



IGNORANTIA NOCET

Xospata[®] (gilterytynib)
w monoterapii w leczeniu dorosłych chorych
z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką
szpikową z mutacją genu FLT3

Analiza ekonomiczna
Wersja 1.1

Wykonawca:
MAHTA Sp. z o.o.
ul. Modra 90/111
02 - 661 Warszawa
Tel. biuro: +48 533 399 146
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:
Astellas Pharma Sp. z o. o.

Warszawa, 28.04.2021 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszko

tel.: +48 602 10 44 55
cezary.pruszko@mahta.pl

Michał Jachimowicz

tel.: +48 608 555 595
michal.jachimowicz@mahta.pl

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-661
ul. Modra 90/111

zarejestrowana w Sądzie
Rejonowym dla m.st. Warszawy,
XIII Wydział Gospodarczy
Krajowego Rejestru Sądowego

KRS: 0000331173
NIP: 521-352-90-98
REGON: 141874221

Kapitał zakładowy:
5 000,00 PLN
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego:
mBank
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

28 kwietnia 2021 r. *Analiza ekonomiczna* została zaktualizowana w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.4231.11.2021.AZ.2 z dnia 8 kwietnia 2021 r. Pierwotnie analiza została zakończona 30 października 2020 r.

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"> • Ocena 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"> • Ocena kosztów • Wnioski i dyskusja; • Gromadzenie i opracowanie danych wejściowych do modelu; • Opracowanie wyników; • Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia i innych analiz ekonomicznych
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Kontrola jakości

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez Cezarego Pruszkę i Michała Jachimowicza.

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Astellas Pharma 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.....	16
2. Strategia analityczna.....	17
3. Perspektywa	17
4. Ocena wyników zdrowotnych.....	17
4.1. Skuteczność kliniczna	17
4.2. Profil bezpieczeństwa.....	21
5. Technika analityczna.....	24
6. Modelowanie.....	25
6.1. Struktura modelu.....	25
6.2. Modelowanie przeżycia w stanach w modelu	29
6.2.1. Przeżycie całkowite (OS) chorych bez HSCT	31
6.2.2. Przeżycie chorych bez zdarzenia (EFS) bez HSCT	34
6.2.3. Prawdopodobieństwo HSCT	37
6.2.4. Przeżycie chorych (OS, EFS) z HSCT.....	38
6.2.5. Długoterminowe przeżycie chorych (<i>long-term survival</i>).....	43
6.2.6. Prawdopodobieństwo wystąpienia działań/zdarzeń niepożądanych	44
6.2.7. Prawdopodobieństwo zgonu	45
6.3. Jakość życia w modelu.....	46

6.4. Horyzont czasowy w modelu	52
6.5. Dyskontowanie.....	53
7. Analiza kosztów.....	54
7.1. Koszt leków.....	57
7.1.1. Dawkowanie leków.....	57
7.1.2. Ceny leków	59
7.1.3. Zestawienie kosztów leków	65
7.2. Koszty przepisania i podania leków.....	68
7.3. Koszty hospitalizacji	70
7.4. Koszty leczenia działań/zdarzeń niepożądanych.....	72
7.5. Koszty testu na obecność mutacji FLT3	73
7.6. Koszty kwalifikacji chorych do programu lekowego	74
7.7. Koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia	74
7.8. Koszty HSCT	77
7.8.1. Procedura transplantacji.....	77
7.8.2. Dobór dawcy szpiku i badanie zgodności tkankowej	78
7.8.3. Podsumowanie kosztów HSCT	79
7.9. Koszty leczenia po HSCT.....	80
7.9.1. Wizyty ambulatoryjne	80
7.9.2. Koszty leczenia GvHD.....	82
7.10. Koszt przetoczeń krwi	84

7.11. Koszt leczenia paliatywnego	85
8. Założenia i dane wejściowe	87
9. Wyniki analizy	100
9.1. Analiza kosztów-użyteczności	100
9.2. Zestawianie kosztów i konsekwencji	102
10. Jednokierunkowa analiza wrażliwości	105
10.1. Analiza wartości skrajnych	105
10.2. Analiza scenariuszy	110
11. Wielokierunkowa analiza wrażliwości	126
11.1. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie ilościowej	129
11.2. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie jakościowej (graficznej)	130
12. Walidacja modelu	135
12.1. Walidacja wewnętrzna	135
12.2. Walidacja konwergencji	138
12.3. Walidacja zewnętrzna	140
13. Ograniczenia i założenia	143
14. Podsumowanie i wnioski końcowe	148
15. Dyskusja	149
16. Załączniki	152
16.1. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych	152
16.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych	152

16.1.2. Strategia wyszukiwania	153
16.1.3. Selekcja badań.....	153
16.1.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy	155
16.1.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych	155
16.2. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą	160
16.3. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych.....	161
16.3.1. Strategia wyszukiwania	161
16.3.2. Selekcja badań.....	162
16.3.3. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy	164
16.3.4. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych.....	164
16.4. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej.	165
16.5. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	166
17. Spis tabel	170
18. Spis rysunków	175
19. Bibliografia.....	177

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 przeciw gospodarzowi
AIC	ang. <i>Akaike Information Criterion</i> – kryterium informacyjne Akaike
AKL	analiza kliniczna
ALAT	aminotransferaza alaninowa
allo-HCT	ang. <i>allogeneic hematopoietic cell transplantation</i> – allogeniczne przeszczepienie komórek krwiotwórczych
ALP	ang. <i>alkaline phosphatase</i> – fosfataza zasadowa
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AspAT	aminotransferaza asparaginowa
AWA	analiza weryfikacyjna AOTMiT
AWW	analiza wrażliwości wielokierunkowa
b.d.	brak danych
BFI	ang. <i>Brief Fatigue Inventory</i> – kwestionariusz oceny zmęczenia
BIC	ang. <i>Bayesian Information Criterion</i> – Bayesowskie kryterium informacyjne
BSA	ang. <i>body surface area</i> – parametr wskazujący odsetek powierzchni skóry zajętej chorobą
BSC	ang. <i>best supportive care</i> – najlepsze leczenie wspomagające
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 przeciw gospodarzowi
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
ChR	chemioterapia ratunkowa
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
CLA / 2CDA	ang. <i>cladribine</i> – kładrybina
CLAG-M	schemat terapeutyczny oparty na zastosowaniu kładrybiny, cytarabiny, filgrastimu i mitoksantronu
CR	ang. <i>complete remission</i> – całkowita remisja
CRc	ang. <i>composite complete remission</i> - złożona odpowiedź na leczenie, suma CR, CRi i CRp
CRh	ang. <i>complete remission with partial hematological recovery</i> – całkowita remisja z częściową regeneracją hematologiczną
CRi	ang. <i>complete remission with incomplete hematologic recovery</i> – całkowita remisja z niepełną regeneracją hematologiczną

Skrót	Rozwinięcie
CRp	ang. <i>complete remission with incomplete platelet recovery</i> – całkowita remisja z niepełną regeneracją płytek krwi
CTSQ	ang. <i>Cancer Treatment Satisfaction Questionnaire</i> – kwestionariusz oceny terapii antynowotworowej
cTTO	ang. <i>composite time trade-off</i> – złożona metoda handlowania czasem
CUA	ang. <i>cost-utility analysis</i> – analiza kosztów-użyteczności
DDD	ang. <i>defined daily dose</i> – dobowy dawka leku
EAN	ang. <i>European Article Number</i> – Europejski Kod Towarowy
EBMT	ang. <i>European Society for Blood and Marrow Transplantation</i> – europejska baza danych dotycząca przeszczepienia szpiku
ECOG	ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> – skala sprawności chorych wydana przez grupę badawczą zrzeszającą specjalistów w dziedzinie onkologii ze Wschodniego Wybrzeża Stanów Zjednoczonych
EFS	ang. <i>event-free survival</i> – przeżycie wolne od niekorzystnych zdarzeń
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 aspektach
EUR	Euro
FACT-Leu	ang. <i>Functional Assessment of Cancer Therapy-Leukemia</i> – Kwestionariusz Funkcjonalnej Oceny Terapii Nowotworów – Białaczka
FAS	ang. <i>full analysis set</i> – populacja objęta analizą (statystyczną)
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
FLAG-IDA	fludarabina; cytarabina; idarubicyna; G-CSF
FLT3	ang. <i>FMS-like tyrosine kinase 3</i> - kinaza tyrozynowa 3 podobna do fms
FLT3-ITD	wewnętrzna tandemowa duplikacja kinazy tyrozynowej 3 podobnej do fms
FLT3-TKD	mutacja domeny kinazy tyrozynowej 3 podobnej do fms
GBP	ang. <i>British Pound</i> – funty brytyjskie
G-CSF	ang. <i>granulocyte-colony stimulating factors</i> – czynniki wzrostu kolonii granulocytów
GIL	gilterytynib
GvHD	ang. <i>graft-versus-host disease</i> – choroba przeszczep przeciw gospodarzowi
HiDAC / HD Ara-C	ang. <i>high-dose cytarabine</i> – duże dawki cytarabiny
HMA	ang. <i>hypomethylating agents</i> – leki hipometylujące
HR	ang. <i>hazard ratio</i> – współczynnik hazardu
HSCT	ang. <i>hematopoietic stem cell transplantation</i> - przeszczep hematopoetycznych komórek macierzystych
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
i.v.	łac. <i>in venam</i> – dożylnie
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
ICER	ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i> – współczynnik kosztów-efektywności
ICUR	ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności

Skrót	Rozwinięcie
IDA	idarubicyna
IS	istotność statystyczna
ITT	ang. <i>intention-to-treat</i> – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
JGP	Jednolite Grupy Pacjentów
KM	Kaplana-Meiera
LoDAC / LDARaC	ang. <i>low-dose cytarabine</i> – niskie dawki cytarabiny
LYG	ang. <i>life years gained</i> – zyskane lata życia
m.c.	masa ciała
MDS	ang. <i>Myelodysplastic Syndrome</i> – zespół mielodysplastyczny
MEC	schemat terapeutyczny oparty na zastosowaniu mitoksantronu, etopozydu oraz cytarabiny
MEC-VEL	schemat terapeutyczny oparty na zastosowaniu mitoksantronu, etopozydu, cytarabiny oraz bortezomibu
MRD	ang. <i>measurable residual disease</i> – mierzalna choroba resztkowa
MZ	Minister Zdrowia
N	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
n/d	nie dotyczy
NE	ang. <i>not evaluable</i> – odpowiedź na leczenie niemożliwa do określenia ze względu na brakujące dane
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – Brytyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
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
NR	ang. <i>no response</i> – brak odpowiedzi
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
ORR	ang. <i>objective response rate</i> – obiektywna odpowiedź na leczenie
OS	ang. <i>overall survival</i> – przeżycie całkowite
p.o.	łac. <i>per os</i> – doustnie
PD	ang. <i>progressive disease</i> – progresja choroby
PFS	ang. <i>progression free survival</i> – czas przeżycia wolny od progresji choroby
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PKB	produkt krajowy brutto
PL	program lekowy
PLN	polski złoty
PPS	ang. <i>per protocol set</i> – populacja zgodna z protokołem badania
PR	ang. <i>partial remission</i> – remisja częściowa

Skrót	Rozwinięcie
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
R&D	ang. <i>research and development</i> – badanie i rozwój
RD	ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka
RSS	ang. <i>risk sharing scheme</i> – schemat podziału ryzyka
s.c.	łac. <i>sub cutem</i> – podskórnie
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
SMR	ang. <i>standardized mortality ratio</i> – standaryzowany współczynnik umieralności
TEAE	ang. <i>treatment emergent adverse events</i> – zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia
TTO	ang. <i>time trade-off</i> – metoda handlowania czasem
łTTO	ang. <i>traditional time trade-off</i> – tradycyjna metoda handlowania czasem
TUDD	ang. <i>time until definitive deterioration</i> – czas do ostatecznego pogorszenia się jakości życia
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia
WTD	ang. <i>worse than death</i> – stan gorszy niż śmierć

Streszczenie

CEL I ZAKRES ANALIZY

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce gilterytynibu (GIL, Xospata®) w monoterapii, w leczeniu dorosłych chorych z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką szpikową (AML, ang. *acute myeloid leukaemia*), z mutacją genu FLT3. Populację docelową dla technologii wnioskowanej zgodnie z przedłożonym wnioskiem i *Analizą kliniczną* stanowią: dorośli chorzy ze zdiagnozowaną ostrą białaczką szpikową¹, u których wystąpiła oporność na leczenie lub nawrót, z mutacją genu FLT3.

Wnioskowana populacja chorych odznacza się szczególnie niekorzystnym rokowaniem. Pomimo możliwości zastosowania różnych schematów chemioterapii, u chorych na AML z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką szpikową nadal istnieje niezaspokojona potrzeba wdrożenia bardziej skutecznych i mniej toksycznych metod leczenia. Dotychczas stosowane leczenie przy pomocy chemioterapii ratunkowej nie może zostać uznane za satysfakcjonujące, w szczególności iż dla chorych z mutacją FLT3 nie jest aktualnie refundowany żaden inny lek, będący inhibitorem FLT3. Terapia lekiem Xospata® byłaby w przypadku refundacji pierwszą terapią celowaną dla rozważanej grupy chorych. W ciągu ostatnich dziesięcioleci nie wprowadzono nowych opcji terapeutycznych, które istotnie wpłynęły na poprawę stanu chorych, w związku z czym oczekiwany czas przeżycia osób chorych z nawrotową lub oporną AML z mutacją genu FLT3 nadal pozostaje na niskim poziomie, co wskazuje na niezaspokojoną potrzebę medyczną w analizowanej populacji.

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 GIL porównano z komparatorem wskazanym w *Analizie problemu decyzyjnego*, tj. chemioterapią ratunkową (ChR):

¹ Z wyłączeniem ostrej białaczki promielocytowej

- FLAG-IDA (idarubicyna + duże dawki cytarabiny+ fludarabina + czynnik wzrostu kolonii granulocytów);
- MEC (mitoksantron + etopozyd + cytarabina);
- LoDAC - niskie dawki cytarabiny;
- Azacytydyna.

Dla komparatora CLAG-M, w ramach *Analizy klinicznej*, nie odnaleziono badań do wykonania porównania pośredniego, w związku z czym w niniejszej analizie odstąpiono od oceny opłacalności stosowania GIL vs CLAG-M.

Do oceny opłacalności stosowania GIL 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 *ADMIRAL*, przy pomocy którego bezpośrednio porównano wnioskowaną technologię z komparatorem.

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych wykorzystano model dostarczony przez Wnioskodawcę. Model wykorzystujący stratyfikację ze względu na status HSCT (ang. *hematopoietic stem cell transplantation* – przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych), został częściowo oparty na strukturze drzewa decyzyjnego oraz analizie przeżycia. W trakcie adaptacji modelu globalnego uwzględniono dane kosztowe oraz komparator odpowiedni 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, koszty związane z przepisaniem i podaniem leków, koszty hospitalizacji, koszty diagnostyki monitorowania i oceny skuteczności leczenia, koszty kwalifikacji do programu lekowego, koszty testu na obecność mutacji FLT3, koszty leczenia działań/zdarzeń niepożądanych, koszty HSCT, koszty leczenia po HSCT, koszty przetoczeń krwi, koszty po progresji, koszty leczenia paliatywnego. Ponadto, w obliczeniach uwzględniono założenia proponowanej przez Podmiot odpowiedzialny umowy podziału ryzyka. W związku z tym wyniki zaprezentowano w wariacie uwzględniającym i nieuwzględniającym proponowaną umowę 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.

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) dla GIL vs ChR

Wyniki analizy ekonomicznej z uwzględnienia 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) na wyniki porównania GIL z ChR mają następujące parametry / scenariusze:

[Redacted text block]

[Redacted text block]

- [Redacted list item]
- [Redacted list item]

[Redacted text block]

- [Redacted list item]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

Gilterytynib jest pierwszą terapią dedykowaną dorosłym chorym ze zdiagnozowaną ostrą białaczką szpikową, u których wystąpiła oporność na leczenie lub nawrót, z mutacją genu FLT3 [REDACTED]

[REDACTED]

Zastosowanie GIL związane jest z konkretnymi i istotnymi korzyściami zdrowotnymi, które obejmują wygenerowanie dodatkowych lat życia skorygowanych o jakość oraz wydłużenie czasu przeżycia całkowitego chorych. [REDACTED]

[REDACTED]

Biorąc pod uwagę rzadkie wskazanie do stosowania leku Xospata®, wagę problemu zdrowotnego, udowodnioną skuteczność leczenia produktem oraz brak alternatywnego leczenia (dla chorych z mutacją FLT3 nie jest aktualnie refundowany żaden inny lek, będący inhibitorem FLT3), finansowanie GIL z budżetu płatnika publicznego należy uznać za zasadne.

Finansowanie GIL u pacjentów we wnioskowanym wskazaniu przyczyni się do wprowadzenia nowego standardu postępowania terapeutycznego w leczeniu dorosłych chorych z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką szpikową, z mutacją genu FLT3, oraz przyczyni się do poprawy zależnej od zdrowia jakości życia chorych z nowotworem złośliwym, co jest jednym z priorytetów zdrowotnych Ministerstwa Zdrowia (zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie priorytetów zdrowotnych*).

1. Cel i zakres analizy ekonomicznej

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce giltetyrynibu (Xospata®) w monoterapii, w leczeniu dorosłych chorych z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką szpikową (AML, ang. *acute myeloid leukaemia*), z mutacją genu FLT3.

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

Populacja:

- dorośli chorzy ze zdiagnozowaną ostrą białaczką szpikową, u których wystąpiła oporność na leczenie lub nawrót, z mutacją genu FLT3.

Interwencja:

- giltetyrynib (GIL).

Komparator:

- chemioterapia ratunkowa (ChR).

Wyniki:

- koszty interwencji medycznych wyrażone w polskich złotych (PLN);
- efekty zdrowotne mierzono za pomocą:
 - odpowiedź na leczenie,
 - lata życia,
 - lata życia skorygowane o jakość.

Analiza ekonomiczna została oparta na wynikach przeglądu systematycznego, dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych interwencji w leczeniu dorosłych chorych z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką szpikową, z mutacją genu FLT3 [*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 Wnioskodawcy, w którym uwzględniono wyniki porównania bezpośredniego dla GIL względem ChR stosowanej w Polsce w leczeniu dorosłych chorych z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką szpikową, z mutacją genu FLT3. Za miarę korzyści zdrowotnych w modelu przyjęto: czas przeżycia całkowitego (OS), czas przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS, ang. *event-free survival*), 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 dwu-komponentowy model wykorzystujący stratyfikację ze względu na status HSCT częściowo oparty na strukturze drzewa decyzyjnego oraz analizy przeżycia. 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).

4. Ocena wyników zdrowotnych

4.1. Skuteczność kliniczna

Zgodnie z wynikami *Analizy klinicznej* gilterytynib przyczynia się do poprawy w odniesieniu do kluczowych punktów końcowych tj. OS, EFS oraz odpowiedzi na leczenie. Podczas terapii GIL

obserwowano poprawę względem wydłużenia czasu przeżycia całkowitego i wyższą odpowiedź na leczenie w porównaniu do grupy kontrolnej.

Pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu stanowiła **ocena całkowitego przeżycia (OS)**. W populacji ITT (ang. *intention-to-treat*, populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem) mediana OS była dłuższa w grupie badanej (9,3 mies.) niż kontrolnej (5,6 mies.). Różnice między grupami były znamienne statystycznie. Należy zauważyć, iż wydłużenie mediany OS o 3,6 mies. w grupie GIL względem ChR jest uznawane za różnicę istotną klinicznie w populacji chorych z niekorzystnym rokowaniem, do której zaliczają się chorzy z mutacją genu FLT3. Jak wskazali autorzy publikacji *Perl 2019*, różnice między grupami nadal pozostały znamienne statystycznie po tym jak dane dla chorych, którzy otrzymali HSCT zostały ocenzone w okresie przeszczepienia. Ponadto dla wszystkich analizowanych podgrup wyodrębnionych ze względu na wcześniejszą terapię HSCT, wiek, płeć, rasę, wynik w skali sprawności ECOG (ang. *Eastern Cooperative Oncology Group*, skala sprawności chorych wydana przez grupę badawczą zrzeszającą specjalistów w dziedzinie onkologii ze Wschodniego Wybrzeża Stanów Zjednoczonych), obszar zamieszkania, rodzaj mutacji, poziom receptora kinazy tyrozynowej AXL w komórkach blastycznych, wcześniejsze stosowanie inhibitorów FLT3, ryzyko cytogenetyczne (z wyjątkiem niekorzystnego), odpowiedź na leczenie I linii (z wyjątkiem nawrotu po >6 mies. po HSCT), wstępnie wybraną chemioterapię ratunkową, przeprowadzenie HSCT w czasie badania oraz stosunek mutacji ITD/FLT3 zaobserwowano dłuższą medianę OS w grupie GIL względem ChR.

Wyniki długookresowe dla daty odcięcia wrzesień 2019 r., dla których uzupełniono większość danych ocenianych w pierwotnej analizie końcowej potwierdzają przewagę gilterytynibu nad chemioterapią ratunkową w dłuższym horyzoncie czasu. Mediana czasu przeżycia całkowitego w grupie chorych bez HSCT była również istotnie statystycznie dłuższa w grupie GIL (156 dni) niż w grupie ChR (103 dni), HR=0,600 (95% CI: 0,460; 0,782; p<0,001).

Zgony oceniane w ramach analizy OS występowały ogółem częściej w grupie ChR (72,6%) niż w grupie GIL (69,2%), przy czym różnica między grupami nie była znamieną statystycznie. W przypadku zgonów ocenianych dla danych długookresowych (data odcięcia 09.2019) w grupie GIL i ChR odnotowano odpowiednio 198 (80,16%) i 94 (75,81%) zgonów. Różnica również nie była istotna statystycznie.

Analiza w podgrupach wyodrębnionych z populacji ITT wykazała, że zgony występowały częściej w grupie kontrolnej niż badanej wśród chorych powyżej i poniżej 65 r.ż., kobiet, rasy

białej, z wynikiem w skali ECOG 0 lub 1, zamieszkujących Amerykę Północną i Europę, posiadających mutację FLT3-ITD oraz FLT3-TKD, niestosujących wcześniej inhibitorów FLT3, z korzystnym i umiarkowanym ryzykiem cytogenetycznym oraz ze wstępnie wybraną chemioterapią ratunkową niskiej i wysokiej intensywności. Różnice między grupami nie były istotne statystycznie.

Zgodnie z wynikami badania *ADMIRAL* dla analizy końcowej (data odcięcia 17.09.2018) **prawdopodobieństwo 6-,12- i 24-miesięcznego OS** było wyższe w grupie badanej niż kontrolnej. Różnica między grupami dla prawdopodobieństwa 6-miesięcznego OS wyniosła 16,6%, natomiast dla 12-miesięcznego i 24-miesięcznego OS odpowiednio 20,40% i 5,20%. Po ocenzeniu chorych poddanych HSCT nadal obserwowano przewagę GIL nad ChR.

Dla daty odcięcia 17.09.2018 r. **czas przeżycia wolnego od niekorzystnych zdarzeń** był dłuższy w grupie GIL niż w grupie ChR (mediana wynosiła odpowiednio 2,8 mies. i 0,7 mies.). Różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

W przypadku populacji ogólnej, dla wszystkich mierzonych odpowiedzi na leczenie: CR (ang. *complete remission*, remisja całkowita), CRh (ang. *complete remission with partial hematological recovery*, całkowita remisja z częściową regeneracją hematologiczną), CRi (ang. *complete remission with incomplete hematologic recovery*, całkowita remisja z niepełną regeneracją hematologiczną), CRp (ang. *complete remission with incomplete platelet recovery* całkowita remisja z niepełną regeneracją płytek krwi) oraz częściową odpowiedź na leczenie PR (ang. *partial remission*) obserwowano częściej w grupie badanej niż w grupie kontrolnej, przy czym dla każdej z wymienionych odpowiedzi na leczenie różnice między grupami były znamienne statystycznie. Również w przypadku analizy w podgrupach wyodrębnionych ze względu na wcześniejszą terapię HSCT, uprzednie stosowanie inhibitorów FLT3, wstępnie wybraną chemioterapię ratunkową, mutację FLT3, pierwotną oporność na leczenie bez HSCT oraz planowanie wykonania HSCT w czasie badania zaobserwowano przewagę GIL nad ChR.

Różnica między grupami w częstości występowania złożonych punktów końcowych tj. CR/CRh, złożonej odpowiedzi na leczenie (CRc=CR/CRi/CRp) oraz odpowiedzi ogólnej (ORR=CRc/PR) również była istotna statystycznie na korzyść badanej interwencji.

Po wyłączeniu chorych, którzy odnotowali CR/CRh po przeprowadzonym zabiegu HSCT (wyniki odnotowane przed HSCT) zaobserwowano, iż odpowiedź na leczenie CR/CRh wystąpiła u 26,3% chorych w grupie GIL i 15,3% chorych w grupie ChR.

Dla pozostałych populacji tj. populacji ITT obejmującej chorych, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku, populacji ITT, u której przeprowadzono co najmniej 1 ocenę szpiku kostnego w czasie badania, populacji FAS (ang. *full analysis set*, populacja objęta analizą (statystyczną)), populacji PPS (ang. *per protocol set*, populacja zgodna z protokołem badania) oraz populacji ITT obejmującej chorych z odpowiedzią kliniczną przed HSCT stwierdzono wyższą skuteczność gilteryty nibu w stosunku do chemioterapii ratunkowej.

W badaniu *ADMIRAL* przedstawiono również ocenę **czasu trwania przeżycia wolnego od białaczki**, którego mediana dla grupy GIL i ChR wyniosła odpowiednio 4,4 mies. i 6,7 mies. Autorzy badania nie wskazali czy różnica między grupami była istotna statystycznie. Należy zauważyć, iż parametr ten był mierzony wyłącznie wśród chorych, którzy osiągnęli CRc (CR/CRi/CRp), czyli u 134 chorych w grupie GIL oraz jedynie u 27 chorych w grupie ChR. Ponadto wysoki odsetek chorych, którzy zostali ocenzeni w grupie leczonej chemioterapią ratunkową powoduje, że oszacowanie krzywej przeżycia (mediana LFS) było niewiarygodne w tej grupie.

W badaniu *ADMIRAL* oceniano również wskaźnik transplantacji – drugorzędowy punkt końcowy zdefiniowany jako odsetek chorych poddanych HSCT w czasie badania. W grupie GIL i ChR odpowiednio 63 (25,5%) i 19 (15,3%) chorych poddano HSCT.

W badaniu *ADMIRAL* oceniano również jakość życia. Mediana zmiany wyniku wg. kwestionariusza EQ-5D-5L VAS (ang. *European Quality of Life-5 Dimensions, Visual Analogue scale*, europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 aspektach, skala VAS) w stosunku do wyniku początkowego wyniosła 0 dla ramienia gilteryty nibu i -3,0 dla ramienia chemioterapii ratunkowej w 1. dniu 2 cyklu leczenia. Niezależnie od zastosowanego kwestionariusza jakości życia w ramieniu GIL zaobserwowano dłuższą medianę czasu do ostatecznego pogorszenia się jakości życia w podgrupie chorych z CR/CRh w stosunku do podgrupy chorych, którzy nie osiągnęli CR/CRh. Mediana TUDD (ang. *time until definitive deterioration*, czas do ostatecznego pogorszenia się jakości życia) dla wszystkich kwestionariuszy - BFI (ang. *Brief Fatigue Inventory*, kwestionariusz oceny zmęczenia), FACT-Leu (ang. *Functional Assessment of Cancer Therapy-Leukemia*, Kwestionariusz Funkcjonalnej Oceny Terapii Nowotworów – Białaczka), EQ-5D-5L, w podgrupie chorych z CR/CRh wyniosła ok. 14 miesięcy, natomiast w podgrupie bez CR/CRh ok. 4 miesięcy. Zasadnym jest zatem stwierdzenie, iż odpowiedź CR/CRh wiąże się z dłuższą utrzymującą się jakością życia. W abstrakcie konferencyjnym *Cella 2019* przedstawiono natomiast wartości TUDD z uwzględnieniem podgrup w zależności od wykonanej HSCT w czasie badania. Przeprowadzenie HSCT wiązało się z wydłużeniem

TUDD w stosunku do braku HSCT. Zależność ta jest obserwowana niezależnie od zastosowanej skali jakości życia.

W niniejszej analizie do modelowania skuteczności technologii wnioskowanej i komparatora wykorzystano następujące punkty końcowe (z uwzględnieniem odcięcia danych – wrzesień 2019):

- Przeżycie całkowite - OS dla chorych bez HSCT oraz chorych, u których wykonano HSCT, określone na podstawie danych empirycznych w postaci krzywych Kaplana Meiera, do których dopasowano funkcje parametryczne;
- Przeżycie wolne od niekorzystnych zdarzeń – EFS bez HSCT, określone na podstawie danych empirycznych w postaci krzywych Kaplana-Meiera, do których dopasowano funkcję parametryczną; W tym także odsetek chorych z niepowodzeniem leczenia, definiowanym jako dyskontynuacja na skutek progresji choroby lub braku skuteczności leczenia²;
- Prawdopodobieństwa wykonania HSCT;

zaprezentowane w badaniu klinicznym *ADMIRAL* (publikacja *Perl 2019, Badanie ADMIRAL*). W celu modelowania krzywej EFS dla chorych z HSCT, oprócz danych z badania *ADMIRAL*, wykorzystano również dane z publikacji *Ustun 2017*.

Wartości, uzasadnienie ich wyboru do uwzględnienia w analizie podstawowej oraz do testowania w analizie wrażliwości oraz analizie scenariuszy przedstawiono w rozdziale 8.

4.2. Profil bezpieczeństwa

Zgodnie z wynikami *Analizy klinicznej* lek GIL charakteryzuje znany i akceptowalny profil bezpieczeństwa oraz korzystny stosunek korzyści do ryzyka.

Ekspozycja na lek wyrażona w pacjentolatach wyniosła w grupie GIL i ChR odpowiednio 121,7 pacjentolat i 11,9 pacjentolat. Należy podkreślić, że częstość występowania wszystkich zdarzeń niepożądanych skorygowanych o ekspozycję, w tym tych, które badacz uznał za

² Skuteczność leczenia określona została poprzez osiągnięcie dowolnego ze zdefiniowanych w badaniu sposobów odpowiedzi – CR, CRp lub CRi w trakcie leczenia (chorzy z najlepszą odpowiedzią PR lub NR). Gdzie NR (ang. *no response*, brak odpowiedzi) odnosi się do stanu, w którym chorego nie można było zakwalifikować do żadnego typu odpowiedzi – CR, CRp, CRi, PR lub NE (ang. *not evaluable*, niemożliwe do określenia)

związane z lekiem, była wyższa w grupie stosującej chemioterapię niż w grupie leczonej gilterytynibem. **W związku z powyższym nie należy interpretować częstości występowania określonych zdarzeń niepożądanych bez kontekstu czasu leczenia.**

Zgony występowały częściej w grupie kontrolnej (74,3%) niż badanej (69,1%).³

Częstość występowania ww. TEAE ogółem w grupie GIL wyniosła 4,1%, natomiast w grupie ChR 4,6%.

Do najczęściej występujących ciężkich TEAE związanych z badanym lekiem zaliczono zdarzenia z kategorii zakażeń i zarażeń pasożytniczych, zaburzeń krwi i układu chłonnego oraz zaburzeń w wynikach badań diagnostycznymi. Wśród ciężkich TEAE najprawdopodobniej związanych z leczeniem gilterytynibem najczęściej obserwowano: gorączkę neutropeniczną (9,3%), wzrost ALAT (4,5%), wzrost AspAT (4,1%). Pozostałe TEAE występowały nie częściej niż u 2,8% chorych w grupie badanej.

Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia prawdopodobnie związane z badanym lekiem odnotowano ogółem u 83,7% chorych z grupy badanej i 65,1% chorych z grupy kontrolnej. Do najczęściej występujących TEAE prawdopodobnie związanych z badanym lekiem o dowolnym stopniu nasilenia w grupie GIL należały: wzrost ALAT (29,7%), wzrost AspAT (28,0%) oraz niedokrwistość (23,2%), gorączka neutropeniczna (15,9%) oraz małopłytkowość (14,2%).

Ciężkie TEAE zaistniałe w trakcie leczenia występowały częściej w grupie GIL (83,3%) niż w grupie ChR (31,2%). Do najczęściej wstępujących zdarzeń w grupie GIL należały: gorączka neutropeniczna (30,9%), AML (13,4%), gorączka (13,0%), zapalenie płuc (10,6%) i posocznica (7,3%).

W grupie badanej u wszystkich chorych wystąpiły **TEAE** o dowolnym stopniu nasilenia, natomiast w grupie kontrolnej u 98,2% chorych. Natomiast TEAE o stopniu nasilenia ≥ 3 wystąpiły natomiast u 95,9% chorych w grupie GIL oraz u 86,5% chorych w grupie ChR. W przypadku analizy końcowej najczęściej występującymi zdarzeniami o dowolnym stopniu nasilenia w grupie stosującej gilterytynib była: gorączka neutropeniczna (46,7%), gorączka

³ W analizie bezpieczeństwa dane dotyczyły wszystkich chorych, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku

(42,7%), niedokrwistość (47,2%), wzrost ALAT (41,9%), wzrost AspAT (40,2%), biegunka (32,9%), nudności (32,1%), zaparcia (30,9%), hipokaliemia (28,9%), zmęczenie (28,5%) oraz małopłytkowość (25,6%). Natomiast w przypadku zdarzeń, które odnotowano w czasie 30 dni od rozpoczęcia badania były to: niedokrwistość (33,3%), gorączka neutropeniczna (21,1%), wzrost AspAT (24,0%), wzrost ALAT (24,0%), małopłytkowość (18,7%), obniżenie płytek krwi (18,7%), zaparcie (17,1%), gorączka (14,6%), nudności (13,4%) oraz zmęczenie (14,6%).

Jeśli porównamy grupę stosującą gilterytynib z grupą leczoną chemioterapią ratunkową wysokiej intensywności można zauważyć, iż większość zdarzeń w czasie 30 dni od rozpoczęcia badania występowało częściej w grupie kontrolnej niż badanej. Były to: niedokrwistość, gorączka neutropeniczna, neutropenia, hipokaliemia, spadek apetytu, hiperglikemia, hipomagnezemia, ból głowy, biegunka, wymioty, nudności, ból brzucha, zapalenie jamy ustnej, gorączka, obrzęk obwodowy, obniżenie liczby płytek krwi i obniżenie liczby leukocytów. Natomiast częściej w grupie badanej niż kontrolnej w obrębie TEAE o dowolnym nasileniu występowały: małopłytkowość (18,7% vs 17,6%), kaszel (11,0% vs 7,4%) zaparcia (17,1% vs 14,7%), zmęczenie (14,6% vs 8,8%), wzrost ALAT (24,0% vs 7,4%), wzrost AspAT (24,0% vs 7,4%), wzrost ALP we krwi (13,4% vs 2,9%) oraz obniżenie liczby neutrofilii (14,2% vs 11,8%).

TEAE u większości chorych w grupie GIL występowały częściej niż w grupie ChR niskiej intensywności.

Wyniki **parametrów laboratoryjnych** tj. wzrost kreatyniny, wzrost AspAT, wzrost ALAT, hipokalcemii, hipoalbuminerii, wzrost ALP, wzrost CPK, hipofosfatemii, hiponatremii, hipomagnezemii wskazują na większą częstość występowania w grupie badanej niż kontrolnej zarówno dla zdarzeń o nasileniu ≥ 1 jak i 3/4.

W niniejszej analizie uwzględniono wyniki w zakresie następujących działań/zdarzeń niepożądanych stopnia 3. i 4.:

- niedokrwistość;
- duszność;
- podwyższone stężenie ALAT;
- podwyższone stężenie AspAT;
- podwyższone stężenie fosfokinazy kreatyninowej;
- zmęczenie;

- gorączka neutropeniczna;
- hiperglikemia;
- nadciśnienie;
- hipokaliemia;
- hiponatremia;
- hipofosfatemia;
- niskie ciśnienie krwi;
- leukopenia;
- neutropenia;
- obniżenie liczby neutrofilii;
- obniżenie liczby płytek krwi;
- zapalenie płuc;
- progresja choroby;
- sepsa;
- trombocytopenia;
- obniżona liczba białych krwinek.

zaprezentowane w *Badaniu ADMIRAL*.

Wartości, uzasadnienie ich wyboru do uwzględnienia w analizie podstawowej oraz do testowania w analizie wrażliwości oraz analizie scenariuszy przedstawiono w rozdziale 8.

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).

Wybór techniki analitycznej determinuje sposób kalkulacji ceny progowej. W przypadku analizy CUA cena progowa oznacza taką cenę zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w wyniku zastąpienia technologii opcjonalnych wnioskowaną, jest równy wysokości progu określonego na podstawie *Ustawy o refundacji*. Próg ten (nazywany dalej zamiennie progiem opłacalności) zdefiniowano jako trzykrotność Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca (w rozumieniu *Ustawy o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto*). Określono, że zgodnie z *Obwieszczeniem Prezesa GUS* PKB per capita wyniosło w Polsce 51 838 PLN, a tym samym wysokość progu opłacalności wynosi w Polsce obecnie **155 514 PLN**.

6. Modelowanie

W celu porównania opłacalności stosowania gilterytynibu vs chemioterapia ratunkowa w rozpatrywanym wskazaniu wykorzystano dostosowany do warunków polskich dwukomponentowy model drzewa decyzyjnego, stratyfikowanego z uwzględnieniem statusu HSCT, połączonego z analizą przeżycia, otrzymany od Wnioskodawcy.

6.1. Struktura modelu

Wytyczne AOTMiT wskazują, że struktura modelu wykorzystywanego w analizie ekonomicznej powinna być prosta, ale jednocześnie model musi odpowiadać problemowi zdrowotnemu i musi być zgodny z ogólnie akceptowaną wiedzą na temat przebiegu modelowanej choroby. W modelu uwzględnić należy wszystkie komparatory dla ocenianej interwencji (alternatywne technologie medyczne stosowane w danym wskazaniu).

Model dostarczony przez Wnioskodawcę składa się z drzewa decyzyjnego wykorzystanego do stratyfikacji chorych ze względu na status HSCT oraz część związaną z analizą przeżycia zbudowaną z trzech stanów (dla obu grup chorych, z HSCT oraz HSCT). Stratyfikacji na dwie odrębne części przeżyciowe dokonano, by móc lepiej modelować długoterminowe przeżycie chorych warunkowane otrzymaniem HSCT, które u chorych na AML jest istotnym czynnikiem prognostycznym przeżycia. Drzewo decyzyjne zostało wpisane w model w celu uwzględnienia przesunięcia pomiędzy rozpoczęciem leczenia a HSCT.

Model wykonano w dożywotnim horyzoncie czasowym. [REDACTED]

[REDACTED]

Do wykonania modelu wykorzystano program MS Excel 2016.

[REDACTED]

Dwuczęściowy model oparty na drzewie decyzyjnym oraz analizie przeżycia wraz z możliwymi przejściami pomiędzy stanami przedstawiono na poniższym rysunku.

4 [REDACTED]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Poniżej opisano sposób szacowania przeżycia w opisanych powyżej stanach.

6.2. Modelowanie przeżycia w stanach w modelu

[Redacted content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

6.2.1. Przeżycie całkowite (OS) chorych bez HSCT

[Redacted text block]

Tabela 2.
Wyniki dopasowania testu AIC oraz BIC dla krzywych OS bez HSCT dla analizowanych ramion

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

6.2.2. Przeżycie chorych bez zdarzenia (EFS) bez HSCT

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

Tabela 3.
Wyniki dopasowania testu AIC oraz BIC dla krzywych EFS bez HSCT dla analizowanych ramion

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[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 containing two lines of blacked-out content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Large redacted block]

6.2.3. Prawdopodobieństwo HSCT

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

6 [Redacted text]

[Redacted text block]

Tabela 4.
Odsetki chorych, u których zastosowano HSCT uwzględnione w niniejszej analizie

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

6.2.4. Przeżycie chorych (OS, EFS) z HSCT

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tabela 5.
Wyniki dopasowania testu AIC oraz BIC dla krzywej OS z HSCT dla analizowanych ramion

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

[REDACTED]	[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 [REDACTED]

[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]

Tabela 6.

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

6.2.5. Długoterminowe przeżycie chorych (*long-term survival*)

[Redacted text block]

6.3. Jakość życia w modelu

Stany uwzględnione w wykorzystanym w analizie modelu wskazano w rozdziale 6.1. Dla poszczególnych stanów konieczne było określenie jakości życia chorych, w związku z koniecznością wyrażenia efektów zdrowotnych w postaci lat życia skorygowanych o jakość (na podstawie *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań*).

Preferowaną przez AOTMiT (*Wytyczne AOTMiT*) oraz NICE (*NICE technology appraisal*) skalą oceny jakości życia jest kwestionariusz EQ-5D (europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 wymiarach). EQ-5D jest kwestionariuszem do oceny jakości życia w dwóch częściach: opisowej i liczbowej (EQ-VAS). Część opisowa zawiera 5 kategorii: mobilność, samoopieka, aktywności dnia codziennego, ból/dyskomfort, niepokój/depresja. W ramach każdej z kategorii na pytanie można odpowiedzieć: brak problemów, niewielkie problemy, ciężkie problemy. Stan zdrowia definiowany jest jako kombinacja wyników uzyskanych w poszczególnych kategoriach.

W związku z powyższym, w analizie brano pod uwagę przede wszystkim jakość życia chorych mierzoną za pomocą EQ-5D.

W *Badaniu ADMIRAL* dokonano pomiarów jakości życia z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D. W modelowaniu dla wyróżnionych stanów uwzględniono więc wartości użyteczności na podstawie danych jednostkowych chorych z badania.

Tabela 8.
Czas zebrania danych wraz z liczbą wypełnionych kwestionariuszy w celu oceny jakości życia na podstawie *Badania ADMIRAL*

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

Tabela 9.

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

W poniższej tabeli przedstawiono wartości użyteczności uwzględnione w analizie podstawowej niniejszego modelowania.

Tabela 10.
Dane dotyczące jakości życia uwzględnione w analizie podstawowej modelowania

[Redacted]					
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]					
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]					
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]					
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[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 poniższej tabeli przedstawiono wartości jakości życia rozważane w analizie wrażliwości.

Tabela 11.
Wartości użyteczności rozważane w analizie wrażliwości

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

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

[Redacted text block]

Tabela 12.

[Redacted text block]

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

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, taka jak Xospata[®] 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).

Badanie kliniczne pokazuje jedynie początkowy fragment interesującej nas rzeczywistości natomiast modelowanie służy do zaprezentowania najbardziej prawdopodobnego kształtu całości procesu, pozwalającego na uchwycenie łącznego efektu klinicznego. 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 jedynie z badania klinicznego, 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.

Należy również pamiętać, że inkrementalny efekt krańcowy określony w horyzoncie dożywotnim jest równie istotny jak podstawowy efekt zdrowotny determinujący wynik analizy objawiający się w okresie badania. Wytyczne HTA oraz literatura przedmiotu zalecają wykonywanie analiz w horyzoncie dożywotnim, aby należyście uwzględnić wyżej opisany efekt rezydualny w wynikach analizy. Zaznaczyć należy, że ewentualne testowanie w analizie wrażliwości innego niż dożywotni horyzontu czasowego (w tym zwłaszcza krótkiego horyzontu odpowiadającego długości badania klinicznego) nie pozwala na zaprezentowanie

całościowych wyników zdrowotnych adekwatnych do poniesionych kosztów terapii. Wyniki takiego scenariusza wiązałyby się z dużym ograniczeniem i musiałyby być interpretowane z wysoką ostrożnością.

W literaturze istnieją analizy chorych na AML, u których wykorzystano krótszy, tj. 10-letni horyzont czasowy [Kurosawa 2011, Tikhonova 2016]. Publikacje te, nie obejmują jednak dokładnie tej samej populacji chorych na AML, jak w rozpatrywanej analizie. W ich przypadku mogło więc być bardziej zasadne uwzględnienie krótszego horyzontu czasowego. Ponadto, wspomniane analizy odnoszą się do wykorzystania opcji terapeutycznych i zaleceń, które w mniejszym stopniu mogły wydłużyć czas przeżycia chorego niż dostępne leki oraz wytyczne w aktualnej praktyce klinicznej. W celu określenia wpływu zastosowania dużo niższego horyzontu czasowego, zdecydowano się na włączenie do analizy wrażliwości 10-letniego horyzontu czasowego. Należy jednak znacząco podkreślić, iż testowanie krótszego horyzontu czasowego analizy jest podyktowane tylko i wyłącznie obowiązkiem spełnienia zapisów zamieszczonych w Wytycznych AOTMiT.

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 *Programu lekowego*) w analizie uwzględniono i oceniano następujące kategorie kosztowe ponoszone z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej:

- koszty leków;
- koszty przepisania i podania leków;
- koszty hospitalizacji;
- koszty kwalifikacji chorych do programu lekowego;
- koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia;
- koszty testu na obecność mutacji FLT3;
- koszty leczenia działań/zdarzeń niepożądanych;
- koszty HSCT (koszty procedury przeszczepienia oraz koszty doboru dawcy i badania zgodności tkankowej);
- koszty leczenia po HSCT (koszty leczenia GvHD oraz koszty monitorowania);
- koszty przetoczeń krwi;
- koszty po progresji (koszty leków);
- koszty leczenia paliatywnego.

Wymienione kategorie kosztowe stanowią całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne. Koszty z perspektywy wspólnej były tożsame z wynikami z perspektywy płatnika publicznego, w związku z czym, w analizie prezentowano koszty bez wskazywania nazw perspektyw.

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, [redacted] danych z badania klinicznego *ADMIRAL*, czy dostępnych materiałów źródłowych związanych z leczeniem po HSCT.

Cenę jednostkową wnioskowanej technologii uzyskano od Wnioskodawcy [Dane od Wnioskodawcy]. Koszt pozostałych leków stosowanych w analizowanym problemie zdrowotnym oszacowano na podstawie *Danych refundacyjnych NFZ, Komunikatów o średniej cenie za miligram substancji*, katalogu refundowanych substancji czynnych zawartego w *Zarządzeniu chemioterapia* 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 oraz 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 analizie¹⁰. W tabeli poniżej zebrano wyceny punktów dla wykorzystanych świadczeń.

¹⁰ Jeśli w danym oddziale nie było rozliczonego świadczenia Hematologia – Hospitalizacja – Poza pakietem wykorzystano wartość punktu dla świadczenia Hematologia – Hospitalizacja i na odwrót; podobnie jeśli nie było Świadczenia w zakresie hematologii wykorzystywano wartość punktu dla Świadczenia w zakresie hematologii – diagnostyka onkologiczna

Tabela 13.

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

Województwo	Świadczenie w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym	Świadczenie w hospicjum domowym	Hematologia - Hospitalizacja - Pakiet onkologiczny	Hematologia - Hospitalizacja - Poza pakietem lub Hematologia hospitalizacja (jeśli nie było poza pakietem)	Świadczenia w zakresie hematologii (ambulatorium)	Świadczenia w zakresie hematologii - diagnostyka onkologiczna (ambulatorium)
Dolnośląskie	56,19	56,19	1	1	1,02	1,02
Kujawsko-pomorskie	56,19	56	1	1	1,02	1,02
Lubelskie	56,19	56,19	1	1	1,05	1,05
Lubuskie	56,19	55,19	1	1	1,09	1,09
Łódzkie	56,19	56,15	1	1	1,1	1,1
Małopolskie	50,56	56,19	1	1	1,1	1,1
Mazowieckie	53,38	54	1	1	1,39	1,39
Opolskie	55	55	1	1	n/d	n/d
Podkarpackie	56,19	56,19	1	1	1	1
Podlaskie	56,19	56,19	1	1	1,12	1,12
Pomorski	56,19	52,8	1	1	1,11	1,11
Śląskie	56,19	56,19	1	1	1,14	1,14
Świętokrzyskie	52	52	0,98	0,98	1,11	1,11
Warmińsko-mazurskie	56,19	56,19	1	1	1,1	1,1
Wielkopolskie	54	50,57	1	1	1,02	1,02
Zachodniopomorskie	56,19	50,57	1	1	1,09	1,09
Średnia	55,19	54,73	1,00	1,00	1,10	1,10

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

GILTERYTYNIB

Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Xospata®* i projektu *Programu lekowego* określono, że u chorych z nawrotową lub oporną na leczenie AML, u których potwierdzono mutację FLT3, gilterytynib podawany jest w dawce 120 mg raz na dobę (trzy tabletki po 40 mg)¹¹. Dawka ta była również stosowana u chorych w badaniach odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego *Analizy klinicznej*. W analizie podstawowej uwzględniono względną intensywność dawki (99,2%) na podstawie badania *ADMIRAL*. W analizie wrażliwości przetestowano również brak jej uwzględnienia.






KOMPARATOR

Dawkowanie komparatora zostało określone [REDAKTOWANE] oraz badania klinicznego *ADMIRAL* odnalezionego w ramach przeglądu systematycznego *Analizy klinicznej*. Komparatorem wybranym zgodnie z *Analizą problemu decyzyjnego* są schematy zaprezentowane w tabeli poniżej, wraz ze wskazanym dawkowaniem oraz odsetkami chorych stosujących daną opcję terapeutyczną na podstawie badania *ADMIRAL*.

[REDAKTOWANE] W analizie podstawowej podobnie jak w ramieniu interwencji uwzględniono względną intensywność dawki na podstawie badania *ADMIRAL*. W analizie wrażliwości przetestowano również brak jej uwzględnienia.

Tabela 14. Dawkowanie komparatorów

¹¹ Po czterech tygodniach leczenia można zwiększyć dawkę do 200 mg raz na dobę, jeżeli leczenie jest tolerowane lub uzasadnione klinicznie. W szczególnych przypadkach możliwe jest również zmniejszenie dawki do 80 mg na dobę. Na podstawie danych z badania *ADMIRAL*, odsetek chorych, u których zaobserwowano zwiększenie dawki był zbliżony do odsetka chorych, u których zaobserwowano zmniejszenie dawki GIL.

Opcje terapeutyczne stosowane obecnie w Polsce u chorych opornych lub po nawrocie AML (podane dzienne dawkowanie substancji)			Odsetek chorych u których stosowana jest dana opcja terapeutyczna (ADMIRAL)		Względna intensywność dawki
Schemat FLAG-IDA	Idarubicyna + duże dawki cytarabiny+ fludarabina + czynnik wzrostu kolonii granulocytów	Idarubicyna 10 mg/m ² i.v.	33,87%		87,0%
		Cytarabina 2000 mg/m ² , i.v.			98,8%
		Fludarabina 30 mg/m ² i.v. ¹²			98,6%
		G-CSF 300 µg/m ² s.c. lub i.v.			98,7%
Schemat MEC	Mitoksantron + etopozyd + cytarabina + G-CSF	Mitoksantron 8 mg/m ² i.v.	26,61%		105,5%
		Etopozyd 100 mg/m ² i.v.			105,7%
		Cytarabina 1000 mg/m ² i.v.			106,0%
LoDAC	Niskie dawki cytarabiny	40 mg (2x 20mg) s.c. lub i.v.	13,71%		90,1%
Azacytydyna	Azacytydyna	75 mg/m ² s.c. lub i.v.	25,81%		101,0%

W analizie podstawowej uwzględniono, iż komparatorem będzie chemioterapia ratunkowa w skład której wchodzić będą wskazane powyżej schematy (koszt komparatora będzie średnią ważoną wskazanych schematów).

SCHEMATY LECZENIA STOSOWANE PO PROGRESJI




¹² Możliwe uwzględnienie formy leku podawanej doustnie - zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ jedynym refundowanym produktem leczniczym zawierającym fosforan fludarabiny są tabletki doustne.

Tabela 15.
Dawkowanie opcji terapeutycznych

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

7.1.2. Ceny leków

GILTERITINIB

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 16.4. W związku z tym, iż lek dostępny jest w postaci jednej prezentacji przyjęto, że opakowanie Xospata® 40 mg, 84 tabl. będzie wyznaczało podstawę limitu w grupie.

[REDACTED] Zgodnie z zapisami *Ustawy o refundacji* wyznaczono urzędową cenę zbytu oraz cenę hurtową brutto leku.

W obliczeniach analizy uwzględniono ponadto założenia proponowanej przez Podmiot odpowiedzialny umowy podziału ryzyka (RSS), [REDACTED]

Wartości poszczególnych cen leku prezentuje poniższa tabela.

Tabela 16.
Ceny GIL uwzględnione w analizie (PLN)

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

KOMPARATOR – SUBSTANCJE CZYNNIE WCHODZĄCE W SKŁAD KOMPARATORA

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 17.).

Tabela 17.
Ceny opakowań cytarabiny zgodnie 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, 1 fiol.po 10 ml	42,12	44,23	44,23
Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml, 1 fiol.po 20 ml	84,24	88,45	88,45
Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml, 1 fiol.po 40 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	11,03	11,58	11,58

Nazwa, postać i dawka leku	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Wysokość limitu finansowania
sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 100 mg			
Cytosar, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 mg	41,77	43,86	43,86

FILGRASTIM

Filgrastim jest obecnie finansowany w katalogu leków stosowanych w chemioterapii i wydawany jest świadczeniobiorcy bezpłatnie. Ceny leku zgodne z *Wykazem leków refundowanych* przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 18.

Ceny opakowań filgrastimu zgodne z *Wykazem leków refundowanych* (PLN)

Nazwa, postać i dawka leku	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Wysokość limitu finansowania
Accofil, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 30 mln j./0,5 ml, 1 amp.-strz.	57,24	60,10	60,10
Accofil, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 30 mln j./0,5 ml, 5 amp.-strz.	286,20	300,51	300,51
Accofil, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 30 mln j./0,5 ml, 7 amp.-strz.	400,68	420,71	420,71
Accofil, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 30 mln j./0,5 ml, 1 amp.-strz.	91,58	96,16	96,16
Accofil, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 30 mln j./0,5 ml, 5 amp.-strz.	457,92	480,82	480,82
Accofil, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 30 mln j./0,5 ml, 7 amp.-strz.	641,09	673,14	673,14
Grastofil, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 30 mln j./0,5 ml, 1 amp.-strz.	51,84	54,43	54,43
Grastofil, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 30 mln j./0,5 ml, 5 amp.-strz.	245,16	257,42	257,42

Nazwa, postać i dawka leku	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Wysokość limitu finansowania
Grastofil, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 48 mln j./0,5 ml, 1 amp.-strz.	80,57	84,60	84,60
Grastofil, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 48 mln j./0,5 ml, 5 amp.-strz.	402,84	422,98	422,98
Neupogen, roztwór do wstrzykiwań, 300 µg/ml, 5 fiol.po 1 ml	607,50	637,88	470,21
Neupogen, roztwór do wstrzykiwań, 600 µg/ml, 1 amp.-strz.po 0,5 ml	121,50	127,58	94,04
Neupogen, roztwór do wstrzykiwań, 960 µg/ml, 1 amp.-strz.po 0,5 ml	181,44	190,51	150,47
Nivestim, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 12 mln j./0,2 ml, 5 amp.-strz.po 0,2 ml	87,77	92,16	92,16
Nivestim, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 30 mln j.m./0,5 ml, 5 amp.-strz.po 0,5 ml	206,28	216,59	216,59
Nivestim, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 48 mln j.m./0,5 ml, 5 amp.-strz.po 0,5 ml	330,04	346,54	346,54
Zarzio, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 30 mln j/0,5 ml, 1 amp.-strz.po 0,5 ml	81,32	85,39	85,39
Zarzio, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 30 mln j/0,5 ml, 5 amp.-strz.	219,45	230,42	230,42
Zarzio, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 48 mln j/0,5 ml, 1 amp.-strz.po 0,5 ml	115,52	121,30	121,30
Zarzio, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 48 mln j/0,5 ml, 5 amp.-strz.	351,17	368,73	368,73

FLUDARABINA

Fludarabina 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 19.
Ceny opakowania fludarabina zgodnie z *Wykazem leków refundowanych* (PLN)

Nazwa, postać i dawka leku	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Wysokość limitu finansowania
Fludara Oral, tabl. powł., 10 mg	1 555,20	1 632,96	1 632,96

IDARUBICYNA

Idarubicyna 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 20.
Ceny opakowań idarubicyny zgodnie z *Wykazem leków refundowanych* (PLN)

Nazwa, postać i dawka leku	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Wysokość limitu finansowania
Zavedos, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 10 mg	739,47	776,44	776,44
Zavedos, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 5 mg	396,28	416,09	416,09

ETOPOZYD

Etopozyd jest obecnie finansowany w katalogu leków stosowanych w chemioterapii i wydawany jest świadczeniobiorcy bezpłatnie. Ceny leku zgodnie z *Wykazem leków refundowanych* przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 21.
Ceny opakowań etopozydu zgodnie z *Wykazem leków refundowanych* (PLN)

Nazwa, postać i dawka leku	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Wysokość limitu finansowania
Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg, 1 fiol.po 5 ml	20,52	21,55	21,55

Nazwa, postać i dawka leku	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Wysokość limitu finansowania
Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg, 1 fiol.po 10 ml	41,04	43,09	43,09
Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg, 1 fiol.po 20 ml	82,08	86,18	86,18
Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg, 1 fiol.po 2,5 ml	12,31	12,93	12,93
Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol.po 10 ml	30,13	31,64	31,64
Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol.po 20 ml	60,37	63,39	63,39
Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol.po 5 ml	11,88	12,47	12,47

MITOKSANTRON

Mitoksantron jest obecnie finansowany w ramach importu docelowego zgodnie z wyceną punktową zawartą w katalogu refundowanych substancji czynnych zawartych w lekach niedopuszczonych do obrotu na terytorium RP [*Zarządzenie chemioterapia*] i wydawany jest świadczeniobiorcy bezpłatnie. Wycenę dla substancji przedstawiono w poniższej tabeli

Tabela 22.
Ceny opakowań mitoksantronu zgodne z Wykazem leków refundowanych (PLN)

Nazwa substancji czynnej	Jednostka rozliczeniowa	Wartość punktowa	Wycena mg substancji czynnej (PLN)*
mitoxantronum	100 mg	1134,0000	11,34

*Przy założeniu, że 1 punkt wyceniany jest na 1 PLN

AZACYTYDYNA

Azacytydyna jest obecnie finansowana w katalogu leków stosowanych w chemioterapii i wydawana jest świadczeniobiorcy bezpłatnie. Ceny leku zgodne z *Wykazem leków refundowanych* przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 23.

Ceny opakowania azacytydyny zgodne z *Wykazem leków refundowanych* (PLN)

Nazwa, postać i dawka leku	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Wysokość limitu finansowania
Azacidine Accord, proszek do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 25 mg/ml	631,80	663,39	663,39
Vidaza 25 mg/ml, proszek do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 25 mg/ml	1 100,79	1 155,83	663,39

ZESTAWIENIE KOSZTÓW SUBSTANCJI UWZGLĘDNIONYCH W ANALIZIE

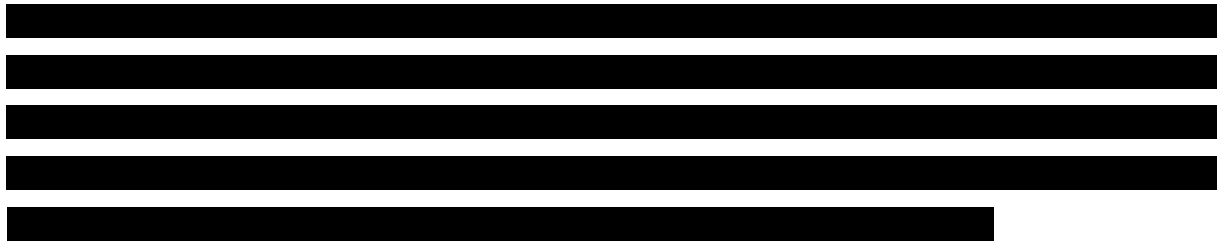
W analizie uwzględniono również koszty substancji stosowanych po wykorzystaniu opcji terapeutycznych stanowiących komparator dla ocenianej interwencji. W kalkulatorze, który jest integralną częścią niniejszego raportu, zestawiono ceny leków uwzględnionych w analizie zgodne z *Wykazem leków refundowanych*.

7.1.3. Zestawienie kosztów leków

W niniejszej analizie uwzględniono ceny substancji zgodne z *Wykazem leków refundowanych* lub katalogiem refundowanych substancji czynnych¹³ oraz koszty oszacowane na podstawie danych refundacyjnych NFZ (za okres styczeń 2018 – marzec 2019) [Dane refundacyjne NFZ], średniego kosztu za miligram substancji [Komunikaty o średniej cenie za miligram substancji] lub wyceny punktowej zawartej w katalogu refundowanych substancji czynnych [Zarządzenie

¹³ W przypadku mitoksantronu, który nie znajduje się w aktualnym *Wykazie leków refundowanych*, uwzględniono wycenę kosztu substancji na podstawie wyceny punktowej i przyjętej wartości punktu o wartości 1 PLN na podstawie Katalogu refundowanych substancji czynnych zawartych w lekach niedopuszczonych do obrotu na terytorium RP, zawartego w *Zarządzeniu chemioterapii*.

chemioterapią]¹⁴. Ceny leków oszacowane na podstawie danych refundacyjnych NFZ lub danych o średniej cenie za miligram substancji 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 danej wielkości opakowań. Koszty te przedstawiono w Tabela 24.



W celu określenia proporcji zużycia danych opakowań substancji wykorzystano wartości średniej masy (71,82 kg) oraz powierzchni ciała chorego (1,83 m², SD – 0,27) z badania klinicznego *ADMIRAL*.

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

¹⁴ W analizie w pierwszej kolejności brano pod uwagę średni koszt za miligram substancji. W przypadku braku takich danych dla rozważanych substancji, w oszacowaniach uwzględniano koszty na podstawie danych DGL bądź wyceny punktowej z katalogu refundowanych substancji czynnych (mitoksantron).

Tabela 24.

Koszty leków uwzględnione w niniejszej analizie w przeliczeniu na miligram (średnia ważona przy uwzględnieniu wszystkich prezentacji oraz dla poszczególnych opakowań substancji) (PLN)

Substancja	Zawartość fiołki	Obwieszczenie MZ/Katalog refundowanych substancji czynnych	Dane DGL	Średni koszt za mg na podstawie Komunikatu o średniej cenie substancji za mg - styczeń/lipiec 2020
Azacitidine	100 mg	6,6339	9,7594	n/d
Cytarabinum	100 mg	0,0884	0,0876	0,0877
	2000 mg	0,0885	0,0878	
	500mg, 1000mg, 2000mg	0,0884	0,0875	
Filgrastimum	wszystkie dostępne prezentacje	184,6117	83,9301	84,1916
	30 mln j.	238,4110	119,4551	
Fludarabini phosphas	10 mg	8,1648	8,7294	n/d
Idarubicini hydrochloridum	wszystkie prezentacje	79,1492	79,5912	n/d
	10 mg	77,6440	78,5365	n/d
Etoposidum	wszystkie prezentacje	0,2094	0,1580	0,1707
	100 mg	0,2015	0,1543	
Mitoxantronum*	wszystkie prezentacje	11,3400	11,3400	11,3400
	20 mg	11,3400	11,3400	
Cladribinum	10 mg	51,8010	23,4114	n/d
Bortezomibum	wszystkie prezentacje	293,9917	103,4029	73,7436
	1 mg	264,8264	180,9955	
Hydroxycarbamidum	wszystkie prezentacje	0,0016	0,0012	0,0015
Mercaptopurinum	50 mg	0,01	0,01	n/d

Średni czas stosowania (liczbę cykli 28 dniowych) dla wnioskowanej interwencji oraz schematów uwzględnionych w ramieniu komparatora określono na podstawie badania klinicznego *ADMIRAL*. W tabeli poniżej zaprezentowano koszty terapii wnioskowaną interwencją oraz opcjami terapeutycznymi wchodzącymi w skład komparatora.

Tabela 25.

Koszty wnioskowanej interwencji oraz opcji terapeutycznych wchodzących w skład komparatora (PLN)

W analizie oszacowano również koszty leków/opcji terapeutycznych stosowanych po progresji.

[Redacted text]

[Redacted text] W tabeli poniżej oszacowano koszty terapii po progresji leczenia.

Tabela 26.

Koszty leków/opcji terapeutycznych po progresji

[Redacted text]

7.2. Koszty przepisania i podania leków

W analizie rozważano również koszty podania rozważanych technologii medycznych.

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

W związku z tym, iż wnioskowana interwencja ma postać tabletek, przyjęto, że koszt podania leku zawiera się w kosztach wizyt ambulatoryjnych w ramieniu interwencji (Rozdział 7.7.).

W analizie wrażliwości, w przypadku gdy częstość hospitalizacji dla rozważanych schematów terapeutycznych uwzględniono alternatywnie na podstawie badania *ADMIRAL*, rozważano koszty podania leków osobno, z częstością określoną na podstawie dawkowania poszczególnych schematów chemioterapii.

Koszt podania leków w ramach chemioterapii wyznaczono na podstawie *Zarządzenia w chemioterapii*. Przyjęto, że podanie chemioterapii wysokodawkowej poza *Programem lekowym* rozliczane jest w ramach świadczenia: *hospitalizacja hematologiczna u dorosłych / zakwaterowanie*. Przyjęto ponadto, iż podanie chemioterapii niskodawkowej poza *Programem lekowym* rozliczane jest w ramach świadczenia: *podstawowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii*.

W poniższej tabeli przedstawiono koszt podania leków uwzględnionych osobno w analizie, w przypadku uwzględnienia częstości hospitalizacji chorych na podstawie badania *ADMIRAL*.

Tabela 27.

Koszt podania leków uwzględniony w analizie, w jednym ze scenariuszy analizy wrażliwości

Kategoria	Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt (PLN) ¹⁵
Chemioterapia wysokodawkowa (poza PL) – pierwsze trzy podania	5.08.05.0000170	hospitalizacja hematologiczna u dorosłych / zakwaterowanie	668,43	667,59
Chemioterapia wysokodawkowa (poza PL) – czwarte i kolejne podania	5.08.05.0000170	hospitalizacja hematologiczna u dorosłych / zakwaterowanie	612,73	611,96
Chemioterapia w niskich dawkach (poza PL)	5.08.05.0000173	podstawowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii	111,40	111,26

*Koszty uwzględnione w analizie wrażliwości

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

[Redacted]				
[Redacted]				
[Redacted]				

Tabela 29.
Koszt hospitalizacji po progresji uwzględniony w analizie

[Redacted text block]

7.4. Koszty leczenia działań/zdarzeń niepożądanych

Na podstawie *Badania ADMIRAL* ciężkie działania/zdarzenia niepożądane (3. i 4. stopnia), które występowały u chorych są następujące:

- niedokrwistość;
- duszność;
- podwyższone stężenie ALAT;
- podwyższone stężenie AspAT;
- podwyższone stężenie fosfokinazy kreatyninowej;
- zmęczenie;
- gorączka neutropeniczna;
- hiperglikemia;
- nadciśnienie;
- hipokaliemia;
- hiponatremia;
- hipofosfatemia;
- niskie ciśnienie krwi;
- leukopenia;
- neutropenia;
- obniżenie liczby neutrofilii;
- obniżenie liczby płytek krwi;
- zapalenie płuc;
- progresja choroby;
- sepsa;
- trombocytopenia;
- obniżona liczba białych krwinek.

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

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

Tabela 30.
Koszt działań/zdarzeń niepożądanych uwzględniony w analizie

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wycena punktowa	Koszt jednostkowy świadczenia (PLN) ¹⁶
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

7.5. Koszty testu na obecność mutacji FLT3

Koszt testu na obecność mutacji FLT3 przyjęto na podstawie *Zarządzenia świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie*. Uwzględniono wycenę świadczenia: *badania genetyczne – kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nowotworowych*. W tabeli poniżej przedstawiono koszt testu uwzględniony w analizie.

Tabela 31.
Koszt testu na obecność mutacji FLT3

Kod zakresu	Nazwa zakresu	Kod zakresu	Nazwa produktu	Wartość punktowa produktu rozliczeniowego	Koszt (PLN)
11.1210.053.02	badania genetyczne	5.10.00.0000041	kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nowotworowych	532,51	584,34 ¹⁷

¹⁶ Przy uwzględnieniu kosztu jednego punktu równego w przybliżeniu 1 PLN [Informator o umowach].

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

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:

Tabela 32.
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 ¹⁸

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

7.7. Koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia

W analizie przyjęto, że diagnostyka (pakiet badań laboratoryjnych oraz obrazowych) w ramach diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia w *Programie lekowym* będzie rozliczana za pomocą ryczału. Koszt ryczału rocznego oszacowano uwzględniając wycenę okresowej oceny skuteczności chemioterapii na podstawie *Zarządzenia chemioterapia*. W wariantcie podstawowym wycenę punktową świadczenia równą 270,06¹⁹ PLN przemnożono przez 12 zakładając, iż wycena za świadczenia obejmuje miesięczny cykl diagnostyki chorego. W analizie wrażliwości przetestowano również wariant oszacowania ryczału rocznego za

¹⁸ Przy uwzględnieniu kosztu jednego punktu równego w przybliżeniu 1 PLN [Informator o umowach].

¹⁹ Przy uwzględnieniu kosztu jednego punktu równego w przybliżeniu 1 PLN [Informator o umowach]

diagnostykę przyjmując wycenę świadczenia: „*Diagnostyka w programie leczenia chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną*” [Zarządzenie programy lekowe].

Tabela 33.
Koszt diagnostyki w Programie lekowym (ryczałt roczny)

Wariant	Koszt miesięczny (PLN)	Ryczałt (PLN)
Koszt diagnostyki w PL - analiza podstawowa	270,06	3 240,74
Koszt diagnostyki w PL - analiza wrażliwości	765,44	9 185,30

Koszty wizyt ambulatoryjnych w ramach diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia przed progresją w ramieniu GIL, oszacowano uwzględniając wycenę świadczenia: *przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu na podstawie Zarządzenie programy lekowe* [redacted]

Tabela 34.
Koszt wizyt w ramach diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia przed progresją w ramieniu GIL

Zasoby	Koszt jednostkowy (PLN)	[redacted]	[redacted]
Wizyta u hematologa	108,02	[redacted]	[redacted]
Wizyta u lekarza pierwszego kontaktu / pielęgniarki	108,02	[redacted]	[redacted]
Wizyty nagłe	108,02	[redacted]	[redacted]

Koszt diagnostyki (pakiet badań laboratoryjnych oraz obrazowych) w ramach diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia w chemioterapii przed progresją (poza programem lekowym) oraz po progresji oszacowano uwzględniając wycenę okresowej oceny skuteczności chemioterapii na podstawie *Zarządzenia w chemioterapii*. Przyjęto, iż wycena świadczenia: *okresowa ocena skuteczności chemioterapii*, będzie obejmowała jednostkowy koszt diagnostyki chorych w trakcie chemioterapii ponoszony raz w miesiącu przed progresją i raz na trzy miesiące po progresji. W analizie wrażliwości przetestowano częstość na podstawie wyników badania dla krajów europejskich [Dane od Wnioskodawcy]. W tabeli

poniżej przedstawiono uwzględniony koszt diagnostyki chorych w chemioterapii (poza programem lekowym).

Tabela 35.
Koszt diagnostyki w chemioterapii przed progresją i po progresji

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wycena punktowa	Koszt jednostkowy (PLN)		
5.08.05.0000008	okresowa ocena skuteczności chemioterapii	270,40	270,06 ²⁰		

Koszty wizyt ambulatoryjnych w ramach diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia przed progresją (w ramieniu komparatora) i po progresji, oszacowano uwzględniając wycenę świadczenia: *podstawowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii na podstawie Zarządzenie chemioterapia* [redacted]

Tabela 36.
Koszt wizyt w ramach diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia przed progresją i po progresji

²⁰ Przy uwzględnieniu kosztu jednego punktu równego 1 PLN [Informator o umowach].

7.8. Koszty HSCT

W celu oszacowania średniego kosztu przeszczepienia krwiotwórczych komórek szpiku przeanalizowano dane NFZ oraz dane Poltransplantu.

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

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

Poniżej zestawiono koszty jednostkowe dla poszczególnych świadczeń i oszacowano średni koszt całkowity związany z HSCT.

7.8.1. Procedura transplantacji

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 krwiotwórczych od dawcy alternatywnego**) dostępnych w Zarządzeniu Prezesa NFZ [Zarządzenie leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne świadczenia wysokospecjalistyczne]. Uwzględniono średni ważony koszt wskazanych wyżej świadczeń z uwzględnieniem kosztu jednego punktu o wartości ok. 1 PLN. 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 13) [Informator o umowach]. Wycenę kosztową świadczeń zważono liczbą hospitalizacji przy ostrej białaczce szpikowej w roku 2019 [Statystyki JGP]. W tabeli poniżej zestawiono oszacowane koszty.

Tabela 37.
Koszty przeszczepienia – wycena punktowa z Zarządzeń Prezesa NFZ

Kod grupy	Kod produktu	Nazwa grupy	Wartość punktowa - hospitalizacja	Liczba hospitalizacji przy ostrej białaczce szpikowej – 2019 rok	Średni ważony koszt przeszczepu (PLN)
S22	5.51.01.0016022	Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od rodzeństwa identycznego w HLA*	131 068	41	229 237,85
S23	5.51.01.0016023	Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od dawcy alternatywnego*	262 079	124	

7.8.2. Dobór dawcy szpiku i badanie zgodności tkankowej

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

Na podstawie *Informatora o umowach NFZ* wyznaczono średni koszt świadczenia obejmującego badanie zgodności tkankowej (średnia z pięciu odnalezionych świadczeniodawców losowo wybranych z różnych województw Polski). W tabeli poniżej zaprezentowano koszt związany z badaniem zgodności tkankowej.

Tabela 38.
Koszty badania zgodności tkankowej

Świadczenie	Średni koszt świadczenia (PLN)
Badanie zgodności tkankowej	547,00

Na podstawie danych z *Konkursu ofert 2020 (Poltransplant)* na realizację świadczeń w zakresie *Poszukiwania i dobór niespokrewnionych i/lub haploidentycznych dawców komórek krwiotwórczych* opisujących zasady tych świadczeń w okresie 01.04.2020 roku do 31.03.2021 roku określono koszty związane z poszukiwaniem dawcy niespokrewnionego oraz dawcy haploidentycznego. W tabeli poniżej zestawiono oszacowane koszty.

Tabela 39.

Koszty związane z poszukiwaniem dawcy niespokrewnionego oraz dawcy haploidentycznego

Świadczenie	Liczba procedur	Kwota umowy (PLN)	Koszt procedury (PLN)
Poszukiwania i Dobór Niespokrewnionych / Haploidentycznych Dawców Komórek Krwiotwórczych	786	11 790 000	15 000

Na podstawie Statystyk JGP dotyczących liczby hospitalizacji przy ostrej białaczkę szpikowej w roku 2019 oszacowano odsetki chorych z AML, którzy otrzymali przeszczepienie szpiku od dawcy rodzinnego oraz niespokrewnionego i haploidentycznego.

W tabeli poniżej zestawiono podsumowanie oszacowań kosztów doboru dawcy oraz Poszukiwania i dobór dawcy niespokrewnionego i/lub haploidentycznego.

Tabela 40.

Podział przeszczepień ze względu na rodzaj dawcy

Świadczenie	Koszt świadczenia (PLN)	Udział	Koszt ważony (PLN)
Poszukiwania i Dobór Niespokrewnionych / Haploidentycznych Dawców Komórek Krwiotwórczych	15 000,00	0,75	11 408,65
Badanie zgodności tkankowej	547,00	0,25	

7.8.3. Podsumowanie kosztów HSCT

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

Tabela 41.
Koszty przeszczepienia

Świadczenie	Koszt (PLN)
Dobór dawcy szpiku i badanie zgodności tkankowej	12 205,22
Procedura przeszczepienia	236 449,45
Suma	248 654,67

7.9. Koszty leczenia po HSCT

Na koszty leczenia po HSCT składają się:

- Koszty wizyt ambulatoryjnych;
- Koszty hospitalizacji związanej z wystąpieniem choroby przeszczep przeciw gospodarzowi (GvHD).

7.9.1. Wizyty ambulatoryjne

Monitorowanie chorych, u których przeprowadzone zostanie HSCT oszacowano biorąc pod uwagę świadczenie: *Monitorowanie skutków leczenia u chorego po przeszczepie szpiku lub wątroby lub serca i/lub płuca lub trzustki*. Koszt wskazanego powyżej świadczenia oszacowano w oparciu o *Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczne*. W tabeli poniżej zestawiono uwzględnione koszty świadczenia.

Tabela 42.
Koszt wizyt ambulatoryjnych po HSCT

Kod	Nazwa świadczenia	Wycena punktowa	Koszt punktu	Koszt świadczenia
5.05.00.0000048	Monitorowanie skutków leczenia u chorego po przeszczepie szpiku lub wątroby lub serca i/lub płuca lub trzustki	283,00	1,00	283,00

Częstość wizyt w kolejnych latach po HSCT określono na podstawie prezentacji *Czyż 2015*. W tabelach poniżej zestawiono uwzględnione częstości oraz uwzględnione w niniejszej analizie koszty.

Tabela 43.
Częstość wizyt po HSCT

Okres	Liczba wizyt	Liczba wizyt - min	Liczba wizyt - max
W pierwszym roku po HSCT	14,00	0	7
W drugim i kolejnych latach po HSCT	1,08	0	2,03

Tabela 44.
Podsumowanie kosztów wizyt ambulatoryjnych po HSCT

Świadczenie	Koszt świadczenia (PLN)	Uśredniona liczba wizyt na horyzont	Uśredniony koszt miesięczny monitorowania (PLN)	Uśredniona liczba wizyt na horyzont -min	Uśredniony koszt miesięczny monitorowania - min (PLN)	Uśredniona liczba wizyt na horyzont - max	Uśredniony koszt miesięczny monitorowania - max (PLN)
Monitorowanie skutków leczenia u chorego po przeszczepie szpiku lub wątroby lub serca i/lub płuca lub trzustki	283,00	1,40	32,97	0,00	0,00	2,15	50,69

7.9.2. 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 2019 na podstawie Statystyk JGP. [REDACTED]

[REDACTED] W tabeli poniżej zamieszczono uwzględnione koszty.



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

7.10. Koszt przetoczeń krwi

U chorych uwzględniono koszty przetoczenia preparatów krwi, przetoczenie płytek krwi oraz przetoczenie osocza. W analizie podstawowej, do wyznaczenia kosztów przetoczenia preparatów krwi uwzględniono świadczenia: *Przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych z krwi pełnej* i *Napromieniowanie krwi lub jej składników*, do wyznaczenia kosztów przetoczenia płytek krwi świadczenia: *Przetoczenie ubogoleukocytarnego koncentratu krwinek płytkowych z aferezy* i *Napromieniowanie krwi lub jej składników*, natomiast do wyznaczenia kosztów przetoczenia osocza świadczenie: *Przetoczenie osocza świeżo mrożonego*. W wariantcie minimalnym dla kosztu przetoczenia preparatów krwi i osocza nie uwzględniano dodatkowego świadczenia: *Napromieniowanie krwi lub jej składników*. Natomiast w wariantcie maksymalnym do kosztu przetoczenia preparatów krwi dodatkowo uwzględniono świadczenie: *Filtrowanie jednostki krwi lub jej składników*, a do kosztu przetoczenia płytek krwi świadczenie: *Redukcja biologicznych czynników chorobotwórczych*. Wyceny odpowiednich świadczeń przyjęto na podstawie *Zarządzenia leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne* [REDACTED]



Tabela 47.
Koszty leczenia paliatywnego

-	I	-	+	+	-		-		+	+
					I	-	I	-		
	-	-	-		I	-	I	-		
	-	-	-		I	-	I	-		
	-	-	-	-	I	-	I	-	-	-
	-	-	-		I	-	I	-		

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

W modelu przyjęto założenia związane z modelowaniem kosztów i wyników zdrowotnych. Dla kluczowych założeń przeprowadzono analizę wartości skrajnych oraz analizę scenariuszy. Dane wejściowe do analizy wrażliwości zebrano w poniższych tabelach.

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.

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.

10.1. Analiza wartości skrajnych

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości, przeprowadzonej dla wyników analizy kosztów-użyteczności oraz kosztów-konsekwencji, w przypadku wersji bez RSS i z uwzględnieniem RSS, zebrano w poniższych tabelach.

Na podstawie analizy wrażliwości wnioskować można, że największy wpływ na wyniki analizy mają następujące parametry (dokładne wyniki przedstawione dla wariantu nieuwzględniającego RSS):

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

10.2. Analiza scenariuszy

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki analizy wrażliwości dla dodatkowych scenariuszy uwzględnionych w niniejszej analizie.

Wyniki przeprowadzonej analizy scenariuszy wskazują, że największy wpływ (zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i z perspektywy wspólnej, w wariancie bez RSS i z RSS) na wyniki porównania ocenianych technologii medycznych mają scenariusze uwzględniające (dokładne wyniki przedstawione dla wariantu bez uwzględnienia RSS):

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

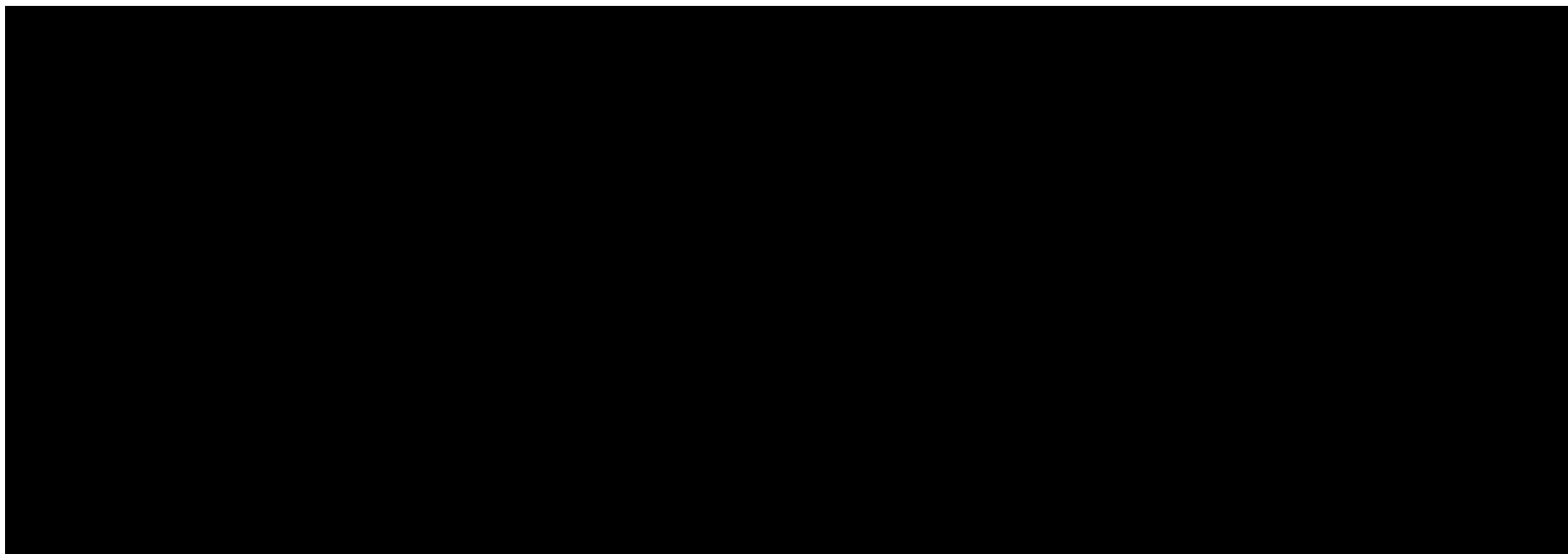
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Rysunek 12.

Wykres Tornado uwzględnionych w analizie wrażliwości parametrów oraz scenariuszy o największym wpływie na wynik ICUR, w wariancie bez uwzględnienia RSS



11. Wielokierunkowa analiza wrażliwości

W celu określenia niepewności wyników oszacowań analizy przeprowadzono również wielokierunkową analizę wrażliwości. Uwzględniono w niej parametry, które mają największy wpływ na zmianę wyników analizy podstawowej oraz możliwe było określenia miary rozrzutów dla wybranych parametrów na podstawie badania bądź literatury.

Zmienne użyte w wielokierunkowej analizie wrażliwości wraz z parametrami uwzględnionych rozkładów do modelowania zmienności, wskazano w poniższej tabeli.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

Średnie wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości (AWW) wykazały możliwość wystąpienia lepszych efektów zdrowotnych, przy niższych kosztach, w porównaniu z analizą podstawową. Porównanie wyników analizy podstawowej i AWW dla technologii wnioskowanej i komparatora przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 60.
Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości

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

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

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

Na poniższym wykresie przedstawiono wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości – pary kosztów i odpowiadających im efektów zdrowotnych dla porównania technologii wnioskowanej i komparatora.

Na powyższym wykresie przedstawiono rozkład możliwych wyników dla parametru ICUR, będących rezultatem analizy probabilistycznej wykonanej dla 1 000 symulacji. Na wykresie zaznaczono również krzywą określającą próg opłacalności. [REDACTED]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]





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. Sprawdzone, 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 równanie sprawdzające odsetki chorych w stanach:

$$\text{Brak zdarzeń bez HSCT} + \text{Zdarzenie bez HSCT} + \text{Brak zdarzeń po HSCT} + \text{Zdarzenie po HSCT} + \text{Zgon} = 1$$

W ramach walidacji powyższe równanie zostało spełnione dla wszystkich cykli analizy.

Ponadto w ramach walidacji wewnętrznej oceniono dopasowanie wizualne parametrycznych krzywych przeżycia do surowych danych KM (Rysunek 17.).

Rysunek 17.

Krzywe dopasowane do porównywanych ramion (analiza podstawowa)



12.2. Walidacja konwergencji

W ramach walidacji konwergencji dokonano porównania modelu opisanego w niniejszej analizie ekonomicznej z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. W wyniku przeglądu systematycznego wykonanego w ramach analizy dla populacji wskazanej we wniosku odnaleziono 2 analizy ekonomiczne [Zeidan 2019, NICE TA642], w omawianym problemie zdrowotnym dla zastosowania wnioskowanej interwencji.

W publikacji *Zeidan 2019* przedstawiono ocenę opłacalności stosowania gilterytynibu we wnioskowanej populacji chorych w porównaniu z chemioterapią ratunkową, z perspektywy płatnika amerykańskiego. Opisywaną analizę opłacalności (CEA) oparto na modelu o zbliżonej strukturze do uwzględnionego w niniejszej analizie. W publikacji *Zeidan 2019* również wykorzystano dane z badania *ADMIRAL*, szacując opłacalność w horyzoncie dożywotnym. W analizie podstawowej modelowanie przeżycia OS po HSCT wykorzystano jednak na podstawie publikacji *Evers 2018* przy jednoczesnym założeniu o punkcie wyleczenia (*cure point*) określonym w punkcie 3 lat. Uwzględniono również zbliżone kategorie kosztowe, przy czym zasoby potrzebne do szacowania kosztów oparto na informacjach z publicznych baz danych oraz literatury. Wyniki analizy przedstawiono w tabeli (Tabela 62).

W ramach przeglądu odnaleziono także rekomendację dla gilterytynibu stworzoną przez brytyjską agencję NICE [NICE TA10460]. Wartość współczynnika ICUR w pierwotnej submisji dla leku Xospata® dla porównania gilterytynibu z ważoną chemioterapią wynosiła £47 695 (234 592,62 PLN)²³. W trakcie procesu weryfikacji oraz implementacji zmian na skutek walidacji NICE szacowany współczynnik ICUR wzrósł do £98 498 (484 472,30 PLN)²⁴. Zmiana wartości spowodowana była głównie uwzględnieniem danych dotyczących przeżycia całkowitego po HSCT na podstawie danych z *Badania ADMIRAL*. Dodatkowo uwzględniono także scenariusz zakładający punkt wyleczenia określony w punkcie 2 lat. Zgodnie z tym

²³ Biorąc pod uwagę kurs 1 GBP - 4,9186 PLN (z dn. 03.06.2020)

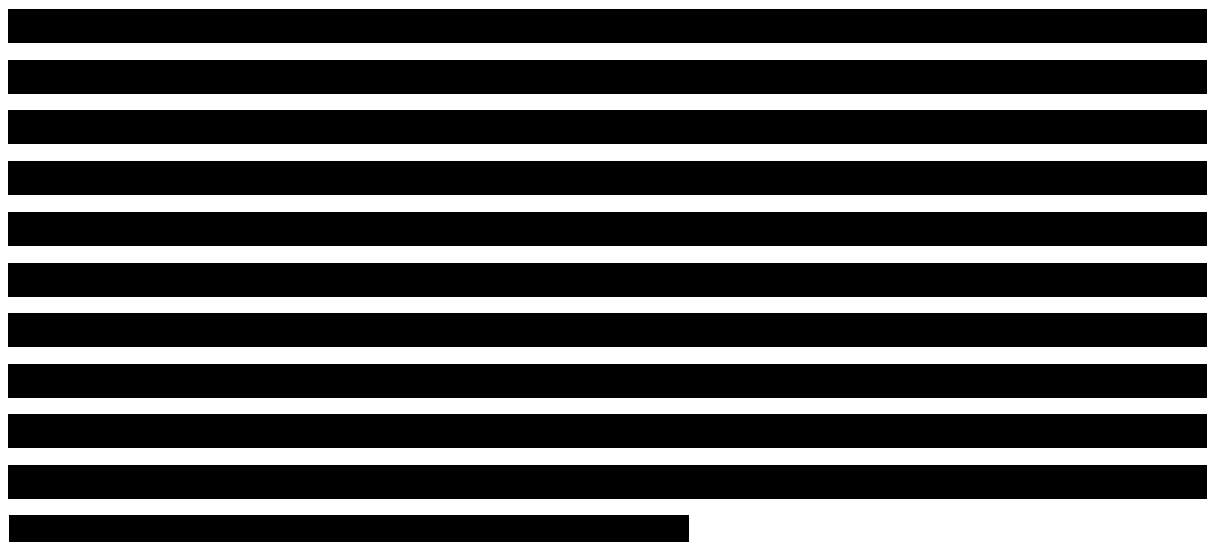
scenariuszem, ICER wyniósł - £59 958 (294 909,42 PLN)²⁴ Pozostałe zmiany wprowadzone na wniosek NICE zostały wyszczególnione w rekomendacji *NICE TA642*.

W poniższej tabeli zebrano opisywane wyniki analiz.

Tabela 62.
Wyniki analizy z publikacji Zeidan2019 oraz NICE TA 10460

Publikacja	Interwencja	Komparator	Koszt inkrementalny	Inkrementalny wynik zdrowotny (QALY)	Współczynnik kosztów-efektywności
Zeidan 2019	Gilterytynib	Chemioterapia ratunkowa	141 097 USD (429 318 PLN)	1,286	109 741 USD/QALY (551 986 PLN/QALY)
NICE TA642 – pierwotna submisja	Gilterytynib	Chemioterapia ratunkowa	n/d	n/d	47 695 £/QALY (234 593 PLN)
NICE TA642 – implementacja, modelowanie z punktem cure point 2 lata	Gilterytynib	Chemioterapia ratunkowa	n/d	n/d	59 958 £/QALY (294 909 PLN)
NICE TA642 – implementacja, base case	Gilterytynib	Chemioterapia ratunkowa	n/d	n/d	98 498 £/QALY (484 473 PLN/QALY)

*Wartości przeliczono biorąc pod uwagę kurs 1 GBP - 4,9186 PLN oraz 1 USD – 3,9121 PLN (z dn. 03.06.2020)



12.3. Walidacja zewnętrzna

W ramach walidacji zewnętrznej dokonano oceny zgodności sposobu modelowania, zastosowanych danych wejściowych z bezpośrednimi dowodami empirycznymi oraz wynikami długoterminowych badań.

Walidacja zewnętrzna w przypadku niniejszej analizy została przeprowadzona w celu oceny, czy modelowanie długoterminowego przeżycia chorych jest zgodne z danymi dotyczącymi przeżycia całkowitego przedstawionymi w literaturze. Ze względu na brak podobnych leków (do celowanej terapii inhibicji FLT3) wykorzystywanych w terapii dla chorych nawrotowych lub z oporną na leczenie AML z mutacją genu FLT3 porównanie z zewnętrznymi źródłami literaturowymi nie jest proste.

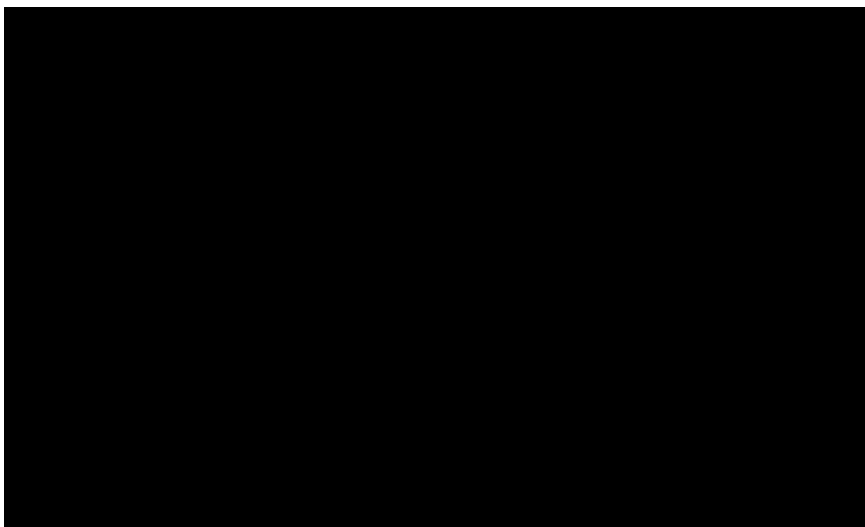
Lek Xospata® nie jest jeszcze dostępny na wielu rynkach refundacyjnych, istnieje jednak analiza, która wykonana została na potrzeby dopuszczenia do refundacji leku na rynku brytyjskim. Modelowanie skuteczności oraz opłacalności stosowania gilterytynibu zostało zweryfikowane i opisany przez agencję NICE [NICE TA642]. W trakcie trwania procesu refundacyjnego w NICE, twórcy modelu globalnego wprowadzili kilka kluczowych zmian w odpowiedzi na komentarze agencji, między innymi uwzględniając krzywą OS po HSCT na podstawie *Badania ADMIRAL*. Niniejsza adaptacja modelu opiera się na wersji modelu ekonomicznego po uwzględnieniu części uwag zawartych w rekomendacji. W tym także zawiera uzupełnione dane z *Badania ADMIRAL*, tj. dane z późniejszą datą odcięcia, zrewidowane o dodatkowe dane, które w trakcie tworzenia pierwotnego opracowania danych z badania – opisywanych w publikacji *Perl 2019* nie były dostępne.

Oszacowane w niniejszym opracowaniu 5-letnie przeżycie oscyluje na poziomie ok. 7% chorych, przy czym zgodnie z danymi obserwacyjnymi odsetek ten sięga 6-7%. W literaturze odnaleziono jedno badanie dotyczące przeżycia u chorych z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką szpikową z mutacją FLT3 [Takahashi 2013]. W badaniu *Takahashi 2013*, jak i w przypadku publikacji *Sarkozy 2013* dotyczącej chorych z nawrotową lub oporną na leczenie AML (niekoniecznie z mutacją FLT3) przeżycie w ramieniu chemioterapii ratunkowej wynosi ok. 8%. Można więc stwierdzić, że wyniki modelowania dla ramienia chemioterapii są spójne z dostępnymi w literaturze danymi.





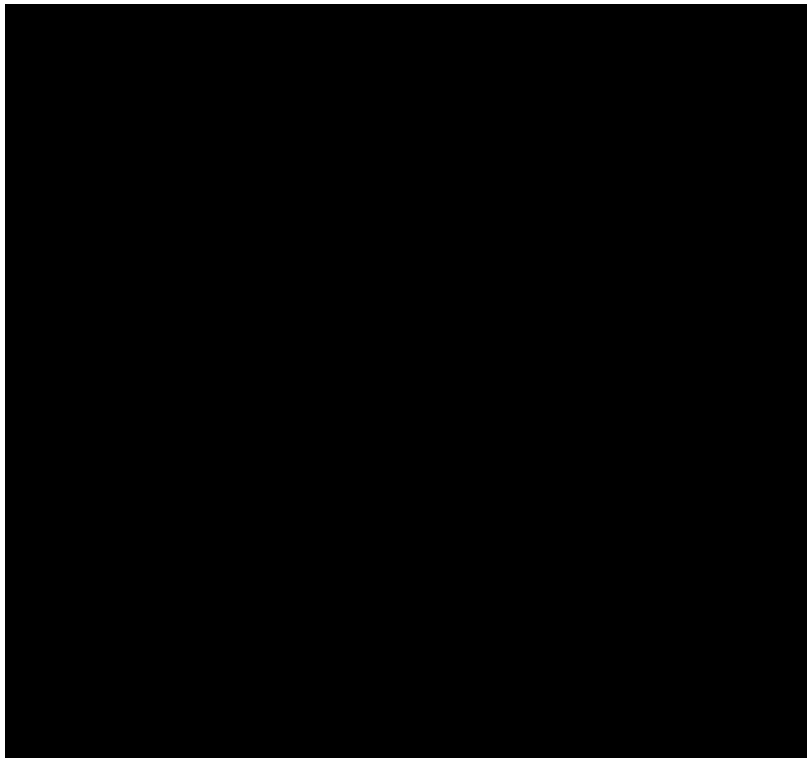
Rysunek 18.
Przeżycie OS dla chorych po HSCT na podstawie literatury oraz *Badania ADMIRAL*



[Redacted text block]

Rysunek 19.

[Redacted text block]



[Redacted text block]

Rysunek 20.



13. Ograniczenia i założenia

W niniejszej analizie wystąpiła potrzeba modelowania efektów zdrowotnych na dłuższy, niż uwzględniony w badaniach horyzont czasowy (dożywni). Wiąże się to z niepewnością. Aby

zminimalizować niepewność wynikającą z potrzeby ekstrapolacji danych wykonano kilka dodatkowych wariantów modelowania, które przedstawiono w analizie wrażliwości.

Przyjęcie parametrów klinicznych (wiek, masa ciała, powierzchnia ciała, odsetki płci) dla chorych na podstawie badania *ADMIRAL* związane jest z faktem, że nie istnieją szczegółowe dane dla chorych w Polsce.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Ceny leków określone zostały na podstawie *Danych refundacyjnych*, katalogu refundowanych substancji czynnych (*Zarządzenia chemioterapie*) oraz *Komunikatów o średniej cenie za miligram substancji*. W analizie wrażliwości uwzględniono także wariant obejmujący wycenę na podstawie *Wykazu leków refundowanych* oraz katalogu refundowanych substancji czynnych (*Zarządzenie chemioterapie*).

W analizie przyjęto, że diagnostyka (pakiet badań laboratoryjnych oraz obrazowych) w *Programie lekowym* będzie rozliczane za pomocą ryczałtu za diagnostykę. Koszt ryczałtu rocznego oszacowano uwzględniając wycenę okresowej oceny skuteczności chemioterapii na podstawie *Zarządzenia w chemioterapii*. W analizie wrażliwości testowano wartości ryczałtu za diagnostykę oszacowaną przy uwzględnieniu alternatywnej wyceny z Zarządzeń Prezesa NFZ.

Koszt diagnostyki (pakiet badań laboratoryjnych oraz obrazowych) w ramach diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia w chemioterapii przed progresją (poza programem lekowym) oraz po progresji oszacowano uwzględniając wycenę okresowej oceny skuteczności chemioterapii na podstawie *Zarządzenia chemioterapie*. Przyjęto, iż wycena świadczenia: *okresowa ocena skuteczności chemioterapii*, będzie obejmowała jednostkowy koszt diagnostyki chorych w trakcie chemioterapii ponoszony raz w miesiącu przed progresją oraz raz na trzy miesiące po progresji.

Koszty przetoczeń krwi określono na podstawie *Zarządzenie leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne świadczenia wysokospecjalistyczne*, [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] 24 [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Koszt hospitalizacji w ramieniu komparatora wyznaczono na podstawie *Zarządzenia chemioterapie* (uwzględniono świadczenie: *hospitalizacja hematologiczna u dorosłych / zakwaterowanie*). Natomiast koszt hospitalizacji w ramieniu ocenianej interwencji (przed

progresją) wyznaczono na podstawie *Zarządzenia programy lekowe* (uwzględniono świadczenie: *hospitalizacja związana z wykonaniem programu*).

Koszty HSCT uwzględniające procedurę transplantacji oraz koszty doboru dawcy szpiku i badanie zgodności tkankowej uwzględniono na podstawie: *Zarządzenie leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne świadczenia wysokospecjalistyczne, Informatora o umowach NFZ, Konkursu ofert 2020 (Poltransplant)* oraz danych ze *Statystyk JGP*.

Monitorowanie chorych po HSCT oszacowano biorąc pod uwagę świadczenie: *Monitorowanie skutków leczenia u chorego po przeszczepie szpiku lub wątroby lub serca i/lub płuca lub trzustki* oraz częstość wizyt określoną na podstawie prezentacji *Czyż 2015*.

W przypadku wystąpienia choroby 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 2018 na podstawie *Statystyk JGP*.

Koszty leczenia paliatywnego oparto na wycenie określonej w *Zarządzeniu opieka paliatywna*

W analizie podstawowej nie uwzględniono kosztów podania leku, zakładając, że leki będą podawane w ramach zużywanych zasobów – wizyt ambulatoryjnych oraz hospitalizacji.

Ponadto przyjęto, że jeden rok ma 336 dni.

14. Podsumowanie i wnioski końcowe

W niniejszym raporcie wykonano ocenę opłacalność stosowania GIL względem ChR w monoterapii, w leczeniu dorosłych chorych z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką szpikową, z mutacją genu FLT3. W analizie wykorzystano technikę użyteczności kosztów (CUA), której wynikiem jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR).

Dodatkowo w analizie wykonano także metodykę szacowania kosztów-efektywności (CEA), której wynikiem jest inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ICER).

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych wykorzystano stratyfikowany ze względu na status HSCT model, oparty na drzewie decyzyjnym i analizie przeżycia, dostarczony przez Wnioskodawcę. Oszacowanie efektów zdrowotnych badanych interwencji oparto na wynikach przeglądu systematycznego, przeprowadzonego w ramach *Analizy klinicznej* oraz danych jednostkowych z *Badania ADMIRAL* dostarczonych przez Wnioskodawcę. Koszty jednostkowe oszacowano na podstawie *Danych refundacyjnych NFZ, Komunikatów o średniej cenie za miligram substancji*, katalogu refundowanych substancji czynnych (*Zarządzenia chemioterapii*), *Wykazu leków refundowanych* oraz odpowiednich zarządzeń Prezesa NFZ. Zużycie zasobów potrzebnych do oszacowania kosztów leczenia określono na podstawie opinii ekspertów klinicznych, danych z *Badania ADMIRAL* oraz charakterystyk produktów leczniczych, czy dostępnych materiałów źródłowych związanych z leczeniem po przeszczepieniu szpiku. Cenę jednostkową wnioskowanej technologii uzyskano od Wnioskodawcy.

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.

[Redacted content]

Finansowanie GIL u pacjentów we wnioskowanym wskazaniu przyczyni się do wprowadzenia nowego standardu postępowania terapeutycznego w leczeniu dorosłych chorych z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką szpikową, z mutacją genu FLT3, oraz przyczyni się do poprawy zależnej od zdrowia jakości życia chorych z nowotworem złośliwym, co jest jednym

z priorytetów zdrowotnych Ministerstwa Zdrowia (zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie priorytetów zdrowotnych*).

15. Dyskusja

W niniejszym opracowaniu (zgodnie z zaleceniami AOTMiT) podjęto próbę odnalezienia innych analiz ekonomicznych, w których dokonano oceny opłacalności stosowania technologii wnioskowanej w omawianym wskazaniu. W tym celu wykonano przegląd systematyczny, przedstawiony w rozdziale 16.2. W przeglądzie odnaleziono 2 publikacje: *Zeidan2019*, oraz *NICE TA642*. Próbę porównania wyników odnalezionej analizy z niniejszym raportem dokonano w rozdziale dotyczącym walidacji (rozdział 12.2).

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Warto podkreślić, iż ostra białaczka szpikowa uznawana jest za chorobę rzadko występującą, a lek Xospata® ma status leku sierocego. Liczba chorych z nawrotem lub opornych na leczenie AML z mutacją FLT3 stanowi wąską grupę chorych o wyjątkowo niekorzystnym rokowaniu i krótkim, szacunkowym prognozowanym czasie przeżycia. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Należy zauważyć, iż w rekomendacjach Prezesa AOTMiT wskazano, że choroby rzadkie to poważny problem zdrowotny dla społeczeństwa, a tym samym także obszar priorytetowych działań w zakresie zdrowia publicznego Unii Europejskiej, uzyskujący podstawowe znaczenie w programach Unii Europejskiej dotyczących zdrowia i badań naukowych. Dokonanie oceny technologii medycznych w odniesieniu do leków sierocych jest zagadnieniem trudnym z uwagi na częsty brak leków porównawczych oraz niewielką ilość dostępnych doniesień naukowych, wynikającą z trudności prowadzenia miarodajnych badań na niewielkich populacjach. Wskazano również, iż wzrasta przekonanie, że ocena

ekonomiczna takich technologii medycznych powinna być tylko jednym z elementów procesu decyzyjnego w zakresie finansowania, w którym należy uwzględniać wybory i preferencje społeczeństwa. Decyzje refundacyjne w odniesieniu do leków sierocych podlegają ocenom ekonomicznym, ale również etycznym [Rekomendacja Prezesa AOTMiT Cystadane® 2010, Rekomendacja Prezesa AOTMiT Nplate® 2010].

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 ultraradkich 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. 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:** dorośli chorzy z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką szpikową²⁵
- **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 poglądowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski.

²⁵ Kryteria włączenia poszerzono ze względu na niewielką liczbę badań w populacji wnioskowanej. Przy czym do przeglądu włączano także badania, które dotyczyły chorych z ostrą białaczką szpikową, jednak wyróżniono w nich także wartości wskazane dla stanów związanych z remisją lub opornością na leczenie

16.1.2. 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.

Tabela 63.

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	52 314
#2	Acute	1 365 706
#3	"Leukemia" OR "Leukemias" OR "Leukaemia" OR "Leukaemias"	329 811
#4	"Myeloid" OR "Myelogenous" OR "Myeloblastic" OR "Myelocytic" OR "Myelogenous" OR "Nonlymphoblastic" OR "Nonlymphocytic" OR "Granulocytic"	158 120
#5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	118

Data ostatniego wyszukiwania: 23.10.2020

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*.

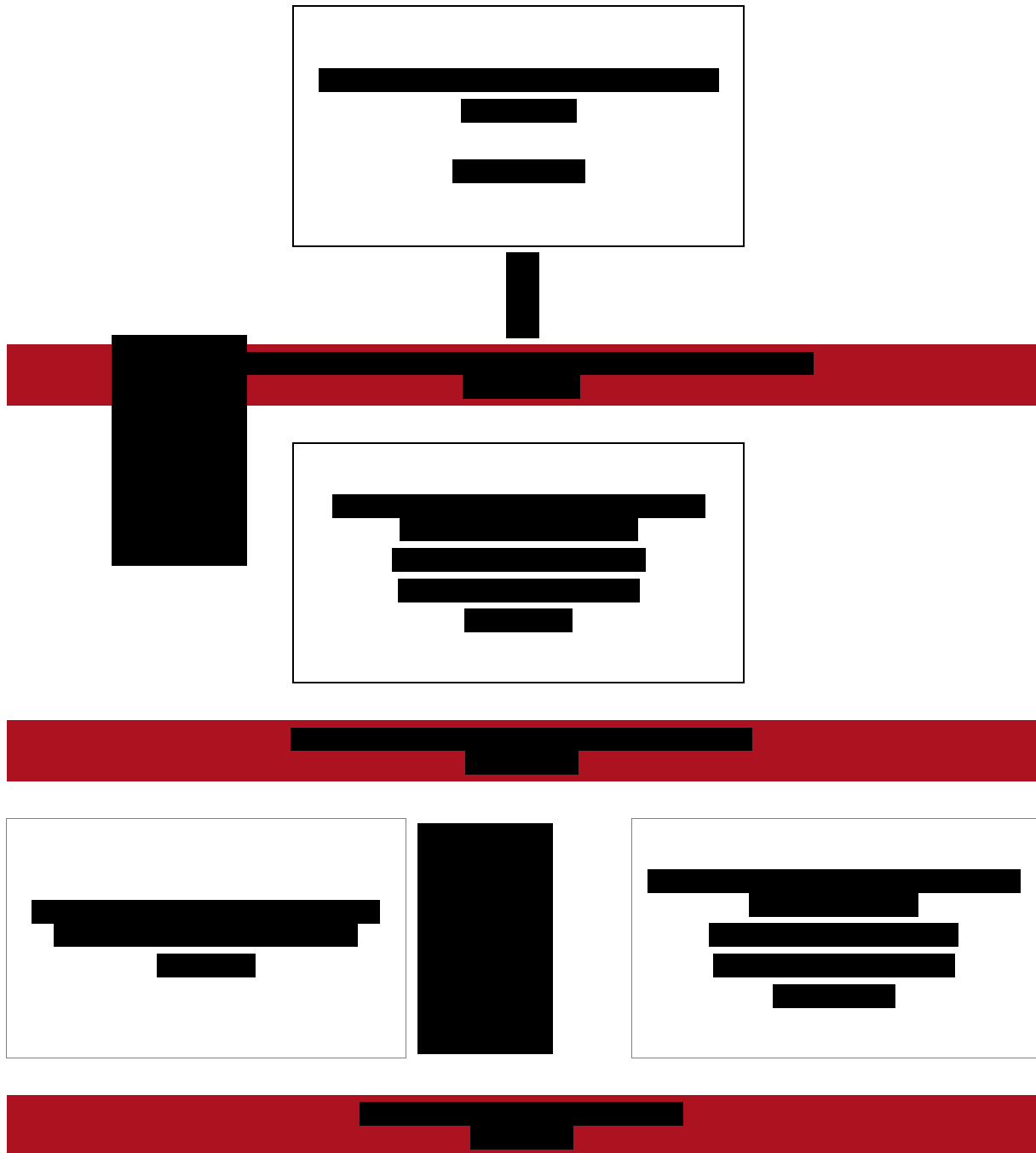
16.1.3. Selekcja badań

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 21.

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



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

W wyniku przeglądu bazy Medline odnaleziono łącznie 118 publikacji w formie tytułów i abstraktów. Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów do analizy pełnych tekstów włączono 31 publikacji. Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów oraz analizy odniesień bibliograficznych ostatecznie do analizy włączono 10 publikacji do oceny jakości życia chorych.

16.1.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych

Ostatecznie, w przeglądzie systematycznym odnaleziono 9 publikacji do oceny jakości życia chorych: *Mamolo 2019*, *Matza 2019*, *Joshi 2019*, *Horvath Walsh 2019*, *Castejon 2018*, *Kurosawa 2016*, *Kurosawa 2015*, *Leunis 2014*, oraz przeglądy systematyczne *Golicki 2020* oraz *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 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 64.

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 hipometylującymi	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 ankietowe 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*²⁶.

Tabela 65.
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

Badanie *Horvath Walsh 2019* zostało wykonane w celu określenia jakości życia u chorych na ostra białaczkę kliniczną, a także w podgrupach chorych w zależności od stadium leczenia, posiadanej mutacji, stosowanej terapii itp. W badaniu zbierano informacje o chorobie z dwóch perspektyw, zarówno chorych, jak i pacjentów. W celu oceny jakości życia udało się przebadać 82 amerykańskich chorych z wykorzystaniem kilku kwestionariuszy FACT-Leu, EQ-5D-3L oraz CTSQ (ang. *Cancer Treatment Satisfaction Questionnaire*, kwestionariusz oceny terapii nowotworowej). Badacze starali się również określić różnice pomiędzy pomiarami jakości życia oraz oceny symptomów z perspektywy chorych i ich lekarzy. Spośród 82 przebadanych kwestionariuszami chorych, 54 pacjentów miało wykonane testy molekularne. Z tej grupy u 7 chorych wykazano występowanie mutacji FLT3-ITD. Wartości użyteczności określonych z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D-3L dla chorych z mutacją versus chorzy bez mutacji wynosiły odpowiedni 0,64 vs. 0,76. Zauważono także, że chorzy nawrotowy bądź oporni (n = 19) mają niższą jakość życia niż chorzy nowodiagnozowani (n = 56), odpowiednio 0,71 i 0,75.

²⁶ 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.

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)²⁷. Nieinterwencyjne, przekrojowe badanie dostarczyło wyników użyteczności od zdrowych osób z populacji ogólnej 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 66.
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

²⁷ 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).

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 białaczki²⁸) 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 67.

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

²⁸ W tym ostra białaczka o mieszanym fenotypie (ang. *mixed phenotype acute leukemia*) oraz ostrej białaczki mieszanoliniowej (ang. *acute mixed lineage leukaemia*).

wykazania wpływu AML oraz leczenia choroby na jakość życia chorych. Badania zostały przeprowadzone z wykorzystaniem dwóch kwestionariuszy EQ-5D oraz QLQ-C30. Oprócz 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).

W ramach wykonanego na potrzeby niniejszej analizy przeglądu badań do oceny jakości życia odnaleziono również przegląd systematyczny *Golicki 2020*, wykonany w celu odnalezienia badań wykorzystujących kwestionariusz EQ-5D w ocenie jakości życia u chorych na nowotwory hematologiczne, w tym także ostrej białaczki szpikowej. W przeglądzie tym odnaleziono analizy, które zostały włączone do niniejszego przeglądu – *Leunis 2014*, *Kurosowa 2015* oraz *Kurosawa 2016*.

W ramach przeglądu odnaleziono również 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 analizę, która została włączona do niniejszego przeglądu – *Leunis 2014*.

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.

16.3. 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:** dorośli chorzy z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką szpikową z mutacją genu FLT3;
- **interwencja:** gilterytynib (GIL);
- **komparatory:** chemioterapia ratunkowa (ChR);
- **metodyka:** analizy kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności lub minimalizacji kosztów, wykonane w Polsce lub za granicą.

Kryteria wykluczenia badań:

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

16.3.1. 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 68.

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*	1 392 587	95 003
#2	gilteritinib or Xospata	111	45

Nr	Zapytanie	Liczba trafień w bazie Medline	Liczba trafień w bazie Cochrane
#3	#1 and #2	2	1

Data ostatniego wyszukiwania: 23.10.2020

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

Tabela 69.

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	gilteritinib	2

Data ostatniego wyszukiwania: 23.10.2020

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.

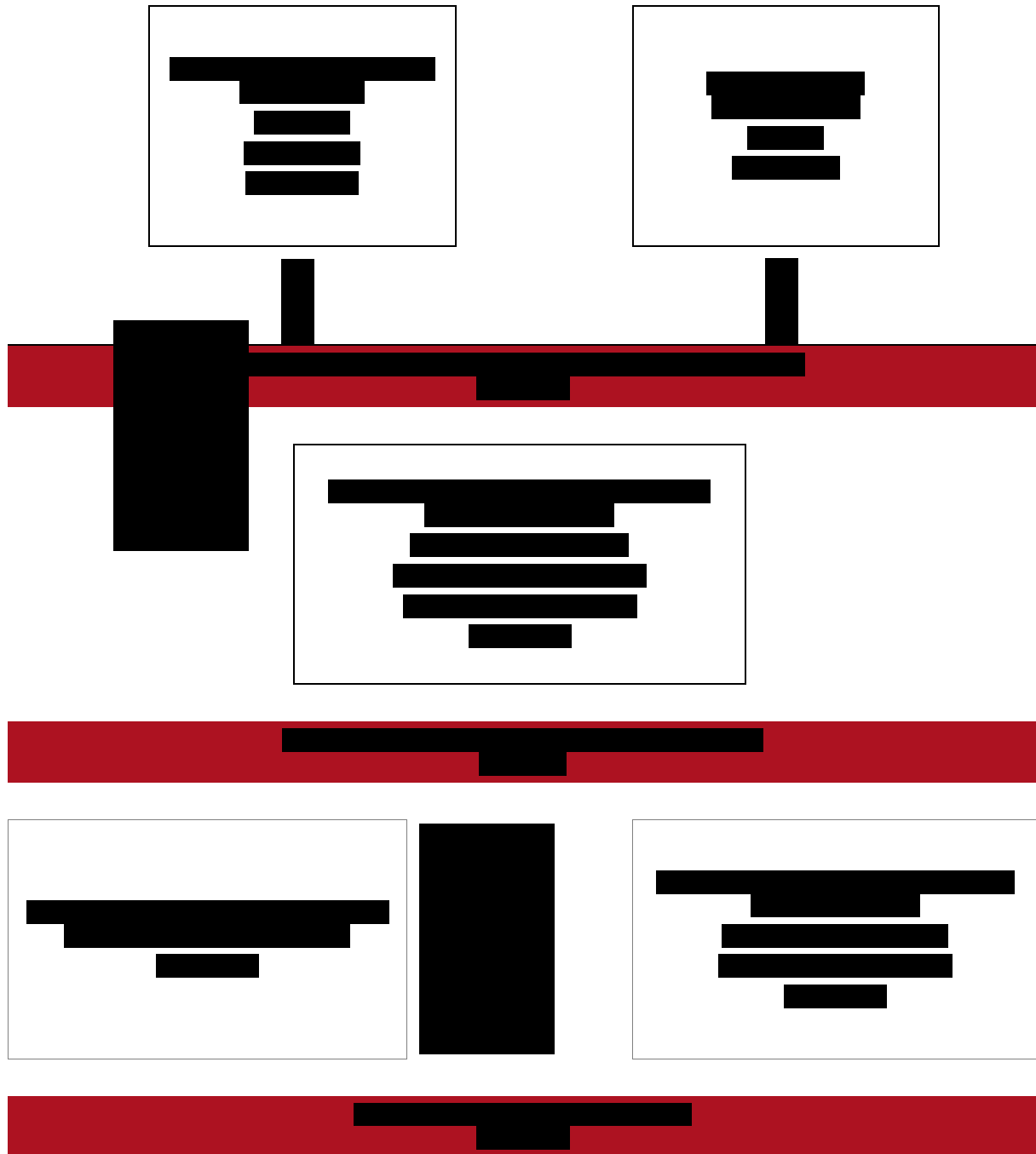
16.3.2. Selekcja badań

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 16.3.

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

Rysunek 22.

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



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

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 3 publikacje w formie tytułów i abstraktów, w tym:

- w bazie Medline odnaleziono 2 publikacje;
- w bazie CEAR odnaleziono 1 publikację;
- w bazie NICE odnaleziono 2 publikacje.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono dwie publikacje: *Zeidan 2019* (dostępna jedynie w formie abstraktu), *NICE TA10460*, prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych w omawianym problemie zdrowotnym.

16.3.4. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych

Ostatecznie, w pracy odnaleziono inne analiz ekonomicznych, w których pokazane byłyby wyniki opłacalności stosowania GIL w porównaniu z chemioterapią ratunkową w leczeniu dorosłych chorych z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką szpikową lub wtórną białaczką szpikową (po zespole mielodysplastycznym) z mutacją genu FLT3.

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT*, wyniki wskazanych powyżej analiz ekonomicznych przedstawiono w dyskusji (rozdział 15.).

16.4. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej

W przypadku leku Xospata® nie są spełnione wymagania, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 Ustawy o refundacji. Nie ma to jednak żadnego wpływu na decyzję w zakresie kwalifikacji do wspólnej albo odrębnej grupy limitowej. Zapis punktu 1 („... w przypadku, gdy droga podania leku lub jego postać farmaceutyczna w istotny sposób ma wpływ na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny”) dotyczy tylko sytuacji, w której lek zawierający daną substancję czynną jest już refundowany (ale jest to lek o innej drodze podania lub innej postaci farmaceutycznej niż lek wnioskowany). Zapisy punktu 3 dotyczą wyłącznie środków spożywczych specjalnego przeznaczenia. Lek Xospata® nie jest środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia.

Na podstawie art. 15 *Ustawy o refundacji* należy stwierdzić, że leku Xospata® 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

Objęcie refundacją GIL może nastąpić tylko w drodze utworzenie nowej grupy limitowej. Nie jest możliwe włączenie leku Xospata® 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*.

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

Tabela 70.

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- 0.
3.	Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej:	n/d
3.1.	w populacji wskazanej we wniosku	TAK, rozdział 16.2.
3.2.	w populacji szerszej niż wskazana we wniosku (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 9.2.
5.	Oszacowanie kosztu uzyskania	n/d
5.1.	dotatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	TAK, rozdział 9.1
5.2.	dotatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu uzyskania dotatkowego roku życia skorygowanego o jakość)	n/d

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
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 prognozy opłacalności	TAK, rozdział 9.1
7.	Przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną)	n/d
7.1.	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
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

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
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
13.1.	określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w pkt 4.-5. i 8.	TAK, rozdział 8.
13.2.	uzasadnienie wskazanych zakresów zmienności	TAK, rozdział 8.
13.3.	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 10.
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
15.	<p>Wszystkie oszacowania i kalkulacje przedstawiono w wariantach:</p> <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

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
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. Przyjęte w analizie podstawowej modelowania dopasowania krzywych do danych empirycznych	31
Tabela 2. Wyniki dopasowania testu AIC oraz BIC dla krzywych OS bez HSCT dla analizowanych ramion	32
Tabela 3. Wyniki dopasowania testu AIC oraz BIC dla krzywych EFS bez HSCT dla analizowanych ramion	35
Tabela 4. Odsetki chorych, u których zastosowano HSCT uwzględnione w niniejszej analizie	38
Tabela 5. Wyniki dopasowania testu AIC oraz BIC dla krzywej OS z HSCT dla analizowanych ramion	39
Tabela 6. [REDACTED]	42
Tabela 7. Częstotliwość występowania działań/zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w niniejszej analizie	44
Tabela 8. Czas zebrania danych wraz z liczbą wypełnionych kwestionariuszy w celu oceny jakości życia na podstawie <i>Badania ADMIRAL</i>	47
Tabela 9. [REDACTED]	48
Tabela 10. Dane dotyczące jakości życia uwzględnione w analizie podstawowej modelowania	49
Tabela 11. Wartości użyteczności rozważane w analizie wrażliwości	50
Tabela 12. [REDACTED]	51

Tabela 13. Wycena punktów uwzględnionych w analizie świadczeń na podstawie Informatora o umowach NFZ	56
Tabela 14. Dawkowanie komparatorów	57
Tabela 15. Dawkowanie opcji terapeutycznych	59
Tabela 16. Ceny GIL uwzględnione w analizie (PLN)	60
Tabela 17. Ceny opakowań cytarabiny zgodne z <i>Wykazem leków refundowanych</i> (PLN) ...	60
Tabela 18. Ceny opakowań filgrastimu zgodne z <i>Wykazem leków refundowanych</i> (PLN) ...	61
Tabela 19. Ceny opakowania fludarabina zgodne z <i>Wykazem leków refundowanych</i> (PLN)	63
Tabela 20. Ceny opakowań idarubicyny zgodne z <i>Wykazem leków refundowanych</i> (PLN)	63
Tabela 21. Ceny opakowań etopozydu zgodne z <i>Wykazem leków refundowanych</i> (PLN) ...	63
Tabela 22. Ceny opakowań mitoksantronu zgodne z <i>Wykazem leków refundowanych</i> (PLN)	64
Tabela 23. Ceny opakowania azacytydyny zgodne z <i>Wykazem leków refundowanych</i> (PLN)	65
Tabela 24. Koszty leków uwzględnione w niniejszej analizie w przeliczeniu na miligram (średnia ważona przy uwzględnieniu wszystkich prezentacji oraz dla poszczególnych opakowań substancji) (PLN)	66
Tabela 25. Koszty wnioskowanej interwencji oraz opcji terapeutycznych wchodzących w skład komparatora (PLN)	67
Tabela 26. Koszty leków/opcji terapeutycznych po progresji	68
Tabela 27. Koszt podania leków uwzględniony w analizie, w jednym ze scenariuszy analizy wrażliwości	69
Tabela 28. Koszt hospitalizacji przed progresją uwzględniony w analizie	70



Tabela 29. Koszt hospitalizacji po progresji uwzględniony w analizie	71
Tabela 30. Koszt działań/zdarzeń niepożądanych uwzględniony w analizie	72
Tabela 31. Koszt testu na obecność mutacji FLT3.....	73
Tabela 32. Koszt kwalifikacji do Programu lekowego.....	74
Tabela 33. Koszt diagnostyki w Programie lekowym (ryczałt roczny).....	74
Tabela 34. Koszt wizyt w ramach diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia przed progresją w ramieniu GIL.....	75
Tabela 35. Koszt diagnostyki w chemioterapii przed progresją i po progresji	75
Tabela 36. Koszt wizyt w ramach diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia przed progresją i po progresji.....	76
Tabela 37. Koszty przeszczepienia – wycena punktowa z Zarządzeń Prezesa NFZ	78
Tabela 38. Koszty badania zgodności tkankowej.....	78
Tabela 39. Koszty związane z poszukiwaniem dawcy niespokrewnionego oraz dawcy haploidentycznego.....	79
Tabela 40. Podział przeszczepień ze względu na rodzaj dawcy	79
Tabela 41. Koszty przeszczepienia	80
Tabela 42. Koszt wizyt ambulatoryjnych po HSCT	80
Tabela 43. Częstość wizyt po HSCT	81
Tabela 44. Podsumowanie kosztów wizyt ambulatoryjnych po HSCT	81
Tabela 45. Koszty GvHD	83
Tabela 46. Koszty przetoczeń krwi	85
Tabela 47. Koszty leczenia paliatywnego	86
Tabela 48. Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia	87

Tabela 49. Zebrane parametry do analizy wartości skrajnych.....	91
Tabela 50. Scenariusze uwzględnione w analizie scenariuszy	93
Tabela 51. Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej oraz komparatora.....	100
Tabela 52. Inkrementalne wartości QALY, kosztów oraz wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności i cena progowa leku	101
Tabela 53. Inkrementalne wartości QALY, kosztów oraz wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności i cena progowa leku	102
Tabela 54. Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania technologii wnioskowanej z technologią wnioskowaną	104
Tabela 55. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania GIL vs ChR w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja z RSS w perspektywie płatnika publicznego	106
Tabela 56. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania GIL vs ChR w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja bez RSS w perspektywie płatnika publicznego.....	108
Tabela 57. Wyniki analizy scenariuszy dla porównania GIL vs ChR – wersja z RSS w perspektywie płatnika publicznego.....	111
Tabela 58. Wyniki analizy scenariuszy dla porównania GIL vs ChR – wersja bez RSS w perspektywie płatnika publicznego.....	118
Tabela 59. Parametry rozkładów dla zmiennych uwzględnianych w wielokierunkowej analizie wrażliwości	127
Tabela 60. Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości.....	129
Tabela 61. Wyniki walidacji wewnętrznej.....	136
Tabela 62. Wyniki analizy z publikacji <i>Zeidan2019</i> oraz NICE TA 10460.....	139

Tabela 63. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych.....	154
Tabela 64. Stany zdrowotne oraz wartości pomiarów jakości życia dla tych stanów zawarte w publikacji <i>Matza 2019</i>	157
Tabela 65. Stany zdrowia oraz użyteczności przedstawione w publikacji <i>Joshi 2019</i>	158
Tabela 66. Stany zdrowia oraz użyteczności przedstawione w publikacji <i>Castejon 2018</i> ...	159
Tabela 67. Stany zdrowia oraz użyteczności włączone na podstawie publikacji <i>Kurosawa 2016</i> oraz <i>Kurosawa 2015</i>	160
Tabela 68. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline oraz Cochrane wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych.....	162
Tabela 69. Słowa kluczowe zastosowane w bazie NICE wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych	163
Tabela 70. Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	167

18. Spis rysunków

Rysunek 1. Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej.....	27
Rysunek 2. Krzywe OS bez HSCT dopasowane dla ramienia gilterytynibu	32
Rysunek 3. Krzywe OS bez HSCT dopasowane dla ramienia chemioterapii ratunkowej	33
Rysunek 4. Krzywe log-skumulowanego hazardu dla przeżycia OS bez HSCT.....	34
Rysunek 5. Krzywe dopasowania EFS bez HSCT dla ramienia gilterytynibu	36
Rysunek 6. Krzywe dopasowania EFS bez HSCT dla ramienia chemioterapii ratunkowej...36	
Rysunek 7. Krzywe log-skumulowanego hazardu dla przeżycia EFS bez HSCT	37
Rysunek 8. Krzywa OS Kaplana-Meiera dla chorych, u których wykonano HSCT	39
Rysunek 9. Krzywe dopasowania OS z HSCT dla ramienia gilterytynibu oraz chemioterapii ratunkowej.....	40
Rysunek 10. Krzywe dopasowania OS z HSCT dla ramienia gilterytynibu oraz chemioterapii ratunkowej.....	42
Rysunek 11. Krzywe log-skumulowanego hazardu dla przeżycia OS z HSCT na podstawie publikacji Evers 2018.....	43
Rysunek 12. Wykres Tornado uwzględnionych w analizie wrażliwości parametrów oraz scenariuszy o największym wpływie na wynik ICUR, w wariancie bez uwzględnienia RSS.....	125
Rysunek 13. Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości, w wariancie z RSS.....	131
Rysunek 14. Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości, w wariancie bez RSS.....	131
Rysunek 15. Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem komparatora, w wariancie z RSS	133

Rysunek 16. Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem komparatora, w wariancie bez RSS	134
Rysunek 17. Krzywe dopasowane do porównywanych ramion (analiza podstawowa).....	137
Rysunek 18. Przeżycie OS dla chorych po HSCT na podstawie literatury oraz <i>Badania ADMIRAL</i>	141
Rysunek 19. 	142
Rysunek 20. 	143
Rysunek 21. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych.....	155
Rysunek 22. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą	164

19. Bibliografia

Publikacja/Źródło danych	Referencje
ab. konf Cella 2019	Cella D., Ritchie E.K., Fabbiano F., i in., <i>The Relationship between Transplant Status and Patient-Reported Outcomes in Patients with FLT3-Mutated Relapsed/Refractory (R/R) Acute Myeloid Leukemia (AML): Results from the Phase 3 Admiral Study</i> , Blood, 2019: 1-7.
Advani 2014	Advani A., Elson P., Kalaycio M., <i>Bortezomib + MEC (Mitoxantrone, Etoposide, Cytarabine) for Relapsed/ Refractory Acute Myeloid Leukemia: Final Results of an Expanded Phase 1 Trial</i> , Blood (2014) 124 (21): 978
Analiza kliniczna	██████████ Xospata® (gilterytynib) w monoterapii, w leczeniu dorosłych chorych z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką szpikową, z mutacją genu FLT3. Analiza kliniczna, MAHTA 2020
Analiza problemu decyzyjnego	██████████® (gilterytynib) w monoterapii, w leczeniu dorosłych chorych z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką szpikową, z mutacją genu FLT3. Analiza problemu decyzyjnego, MAHTA 2020
Analiza wpływu na system ochrony zdrowia	██████████, Xospata® (gilterytynib) w monoterapii, w leczeniu dorosłych chorych z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką szpikową, z mutacją genu FLT3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, MAHTA 2020
Badanie ADMIRAL	Dane jednostkowe do badania ADMIRAL dostarczone przez Wnioskodawcę / Dane zawarte w publikacji Perl 2019
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 Xospata®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Xospata®
ChPL Mercaptopurinum VIS®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Mercaptopurinum VIS®, http://leki.urpl.gov.pl/files/Mercaptopurinum_VIS_50.pdf (data dostępu: 26.10.2020)
Czyż 2015	Czyż A., <i>Zasady opieki potransplantacyjnej</i> , Praktyka Hematologiczna 2015, Warszawa, https://docplayer.pl/24244382-Zasady-opieki-potransplantacyjnej-anna-czyz-katedra-i-klinika-hematologii-i-transplantacji-szpiku-universytet-medyczny-w-poznaniu.html (data dostępu: 18.05.2020)
Dane od Wnioskodawcy	Dane otrzymane przez Wnioskodawcę w zakresie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii lekowej, dane dotyczące zużycia zasobów chorych z populacji europejskiej leczonych na AML
Dane refundacyjne NFZ	NFZ, Komunikaty DGL – Wartość refundacji cen leków według kodów EAN
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)
Dillon 2020	Dillon R., Hills R., Freeman S., i in., <i>Molecular MRD Status and Outcome After Transplantation in NPM1-mutated AML</i> , Blood, 2020 27;135(9):680-688.
Doyle 2008	Doyle S., Lloyd A., Walker M., <i>Health state utility scores in advanced non-small cell lung cancer</i> . Lung Cancer Amst Neth. 2008, 62(3):374-380

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Drummond 2003	Drummond M., <i>Metody badań ekonomicznych programów ochrony zdrowia</i> , Gdańsk 2003, rozdział 8 str. 260-264
Evers 2018	Evers G., Beelen D.W., Braess J., i in. <i>Outcome of Patients with Acute Myeloid Leukemia (AML) Undergoing Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT) Beyond First Complete Remission (CR1)</i> , Blood. 2018;132:4649-4649.
Forsythe 2018	Forsythe A., Brandt P., Dolph M., i in., <i>Systematic Review of Health State Utility Values for Acute Myeloid Leukemia</i> , Clinicoecon Outcomes Res, 2018 Jan 25;10:83-92.
Gilleece 2020	Gilleece M.H., Labopin M., Savani B.N., i in., <i>Allogeneic hematopoietic transplantation for acute myeloid leukaemia in second complete remission: a registry report by the Acute Leukaemia working Party of the EBMT</i> . Leukemia. 2020, 34(1):87-99.
Golicki 2020	Golicki D., Jaśkowiak K., Wójcik A., i in., <i>EQ-5D-Derived Health State Utility Values in Hematologic Malignancies: A Catalog of 796 Utilities Based on a Systematic Review</i> , Value Health. 2020, 23(7):953-968
Guyot 2012	Guyot P, Ades A, Ouwens MJ, Welton NJ. Enhanced secondary analysis of survival data: reconstructing the data from published Kaplan-Meier survival curves. BMC Med Res Methodol. 2012;12(1):9. doi:10.1186/1471-2288-12-9
Horvath Walsh 2019	Horvath Walsh L.E., Rider A., Piercy J., i in. <i>Real-World Impact of Physician and Patient Discordance on Health-Related Quality of Life in US Patients with Acute Myeloid Leukemia</i> , Oncol Ther. 2019, 7(1):67-81
Hout 2012	van Hout B., Janssen M.F., Feng Y.S., i in., <i>Interim scoring for the EQ-5D-5L: mapping the EQ-5D-5L to EQ-5D-3L value sets.</i> , Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res. 2012;15(5):708-715
Informator o umowach NFZ	NFZ, <i>Informator o umowach</i> , https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/Provider/Search
Janssen 2014	Janssen B., Szende A. rozdział - <i>Population Norms for the EQ-5D</i> . w Szende A., Janssen B., Cabases J. (ed.) <i>Self-Reported Population Health: An International Perspective based on EQ-5D</i> . Springer, Dordrecht. 2014
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
Konkurs ofert 2020 (Poltransplant)	Konkurs ofert na realizację świadczeń zdrowotnych w okresie 1.04.2020 - 31.03.2021r. w zakresie: Poszukiwania i dobór niespokrewnionych i/lub haploidentycznych dawców komórek krwiotwórczych. Dostęp: http://bip.poltransplant.org.pl/userfiles/file/Konkursy2020/Alogeniczny/OG_LOSZENIE_wyniku_konkursu_2020_2021.pdf
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

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Latimer 2013	Latimer N.R., <i>NICE DSU Technical Support Document 14: Survival Analysis For Economic Evaluations Alongside Clinical Trials - Extrapolation with Patient-Level Data</i> . London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2013 (http://nicedsu.org.uk/wp-content/uploads/2016/03/NICE-DSU-TSD-Survival-analysis.updated-March-2013.v2.pdf , data dostępu 27.03.2020)
Leunis 2014	Leunis A., Redekop W.K., Uyl-de Groot C., i in., <i>Impaired Health-Related Quality of Life in Acute Myeloid Leukemia Survivors: A Single-Center Study</i> , <i>Eur J Haematol.</i> 2014 , 93(3):198-206
Li 2019	Li G., Zhou Z., Wencong Y., i in., <i>Long-term cardiac-specific mortality among 44,292 acute myeloid leukemia patients treated with chemotherapy: a population-based analysis</i> , <i>J Cancer</i> 2019, 10(24):6161-6169
Lloyd 2006	Lloyd A., Nafees B., Narewska J., i in., <i>Health state utilities for metastatic breast cancer</i> . <i>Br J Cancer.</i> 2006, 95(6):683-690.
Łanda 2009	Łanda K., <i>Pricing, Ceny leków refundowanych, negocjacje i podział ryzyka</i> , Wydawnictwo CEESTAHC, Kraków/Warszawa 2009, str. 244-258
Mamolo 2019	Mamolo C, Cappelleri J.C., Hoang C.J., i in., <i>A Real-World, Cross-Sectional, Community Survey of Symptoms and Health-Related Quality of Life of Adults With Acute Myeloid Leukemia</i> , <i>Future Oncol.</i> 2019 Jun;15(16):1895-1909
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
Nafees 2008	Nafees B., Stafford M., Gavriel S., i in., <i>Health state utilities for non small cell lung cancer. Health Qual Life Outcomes.</i> 2008;6:84.
NICE TA642	National Institute for Health and Care Excellence (NICE). <i>Gilteritinib for treating relapsed or refractory acute myeloid leukaemia. Technology appraisal guidance [TA642]</i> , 2020, https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta642/
NICE TA523	National Institute for Health and Care Excellence (NICE). <i>Midostaurin for untreated acute myeloid leukaemia. Technology appraisal guidance [TA523]</i> , 2018, https://www.nice.org.uk/guidance/ta523/history
NICE TA554	National Institute for Health and Care Excellence (NICE), <i>Tisagenlecleucel for treating relapsed or refractory B-cell acute lymphoblastic leukaemia in people aged up to 25 years. Technology appraisal guidance [TA554]</i> , 2018 https://www.nice.org.uk/guidance/ta554
NICE TA559	National Institute for Health and Care Excellence (NICE), <i>Axicabtagene ciloleucel for treating diffuse large B-cell lymphoma and primary mediastinal large B-cell lymphoma after 2 or more systemic therapies. Technology appraisal guidance [TA559]</i> , 2019 https://www.nice.org.uk/guidance/TA559
NICE technology appraisals	National Institute for Health and Clinical Excellence. <i>Guide to the Methods of Technology Appraisals.</i> 2008
Obwieszczenie Prezesa GUS	Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 30 października 2020 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2016–2018
Orlewska 1999	Orlewska E., <i>Podstawy farmakoekonomiki</i> , Warszawa 1999, str. 180-192
Perl 2019	Perl A.E., Martinelli G., Cortes J.E., i in., <i>Gilteritinib or chemotherapy for relapsed or refractory FLT3-mutated AML</i> . <i>New England Journal of Medicine</i> , 2019 381(18), 1728-1740.

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Poire 2018	Poiré, X., Labopin M., Polge E., i in., <i>Allogeneic stem cell transplantation benefits for patients ≥ 60 years with acute myeloid leukemia and FLT3 internal tandem duplication: a study from the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation</i> . <i>Haematologica</i> , 2018, 103, 256–265
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
Rydapt 2018	Analiza ekonomiczna, „ <i>Midostauryna (Rydapt®) w terapii nowo rozpoznanej ostrej białaczki szpikowej z obecnością mutacji genu FLT3</i> , https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/010/AW/010_AW_3_OT_4331_1_2019_Rydapt_AML.pdf
Sarkozy 2013	Sarkozy C, Gardin C, Gachard N, et al. Outcome of older patients with acute myeloid leukemia in first relapse. <i>Am J Hematol</i> . 2013;88(9):758-764. doi:10.1002/ajh.23498
Stahl 2019	Stahl M., DeVeaux M., Montesinos P., i in., <i>Performance of the Medical Research Council (MRC) and the Leukemia Research Foundation (LRF) score in predicting survival benefit with hypomethylating agent use in patients with relapsed or refractory acute myeloid leukemia</i> . <i>Leuk Lymphoma</i> . 2019;60(1):246-249.
Statystyki JGP	Dane NFZ dotyczące wykorzystania świadczeń, strona: https://statystyki.nfz.gov.pl/Benefits/1a (data dostępu: 23.10.2020)
Swinburn 2010	Swinburn P., Lloyd A., Nathan P., i in.. <i>Elicitation of health state utilities in metastatic renal cell carcinoma</i> . <i>Curr Med Res Opin</i> . 2010, 26(5):1091-1096
Takahashi 2013	Takahashi K, Kantarjian H, Pemmaraju N, et al. Salvage therapy using FLT3 inhibitors may improve long-term outcome of relapsed or refractory AML in patients with FLT3-ITD. <i>Br J Haematol</i> . 2013;161(5):659-666. doi:10.1111/bjh.1229
Tikhonova 2016	Tikhonova I., Hoyle M., Snowsill T., i in., <i>Azacitidine for treating acute myeloid leukaemia: a NICE single technology appraisal</i> , <i>Value Health</i> , 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
Ustun 2017	Ustun C., Ruggeri A., Weisdorf D.J., <i>UCB HCT in FLT3+ AML</i> . <i>Oncotarget</i> . 2017; 8(47):81733-81734

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Wehler 2018	Wehler E., Storm M., Storm M., i in., <i>A health state utility model estimating the impact of ivosidenib on quality of life in patients with relapsed/refractory acute myeloid leukemia</i> , EHA Library, 215740; PS1442, https://library.ehaweb.org/eha/2018/stockholm/215730/michael.storm.a.health.state.utility.model.estimated.the.impact.of.ivosidenib.html (data dostępu: 26.10.2020)
Wykaz leków refundowanych	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2021 r.
Wytyczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytyczne oceny technologii medycznych</i> , Warszawa 2016
Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna	Zarządzenie Nr 105/2020/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 10 lipca 2020 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna
Zarządzenie chemioterapia	Zarządzenie Nr 16/2020/DGL Prezesa NFZ z dnia 16 października 2020 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia
Zarządzenie leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne świadczenia wysokospecjalistyczne	Zarządzenie Nr 155/2020/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 6 października 2020 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne
Zarządzenie opieka paliatywna	Zarządzenie Nr 74/2018/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 17 czerwca 2019 r. zmieniająca zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna
Zarządzenie programy lekowe	Zarządzenie Nr 162/2020/DGL z dnia 16 października 2020 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe
Zarządzenie świadczenia zdrowotne kontraktowane oddzielnie	Zarządzenie Nr 167/2019/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 29 listopada 2019 r., w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane oddzielnie
Zeidan 2019	Zeidan A.M., Qi C.Z, Pandya B., i in., <i>Cost-Effectiveness Analysis of Gilteritinib Versus Salvage Chemotherapy (SC) for the Treatment of Relapsed or Refractory (R/R) FLT3-Mutated (FLT3mut+) Acute Myeloid Leukemia (AML)</i> , Blood (2019) 134 (Supplement_1): 3859.