

Dla tak określonych rozkładów parametrów przeprowadzono 1 000 symulacji metodą Monte Carlo (przy użyciu programu MS Excel).

11.1. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie ilościowej

[Redacted text block]

Porównanie wyników analizy podstawowej i AWW dla technologii wnioskowanej i komparatora przedstawiono w poniższej tabeli.

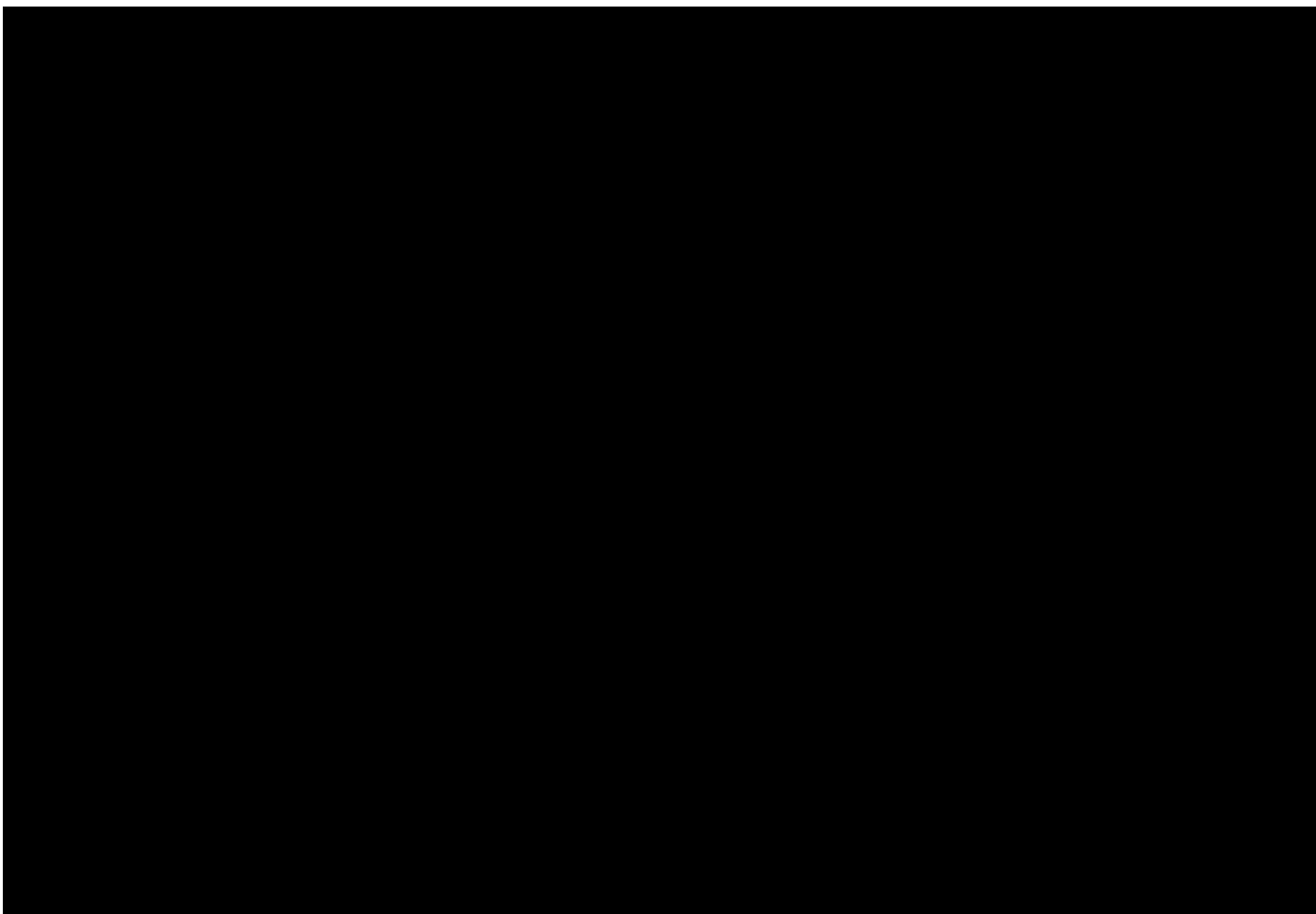
Tabela 56.

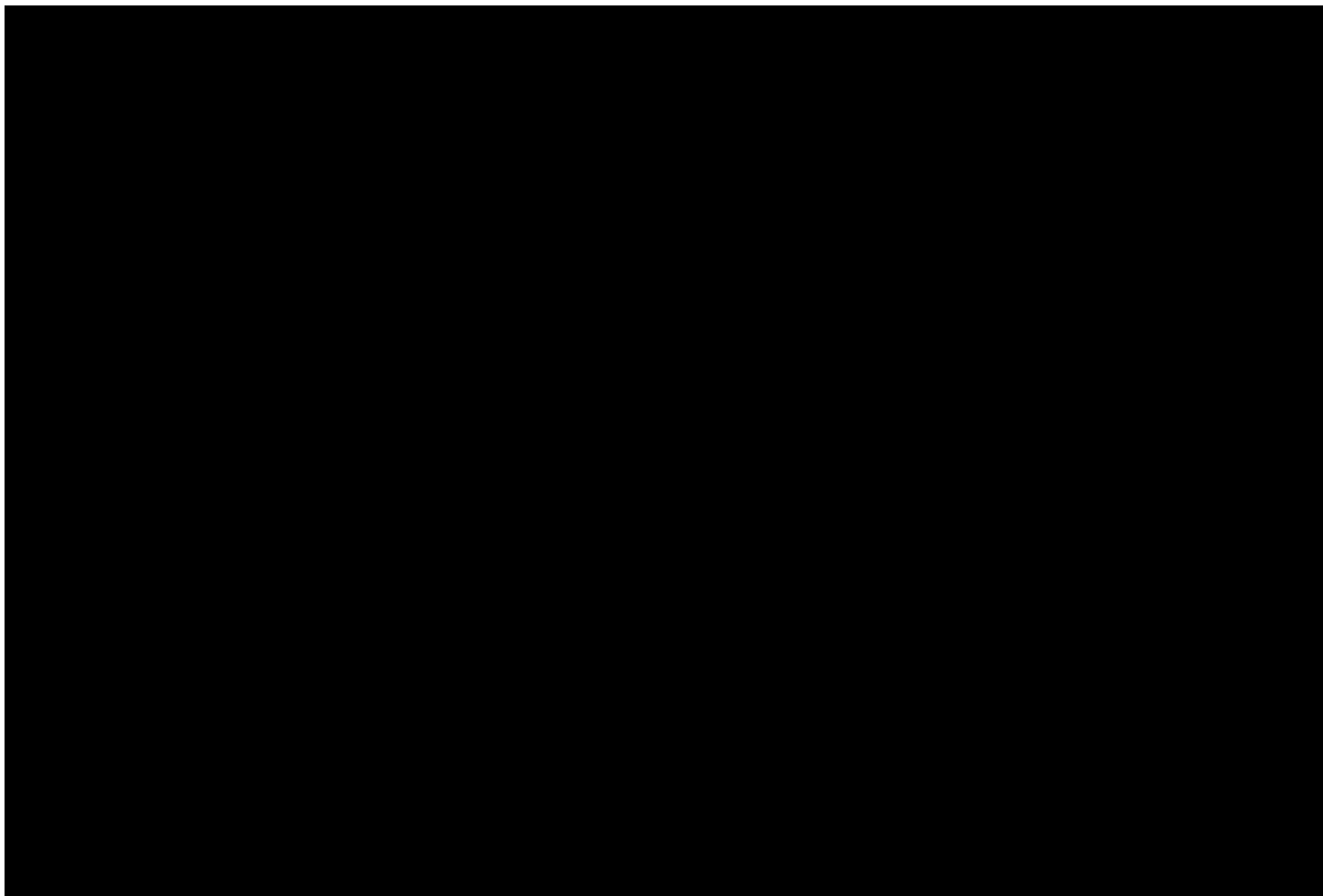
Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości z perspektywy płatnika publicznego


11.2. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie jakościowej (graficznej)


Na poniższym wykresie przedstawiono wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości - rozkład możliwych wyników dla parametru ICUR, będących rezultatem analizy probabilistycznej wykonanej dla 1 000 symulacji. Na wykresie zaznaczono również krzywą określającą próg opłacalności.

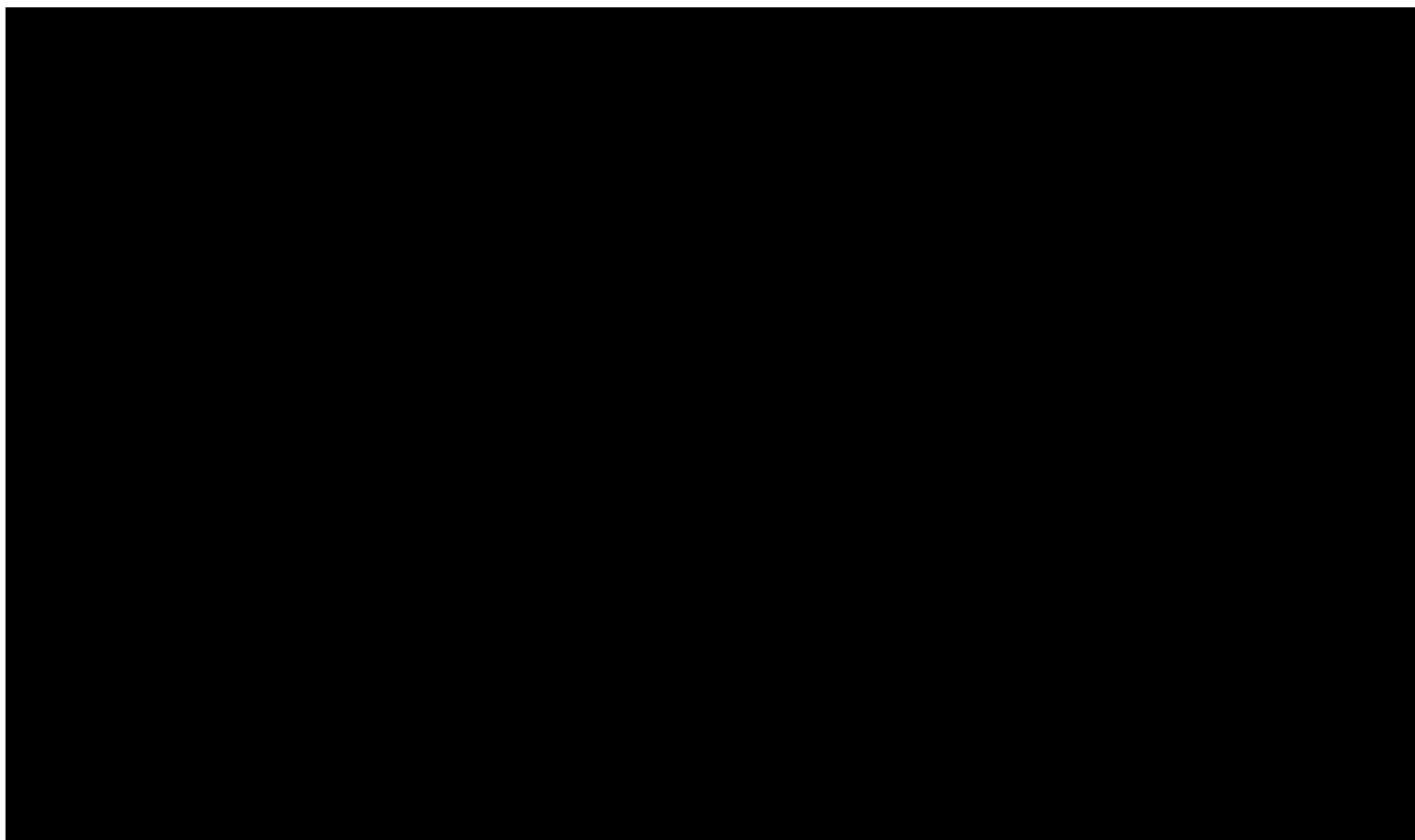


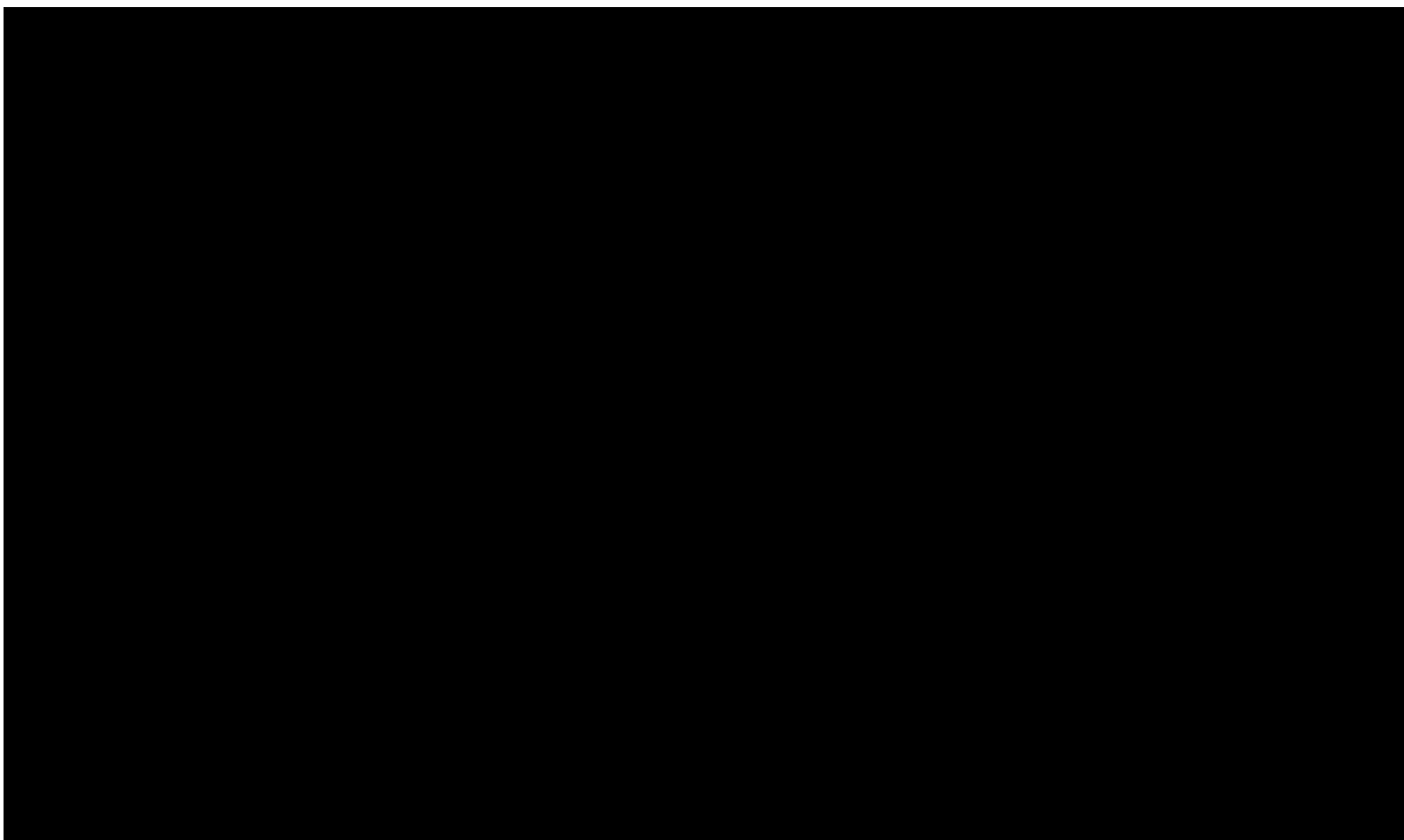




Na poniższych rysunkach przedstawiono krzywe opłacalności (CEAC), określające z jakim prawdopodobieństwem technologia będzie technologią efektywną kosztowo w perspektywie płatnika publicznego w wariancie z RSS oraz w wariancie bez RSS. 







12. Walidacja modelu

W celu ujawnienia ewentualnych błędów przeprowadzono walidację modelu. Jednym z jej elementów była analiza scenariuszy oraz analiza wrażliwości, której wyniki przedstawiono w rozdziale 10.

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* w niniejszej analizie dokonano walidacji modelu składającej się z 3 części: walidacji wewnętrznej, walidacji konwergencji oraz walidacji zewnętrznej.

12.1. Walidacja wewnętrzna

W celu ujawnienia ewentualnych błędów związanych z wprowadzaniem danych do modelu dokonano walidacji wewnętrznej. Jednym z jej elementów było testowanie wartości kluczowych parametrów wprowadzanych do modelu. Sprawdzono, czy użycie wartości zerowych bądź skrajnych dla poszczególnych parametrów (rozpatrywano parametry niewymagające testowania w analizie wrażliwości i scenariuszy lub nierealne wartości tych parametrów) przynosi oczekiwane skutki w ostatecznych wynikach modelu (zwłaszcza w całkowitych kosztach różniących / wyniku QALY). Podsumowanie tej części walidacji przedstawiono w poniższej tabeli.

W ramach walidacji wewnętrznej sprawdzono także, czy w każdym kolejnym cyklu odsetki chorych znajdujących się w rozpatrywanych w modelu stanach sumują się do wartości zgodnych z założeniami modelu. Rozważono następujące równania:

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

W ramach walidacji wszystkie powyższe równania zostały spełnione.

[Redacted]

[Redacted text block]

26

[Redacted text block]

[Redacted text block]

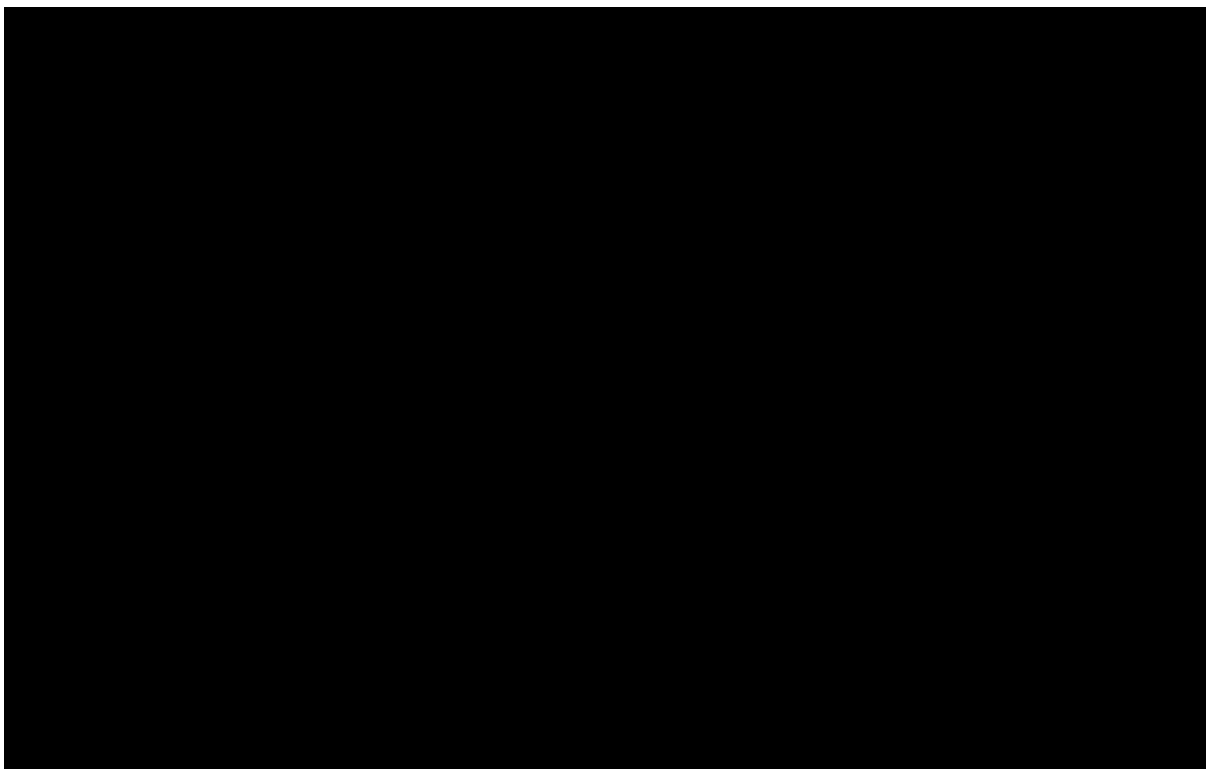
[Redacted text block]

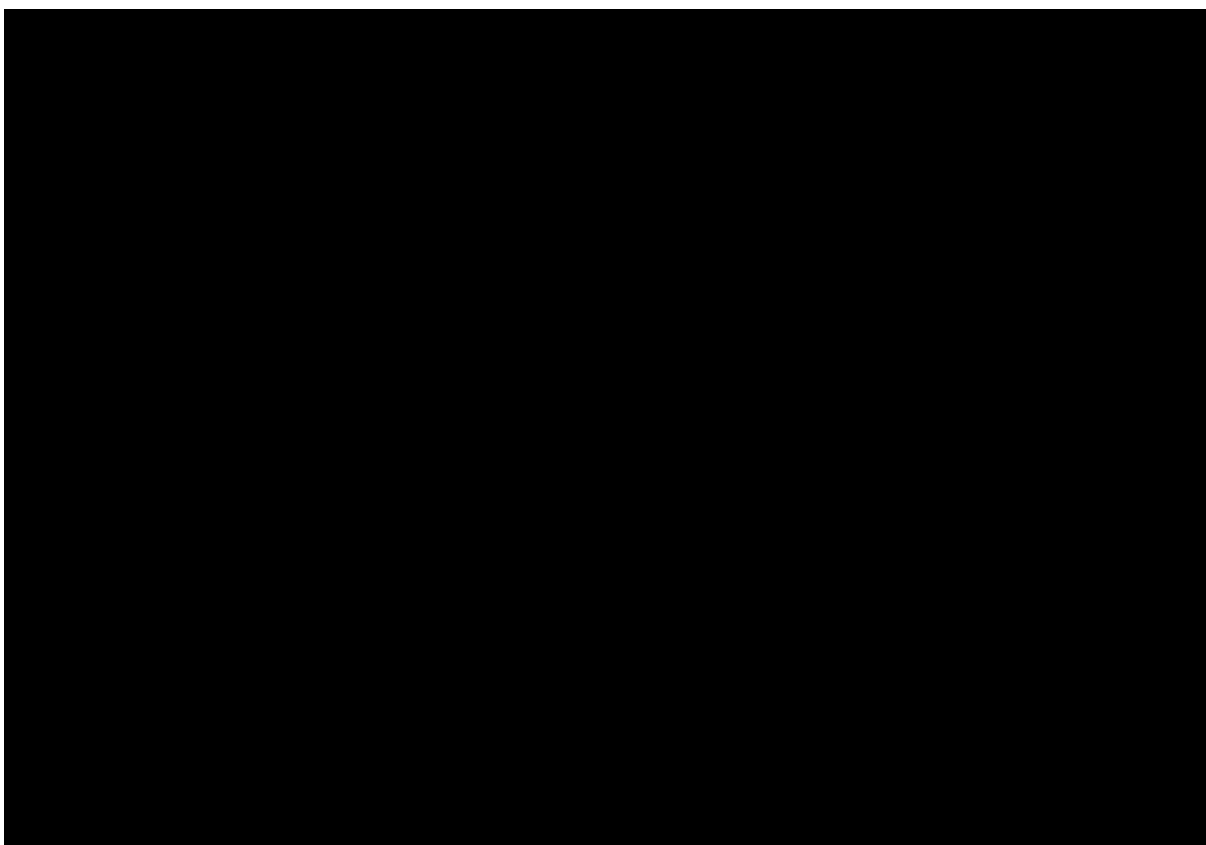
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

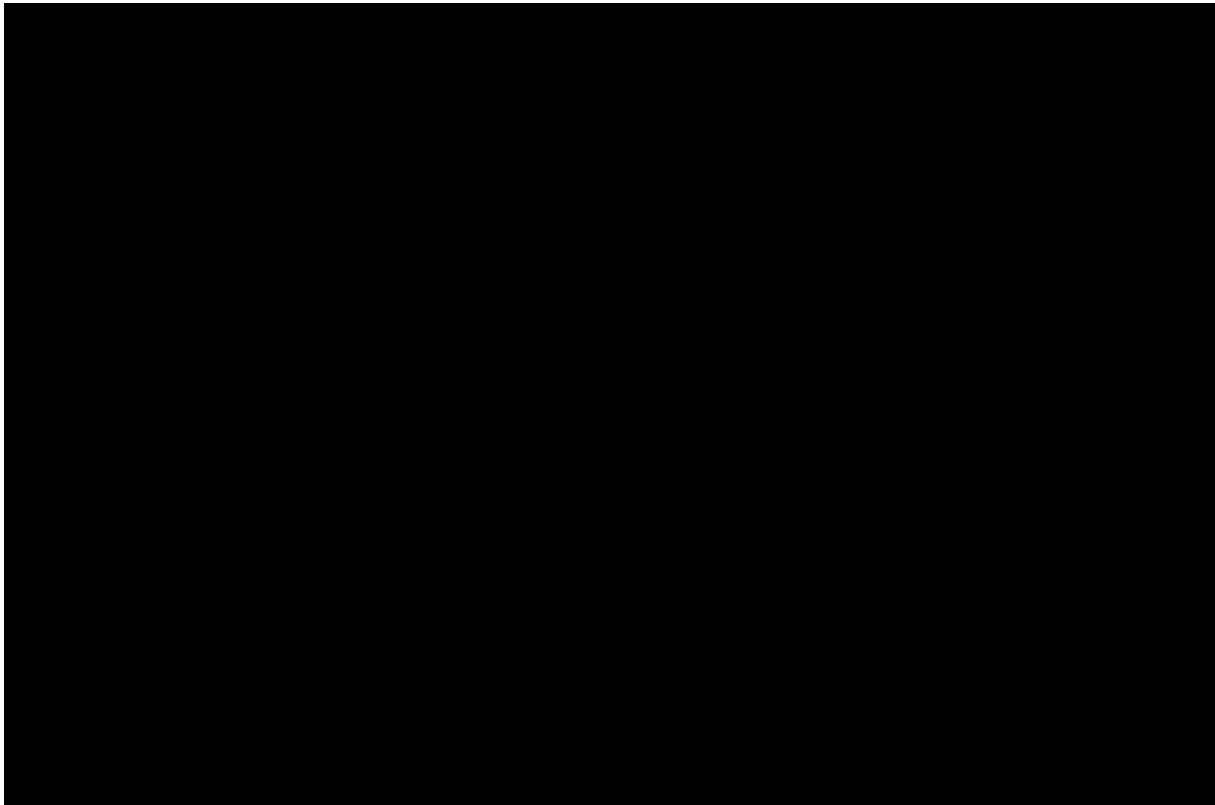
[Redacted text block]





[Redacted text block]

[Redacted text block]



W poniższej tabeli zebrano oszacowane wartości AIC i BIC dla dopasowanych krzywych RFS.

Tabela 58.

[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]

W poniższej tabeli zebrano oszacowane wartości AIC i BIC dla dopasowanych krzywych OS u chorych z remisją.

Tabela 59.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

W poniższej tabeli zebrano oszacowane wartości AIC i BIC dla dopasowanych krzywych OS u chorych opornych na leczenie.

Tabela 60.

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

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

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

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

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

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

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

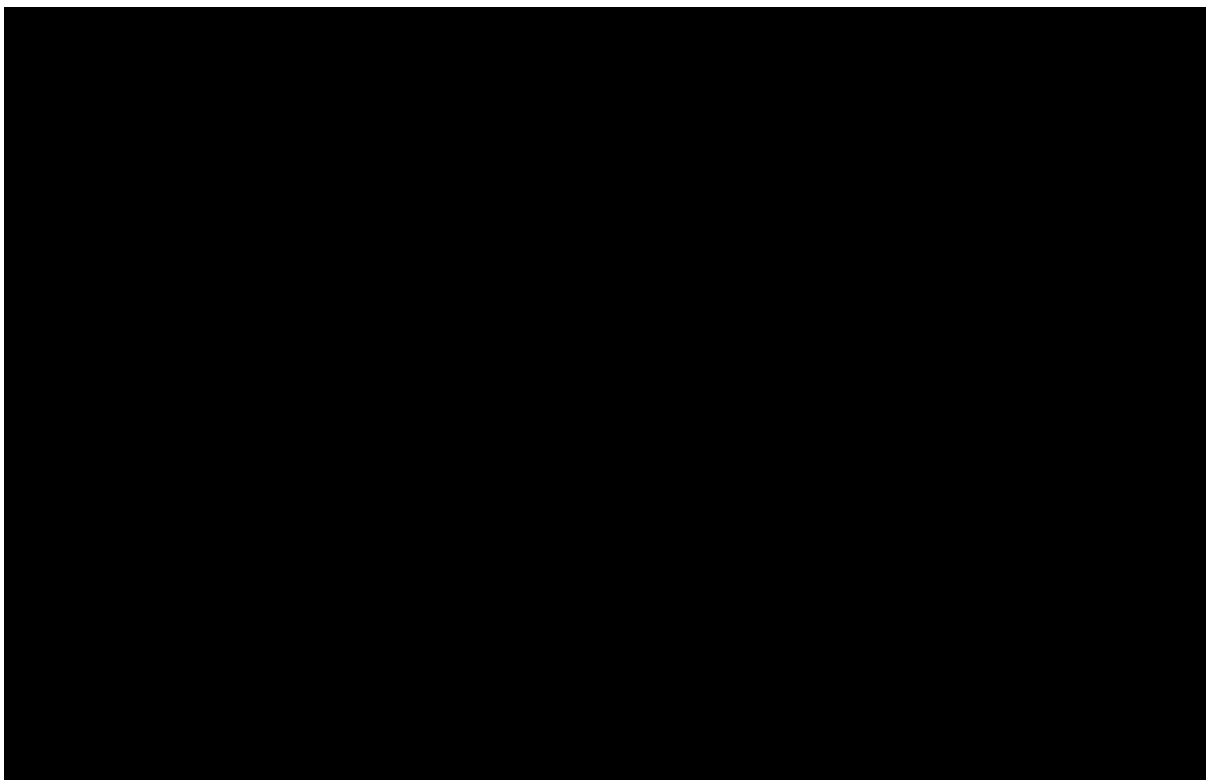
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

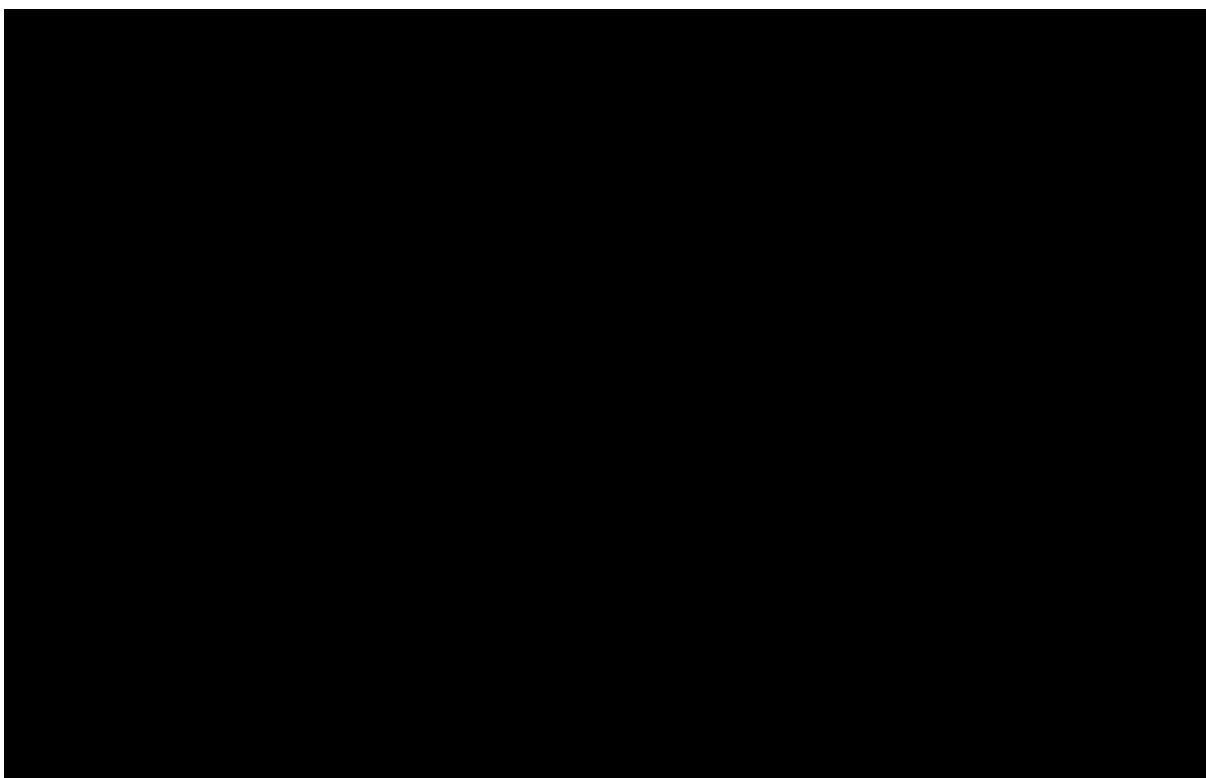
[REDACTED]

[REDACTED]



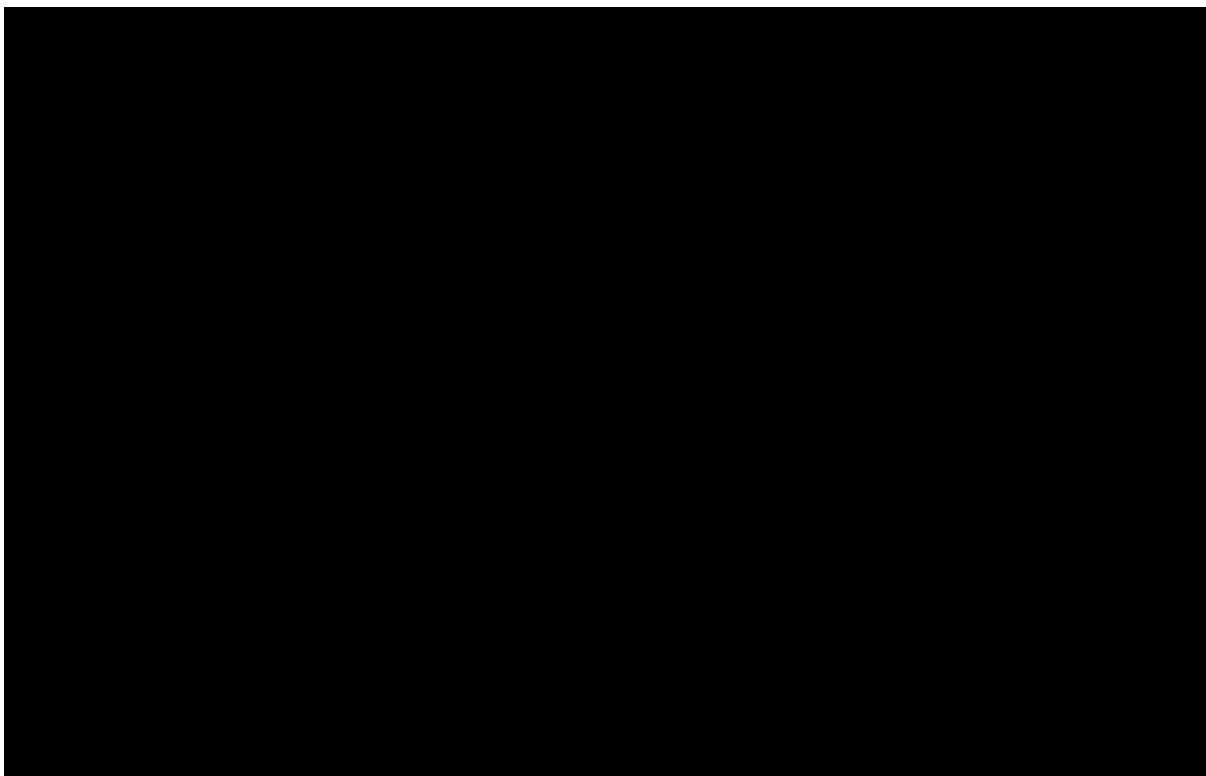
[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted content]

12.3. Walidacja zewnętrzna

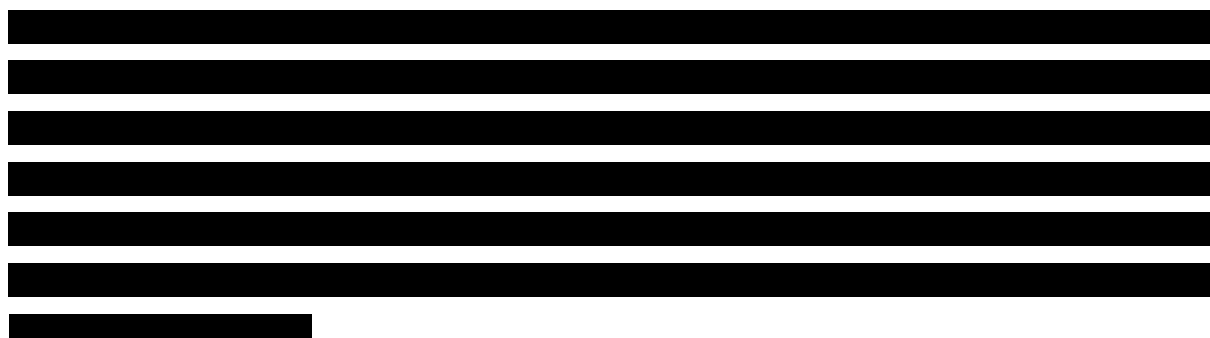
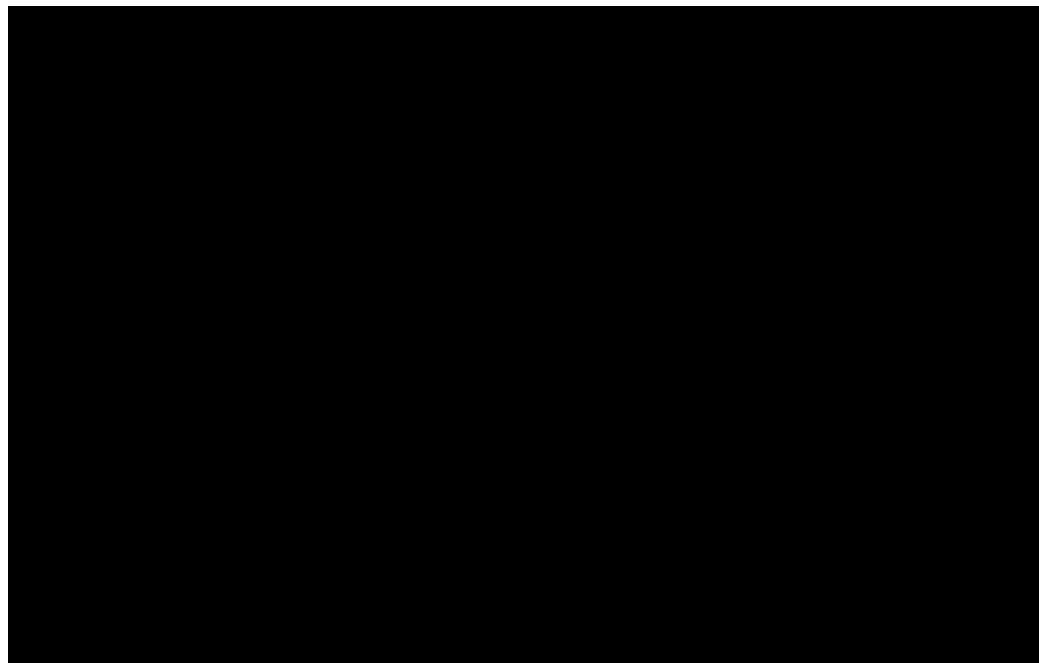
[Redacted text block]

[Redacted text block]

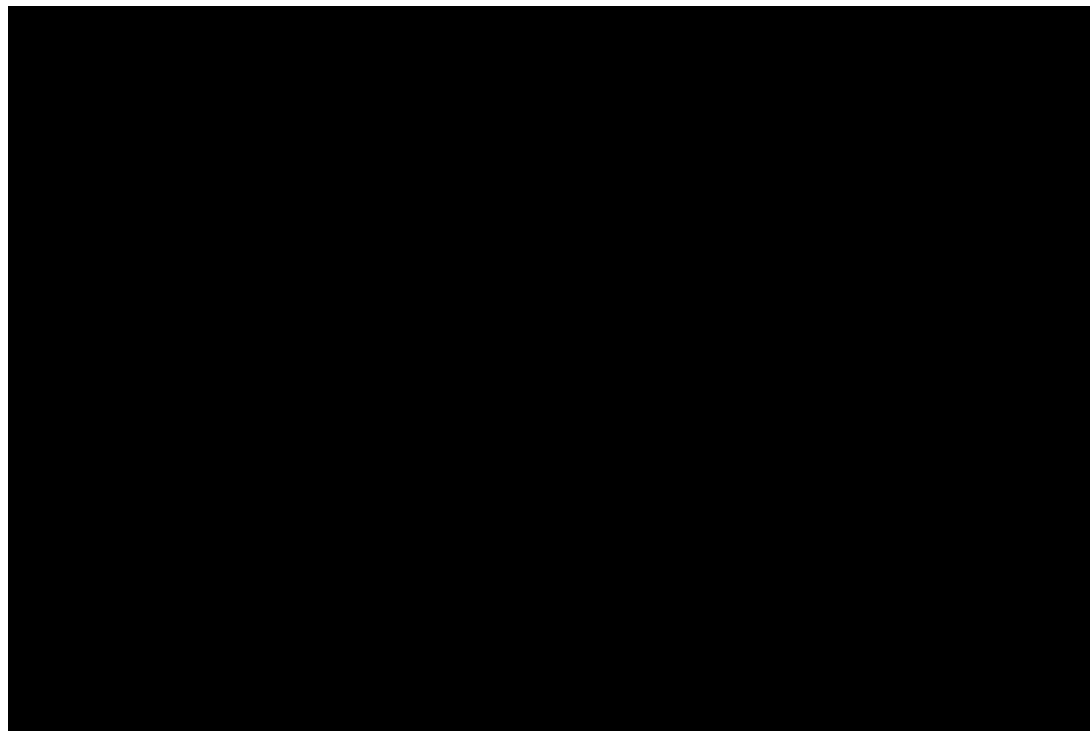
[Redacted text block]

[Redacted text block]

Rysunek 35.
Dane Kaplana-Meiera przedstawione w publikacji *Gardin 2012*



Rysunek 36.
MCM dla OS przedstawiony w publikacji *Gardin 2012*



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

13. Ograniczenia i założenia

W niniejszej analizie wystąpiła potrzeba modelowania efektów zdrowotnych na dłuższy, niż uwzględniony w badaniu, horyzont czasowy (dożywotni). W celu zminimalizowania niepewności wynikającej z potrzeby ekstrapolacji danych wykonano dodatkowe warianty modelowania, które przedstawiono w analizie scenariuszy.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

27 [Redacted footnote text]
28 [Redacted footnote text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

14. Podsumowanie i wnioski końcowe

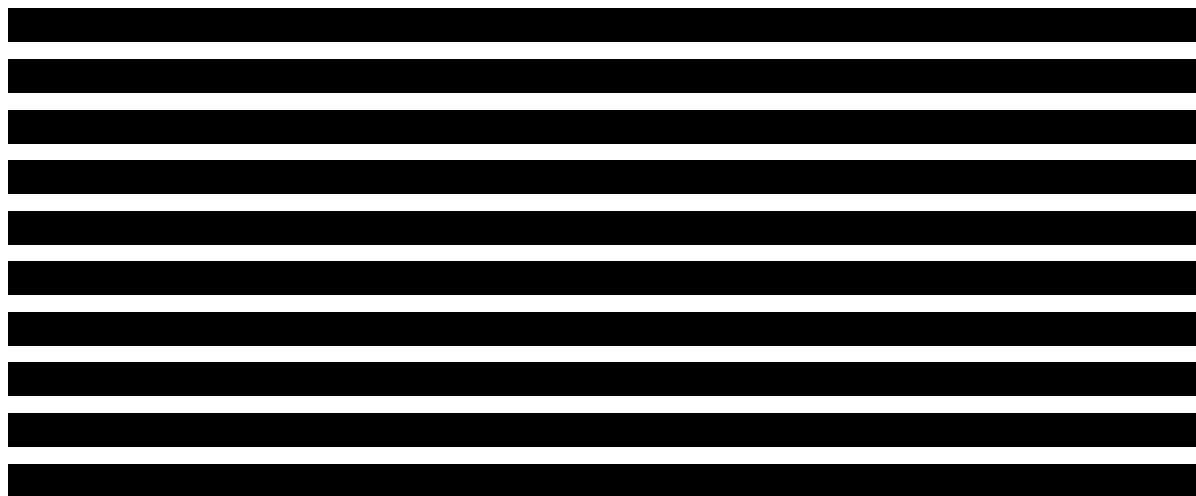
W niniejszym raporcie wykonano ocenę opłacalności stosowania GO + AraC + DNR względem AraC + DNR w leczeniu chorych w wieku 15 lat i starszych z wcześniej nieleczoną ostrą

białaczką szpikową z ekspresją antygenu CD33 *de novo*, z wyjątkiem ostrej białaczki promielocytowej. Wykorzystano technikę użyteczności kosztów (CUA), której wynikiem jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR). Dodatkowo w analizie wykonano także analizę kosztów-efektywności (CEA), której wynikiem jest inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ICER).

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych wykorzystano model Markowa dostarczony przez Wnioskodawcę. Oszacowanie efektów zdrowotnych badanych interwencji oparto na wynikach przeglądu systematycznego, przeprowadzonego w ramach *Analizy klinicznej*. Koszty jednostkowe oszacowano na podstawie *danych refundacyjnych NFZ, Wykazu leków refundowanych* oraz odpowiednich zarządzeń Prezesa NFZ. Zużycie zasobów potrzebnych do oszacowania kosztów leczenia określono na podstawie opinii polskich ekspertów klinicznych, analiz *NICE TA399, NICE TA545*, wytycznych *ELN 2017, Danych dostarczonych przez Zamawiającego* oraz charakterystyk produktów leczniczych, czy dostępnych materiałów źródłowych związanych z leczeniem po przeszczepieniu szpiku. Cenę jednostkową wnioskowanej technologii uzyskano od Zamawiającego. Ponadto, w obliczeniach uwzględniono założenia proponowanej przez Podmiot odpowiedzialny umowy podziału ryzyka.

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnik publiczny) oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (pacjent) w dożywotnym horyzoncie czasowym.

Wnioski z analizy dla obu rozważanych perspektyw są zbliżone.



[REDACTED]

Finansowanie GO u chorych w pierwszej linii leczenia (indukcja i konsolidacja) przyczyni się do wprowadzenia nowego standardu postępowania terapeutycznego w leczeniu chorych w wieku 15 lat i starszych z wcześniej nieleczoną ostrą białaczką szpikową z ekspresją antygenu CD33 *de novo*, z wyjątkiem ostrej białaczki promielocytowej. Ponadto, finansowanie leku wpłynie na wydłużenie przeżycia oraz przyczyni się do poprawy zależnej od zdrowia jakości życia pacjentów z nowotworem złośliwym, co jest jednym z priorytetów zdrowotnych Ministerstwa Zdrowia (zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2018r.*).

15. Dyskusja

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

⊕ [REDACTED]

⊕ [REDACTED]

⊕	[REDACTED]
⊕	[REDACTED]
	[REDACTED]
⊕	[REDACTED]
⊕	[REDACTED]
⊕	[REDACTED]
⊕	[REDACTED]
⊕	[REDACTED]
	[REDACTED]
⊕	[REDACTED]
	[REDACTED]
	[REDACTED]
	[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]

Tabela 64.
Zestawienia liczby przeszczepień w obu analizowanych ramionach z rozróżnieniem na źródło danych

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]			
[Redacted]		1	1
[Redacted]		2	2
[Redacted]		3	3
[Redacted]		4	4
[Redacted]			
[Redacted]		1	1
[Redacted]		1	1
[Redacted]		2	2
[Redacted]		2	2

[Redacted text block]

Leki sieroce charakteryzują się wysokimi cenami ze względu na wysokie jednostkowe koszty rozwoju i badań w fazie wstępnej przypadające na chorego. Z jednej strony niewielka populacja osób kwalifikuje się do leczenia, a z drugiej strony producent ponosi wysokie koszty generowane przez obszar R&D. Rachunek ekonomiczny implikuje więc wysoką cenę terapii stosowanych w chorobach rzadkich. W przypadku analiz wykonywanych dla technologii stosowanych w chorobach ultrazadkich należy spodziewać się zatem wyższych wartości współczynników kosztów-użyteczności niż w analizach dla technologii powszechnie stosowanych [Łanda 2009]. Tym samym, we wnioskowanym przypadku, nie należy oczekiwać wyników opłacalności mieszczących się poniżej progu opłacalności (definiowanego na poziomie równym trzykrotnej wartości PKB per capita za jednostkę efektu zdrowotnego). W innym przypadku dostęp chorych do skutecznego leczenia przy pomocy leków innowacyjnych może pozostać poważnie ograniczony.

16. Załączniki

16.1. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, w modelu, oprócz przedstawienia wyników zdrowotnych z badań klinicznych, konieczne było również wykonanie przeglądu systematycznego, mającego na celu odnalezienie badań służących do oceny jakości życia chorych w analizowanym wskazaniu.

16.1.1. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy

W wyniku przeglądu bazy Medline odnaleziono łącznie 94 publikacje w formie tytułów i abstraktów. Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów do analizy pełnych tekstów włączono 20

publikacji. Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów oraz analizy odniesień bibliograficznych ostatecznie do analizy włączono 9 publikacji do oceny jakości życia chorych.

16.1.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych

Do analizy ekonomicznej włączano badania spełniające poniżej zdefiniowane kryteria, które zostały ustanowione a priori w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia badań:

- ⊕ **populacja:** chorzy na ostrą białaczkę szpikową (AML)²⁹;
- ⊕ **metodyka:** badania pierwotne lub wtórne, w których dokonano oceny jakości życia chorych, z uwzględnieniem stanów przyjętych w modelu oraz punktów końcowych, określonych w badaniach, włączonych do *Analizy klinicznej*.

Kryteria wykluczenia badań:

- ⊕ **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia,
- ⊕ **metodyka:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków tzw. *case-series*, opracowania pogładowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski.

16.1.3. Strategia wyszukiwania

W celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych w bazie Medline (poprzez wyszukiwarkę PubMed) zastosowano strategię wyszukiwania, zaprezentowaną w tabeli poniżej). Strategia zawiera terminy odnoszące się do wyżej zdefiniowanych kryteriów włączenia badań.

²⁹Ze względu na mocno zawężone wskazanie do stosowania analizowanej technologii wnioskowanej, zdecydowano się na wyszukiwanie badań w szerszej populacji.

Tabela 65.

Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych

Nr	Zapytanie	Liczba trafień
#1	"quality-adjusted life year" OR "quality-adjusted life years" OR QALY OR OR Euroqol OR "standard gamble" OR "time trade-off" OR EQ5D OR EQ-5D OR HUI OR "health utilities index" OR SF6D OR SF-6D	44 583
#2	Acute	1 212 705
#3	"Leukemia" OR "Leukemias" OR "Leukaemia" OR "Leukaemias"	317 113
#4	"Myeloid" OR "Myelogenous" OR "Myeloblastic" OR "Myelocytic" OR "Myelogenous" OR "Nonlymphoblastic" OR "Nonlymphocytic" OR "Granulocytic"	145 912
#5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	94

Data ostatniego wyszukiwania: 17.05 2019

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań umożliwiających ocenę jakości życia chorych w analizowanym wskazaniu, z uwzględnieniem stanów przyjętych w modelu oraz punktów końcowych, określonych w badaniach, włączonych do *Analizy klinicznej*.

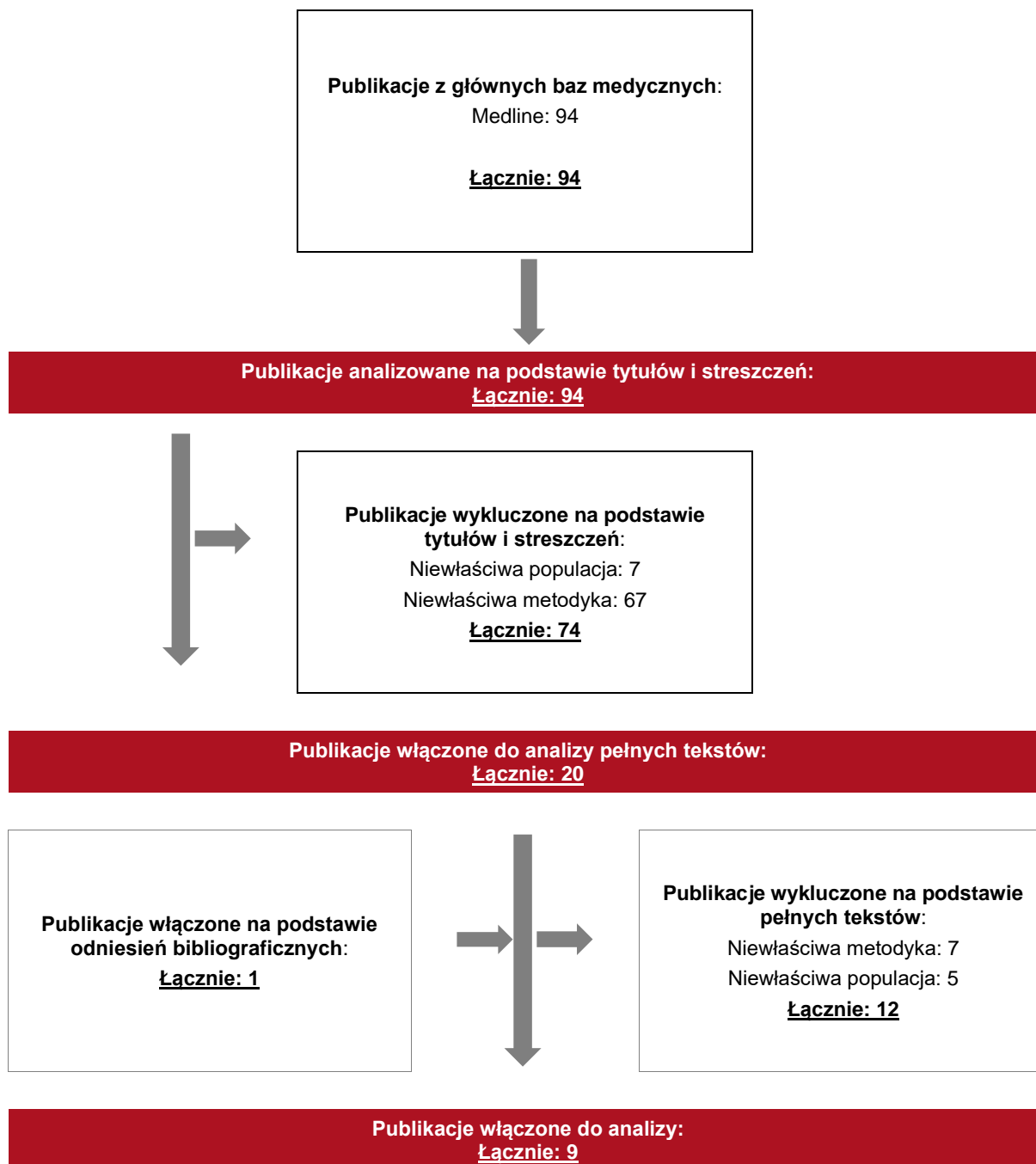
16.1.4. Selekcja badań

Odnalezione publikacje w bazie informacji medycznej Medline zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków. W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia.

Proces selekcji badań do oceny jakości życia zobrazowano na diagramie PRISMA, przedstawionym poniżej.

Rysunek 37.

Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych



16.1.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych

Ostatecznie, w przeglądzie systematycznym odnaleziono 9 publikacje do oceny jakości życia chorych: *Mamolo 2019*, *Matza 2019*, *Joshi 2019*, *Castejon 2018*, *Kurosawa 2016*, *Kurosawa 2015*, *Leunis 2014*, *Slovacek 2007* oraz przegląd systematyczny *Forsythe 2018*.

Publikacja *Mamolo 2019* opisuje przekrojowe badanie dotyczące jakości życia dorosłych chorych na AML oraz symptomów choroby określanych przez zajmujących się chorymi hematologów i onkologów. Chorzy wypełniali kwestionariusze oceny jakości życia EQ-5D-3L (ang. *3-Level European Quality of life-5 Dimensions*) oraz FACT-Leu (ang. *Functional Assessment Of Cancer Therapy – Leukemia*). Dzięki danym zebranych od lekarzy udało się określić, że z 389 ocenianych pacjentów z AML, 339 osób stanowiło chorych nowozdiagnozowanych a 50 z nawrotem lub opornością na leczenie. Na podstawie 68 wypełnionych kwestionariuszy oszacowano średnią wartość EQ-5D dla wszystkich chorych – 0,74 (0,19), a także z rozdziałem na nowozdiagnozowanych – 0,74 (SD - 0,21) oraz chorych z nawrotem lub opornością na terapię – 0,73 (SD - 0,15).

Publikacja *Matza 2019* opisuje badanie jakości życia metodą handlowania czasem TTO wykonane na potrzeby określenia wartości użyteczności, które mogłyby zostać wykorzystane w analizie ekonomicznej w modelowaniu leczenia chorych na AML oraz wykorzystania chemioterapii z nowym preparatem CPX-351 (daunorubicyna i cytarabina w postaci liposomów, podawane we wlewie). W celu określenia jakości życia w ostrej białaczce szpikowej określono 12 stanów zdrowotnych na podstawie literatury, wywiadów z ekspertami klinicznymi oraz badania pilotażowego. Każdy ze stanów opisywał jeden rok życia pacjenta z AML. Oprócz trzech podstawowych stanów (stan zdiagnozowania choroby, remisji po leczeniu indukującym i konsolidującym oraz remisji po przeszczepieniu szpiku) rozróżniono dodatkowe stany w celu określenia obniżki użyteczności ze względu na rodzaj leczenia określoną terapią, różnicując je poprzez warunki podania leków – różnice w czasie trwania hospitalizacji, czas infuzji oraz działania niepożądane związane z wybranymi terapiami. Badane jakości życia ukończyło 193 ochotników z Wielkiej Brytanii. W poniższej tabeli zawarto wartości użyteczności wraz z przyporządkowanymi stanami zdrowotnymi oraz terapiami.

Tabela 66.

Stany zdrowotne oraz wartości pomiarów jakości życia dla tych stanów zawarte w publikacji *Matza 2019*

Stan zdrowotny	Jakość życia		
	Średnia	SD	95% CI
AML (aktywna choroba, przed podaniem leczenia)	0,55	0,31	(0,51, 0,59)
Remisja (czas pomiędzy terapiami)	0,66	0,29	(0,61, 0,70)
Trwała remisja	0,86	0,18	(0,83, 0,88)
Remisja (czas pomiędzy terapiami)	0,66	0,29	(0,61, 0,70)
Terapia indukująca 7+3	0,50	0,32	(0,46, 0,55)
Terapia indukująca z zastosowaniem CPX-351	0,55	0,32	(0,50, 0,59)
Terapia konsolidująca 5+2	0,54	0,31	(0,50, 0,59)
Terapia konsolidująca HiDAC	0,58	0,30	(0,54, 0,62)
Terapia konsolidująca z zastosowaniem CPX-351 (hospitalizacja)	0,61	0,29	(0,57, 0,65)
Terapia konsolidująca z zastosowaniem CPX-351 (ambulatorium)	0,62	0,29	(0,58, 0,66)
BSC	0,52	0,32	(0,47, 0,56)
Leczenie lekami hipomelatującymi (HMA ang. hypomethylating agents)	0,48	0,33	(0,43, 0,53)
Przeszczepienie szpiku	0,65	0,28	(0,61, 0,69)

W badaniu *Joshi 2019* wykorzystano metodykę TTO w celu oceny jakości życia u nowo zdiagnozowanych chorych na AML w stanach związanych z przebiegiem choroby. W pierwszej fazie badania, po przeglądzie literatury związanej z chorobą oraz konsultacji z ekspertami klinicznymi, stworzono 10 stanów zdrowotnych, w których mogą znajdować się chorzy na ostrą białaczkę szpikową. W następnej fazie przeprowadzono badanie kwestionariuszowe z wykorzystaniem metodyki TTO wśród 210 zdrowych uczestników z Wielkiej Brytanii. Wykorzystana przez autorów metodyka złożonej metody handlowania czasem (ang.

composite time trade-off, cTTO), oprócz konwencjonalnej metody obliczania stanów lepszych niż śmierć, uwzględnia także istnienie stanów WTD, szacowanych metodą *lead time TTO*³⁰.

Tabela 67.
Stany zdrowia oraz użyteczności przedstawione w publikacji Joshi 2019

Stan zdrowotny	Jakość życia, średnia	Zakres zmienności
Nowozdiagnozowani	0,63	0,37
Terapia indukująca	0,16	0,57
Terapia konsolidująca	0,57	0,48
Podtrzymanie terapii	0,89	0,15
Długoterminowa obserwacja > 1 roku	0,89	0,17
Niepowodzenie terapii/nawrót choroby/oporność na leczenie	0,51	0,46
Zabieg HCT	-0,21	0,62
Stan po HCT < 1 roku	0,75	0,32
Stan obserwacji po HCT > 1 roku, bez komplikacji	0,94	0,13
Stan obserwacji po HCT > 1 roku, z GvHD	0,37	0,55

Celem badania *Castejon 2018* było określenie wartości użyteczności dla nieleczonych wcześniej chorych na AML. Badanie złożone było z dwóch faz. Pierwszej, w której na podstawie przeglądu literatury związanej z AML oraz jakością życia tych chorych, a także konsultacji z hematologami oraz innymi ekspertami klinicznymi leczącymi chorych z tej populacji wyodrębniono 8 stanów zdrowotnych dla chorych na ostrą białaczkę szpikową. W drugiej fazie przeprowadzono właściwie badanie jakości życia, z wykorzystaniem metodyki TTO. W przypadku przeprowadzonego badania oprócz stworzenia stanów lepszych niż śmierć, wykorzystano także stany gorsze niż śmierć (ang. *worse than dead*, WTD), uwzględniając tym samym ujemne wartości użyteczności, szacowane metodą tradycyjnej metody handlowania czasem (ang. *traditional time trade-off*, tTTO)³¹. Nieinterwencyjne, przekrojowe badanie dostarczyło wyników użyteczności od zdrowych osób z populacji ogólnej

³⁰ Metoda opiera się na wyborach pomiędzy krótszym życiem t w pełnym zdrowiu a dłuższym życiem w pełnym zdrowiu (10 lat), z następującym życiem w stanie choroby (10 lat). Czas t (w latach) zmienia się, aż do uzyskania obojętności między wyborami.

³¹ Metoda opiera się na wyborach między stanem A (życiem przez określony czas choroby x lat oraz określony czas pełnego zdrowia ($t-x$) lat, a następnie śmierć) a stanem B (natychmiastową śmiercią).

z Wielkiej Brytanii. Oprócz metody TTO, w celu oceny jakości życia wykorzystano również skalę VAS (przy czym wyniki otrzymane tą metodyką przeskalowano do wartości 0-1 w celu porównania z pozostałymi użytecznościami). W poniższej tabeli przedstawiono wartości użyteczności dla grup, w których przeprowadzono analizę TTO (od 120 osób z grupy głównej oraz 116 osób z grupie alternatywnej, w której nie uwzględniono wyników ankietowanych, którzy wskazywali skrajne odpowiedzi).

Tabela 68.
Stany zdrowia oraz użyteczności przedstawione w publikacji *Castejon 2018*

Stan zdrowotny	Grupa podstawowa		Grupa alternatywna	
	Jakość życia, średnia	Zakres zmienności	Jakość życia, średnia	Zakres zmienności
Chemioterapia	0,36	(0,28, 0,43)	0,35	(0,27, 0,42)
Konsolidacja	0,46	(0,40, 0,53)	0,46	(0,39, 0,52)
Przeszczepienie szpiku	0,28	(0,20, 0,37)	0,27	(0,18, 0,36)
GvHD	0,43	(0,36, 0,50)	0,42	(0,35, 0,50)
Remisja	0,62	(0,57, 0,67)	0,62	(0,57, 0,67)
Nawrót choroby	0,10	(0, 0,20)	0,09	(-0,01, 0,19)
Oporność na leczenie	-0,11	(-0,21, -0,01)	-0,11	(-0,22, -0,01)
Funkcjonalnie uleczeni	0,76	(0,72, 0,79)	0,76	(0,72, 0,80)

W publikacji *Kurosawa 2016* przedstawiona jest analiza decyzyjna z wykorzystaniem modelu Markowa wykonana w celu określenia, czy przeszczep allo-HCT jest preferowaną strategią leczenia w porównaniu z chemioterapią, u chorych którzy uzyskali całkowitą remisję (po 1 lub 2 cyklach chemioterapii) w zależności od posiadanego przez chorego ryzyka cytogenetycznego oraz mutacji. Dane kliniczne wykorzystane w analizie zostały zebrane retrospektywnie z bazy chorych na AML z lat 1999 – 2010. W modelu wykorzystano dane dotyczące jakości życia zebrane na potrzeby wcześniejszego badania, opisywane przez tego samego autora *Kurosawa 2015*. W tym przekrojowym badaniu określono jakość życia 524 chorych z japońskich ośrodków hematologicznych (wśród których 75% było chorych na AML,

24% na ostrą białaczkę limfoblastyczną oraz 1% na inne typy ostrej białaczki³²) po chemioterapii oraz chemioterapii i przeszczepieniu allo-HCT przy pomocy kwestionariuszy SF-36 (ang. *36-Item Short Form Health Survey*), FACT-Leukemia (ang. *Functional Assessment Of Cancer Therapy – Leukemia*) oraz EQ-5D. W poniższej tabeli zawarto użyteczności włączone z obu publikacji.

Tabela 69.

Stany zdrowia oraz użyteczności włączone na podstawie publikacji Kurosawa 2016 oraz Kurosawa 2015

Stan zdrowotny	Jakość życia	
	Średnia	95% CI
Jakość życia na podstawie publikacji Kurosawa 2016		
Chorzy po zabiegu allo-HCT (łącznie)	0,74	(0,71 - 0,77)
Chorzy po zabiegu allo-HCT bez objawów GVHD	0,79	(0,75 - 0,83)
Chorzy po zabiegu allo-HCT z objawami GVHD	0,67	(0,63 - 0,72)
Chorzy po chemioterapii	0,71	(0,68 - 0,75)
Jakość życia na podstawie publikacji Kurosawa 2015		
Chorzy po zabiegu allo-HCT (łącznie)	0,73	(0,71 - 0,75)
Chorzy po zabiegu allo-HCT bez objawów choroby GvHD	0,80	(0,77 - 0,83)
Chorzy po zabiegu allo-HCT z objawami choroby GvHD	0,65	(0,62 - 0,69)
Chorzy po chemioterapii	0,74	(0,71 - 0,77)

W analizie *Leunis 2014* opisano badanie jakości życia przeprowadzone wśród 92 pacjentów biorących udział w badaniach HOVON-29, HOVON-42, HOVON-43, HOVON-81 oraz HOVON-92 w latach 1999 – 2011 w jednej z klinik w Holandii, przeprowadzone w celu wykazania wpływu AML oraz leczenia choroby na jakość życia chorych. Badania zostały przeprowadzone z wykorzystaniem dwóch kwestionariuszy EQ-5D oraz QLQ-C30. Oprócz

³² W tym ostra białaczka o mieszanym fenotypie (ang. *mixed phenotype acute leukemia*) oraz ostrej białaczki mieszanoliniowej (ang. *acute mixed lineage leukaemia*).

parametrów związanych z jakością życia, zebrano także dane socjodemograficzne pacjentów o średniej wieku 52,7 lat, a także charakterystykę kliniczną (w tym informacje na temat stadium choroby oraz przyjmowanego ostatnio typu leczenia). Na podstawie przeprowadzonego badania określono, że wartość użyteczności mierzona w skali EQ-5D w tej grupie wyniosła 0,82 (SD – 0,17).

Publikacja *Slovacek 2007* opisuje badanie, które zostało przeprowadzone w celu określenia jakości życia u chorych na AML oraz z chłoniakami, u których wykonano autologiczne przeszczepienie szpiku. Retrospektywne, jednośrodkowe badanie przeprowadzono w jednej z czeskich klinik z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D wśród 36 chorych (w tym 12 z AML, średnia wieku 46 lat). W grupie chorych z AML średnia wartość jakości życia wyniosła 0,715³³.

W ramach wykonanego na potrzeby niniejszej analizy przeglądu badań do oceny jakości życia odnaleziono także przegląd systematyczny *Forsythe 2018*, wykonany w celu odnalezienia publikacji opisujących jakość życia u chorych na AML (także z uwzględnieniem chorych na zespoły mielodysplastyczne), które ukazały się w przedziale czasowym od 01.2006 do 11.2016. W ramach wspomnianego przeglądu odnaleziono szereg opisujących pierwotne oraz wtórne badań jakości życia oraz analiz ekonomicznych u chorych na AML oraz MDS. W przeglądzie *Forsythe 2018* odnaleziono także analizy, które zostały włączone do niniejszego przeglądu – *Leunis 2014* oraz *Slovacek 2007*.

16.2. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, w analizie podjęto próbę odszukania innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą, w których dokonano oceny opłacalności ocenianej technologii medycznej w omawianym wskazaniu. W tym celu wykonano przegląd systematyczny, który opisano w poniższych rozdziałach.

³³ W celu porównania z wartościami VAS także zebranymi w badaniu, wartości użyteczności EQ-5D w badaniu zostały przedstawione w procentach.

16.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych

Do analizy ekonomicznej zostały włączane badania spełniające poniżej zdefiniowane kryteria, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia badań:

- ⊗ **populacja:** chorzy w wieku 15 lat i starszych z wcześniej nieleczoną ostrą białaczką szpikową z ekspresją antygenu CD33 *de novo*, z wyjątkiem ostrej białaczki promielocytowej;
- ⊗ **interwencja:** gemtuzumab ozogamycyny (GO) stosowany w skojarzeniu z daunorubicyną (DNR) i cytarabiną (AraC);
- ⊗ **metodyka:** analizy kosztów-efektywności, kosztów-żyteczności lub minimalizacji kosztów, wykonane w Polsce lub za granicą.

Kryteria wykluczenia badań:

- ⊗ **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia;
- ⊗ **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona;
- ⊗ **metodyka:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, opracowania pogładowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski.

16.2.2. Strategia wyszukiwania

W celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych zastosowano strategię wyszukiwania, przedstawioną poniżej w tabeli. Strategia zawiera terminy odnoszące się do wyżej zdefiniowanych kryteriów włączenia badań.

Tabela 70.

Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline oraz Cochrane wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych

Nr	Zapytanie	Liczba trafień w bazie Medline	Liczba trafień w bazie Cochrane
#1	"cost-effectiveness" OR "cost-utility" OR CEA OR CUA OR "budget impact" OR BIA OR Markov OR "decision tree" OR economic* OR cost*	1 112 125	86 249

Nr	Zapytanie	Liczba trafień w bazie Medline	Liczba trafień w bazie Cochrane
#2	"gemtuzumab ozogamicin" or Mylotarg	715	164
#3	#1 and #2	13	8

Data ostatniego wyszukiwania: 16.05.2019

Dodatkowo, w analizie przeszukano bazę NICE. Do odnalezienia innych analiz ekonomicznych, zastosowano słowa kluczowe związane z problemem zdrowotnym oraz stosowaną interwencją. Słowa kluczowe do przeszukania zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 71.

Słowa kluczowe zastosowane w bazie NICE wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych

Nr	Zapytanie	Liczba trafień w bazie NICE
1	gemtuzumab ozogamicin	2

Data ostatniego wyszukiwania: 16.05 2019

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych, wykonanych w kraju lub za granicą, dotyczących wskazanego problemu zdrowotnego oraz opłacalności stosowania ocenianej interwencji względem zdefiniowanego komparatora.

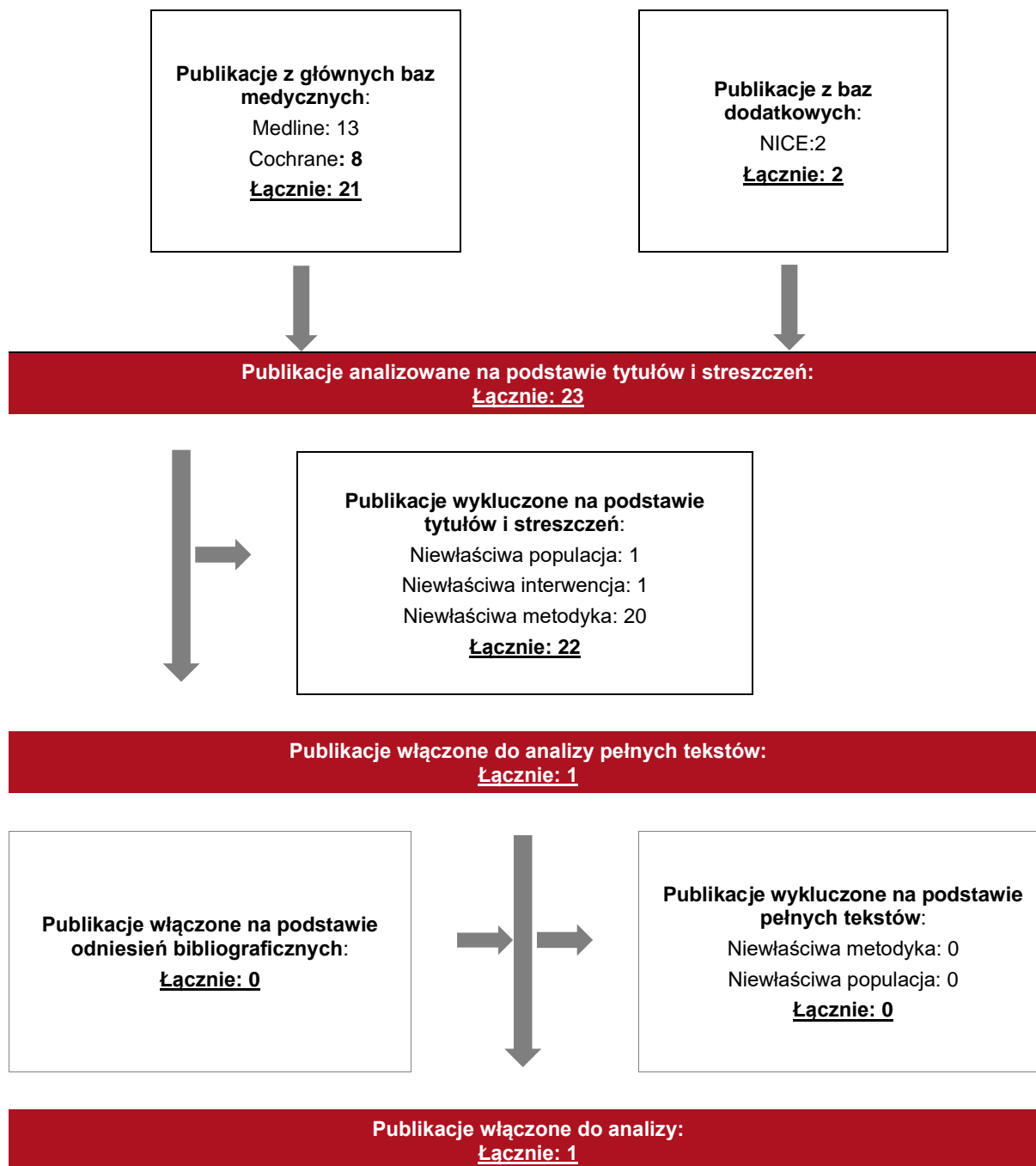
16.2.3. Selekcja badań

Odnalezione publikacje zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków. W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 16.2.1.

Proces selekcji innych analiz ekonomicznych zobrazowano na diagramie PRISMA, przedstawionym poniżej.

Rysunek 38.

Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą



16.2.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 23 publikacji w formie tytułów i abstraktów, w tym:

- ⊗ w bazie Medline odnaleziono 13 publikacji;
- ⊗ w bazie CEAR odnaleziono 8 publikacji;
- ⊗ w bazie NICE odnaleziono 2 publikacji.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono jedną publikację: *NICE TA545*, prezentującą wyniki innej analizy ekonomicznej w omawianym problemie zdrowotnym.

16.2.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych

Ostatecznie, w pracy odnaleziono inną analizę ekonomiczną, w której pokazane były wyniki opłacalności stosowania GO w skojarzeniu z AraC + DNR w porównaniu z AraC + DNR w leczeniu chorych w wieku 15 lat i starszych z wcześniej nieleczoną ostrą białaczką szpikową z ekspresją antygenu CD33 *de novo*, z wyjątkiem ostrej białaczki promielocytowej.

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT*, wyniki wskazanej powyżej analizy ekonomicznej przedstawiono w dyskusji (rozdział 15.).

16.3. Wyniki badania ankietowego

[Redacted content]

Tabela 72.
Wyniki badania kwestionariuszowego oraz oszacowania w obszarze paramaterów uwzględnionych w niniejszej analizie

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

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

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

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	■	■	■	[Redacted]
[Redacted]	■	■	■	[Redacted]
[Redacted]	■	■	■	[Redacted]

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

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

16.4. Dane według oceny badacza IA

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

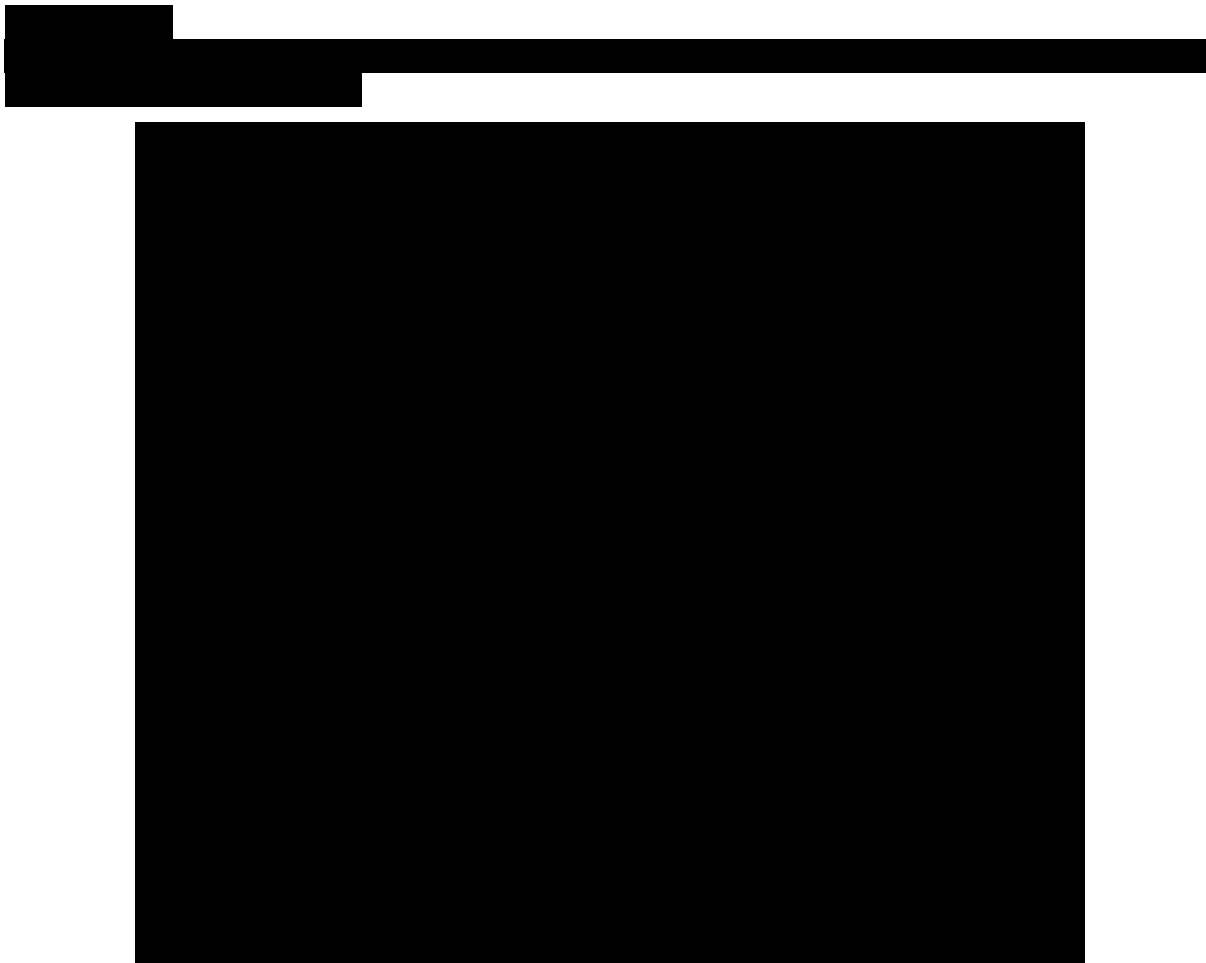
16.4.1. Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu

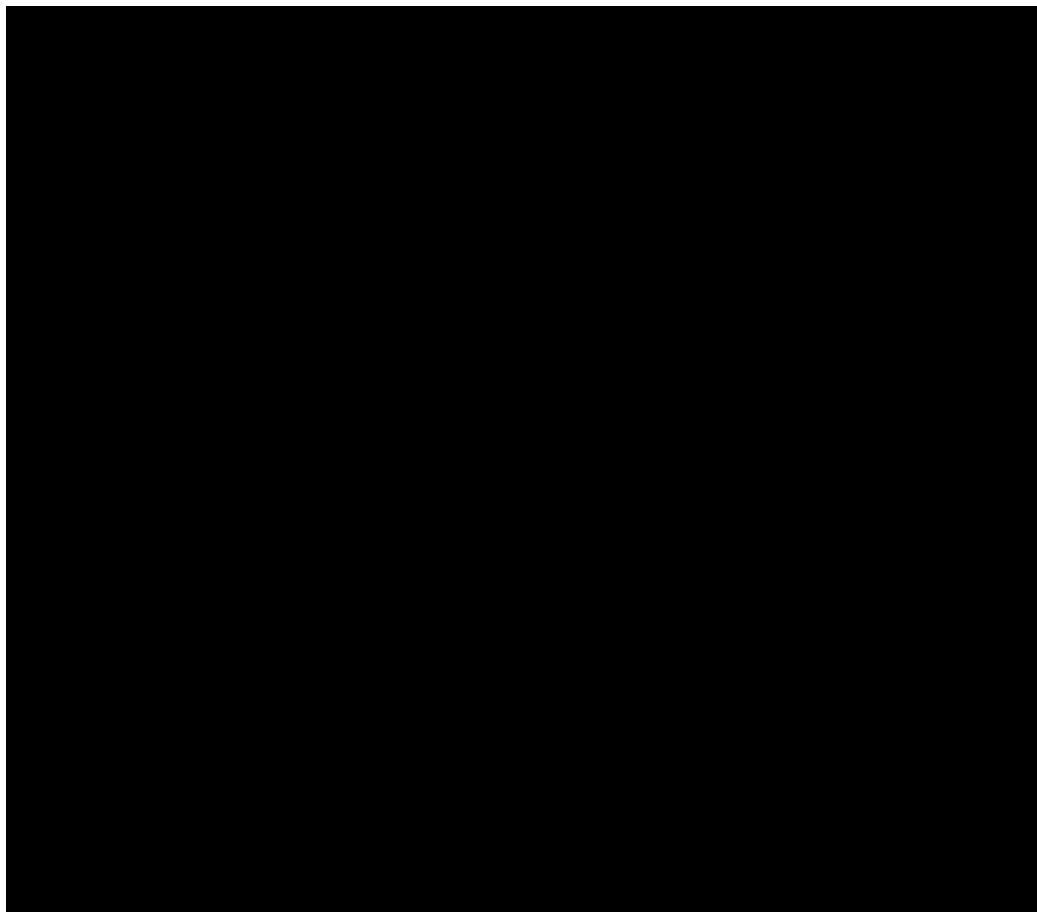
16.4.1.1. Osiągnięcie remisji klinicznej w I linii leczenia

Tabela 73.
Remisja kliniczna w trakcie terapii indukującej – podgrupa chorych bez niekorzystnego ryzyka cytogenetycznego

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

16.4.1.2. Analiza przeżycia wolnego od nawrotu choroby





[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

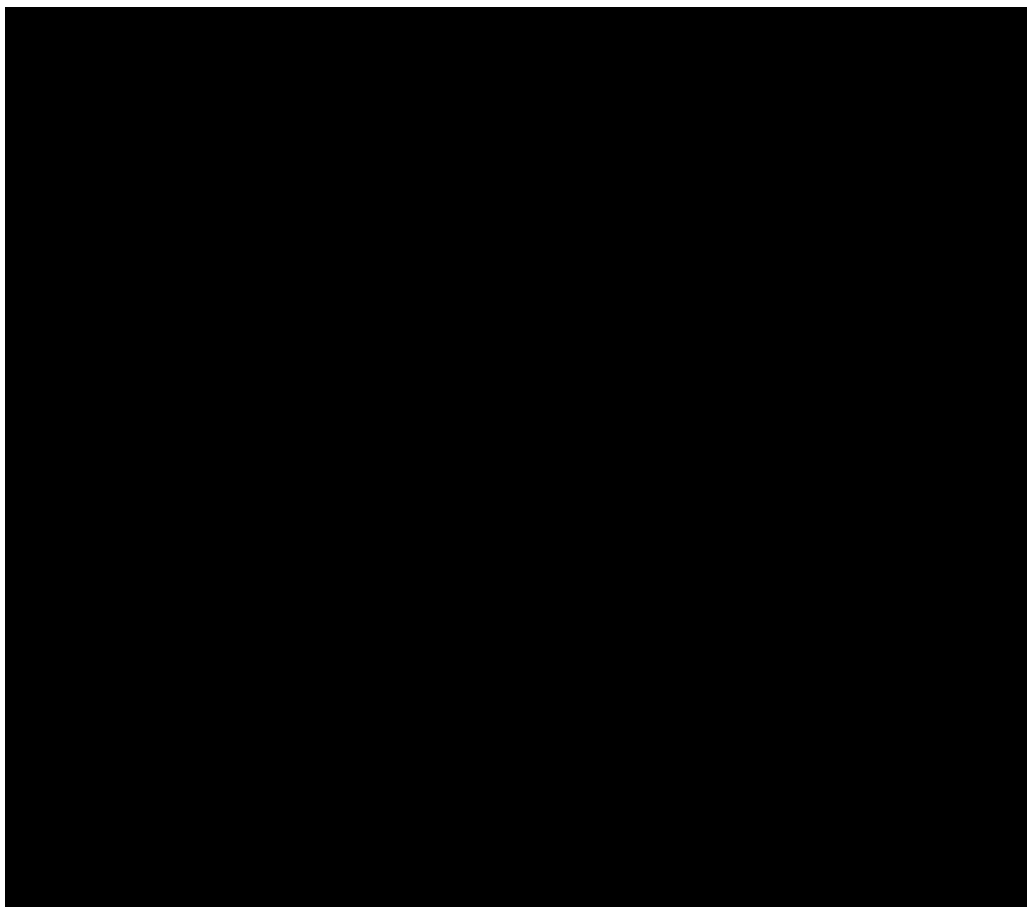
W poniższej tabeli zebrano oszacowane wartości AIC i BIC dla wszystkich dopasowanych krzywych.

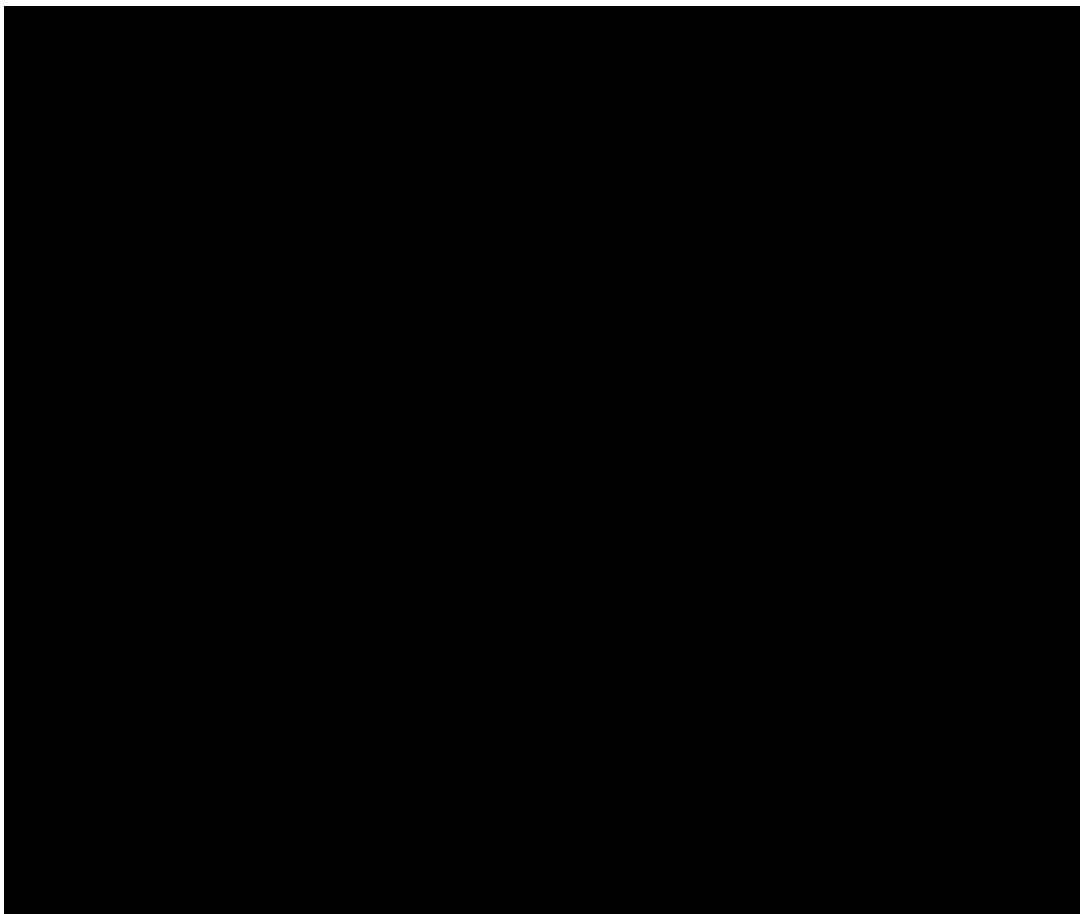
Tabela 74.

The table is mostly obscured by black redaction boxes. It features a red header row with five columns and a grey header row below it. The main body of the table contains several rows of data, each starting with a grey background cell. The data cells are blacked out. There are also several thick black horizontal bars below the table.

16.4.2. Analiza przeżycia całkowitego

16.4.2.1. OS w grupie chorych odpowiadających na leczenie





[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

16.4.2.2. OS w grupie chorych opornych na leczenie



[Redacted text block]

[Redacted text block]

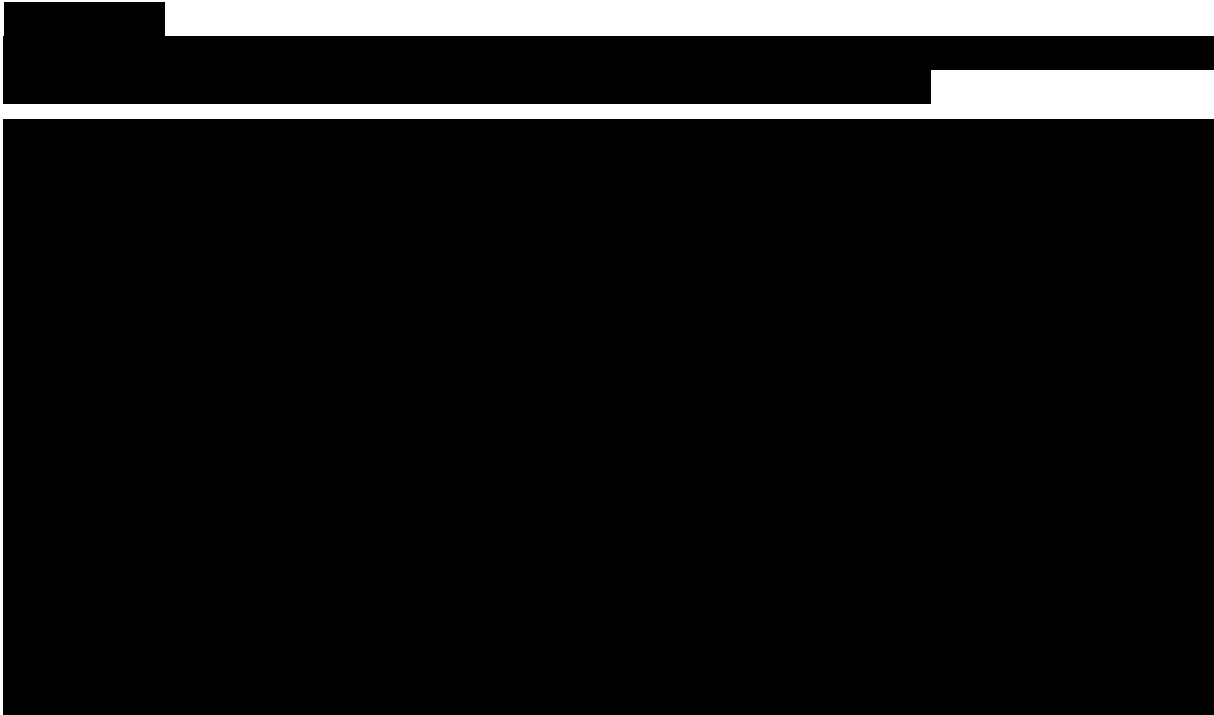


Tabela 76.

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

16.4.3. Prawdopodobieństwo otrzymania HSCT oraz przeżycie po przeszczepieniu

16.4.3.1. Przeszczepienie w trakcie remisji klinicznej

[Redacted text block]

16.4.3.2. Przeszczepienie po nawrocie choroby

[Redacted text block]

Tabela 77.

[Redacted table header]

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

16.4.3.3. Przeszczepienie w przypadku oporności na leczenie

[Redacted text block]

16.4.3.4. Przeżycie całkowite po przeszczepieniu szpiku

[Redacted text block]

16.5. Wyniki analizy wrażliwości

16.5.1. Wyniki analiza wartości skrajnych wraz z analizą progową

Tabela 78.

Wyniki analizy wrażliwości w zakresie zmian w całkowitych kosztach różniących, wyniku zdrowotnym, współczynnika ICUR oraz progowej cenie leku w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja z RSS w perspektywie płatnika publicznego

Wariant		Wzrost		Ciężar ciała		Cena leku		Współczynnik ICUR		Wynik zdrowotny	
Wzrost		Ciężar ciała		Cena leku		Współczynnik ICUR		Wynik zdrowotny		Wzrost	
Ciężar ciała		Cena leku		Współczynnik ICUR		Wynik zdrowotny		Wzrost		Ciężar ciała	
Cena leku		Współczynnik ICUR		Wynik zdrowotny		Wzrost		Ciężar ciała		Cena leku	
Współczynnik ICUR		Wynik zdrowotny		Wzrost		Ciężar ciała		Cena leku		Współczynnik ICUR	
Wynik zdrowotny		Wzrost		Ciężar ciała		Cena leku		Współczynnik ICUR		Wynik zdrowotny	
Wzrost		Ciężar ciała		Cena leku		Współczynnik ICUR		Wynik zdrowotny		Wzrost	
Ciężar ciała		Cena leku		Współczynnik ICUR		Wynik zdrowotny		Wzrost		Ciężar ciała	
Cena leku		Współczynnik ICUR		Wynik zdrowotny		Wzrost		Ciężar ciała		Cena leku	
Współczynnik ICUR		Wynik zdrowotny		Wzrost		Ciężar ciała		Cena leku		Współczynnik ICUR	
Wynik zdrowotny		Wzrost		Ciężar ciała		Cena leku		Współczynnik ICUR		Wynik zdrowotny	
Wzrost	170	175	180	185	190	195	200	205	210	215	220
Ciężar ciała	70	75	80	85	90	95	100	105	110	115	120
Cena leku	100	150	200	250	300	350	400	450	500	550	600
Współczynnik ICUR	0.1	0.2	0.3	0.4	0.5	0.6	0.7	0.8	0.9	1.0	1.1
Wynik zdrowotny	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100	110
Wzrost	170	175	180	185	190	195	200	205	210	215	220
Ciężar ciała	70	75	80	85	90	95	100	105	110	115	120
Cena leku	100	150	200	250	300	350	400	450	500	550	600
Współczynnik ICUR	0.1	0.2	0.3	0.4	0.5	0.6	0.7	0.8	0.9	1.0	1.1
Wynik zdrowotny	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100	110

16.6. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej

Na podstawie art. 15 *Ustawy o refundacji* należy stwierdzić, że leku Mylotarg® nie można zakwalifikować do żadnej z obecnie istniejących grup limitowych. Lek ten nie spełnia kryteriów kwalifikacji do wspólnych grup limitowych, o których mowa w art. 15 ust 2 *Ustawy o refundacji* ze względu na brak: tej samej nazwy międzynarodowej, brak tych samych mechanizmów działania i podobnych działań terapeutycznych, zgodności wskazań i przeznaczeń, tej samej skuteczności w porównaniu do jakiegokolwiek innego obecnie refundowanego preparatu.

Dodatkowo w przypadku leku Mylotarg® nie są także spełnione warunki określone w art. 15, ust. 3, pkt 1 i 3 *Ustawy o refundacji*. Nie ma to jednak wpływu na utworzenie odrębnej grupy limitowej.

Objęcie refundacją GO może nastąpić tylko w drodze utworzenia nowej grupy limitowej. Nie jest możliwe włączenie leku Mylotarg® do jednej z już istniejących grup limitowych gdyż nie ma grupy limitowej dla preparatów, które miałyby te same wskazania i przeznaczenia oraz sposób działania i udowodnioną skuteczność, więc nie będzie spełniony warunek z art. 15 ust. 2 pkt 1 *Ustawy o refundacji*.

16.7. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 82.

Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
1.	Analiza podstawowa analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 1. – rozdział 9.
2.	Analizę wrażliwości analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 10 - 11.
3.	Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej:	n/d

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
3.1.	w populacji wskazanej we wniosku	TAK, rozdział 16.2.
	w populacji szerszej niż wskazana we wniosku	
3.2.	(dotyczy, jeżeli analizy ekonomiczne dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane)	n/d
4.	Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem: <ul style="list-style-type: none"> • oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii • oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii 	TAK, rozdział 9.1.
5.	Oszacowanie kosztu uzyskania	n/d
5.1.	dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	TAK, rozdział 9.1
5.2.	dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość)	n/d
6.	Oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (lub koszt uzyskania dodatkowego roku życia) jest równy wysokości progu opłacalności	TAK, rozdział 9.1
7.	Przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej	n/d
7.1.	(w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną) Przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero	n/d

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
8.	Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 <i>Ustawy o refundacji</i> , analiza ekonomiczna zawiera:	n/d
8.1.	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia	n/d
8.2.	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;	n/d
8.3.	kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.	n/d
9.	Zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-5. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 8.
10.	Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-5. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 13.
11.	Dokument elektroniczny umożliwiający:	n/d
11.1.	powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 4.-5. i 8.	TAK
11.2.	przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii	TAK
12.	Oszacowania użyteczności stanów zdrowia określono w oparciu o przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia, właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby	TAK, rozdział 16.1.
13.	Analiza wrażliwości zawiera:	n/d

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
13.1.	określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w pkt 4.-5. i 8.	TAK, rozdział 9.
13.2.	uzasadnienie wskazanych zakresów zmienności oszacowania, o których mowa w pkt 4.-5. i 8, uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej	TAK, rozdział 9.
13.3.	założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej	TAK, rozdział 11.
14.	Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	n/d
14.1.	z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	TAK
14.2.	z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	TAK
	Wszystkie oszacowania i kalkulacje przedstawiono w wariantach:	
15.	<ul style="list-style-type: none"> z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka), bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka 	TAK
16.	Oszacowania analizy ekonomicznej dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla tej analizy	TAK
17.	Oszacowania analizy przeprowadzono z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych (jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej przekracza rok)	TAK
18.	Przeglądy w analizie ekonomicznej wykonano z zastosowaniem przepisów wskazanych w § 4 ust. 3 pkt 3 i 4 <i>Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	TAK

17. Spis tabel

Tabela 1. Stany uwzględnione w modelu wraz z głównymi założeniami	30
Tabela 2. Początkowa charakterystyka chorych włączonych do modelu – podgrupa z korzystnym/pośrednim/nieznany ryzykiem cytogenetycznym.....	31
Tabela 3. Rozkład profili cytogenetycznych w populacji AML w badaniu ALFA-0701 oraz w populacji polskiej.....	33
Tabela 4. Remisja kliniczna w trakcie terapii indukującej – podgrupa chorych bez niekorzystnego ryzyka cytogenetycznego.....	34
Tabela 5. Wartości AIC i BIC dla funkcji MCM dopasowanych do danych RFS – podgrupa chorych bez niekorzystnego ryzyka cytogenetycznego.....	39
Tabela 6. Wartości odsetków osób „wyleczonych” oszacowane za pomocą techniki MCM - RFS.....	40
Tabela 7. Wartości AIC i BIC dla funkcji MCM dopasowanych do danych OS – podgrupa chorych bez niekorzystnego ryzyka cytogenetycznego.....	44
Tabela 8. Wartości odsetków osób „wyleczonych” oszacowane za pomocą techniki MCM – OS u chorych z remisją.....	45
Tabela 9. Wartości AIC i BIC dla funkcji parametrycznych dopasowanych do danych OS w grupie chorych opornych na leczenie – podgrupa chorych bez niekorzystnego ryzyka cytogenetycznego.....	50
Tabela 10. Wartości AIC i BIC dla funkcji parametrycznych dopasowanych do danych OS w grupie chorych opornych na leczenie dla obu porównywanych zbiorów danych – podgrupa chorych bez niekorzystnego ryzyka cytogenetycznego...52	52
Tabela 11. Prawdopodobieństwa wykonania procedury HSCT w grupie chorych z nawrotem choroby – podgrupa bez niekorzystnego ryzyka cytogenetycznego.....	54

Tabela 12. Prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń/działań niepożądanych – podgrupa bez niekorzystnego ryzyka cytogenetycznego	56
Tabela 13. Wartości jakości życia przypisane do stanów w modelu, wykorzystane w analizie podstawowej.....	58
Tabela 14. Wartości jakości życia przypisane do stanów w modelu, wykorzystane w analizie wrażliwości.....	62
Tabela 15. Wycena punktów uwzględnionych w analizie świadczeń na podstawie Informatora o umowach NFZ	70
Tabela 16. Wskaźnik cen towarów i usług	70
Tabela 17. Schematy dawkowania produktu leczniczego Mylotarg® w skojarzeniu z chemioterapią	72
Tabela 18. Dawkowanie schematów w kolejnych liniach leczenia	75
Tabela 19. Dawkowanie opcji terapeutycznych stosowanych w ramach leczenia objawowego	76
Tabela 20. Czas leczenia objawowego.....	76
Tabela 21. Dawkowanie opcji terapeutycznych stosowanych w ramach leczenia dodatkowego	77
Tabela 22. Ceny GO uwzględnione w analizie (PLN)	78
Tabela 23. Ceny opakowań cytarabiny zgodne z <i>Wykazem leków refundowanych</i> (PLN) ...	79
Tabela 24. Koszty leków uwzględnione w niniejszej analizie w przeliczeniu na miligram (średnia ważona przy uwzględnieniu wszystkich prezentacji) (PLN)	81
Tabela 25. Koszty leków uwzględnione w niniejszej analizie w przeliczeniu na miligram dla poszczególnych opakowań substancji (PLN)	81
Tabela 26. Koszt podania leków uwzględniony w analizie	83

Tabela 27. Czasy hospitalizacji w zależności od etapu leczenia uwzględnione w analizie podstawowej oraz analizie wrażliwości	84
Tabela 28. Koszt zdarzeń/działań niepożądanych uwzględniony w analizie	85
Tabela 29. Częstość transfuzji.....	86
Tabela 30. Częstość transfuzji – wariant minimalny analizy wrażliwości.....	86
Tabela 31. Częstość transfuzji – wariant maksymalny analizy wrażliwości	87
Tabela 32. Wyceny świadczeń do przetoczenia preparatów krwi i płytek krwi	88
Tabela 33. Koszt przetoczenia preparatów krwi i płytek krwi	88
Tabela 34. Koszt leczenia paliatywnego uwzględniony w analizie	89
Tabela 35. Koszt kwalifikacji do <i>Programu lekowego</i>.....	89
Tabela 36. Koszt monitorowania w Programie lekowym (ryczałt roczny)	91
Tabela 37. Koszt monitorowania w chemioterapii.....	91
Tabela 38. Koszt monitorowania po chemioterapii	92
Tabela 39. Koszty przeszczepienia – wycena punktowa z Zarządzeń Prezesa NFZ	93
Tabela 40. Koszty przeszczepienia	94
Tabela 41. Koszty substancji stosowanych w okresie 6 miesięcy po przeszczepieniu	96
Tabela 42. Koszty hospitalizacji w okresie 6 miesięcy po przeszczepieniu	97
Tabela 43. Koszty wizyt kontrolnych po przeszczepieniu.....	98
Tabela 44. Koszty GvHD	99
Tabela 45. Koszty stosowania porównywanych technologii w trakcie uwzględnionych w modelu etapów leczenia (PLN)	100
Tabela 46. Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia	105






Tabela 47.	Parametry z analizy podstawowej wraz z przyjętymi parametrami wykorzystanymi w analizie wrażliwości parametrów skrajnych	110
Tabela 48.	Parametry z analizy podstawowej wraz z przyjętymi parametrami wykorzystanymi w analizie wrażliwości scenariuszy	113
Tabela 49.	Zestawienie oszacowań kosztów wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej oraz komparatora z perspektywy płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS.....	122
Tabela 50.	Zestawienie oszacowań kosztów wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej oraz komparatora z perspektywy płatnika publicznego bez uwzględnienia RSS.....	123
Tabela 51.	Zestawienie oszacowań kosztów wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej oraz komparatora z perspektywy wspólnej z uwzględnieniem RSS.....	124
Tabela 52.	Zestawienie oszacowań kosztów wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej oraz komparatora z perspektywy wspólnej bez uwzględnienia RSS.....	125
Tabela 53.	Inkrementalne wartości QALY, kosztów oraz wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności i cena progowa leku	126
Tabela 54.	Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania technologii wnioskowanej z technologią wnioskowaną	128
Tabela 55.	Parametry rozkładów dla zmiennych uwzględnianych w wielokierunkowej analizie wrażliwości	136
Tabela 56.	Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości z perspektywy płatnika publicznego .	144
Tabela 57.	Wyniki walidacji wewnętrznej (perspektywa płatnika publicznego, bez uwzględnienia RSS)	151

Tabela 58. Wartości AIC i BIC dla funkcji złożonych (sklejonych) dopasowanych do danych RFS – podgrupa chorych bez niekorzystnego ryzyka cytogenetycznego	158
Tabela 59. Wartości AIC i BIC dla funkcji złożonych (sklejonych) dopasowanych do danych OS u chorych z remisją – podgrupa chorych bez niekorzystnego ryzyka cytogenetycznego.....	159
Tabela 60. Wartości AIC i BIC dla funkcji złożonych (sklejonych) dopasowanych do danych OS u chorych opornych na leczenie – podgrupa chorych bez niekorzystnego ryzyka cytogenetycznego.....	160
Tabela 61. Wartości AIC i BIC dla funkcji parametrycznych dopasowanych do danych RFS – podgrupa chorych bez niekorzystnego ryzyka cytogenetycznego.....	167
Tabela 62. Wartości AIC i BIC dla funkcji parametrycznych dopasowanych do danych OS u chorych z remisją – podgrupa chorych bez niekorzystnego ryzyka cytogenetycznego.....	168
Tabela 63. Wartości AIC i BIC dla funkcji parametrycznych dopasowanych do danych OS u chorych opornych na leczenie – podgrupa chorych bez niekorzystnego ryzyka cytogenetycznego.....	169
Tabela 64. Zestawienia liczby przeszczepień w obu analizowanych ramionach z rozróżnieniem na źródło danych	182
Tabela 65. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych.....	185
Tabela 66. Stany zdrowotne oraz wartości pomiarów jakości życia dla tych stanów zawarte w publikacji <i>Matza 2019</i>	188
Tabela 67. Stany zdrowia oraz użyteczności przedstawione w publikacji <i>Joshi 2019</i>	189
Tabela 68. Stany zdrowia oraz użyteczności przedstawione w publikacji <i>Castejon 2018</i> ...	190
Tabela 69. Stany zdrowia oraz użyteczności włączone na podstawie publikacji <i>Kurosawa 2016</i> oraz <i>Kurosawa 2015</i>	191

Tabela 70. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline oraz Cochrane wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych.....	193
Tabela 71. Słowa kluczowe zastosowane w bazie NICE wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych	194
Tabela 72. Wyniki badania kwestionariuszowego oraz oszacowania w obszarze paramaterów uwzględnionych w niniejszej analizie.....	198
Tabela 73. Remisja kliniczna w trakcie terapii indukującej – podgrupa chorych bez niekorzystnego ryzyka cytogenetycznego.....	204
Tabela 74. Wartości AIC i BIC dla funkcji MCM dopasowanych do danych RFS – podgrupa chorych bez niekorzystnego ryzyka cytogenetycznego.....	208
Tabela 75. Wartości AIC i BIC dla funkcji MCM dopasowanych do danych OS – podgrupa chorych bez niekorzystnego ryzyka cytogenetycznego.....	212
Tabela 76. Wartości AIC i BIC dla funkcji parametrycznych dopasowanych do danych OS w grupie chorych opornych na leczenie – podgrupa chorych bez niekorzystnego ryzyka cytogenetycznego.....	215
Tabela 77. Prawdopodobieństwa wykonania procedury HSCT w grupie chorych z nawrotem choroby – podgrupa bez niekorzystnego ryzyka cytogenetycznego.....	216
Tabela 78. Wyniki analizy wrażliwości w zakresie zmian w całkowitych kosztach różniących, wyniku zdrowotnym, współczynnika ICUR oraz progowej cenie leku w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja z RSS w perspektywie płatnika publicznego.....	218
Tabela 79. Wyniki analizy wrażliwości w zakresie zmian w całkowitych kosztach różniących, wyniku zdrowotnym, współczynnika ICUR oraz progowej cenie leku w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja bez RSS w perspektywie płatnika publicznego	221

Tabela 80.	Wyniki analizy wrażliwości w zakresie zmian w całkowitych kosztach różniących, wyniku zdrowotnym, współczynnika ICUR oraz progowej cenie leku w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja z RSS w perspektywie płatnika publicznego	224
Tabela 81.	Wyniki analizy wrażliwości w zakresie zmian w całkowitych kosztach różniących, wyniku zdrowotnym, współczynnika ICUR oraz progowej cenie leku w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja bez RSS w perspektywie płatnika publicznego	230
Tabela 82.	Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	236

18. Spis rysunków

Rysunek 1. Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej.....	27
Rysunek 2. Wykres log-skumulowanego hazardu dla RFS – podgrupa chorych bez niekorzystnego ryzyka cytogenetycznego.....	35
Rysunek 3. 	
	37
Rysunek 5. Przykładowe dopasowanie krzywych Log-normal do danych RFS za pomocą techniki MCM w ramionach interwencji oraz komparatora z rozdziałem na krzywą na chorych niewyleczonych	39
Rysunek 6. 	
	
	43
Rysunek 9 Przykładowe dopasowanie krzywych Log-normal do danych RFS za pomocą techniki MCM w ramionach interwencji oraz komparatora z rozdziałem na krzywą na chorych niewyleczonych	44

Rysunek 10. Wykres	52
Rysunek 16. Dane KM dla OS w grupie chorych po HSCT	55
Rysunek 17. Wyniki analizy wrażliwości dla analizy wartości skrajnych przedstawione na diagramie Tornado (dla perspektywy płatnika publicznego, z uwzględnieniem RSS)	131
Rysunek 18. Wyniki analizy wrażliwości dla analizy scenariuszy przedstawione na diagramie Tornado (dla perspektywy płatnika publicznego, z uwzględnieniem RSS)	134
Rysunek 19. Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości (perspektywa płatka z uwzględnieniem RSS)	145
Rysunek 20. Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości (perspektywa płatka bez uwzględnienia RSS)	146

Rysunek 21. Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem komparatora (perspektywa płatnika z uwzględnieniem RSS)148

Rysunek 22. Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem komparatora (perspektywa płatnika bez uwzględnienia RSS)149

Rysunek 23. [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]



Rysunek 35. Dane Kaplana-Meiera przedstawione w publikacji *Gardin 2012*.....173

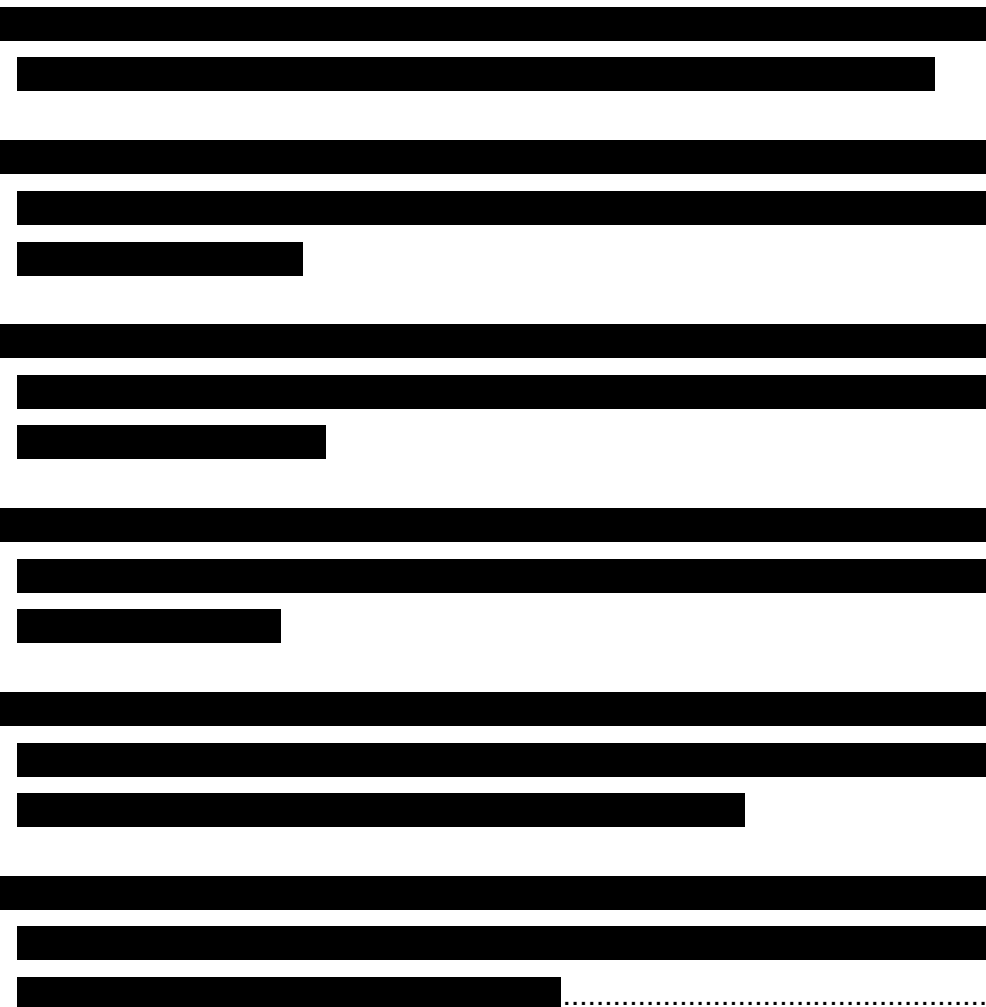
Rysunek 36. MCM dla OS przedstawiony w publikacji *Gardin 2012*174

Rysunek 37. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych.....186

Rysunek 38. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą195

Rysunek 39. Wykres log-skumulowanego hazardu dla RFS – podgrupa chorych bez niekorzystnego ryzyka cytogenetycznego.....205

Rysunek 40. Dane Kaplana-Meiera dla RFS – podgrupa chorych bez niekorzystnego ryzyka cytogenetycznego.....206

Rysunek 41. .....211

Rysunek 47. Wykres log-skumulowanego hazardu dla OS u chorych opornych na leczenie – podgrupa chorych bez niekorzystnego ryzyka cytogenetycznego213

Rysunek 48. 



215

19. Bibliografia

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Achcar 2012	Achcar J.A., Coelho-Barros E.A., Mazucheli J. i in., <i>Cure fraction models using mixture and non-mixture models</i> , Tatra Mountains Mathematical Publications 2012; 51(1):1-9.
Analiza kliniczna	██████████ Mylotarg® (gemtuzumab ozogamycyny) w leczeniu chorych w wieku 15 lat i starszych z wcześniej nieleczoną ostrą białaczką szpikową z ekspresją antygenu CD-33 de novo, z wyjątkiem ostrej białaczki promielocytowej. Analiza kliniczna, MAHTA 2020
Analiza problemu decyzyjnego	██████████ Mylotarg® (gemtuzumab ozogamycyny) w leczeniu chorych w wieku 15 lat i starszych z wcześniej nieleczoną ostrą białaczką szpikową z ekspresją antygenu CD-33 de novo, z wyjątkiem ostrej białaczki promielocytowej – Analiza problemu decyzyjnego, MAHTA, Warszawa 2020
Analiza wpływu na system ochrony zdrowia	██████████ Mylotarg® (gemtuzumab ozogamycyny) w leczeniu chorych w wieku 15 lat i starszych z wcześniej nieleczoną ostrą białaczką szpikową z ekspresją antygenu CD-33 de novo, z wyjątkiem ostrej białaczki promielocytowej. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, MAHTA 2020
Ara i Brazier 2010	Ara R., Brazier J.E., <i>Populating an economic model with health state utility values: moving toward better practice</i> , Value Health 2010, 13(5).
Briggs 2006	Briggs A., Claxton K., Sculpher M. (pod redakcją), <i>Decision modelling for health economic evaluation</i> . Oxford, UK, Oxford University Press 2006
Castagine 2012	Castaigne S., Pautas C., Terré C. i in., <i>Effect of gemtuzumab ozogamicin on survival of adult patients with de-novo acute myeloid leukaemia (ALFA-0701): a randomised, open-label, phase 3 study</i> , Lancet 2012, 379 (9825): 1508-1516
Castejon 2018	Castejon N., Cappelleri J.C., Cuervo J., i in. <i>Social preferences for health states associated with acute myeloid leukemia for patients undergoing treatment in the United Kingdom</i> , Health Qual Life Outcome. 2018, 16(1):66
ChPL Biseptol®	Charakterystyka Produktu Biseptol®
ChPL Cyclaid®	Charakterystyka Produktu Lecznicznego Cyclaid®
ChPL Cytosar®	Charakterystyka Produktu Lecznicznego Cytosar®
ChPL Encorton®	Charakterystyka Produktu Lecznicznego Encorton®
ChPL Fludara Oral®	Charakterystyka Produktu Lecznicznego Fludara Oral®
ChPL Hascovir®	Charakterystyka Produktu Hascovir®
ChPL Hydroxycarbamid Teva®	Charakterystyka Produktu Lecznicznego Hydroxycarbamid Teva®
ChPL Mylotarg®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Mylotarg®
ChPL Noxafil®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Noxafil®

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Dane dostarczone przez Zamawiającego	Dane otrzymane przez Zamawiającego w zakresie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii lekowej oraz danych określonych na podstawie badania ALFA-0701, tj. krzywych KM wraz z dopasowaniami, danych dotyczących przeszczepień HSCT, danych dotyczących szacowania RMST (wszystkie powyższe dane zawarte są w modelu ekonomicznym) oraz danych jednostkowych dla podgrup z ryzykiem cytogenetycznym korzystnym/pośrednim/nieznany,
Dane refundacyjne NFZ	NFZ, Komunikaty DGL – Wartość refundacji cen leków według kodów EAN (01.2018 - 03. 2019 r.)
Diagram PRISMA	Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D. G., <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement</i> , PLoS Med 2009, 6 (7)
Drummond 2003	Drummond M., <i>Metody badań ekonomicznych programów ochrony zdrowia</i> , Gdańsk 2003, rozdział 8 str. 260-264
ELN 2017	Döhner H., Estey E., Grimwade D. i in., <i>Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel</i> , Blood 2017, 129 (4): 424-447
EMA AR 2018	European Medicines Agency, <i>Assessment report, Mylotarg, EMA/155284/2018</i> , 2018, 1-138
Francisci 2014	Francisci S. Cure models. European Partnership for Action Against Cancer WP9 Satellite Meeting. January 23, 2014., Prezentacja dostępna na stronie: https://ec.europa.eu/jrc/sites/jrcsh/files/epaac-wp9-session3-francisci.pdf (data dostępu: 8.05.2019)
Gardin 2013	Gardin C., Chevret S., Pautas C. i in., <i>Superior long-term outcome with idarubicin compared with high-dose daunorubicin in patients with acute myeloid leukemia age 50 years and older</i> , J Clin Oncol. 2013, 31(3):321-7.
Jia 2013	Jia X., Sima C.S., Brennan M.S., i in., <i>Cure models for the analysis of time-to-event data in cancer studies</i> , J Surg Oncol 2013, 108(6):342-7.
Joshi 2019	Joshi N., Hensen M., Patel S. i in., <i>Health State Utilities for Acute Myeloid Leukaemia: A Time Trade-off Study</i> , Pharmacoeconomics 2019, 27(1):85-92
Kurosawa 2011	Kurosawa S., Yamaguchi T., Miyawaki S. i in., <i>A Markov decision analysis of allogeneic hematopoietic cell transplantation versus chemotherapy in patients with acute myeloid leukemia in first remission</i> , Blood. 2011, 117(7):2113-20.
Kurosawa 2015	Kurosawa S., Yamaguchi T., Mori T. i in., <i>Patient-reported quality of life after allogeneic hematopoietic cell transplantation or chemotherapy for acute leukemia.</i> , Bone Marrow Transplant 2015, 50(9):1241-9
Kurosawa 2016	Kurosawa S., Yamaguchi H., Yamaguchi T. i in. <i>Decision Analysis of Postremission Therapy in Cytogenetically Intermediate-Risk Acute Myeloid Leukemia: The Impact of FLT3 Internal Tandem Duplication, Nucleophosmin, and CCAAT/Enhancer Binding Protein Alpha</i> , Biol Blood Marrow Transplant 2016, 22(6):1125-1132
Lambert 2014	Lambert J., Lambert J., Nibourel O. i in., <i>MRD assessed by WT1 and NPM1 transcript levels identifies distinct outcomes in AML patients and is influenced by gemtuzumab ozogamicin</i> , Oncotarget 2014, 5 (15): 6280-6288

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Lambert 2019	Lambert J., Pautas C., Terré C. i in., <i>Gemtuzumab ozogamicin for de novo acute myeloid leukemia: final efficacy and safety updates from the open-label, phase III ALFA-0701 trial</i> , <i>Haematologica</i> 2019, 104 (1): 113-119
Łanda 2009	Łanda K., <i>Pricing, Ceny leków refundowanych, negocjacje i podział ryzyka</i> , Wydawnictwo CEESTAHC, Kraków/Warszawa 2009, str. 244-258
Latimer 2013	Latimer N., <i>Survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials—extrapolation with patient-level data: inconsistencies, limitations, and a practical guide.</i> , <i>Med Decis Making</i> 2013, 33(6):743-54
Markiewicz 2006	Markiewicz M., Wyleżoł I., Goździk J., i in. Przewodnik dla pacjentów po transplantacji szpiku kostnego, Katowice 2006 (strona internetowa: http://www.szpiczak.bialystok.pl/poradnik.pdf , data dostępu: 10.04.2019)
Martinez 2013	Martinez E.Z., Achcar J.A., Jácome A.A., i in., <i>Mixture and non-mixture cure fraction models based on the generalized modified Weibull distribution with an application to gastric cancer data</i> , <i>Comput Methods Programs Biomed</i> 2013, 112(3):343-55.
Matza 2019	Matza L. S., Deger K. A., Howell T. A., i in. <i>Health State Utilities Associated with Treatment Options for Acute Myeloid Leukemia (AML)</i> , <i>J Med Econ</i> 2019, 18:1
NCCN 2019	National Comprehensive Cancer Network, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®), Acute Myeloid Leukemia, Version 2.2019 – March 8, 2019, 1-119
NICE TA399	National Institute for Health and Clinical Excellence, Single Technology Appraisal, <i>Azacitidine for treating acute myeloid leukaemia with more than 30% bone marrow blasts [ID829]</i> , <i>Committee papers, 2016</i>
NICE TA545	National Institute for Health and Clinical Excellence, Single Technology Appraisal, <i>Gemtuzumab ozogamicin for untreated acute myeloid leukaemia [ID982]</i> , <i>Committee papers, 2018</i>
NICE technology appraisals	National Institute for Health and Clinical Excellence. Guide to the Methods of Technology Appraisals. 2008
Obwieszczenie Prezesa GUS	Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2018 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2014–2016
Opieka and rekonwalescentem po przeszczepieniu szpiku 2014	Opieka nad rekonwalescentem po przeszczepieniu szpiku, <i>Onkologia po Dyplomie</i> , 2014 Strona internetowa: https://podyplomie.pl/onkologia/16754,opieka-nad-rekonwalescentem-po-przeszczepieniu-szpiku?page=3 , data dostępu: 10.04.2019)
Orlewska 1999	Orlewska E., <i>Podstawy farmakoekonomiki</i> , Warszawa 1999, str. 180-192
Othus 2012	Othus M., Barlogie B., Leblanc M.L., i in. <i>Cure models as a useful statistical tool for analyzing survival</i> , <i>Clin Cancer Res</i> 2012, 18(14):3731-6.
Peng 2014	Peng Y, Taylor JMG. Handbook of survival analysis. Cure models. 2014. Dostępne na stronie internetowej: http://post.queensu.ca/~peng/papers/Peng2014_4.pdf , data dostępu 08.05.2019)

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Proskorovsky 2014	Proskorovsky I., Lewis P., Williams C.D., i in., <i>Mapping EORTC QLQ-C30 and QLQ-MY20 to EQ-5D in patients with multiple myeloma</i> , Health Qual Life Outcomes, 2014, 12:35.
Rekomendacja NICE Mylotarg® 2018	National Institute for Health and Clinical Excellence, <i>Final appraisal document - Gemtuzumab ozogamicin for untreated acute myeloid leukaemia</i> . 2018
Rekomendacja Prezesa AOTMiT Cystadane® 2010	Agencja Oceny technologii Medycznych, <i>Rekomendacja nr 6/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 1 lutego 2010 r. w sprawie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie ciężkich wrodzonych hiperhomocysteinemii (homocystynurii) przy wykorzystaniu produktu leczniczego betaina bezwodna (Cystadane®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia” jako świadczenia gwarantowanego</i> , Warszawa 2010, 1-2
Rekomendacja Prezesa AOTMiT Nplate® 2010	Agencja Oceny technologii Medycznych, <i>Rekomendacja nr 13/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 15 marca 2010 r. w sprawie kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie samoistnej plamicy małopłytkowej przy wykorzystaniu produktu leczniczego romiplostim (Nplate®) w ramach programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia”, jako świadczenia gwarantowanego</i> , Warszawa 2010, 1-2
Rozporządzenie MZ w sprawie minimalnych wymagań	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Rozporządzenie MZ w sprawie priorytetów zdrowotnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2018 r. w sprawie priorytetów zdrowotnych
Shah 2013	Shah A., Andersson T.M.L., Racht B., i in., <i>Survival and cure of acute myeloid leukaemia in England, 1971-2006: a population-based study</i> , Br J Haematol. 2013, 162:509-16.
Shimoni 2016	Shimoni A., Labopin M., Savani B., i in., <i>Long -term survival and late events after allogeneic stem cell transplantation from HLA-matched siblings for acute myeloid leukemia with myeloablative compared to reduced-intensity conditioning: a report on behalf of the acute leukemia working party of European group for blood and marrow transplantation</i> , J Hematol Oncol 2016, 9:118.
Tikhonova 2016	Tikhonova I., Hoyle M., Snowsill T., i in., <i>Azacitidine for treating acute myeloid leukaemia: a NICE single technology appraisal</i> , Value Health, 2016, 19(7):A731.
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Dz.U. 2011 Nr 122 Poz. 696
Ustawa o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto	Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, Dz. U. Nr 114, poz. 1188
Ustawa o świadczeniach opieki zdrowotnej	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz. U. Nr. 210, poz. 2135
Wskaźnik cen towarów i usług	https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ceny-handel/wskazniki-cen/wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-pot-inflacja-/roczne-wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych/

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Wykaz leków refundowanych	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2020 r.
Wymagania minimalne Mylotarg 2020	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wymagania minimalne Mylotarg</i> , OT.4331.4.2020.TI.2, Warszawa 2020
Wytyczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytyczne oceny technologii medycznych</i> , Warszawa 2016
Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna	Zarządzenie Nr 22/2018/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 14 marca 2018 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna z późniejszymi zmianami
Zarządzenie chemioterapia	Zarządzenie Nr 56/2018/DGL Prezesa NFZ z dnia 25 czerwca 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia z późniejszymi zmianami
Zarządzenie leczenie szpitalne	Zarządzenie nr 119/2017/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 30 listopada 2017 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne z późniejszymi zmianami
Zarządzenie leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne	Zarządzenie Nr 38/2019/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 29 marca 2019 r. w sprawie określania warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne
Zarządzenie opieka paliatywna	Zarządzenia Nr 74/2018/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 31 lipca 2018 r. w sprawie określania warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna
Zarządzenie programy lekowe	Zarządzenie Nr 75/2018/DGL Prezesa NFZ z dnia 31 lipca 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe z późniejszymi zmianami