

ANALIZA EKONOMICZNA



BREKSUKABTAGEN AUTOLEUCEL (TECARTUS®) W TERAPII NAWROTOWEJ LUB OPORNEJ OSTREJ BIAŁACZKI LIMFOBLASTYCZNEJ

Wersja 2.0



HTA Consulting

ul. Starowińska 17/3
31-038 Kraków
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32
www.hta.pl

Projekt zakończono: 31.10.2023

W dniu 18 kwietnia 2024 r. analiza została uzupełniona zgodnie z pismem nr OT.423.1.13.2024.8.PZ dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego.

[REDACTED]

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

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

[REDACTED]

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

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.

Adgar Plaza 6
ul. Postępu 17A
02-676 Warszawa

[REDACTED]

Spis treści

STRESZCZENIE	8
1. WPROWADZENIE	12
1.1. Cel.....	12
1.2. Uzasadnienie metodyki analizy	13
2. METODYKA	15
2.1. Technika analityczna	15
2.2. Struktura modelu	16
2.3. Populacja docelowa.....	19
2.4. Porównywane interwencje.....	19
2.5. Perspektywa analizy.....	19
2.6. Horyzont czasowy analizy	20
2.7. Efekty zdrowotne	20
2.8. Koszty.....	20
2.9. ██████████	21
2.10. Dyskontowanie	21
2.11. Korekta połowy cyklu.....	22
2.12. Próg opłacalności	22
2.13. Analiza wrażliwości.....	22
3. DANE ŹRÓDŁOWE	25
3.1. Charakterystyka populacji	25
3.2. Efektywność interwencji	26
3.3. Śmiertelność naturalna.....	89
3.4. Użyteczności stanów zdrowia.....	92
3.5. Dawkowanie	100
3.6. Bezpieczeństwo.....	106
3.7. Koszty.....	108
4. WYNIKI	142
4.1. Wyniki zdrowotne	142
4.2. Wyniki ekonomiczne z uwzględnieniem RSS	143
4.3. Wyniki ekonomiczne bez uwzględnienia RSS	149
4.4. Probabilistyczna analiza wrażliwości.....	154
5. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI	172

5.1. Scenariusze analizy wrażliwości.....	172
5.2. Wyniki.....	175
6. WALIDACJA	203
6.1. Walidacja wewnętrzna.....	203
6.2. Walidacja konwergencji.....	203
6.3. Walidacja zewnętrzna.....	204
7. PODSUMOWANIE I WNIOSKI.....	205
8. OGRANICZENIA	207
9. DYSKUSJA	209
10. BIBLIOGRAFIA	212
11. SPIS TABEL, WYKRESÓW I RYSUNKÓW.....	217
12. ZGODNOŚĆ Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI	227
ANEKS A.	230
A.1. Strategie wyszukiwania	230
A.2. Schematy terapeutyczne w ramach ST	235
A.3. Odnalezione analizy ekonomiczne	242

Indeks skrótów

AE	Działania niepożądane (<i>Adverse Events</i>)
ALL	Ostra białaczka limfoblastyczna (<i>Acute Lymphoblastic Leukaemia</i>)
Allo-SCT	Allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (<i>Allogenic Stem Cell Transplantation</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
B-ALL	Ostra białaczka limfoblastyczna wywodząca się z prekursorów limfocytów B (<i>Precursor B-cell Acute Lymphoblastic Leukaemia</i>)
BLINA	Blinatumomab
BREX	Breksukabtagen autoleucl (Tecartus®) (<i>Brexucabtagene autoleucl</i>)
CADTH	Kanadyjska agencja oceny technologii medycznych (<i>The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)
CAR-T	Limfocyty T z chimerowym receptorem antygenowym (<i>Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy</i>)
CEAC	Krzywa akceptowalności (<i>Cost-Effectiveness Acceptability Curve</i>)
CEAR	Rejestr analiz ekonomicznych (<i>Cost-Effectiveness Analysis Registry</i>)
CER	Współczynnik kosztów-efektywności (<i>Cost-Effectiveness Ratio</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CR	Całkowita remisja (<i>Complete Remission</i>)
CRi	Całkowita remisja z niepełną regeneracją hematologiczną (<i>Complete Remission with Incomplete Hematological Recovery</i>)
CRS	Zespół uwalniania cytokin (<i>Cytokine Release Syndrome</i>)

CUR	Współczynnik kosztów-użyteczności (<i>Cost-Utility Ratio</i>)
DDD	Zdefiniowana dawka dobową (<i>Defined Daily Dose</i>)
EFS	Przeżycie wolne od zdarzeń (<i>Event-Free Survival</i>)
EQ-5D	Kwestionariusz oceny jakości życia (<i>EuroQol 5D</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HR	Hazard względny (<i>Hazard Ratio</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (<i>Health Technology Assessment</i>)
ICER	Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (<i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i>)
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (<i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>)
INO	Inotuzumab ozogamycyny
ITT	Analiza zgodna z intencją leczenia (<i>Intention To Treat Analysis</i>)
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
K-M	Kaplana-Meiera
MAIC	Porównanie pośrednie po korekcie o różnicę w charakterystyce populacji (<i>Matching-Adjusted Indirect Comparison</i>)
MCM	Model mieszanych krzywych (<i>Mixture Cure Model</i>)
mITT	Zmodyfikowana analiza zgodna z intencją leczenia (<i>Modified Intention To Treat Analysis</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NICE	Brytyjska agencja oceny technologii medycznych (<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OR	Iloraz szans (<i>Odds Ratio</i>)

OS	Przeżycie całkowite (<i>Overall Survival</i>)
PALG	Polska Grupa ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (<i>Polish Adult Leukemia Group</i>)
PFS	Przeżycie bez progresji choroby (<i>Progression Free Survival</i>)
Ph	Chromosom Philadelphia (<i>Philadelphia chromosome</i>)
PL	Program Lekowy
PLC	Placebo
PONA	Ponatynib
SE	Błąd standardowy (<i>Standard Error</i>)
QALY	Lata życia skorygowane jakością (<i>Quality-Adjusted Life Years</i>)
RCT	Randomizowane badanie kliniczne (<i>Randomized Controlled Trial</i>)
RR	Ryzyko względne (<i>Relative Risk</i>)
RSS	Umowa podziału ryzyka (<i>Risk Sharing Scheme</i>)
SMR	Standaryzowany współczynnik zgonów (<i>Standardized Mortality Ratio</i>)
SoC	Leczenie standardowe (<i>Standard of Care</i>)
ST	Terapia standardowa (<i>Standard Therapy</i>)
TOC	Tocilizumab

Streszczenie

Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności breksukabtagenu autoleucelu (Tecartus®) w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotową lub oporną ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL, ang. *acute lymphoblastic leukaemia*) wywodzącą się z prekursorów limfocytów B (B-ALL), którzy spełniają kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego.

Metodyka

Analizę ekonomiczną przeprowadzono na podstawie wyników analizy klinicznej [1], w której przeprowadzono systematyczny przegląd badań klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa breksukabtagenu autoleucelu (BREX). Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z nawrotową lub oporną ostrą białaczką limfoblastyczną wywodzącą się z prekursorów limfocytów B (B-ALL), którzy spełniają kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego. W analizie przeprowadzono porównanie BREX z następującymi komparatorami:

- chemioterapią standardową (ST),
- inotuzumabem ozogamycyny (INO),
- blinatumomabem (BLINA) – w populacji pacjentów Ph-,
- ponatynib (PONA) w populacji pacjentów Ph+.

Analizę dla porównań z INO, BLINA oraz ST przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności oraz analizy kosztów-efektywności względem zyskanych lat życia (LY). Dla porównania z PONA przeprowadzono analizę konsekwencji kosztów, a wyniki zdrowotne zostały przedstawione w postaci QALY oraz LY. Podejście to jest zgodne z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych [2].

Modelowanie kosztów i efektów zdrowotnych oparto na modelu globalnym dostarczonego przez Zamawiającego (EMA MODEL - KITE ZUMA-3 CUA and BIM 20230207 33m) [3], który zaadaptowano do warunków polskich poprzez implementację odpowiednich danych i dostosowanie zakresu uwzględnionych obliczeń. Model uzupełniono o kalkulacje ceny progowej zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia [2]. Przed rozpoczęciem symulacji przebiegu choroby w ramieniu BREX uwzględniono drzewo decyzyjne. Wykorzystanie drzewa decyzyjnego pozwala na uchwycenie kosztów i efektów zdrowotnych dla pacjentów, którzy zostali zakwalifikowani do leczenia z zastosowaniem BREX, wykonano u nich procedury (część lub wszystkie) związane z przygotowaniem do infuzji BREX, ale ostatecznie BREX nie został im podany (np. z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych wykluczających z leczenia z zastosowaniem BREX, niedostępności leku, wycofania zgody na leczenie lub zgonu przed podaniem leku). Symulacja przebiegu choroby została przeprowadzona w oparciu o model czasu podzielonego (ang. *partitioned survival model*), w którym wyodrębniono 3 stany zdrowia: przeżycie wolne od zdarzeń (EFS), progresja choroby (PD), zgon. W chwili rozpoczęcia symulacji wszyscy pacjenci znajdują się w stanie EFS. Pacjenci, u których stwierdzono odpowiedź na leczenie, pozostają w stanie EFS; pacjenci, u których wystąpił nawrót lub u których nie stwierdzono odpowiedzi na leczenie przechodzą do stanu

progresji choroby (PD). Zgon jest stanem pochłaniającym w modelu – po wejściu do stanu zgon pacjenci pozostają w nim do końca symulacji. Stan EFS odzwierciedla użyteczności stanu zdrowia pacjentów z długotrwałą remisją choroby. W stanie PD odzwierciedlona jest malejąca użyteczność stanu zdrowia pacjentów ze stwierdzoną progresją choroby.

Odpowiednie dane dotyczące skuteczności leczenia zaczerpnięto z badań uwzględnionych w analizie klinicznej [1] w oparciu o dane odnośnie skuteczności uwzględnionych terapii zamieszczone w modelu oryginalnym [3, 4]. W niniejszej analizie wykorzystano wyniki dla populacji pacjentów, którzy otrzymali infuzję BREX (populacja mITT, ang. *modified intention to treat analysis*) w ustalonej dawce w ramach całego badania ZUMA-3, tj. pacjentów włączonych do fazy I oraz fazy II badania.

W analizie uwzględniono: koszty związane z podaniem BREX (koszt preparatu Tecartus®, koszt kwalifikacji do proponowanego programu lekowego, koszt pobrania limfocytów T, koszt terapii pomostowej, koszt terapii kondycjonującej, koszt podania BREX, koszt monitorowania leczenia w proponowanym programie lekowym), koszty związane z leczeniem z zastosowaniem komparatorów (koszty leków, koszty podania, koszty monitorowania leczenia), koszty leczenia zespołu uwalniania cytokin (CRS, ang. *cytokine release syndrome*), koszty monitorowania stanów zdrowia, koszty związane z allogenicznym przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-SCT, ang. *allogenic stem cell transplantation*), koszty leczenia po progresji choroby (koszty kolejnej linii aktywnego leczenia), koszty opieki paliatywnej. W obliczeniach nie uwzględniono oddzielnej kategorii kosztowej dotyczącej kosztów związanych z leczeniem zdarzeń niepożądanych. W przypadku terapii z zastosowaniem preparatu Tecartus®, BLINA oraz ST założono, że ewentualne zdarzenia niepożądane zaopatrywane są w ramach hospitalizacji związanej z podaniem leków. Nieuwzględnienie kosztów występowania zdarzeń niepożądanych w ramieniu pozostałych komparatorów (INO, PONA) należy uznać za założenie konserwatywne.

Analizę przeprowadzono w 52-letnim horyzoncie czasowym, który w przypadku pacjentów z populacji docelowej odpowiada horyzontowi dożywności. W scenariuszu głównym analizy ekonomicznej przyjęto, że roczne stopy dyskontowe wynoszą 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych, zgodnie z wytycznymi AOTMiT oraz rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych. W modelu wykorzystanym w niniejszej analizie długość cyklu wynosi 1 tydzień, a zatem jest względnie krótka, wobec czego nie uwzględniono korekty połowy cyklu. W obliczeniach próg opłacalności przyjęto na poziomie 190 380 zł, zgodnie z obowiązującymi wymaganiami w tym zakresie. Wyniki analizy przedstawiono przy uwzględnieniu proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka i bez uwzględnienia tego instrumentu. Oceny niepewności uzyskiwanych wyników dokonano za pomocą probabilistycznej analizy wrażliwości oraz jednokierunkowych analiz wrażliwości.

Wyniki

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted Section Header]

[Redacted Section Header]

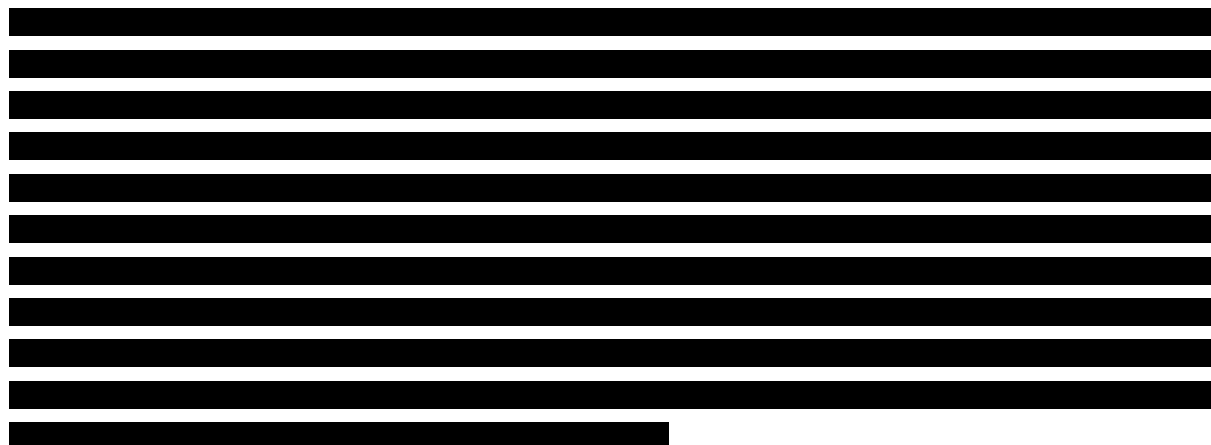
[Redacted Section Header]

[Redacted Section Header]

[Redacted Section Header]

[Redacted Section Header]

[Redacted Section Header]



W tym miejscu warto zwrócić uwagę, że niniejsza analiza dotyczy innowacyjnego produktu, który przygotowywany jest dla każdego pacjenta indywidualnie, co przyczynia się do wysokiego kosztu jego wytworzenia. Należy podkreślić, że finansowanie preparatu Tecartus® pozwoli na rozszerzenie możliwości terapeutycznych pacjentów w populacji docelowej, a tym samym znacząco wpłynie na poprawę ich rokowania. W tym kontekście objęcie finansowaniem produktu Tecartus® w ramach proponowanego programu lekowego będzie odpowiedzią na niezaspokojoną potrzebę pacjentów z populacji docelowej.

1. Wprowadzenie

1.1. Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności breksukabtagenu autoleucelu (Tecartus®) w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotową lub oporną ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL, ang. *acute lymphoblastic leukaemia*) wywodzącą się z prekursorów limfocytów B (B-ALL), którzy spełniają kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego.

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

POPULACJA

Dorośli pacjenci w wieku 26 lat i starsi z nawrotową lub oporną na leczenie B-ALL [5].

INTERWENCJA

Breksukabtagen autoleucel (BREX) stosowany zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego (ChPL) Tecartus® [6].

KOMPARATORY

- Chemioterapia standardowa (ST, ang *standard therapy*)
- Inotuzumab ozogamycyny (INO)
- Blinatumomab (BLINA) – w populacji pacjentów bez obecności chromosomu Philadelphia (Ph, ang. *Philadelphia chromosome*) (Ph-)
- Ponatynib (PONA) w populacji pacjentów z obecnością chromosomu Philadelphia (Ph+) [5]

PUNKTY KOŃCOWE

- lata życia (LY),
- lata życia skorygowane jakością (QALY),
- koszty terapii wyrażone w polskich złotych (zł),
- inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR),
- inkrementalne współczynniki kosztów-efektywności (ICER/LY),
- współczynniki kosztów-użyteczności (CUR),

- współczynniki kosztów-efektywności (CER),
- cena progowa wyrażona jako cena zbytu netto.

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego, ocenianej interwencji i technologii opcjonalnych przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego [5].

1.2. Uzasadnienie metodyki analizy

Analizę ekonomiczną przeprowadzono na podstawie wyników analizy klinicznej [1], w której przeprowadzono systematyczny przegląd badań klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji.

W ramach analizy klinicznej porównanie z INO, ST oraz BLINA przeprowadzono w postaci porównania pośredniego z dostosowaniem (MAIC, ang. *matching adjusted indirect comparison*), natomiast porównanie z PONA przeprowadzono w postaci zestawienia jakościowego wyników.

Porównanie pośrednie z dostosowaniem (MAIC)

[REDACTED]

[REDACTED]

Porównanie jakościowe

W porównaniu pośrednim metodą jakościową wykazano przewagę BREX nad PONA w zakresie przeżycia całkowitego, jak i przeżycia wolnego od nawrotów. Mediana przeżycia całkowitego u pacjentów leczonych BREX wynosiła od 2 do blisko 3 lat, a zatem była od ok. 3-4 razy dłuższą niż wśród osób leczonych PONA (8 mies.). [1]

Wybór metodyki analizy

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [7] analiza ekonomiczna standardowo powinna składać się z analizy użyteczności kosztów lub analizy efektywności kosztów. Rekomenduje się wykonywanie analizy użyteczności kosztów oraz analizy efektywności kosztów jednocześnie. W przypadku stwierdzenia w ramach analizy klinicznej równorzędności klinicznej porównywanych technologii medycznych lub gdy różnice między nimi nie są istotne klinicznie, należy przeprowadzić analizę minimalizacji kosztów. W przypadku braku możliwości opracowania analizy użyteczności kosztów, efektywności kosztów lub minimalizacji kosztów dopuszcza się przeprowadzenie jedynie analizy konsekwencji kosztów.

W świetle powyższych spostrzeżeń, analizę dla porównań z INO, ST oraz BLINA przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności oraz analizy kosztów-efektywności względem zyskanych lat życia (LY). Natomiast dla porównania z PONA przeprowadzono analizę konsekwencji kosztów, a wyniki zdrowotne zostały przedstawione w postaci QALY oraz LY. Podejście to jest zgodne z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych [2].

Tabela 5.
Metodyka analizy dla przeprowadzonych porównań

Porównanie	Metodyka analizy
BREX vs ST	Analiza użyteczności kosztów
BREX vs INO	Analiza użyteczności kosztów
BREX vs BLINA	Analiza użyteczności kosztów
BREX vs PONA	Analiza konsekwencji kosztów

2. Metodyka

2.1. Technika analityczna

Analizę ekonomiczną dla porównań z INO, ST oraz BLINA przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności. Koszty oraz efekty zdrowotne dla porównywanych schematów zostały wyznaczone w oparciu o model dostosowany na potrzeby niniejszej analizy do warunków polskich, który umożliwia przeprowadzenie symulacji rozwoju choroby w dożywotnym horyzoncie czasowym.

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

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

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

gdzie L oznacza wyniki uzyskane dla ramienia interwencji ocenianej, zaś K dla ramienia komparatora.

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

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

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

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia [2], cena progowa w analizie kosztów-użyteczności opartej na wynikach ICUR określona jest jako cena zbytu netto za opakowanie ocenianego leku, przy której wartość współczynnika ICUR dla porównywanych schematów terapeutycznych jest równa progowi opłacalności (patrz rozdz. 2.12).

Wyniki analizy kosztów-efektywności opartej na wynikach w zakresie zyskanych lat życia (LY) opracowano w sposób analogiczny jak opisany powyżej dla analizy kosztów-użyteczności, zastępując odpowiednio wyniki zdrowotne uzyskane w zakresie QALY wynikami uzyskanymi w zakresie LY.

W ramach opracowanej analizy klinicznej nie zidentyfikowano badań klinicznych pozwalających na wykazanie wyższości leku nad wszystkimi technologiami opcjonalnymi (patrz rozdz. 1.2). W związku z tym, zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia [2], w ramach analizy wyznaczono dodatkowo współczynniki kosztów-użyteczności (CUR, ang. *cost-utility ratio*):

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

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

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

Analizę ekonomiczną dla porównania BREX vs PONA przeprowadzono w formie analizy konsekwencji kosztów. Koszty oraz efekty zdrowotne dla porównywanych schematów zostały wyznaczone w oparciu o model dostosowany na potrzeby niniejszej analizy do warunków polskich, który umożliwia przeprowadzenie symulacji rozwoju choroby w dożywotnym horyzoncie czasowym. Na podstawie przeprowadzonych obliczeń wyznaczono współczynniki CUR. Ze względu na fakt, iż porównanie BREX vs PONA w analizie klinicznej zostało przeprowadzone jako jakościowe zestawienie wyników w ramach niniejszej analizy dla tego porównania nie wyznaczono wyników inkrementalnych.

2.2. Struktura modelu

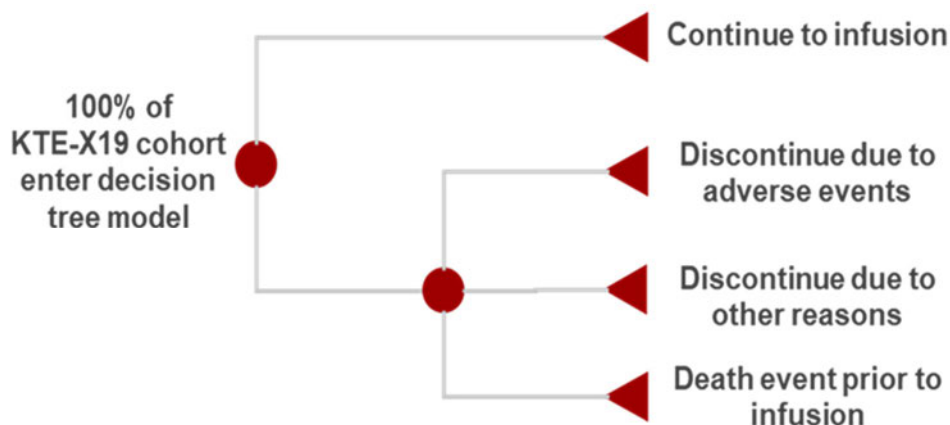
Modelowanie kosztów i efektów zdrowotnych przeprowadzono w oparciu o model globalny dostarczony przez Zamawiającego (EMA MODEL - KITE ZUMA-3 CUA and BIM 20230207 33m) [3], który zaadaptowano do warunków polskich poprzez implementację odpowiednich danych i

dostosowanie zakresu uwzględnionych obliczeń. Model uzupełniono o kalkulacje ceny progowej zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia [2].

Model oryginalny został opracowany w programie Microsoft Excel® i zbudowany zgodnie z wytycznymi NICE [8]. Model ujmuje główne cele leczenia pacjentów z nawrotową lub oporną ALL (tj. wydłużeniem przeżycia, uniknięciem progresji choroby oraz związanego z nią obniżeniem jakości życia pacjentów), a jego struktura jest zgodna z modelami przygotowanymi na potrzeby wcześniejszych analiz ocenianych przez NICE [9, 10] w analizowanej jednostce chorobowej.

Przed rozpoczęciem symulacji przebiegu choroby w ramieniu BREX uwzględniono drzewo decyzyjne. Wykorzystanie drzewa decyzyjnego pozwala na uchwycenie kosztów i efektów zdrowotnych dla pacjentów, którzy zostali zakwalifikowani do leczenia z zastosowaniem BREX, wykonano u nich procedury (część lub wszystkie) związane z przygotowaniem do infuzji BREX (por. rozdz. 3.7.1), ale ostatecznie BREX nie został im podany (np. z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych wykluczających z leczenia z zastosowaniem BREX, niedostępności leku, wycofania zgody na leczenie lub zgonu przed podaniem leku). Poniżej zaprezentowano strukturę drzewa decyzyjnego uwzględnionego przed rozpoczęciem symulacji przebiegu choroby w ramieniu BREX (Rysunek 1).

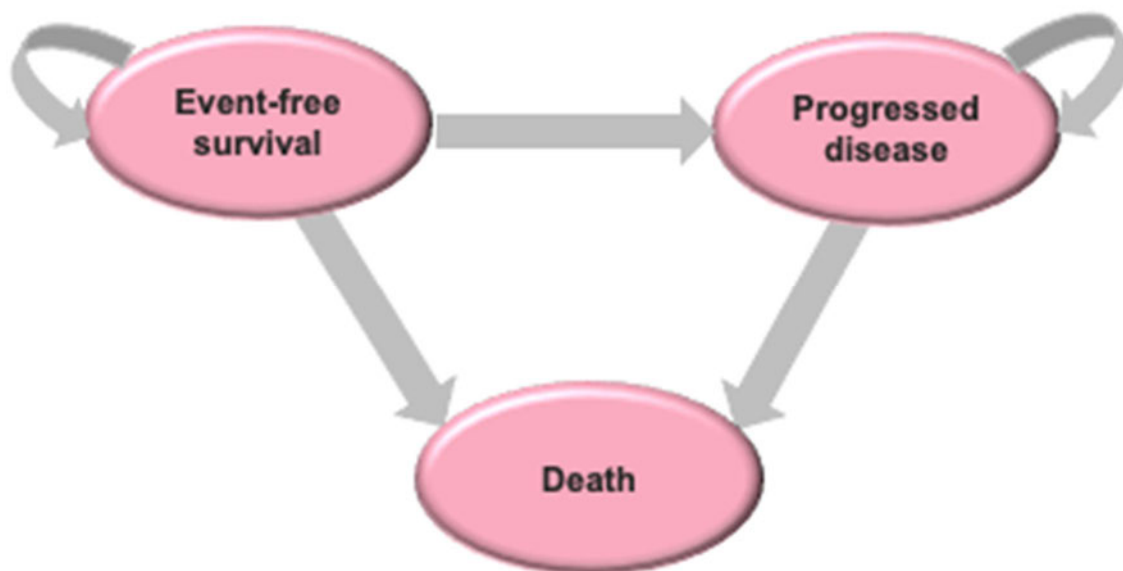
Rysunek 1.
Struktura drzewa decyzyjnego uwzględnionego w ramieniu BREX [4]



Symulacja przebiegu choroby została przeprowadzona w oparciu o model czasu podzielonego (ang. *partitioned survival model*), w którym wyodrębniono 3 stany zdrowia

- przeżycie wolne od zdarzeń (EFS),
- progresja choroby (PD),
- zgon.

Rysunek 2.
Schemat struktury modelu uwzględnionego w niniejszej analizie – przejścia między stanami zdrowia



W chwili rozpoczęcia symulacji wszyscy pacjenci znajdują się w stanie EFS. Pacjenci, u których stwierdzono odpowiedź na leczenie, pozostają w stanie EFS; pacjenci, u których wystąpił nawrót lub u których nie stwierdzono odpowiedzi na leczenie, przechodzą do stanu progresji choroby (PD). Zgon jest stanem pochłaniającym w modelu – po wejściu do stanu zgon pacjenci pozostają w nim do końca symulacji. Stan EFS odzwierciedla użyteczność stanu zdrowia pacjentów z długotrwałą remisją choroby. W stanie PD odzwierciedlona jest malejąca użyteczność stanu zdrowia pacjentów ze stwierdzoną progresją choroby.

W obliczeniach wykorzystano wyniki odnośnie skuteczności BREX dla populacji mITT, tj. dla populacji pacjentów, którzy otrzymali infuzję BREX (wyniki te uwzględniają wyłącznie dane dla pacjentów, którzy otrzymali infuzję BREX). W celu odzwierciedlenia uzyskanych wyników zdrowotnych w ramieniu pacjentów zakwalifikowanych do terapii BREX (z uwzględnieniem pacjentów, u których finalnie nie doszło do podania leku), skuteczność wyznaczono jako średnią skuteczność z danych dla pacjentów leczonych z zastosowaniem BREX lub komparatorami ważoną odpowiednimi udziałami. Analogiczne podejście zastosowano przy naliczaniu kosztów leków, kosztów podania leków oraz kosztów monitorowania pacjenta. Szczegóły odnośnie odsetka pacjentów, którzy otrzymali infuzję BREX oraz udziałów poszczególnych opcji leczenia wśród pacjentów, u których nie doszło do podania BREX, zamieszczono w rozdziale 3.7.1.9. Dodatkowo w modelu istnieje możliwość uwzględnienia skuteczności BREX w oparciu o dane dla populacji ITT, tj. wszystkich pacjentów zakwalifikowanych do podania BREX (wyniki te uwzględniają również dane dla pacjentów, u których nie doszło do podania BREX). W przypadku uwzględnienia skuteczności BREX dla populacji ITT koszty (leków, podania leków oraz monitorowania leczenia) naliczane są jak dla populacji mITT, ale nie jest przeprowadzane dostosowanie krzywych przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od zdarzeń, ponieważ jest to już

uwzględnione w ekstrapolacji tych krzywych (do ekstrapolacji wykorzystano dane dla wszystkich pacjentów zakwalifikowanych do podania BREX, również tych, którzy nie otrzymali infuzji BREX).

W zależności od stanu zaawansowania choroby i rodzaju otrzymywanego leczenia przypisano odpowiednie użyteczności, a do każdego stanu zdrowia przypisano koszty. Dane dotyczące kosztów i użyteczności były sumowane dla każdego ramienia leczenia przez cały czas trwania horyzontu czasowego. Umożliwiło to obliczenie różnic w skumulowanych kosztach i skutecznościach pomiędzy komparatorami w momencie zakończenia modelu.

2.3. Populacja docelowa

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z nawrotową lub oporną ostrą białaczką limfoblastyczną wywodzącą się z prekursorów limfocytów B (B-ALL), którzy spełniają kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego.

2.4. Porównywane interwencje

W analizie dokonano porównania BREX z następującymi komparatorami:

- chemioterapią standardową (ST),
- inotuzumabem ozogamycyny (INO),
- blinatumomabem (BLINA) – w populacji pacjentów Ph-,
- ponatynib (PONA) w populacji pacjentów Ph+.

Szczegóły odnośnie terapii uwzględnionych w ramach ST zaprezentowano w rozdziale 3.7.3.

2.5. Perspektywa analizy

Niniejszą analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia) oraz ze wspólnej perspektywy płatnika publicznego i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki.

Współpłacenie pacjenta (świadczeniobiorcy) za leki ujęte w analizie dotyczy wyłącznie deksametazonu i hydroksymocznika. Ze względu na niewielki poziom odpłatności pacjenta za leki (rozd. 3.7.1.4), finalne wyniki z obu perspektyw są zbliżone. Jednocześnie zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych [7] możliwe jest uwzględnienie tylko perspektywy płatnika, gdy nie dochodzi do współpłacenia pacjentów za leki lub gdy jest ono znikome. W konsekwencji w niniejszym dokumencie zaprezentowano wyniki wyłącznie z perspektywy płatnika publicznego. Obliczenia z uwzględnieniem współpłacenia za leki przez pacjentów uwzględniono w ramach analizy wrażliwości (scenariusz PER).

2.6. Horyzont czasowy analizy

Analizę przeprowadzono w 52-letnim horyzoncie czasowym, który w przypadku pacjentów z populacji docelowej odpowiada horyzontowi dożywotniemu (por. rozdz. 3.1). Przyjęcie takiego horyzontu pozwala na uwzględnienie wszystkich istotnych różnic w zakresie kosztów oraz wyników zdrowotnych, występujących pomiędzy porównywanymi technologiami.

Zgodnie z oczekiwaniami AOTMiT parametr ten został przetestowany w ramach analizy wrażliwości, w której uwzględniono 20-letni horyzont czasowy (scenariusz HOR).

2.7. Efekty zdrowotne

Skuteczność i bezpieczeństwo porównywanych interwencji przyjęto na podstawie wyników badań klinicznych uwzględnionych w analizie klinicznej. W analizie uwzględniono następujące punkty końcowe:

- przeżycie wolne od zdarzeń (EFS),
- przeżycie całkowite (OS).

Odpowiednie dane zaczerpnięto z badań uwzględnionych w analizie klinicznej [1] w oparciu o dane odnośnie skuteczności uwzględnionych terapii zamieszczone w modelu oryginalnym [3, 4]. W niniejszej analizie wykorzystano wyniki dla populacji pacjentów, którzy otrzymali infuzję BREX (populacja mITT) w ustalonej dawce w ramach całego badania ZUMA-3, tj. pacjentów włączonych do fazy I oraz fazy II badania.

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

Użyteczności stanów zdrowia uwzględnione w modelu określono na podstawie danych z badań odnalezionych w ramach przeprowadzonego przeszukania lub za autorami oryginalnego modelu (rozd. 3.4).

2.8. Koszty

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty związane z podaniem BREX:
 - koszt preparatu Tecartus®,
 - koszt kwalifikacji do proponowanego programu lekowego,
 - koszt pobrania limfocytów T,
 - koszt terapii pomostowej,
 - koszt terapii kondycjonującej,

- koszt podania BREX,
- koszt monitorowania leczenia w proponowanym programie lekowym,
- koszty związane z leczeniem z zastosowaniem komparatorów:
 - koszty leków,
 - koszty podania,
 - koszty monitorowania leczenia,
- koszty leczenia zespołu uwalniania cytokin (CRS, ang. *cytokine release syndrome*),
- koszty monitorowania terapii,
- koszty związane z allogenicznym przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-SCT, ang. *allogenic stem cell transplantation*),
- koszty leczenia po progresji choroby (koszty kolejnej linii aktywnego leczenia),
- koszty opieki paliatywnej.

W obliczeniach nie uwzględniono oddzielnej kategorii kosztowej dotyczącej kosztów związanych z leczeniem zdarzeń niepożądanych. W przypadku terapii z zastosowaniem preparatu Tecartus®, BLINA oraz ST założono, że ewentualne zdarzenia niepożądane zaopatrywane są w ramach hospitalizacji związanej z podaniem leków. Wyjątek stanowi leczenie ewentualnego CRS, które wymaga podania tocilizumabu (TOC). TOC jest dostępny w Polsce w ramach programu lekowego dotyczącego leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, a więc we wskazaniu innym niż analizowane. Zatem koszt terapii z zastosowaniem TOC nie będzie ujęty w przyjętym koszcie hospitalizacji związanej z podaniem leków. Stąd konieczne jest uwzględnienie dodatkowo kosztów leczenia TOC (rozdz. 3.7.4). Nieuwzględnienie kosztów występowania zdarzeń niepożądanych w ramieniu pozostałych komparatorów (INO, PONA) należy uznać za założenie konserwatywne.

[Redacted]

[Redacted]

2.10. Dyskontowanie

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

W scenariuszu głównym analizy ekonomicznej przyjęto, że roczne stopy dyskontowe wynoszą 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych, zgodnie z wytycznymi AOTMiT oraz rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych [7].

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

2.11. Korekta połowy cyklu

W modelu wykorzystanym w niniejszej analizie długość cyklu wynosi 1 tydzień, a zatem jest względnie krótka, wobec czego nie uwzględniono korekty połowy cyklu. W przypadku tak krótkich cykli nie uwzględnienie korekty nie będzie miało prawdopodobnie wpływu na wyniki analizy.

2.12. Próg opłacalności

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

Wysokość progu opłacalności obowiązująca na dzień zakończenia analizy wynosi 190 380 zł (3 x 63 460 zł) [11].

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

2.13. Analiza wrażliwości

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

Probabilistyczna analiza wrażliwości

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

W probabilistycznej analizie wrażliwości wykonywano po 1000 symulacji. W ramach każdej symulacji obliczono koszty, QALY lub LY oraz inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR) lub oraz inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ICER). Wyniki przeprowadzonych symulacji (różnica w kosztach, różnica w QALY, różnica w LY) umieszczono na płaszczyźnie opłacalności. Każdy punkt zaznaczony na wykresie odpowiada jednej symulacji. Na osi poziomej zaznaczono różnicę w uzyskanych efektach zdrowotnych (QALY lub LY), a na osi pionowej różnicę w kosztach pomiędzy porównywanymi terapiami. Dodatkowo, na wykresie zaznaczono wynik analizy deterministycznej (trójkąt) oraz prostą obrazującą próg opłacalności (190 380 zł za dodatkowy rok życia w pełnym zdrowiu).

Dla większości parametrów testowanych w ramach PSA, za autorami modelu globalnego, błąd standardowy (SE, ang. *standard error*) przyjęto na poziomie 20% od wartości średniej. Dla wielowymiarowego rozkładu normalnego odpowiednie macierze kowariancji zostały wyznaczone przez autorów modelu globalnego na podstawie danych z badania ZUMA-3.

Dla poszczególnych parametrów uwzględnionych w modelu przyjęto następujące rozkłady prawdopodobieństwa (wartość średnią w rozkładach przyjęto na poziomie wartości z analizy deterministycznej):

- dla parametrów dotyczących początkowych charakterystyk kohorty (wiek, masa ciała, powierzchnia ciała), średniego czasu trwania AE oraz częstości wykonywania określonych procedur w ramach monitorowania stanu zdrowia pacjenta przyjęto rozkład normalny; rozkład ten pozwala na określenie niepewności dla zmiennych przyjmujących wartości skupione symetrycznie wokół wartości średniej;
- dla odsetków (np. odsetka mężczyzn, udziały leków, odsetka pacjentów z remisją choroby, odsetka pacjentów, u których wykonano allo-SCT, odsetka pacjentów, u których wystąpią zdarzenia niepożądane) oraz parametrów wyznaczających użyteczności (oprócz użyteczności z badania ZUMA-3), przyjęto rozkład beta na odcinku [0; 1]; rozkład beta pozwala na określenie niepewności dla zmiennych przyjmujących wartości w ograniczonym przedziale; wymienione zmienne przyjmują wartości od 0 do 1;
- dla użyteczności wyznaczonych na podstawie badania ZUMA-3 przyjęto wielowymiarowy rozkład normalny,

- dla parametrów krzywych przeżycia całkowitego i krzywych przeżycia wolnego od zdarzeń zastosowano wielowymiarowy rozkład normalny, uwzględniający korelację między parametrami krzywych; przyjęcie takiego rozkładu zmniejsza ryzyko zbytniego zniekształcenia krzywej i uzyskania wyników mało prawdopodobnych,
- dla parametrów kosztowych przyjęto rozkład gamma; zmienne modelowane przy użyciu tego rozkładu mogą przyjąć wartości od 0 do nieskończoności, rozkład jest ponadto skośny, co uwzględnia sytuacje, w których zdarzają się pojedynczy pacjenci generujący bardzo wysokie koszty.

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

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

W jednokierunkowej analizie wrażliwości zbadano wpływ na wyniki założeń dotyczących:

- horyzontu czasowego analizy,
- stóp dyskontowych,
- efektywności,
- użyteczności,
- czasu leczenia z zastosowaniem BLINA,
- kosztu terapii pomostowej,
- kosztu podania terapii kondycjonującej,
- kosztu podania INO, BLINA oraz PONA,
- kosztu terapii ST,
- kosztu leczenia po progresji choroby.

Opis scenariuszy rozważanych w jednokierunkowych analizach wrażliwości, zakres zmienności poszczególnych parametrów oraz uzyskane wyniki przedstawiono w rozdziale 4.4.

3. Dane źródłowe

3.1. Charakterystyka populacji

Na potrzeby analizy ekonomicznej konieczne było określenie charakterystyki początkowej pacjentów z populacji docelowej dla następujących parametrów:

- wiek,
- odsetek mężczyzn,
- masa ciała,
- powierzchnia ciała.

Do określenia charakterystyki początkowej populacji wykorzystano dane z badania klinicznego ZUMA-3 dla populacji łącznej mITT z fazy I oraz II badania, analogicznie jak w oryginalnym modelu.

Średni wiek pacjentów oraz odsetek mężczyzn w populacji docelowej potrzebny jest do określenia prawdopodobieństwa zgonu w populacji ogólnej (ryzyko zgonu w populacji docelowej w pojedynczym cyklu jest modelowane na podstawie krzywych przeżycia z badania klinicznego, chyba że jest niższe, niż wynika z tablic trwania życia - wtedy ryzyko zgonu jest takie, jak dla populacji ogólnej).

Średnia masa ciała i średnia powierzchnia ciała są niezbędne do oszacowania zużycia leków, których dawkowanie zależy od masy lub powierzchni ciała. Średnia powierzchnia ciała została wyznaczona na podstawie wzoru Du Bois w oparciu o dane dla średniej masy (81,08 kg) ciała oraz średniego wzrostu pacjentów z badania (1,69 m).

W poniższej tabeli znajduje się zestawienie danych wejściowych dotyczących charakterystyki początkowej pacjentów wykorzystanych w obliczeniach analizy.

Tabela 6.
Charakterystyka początkowa populacji docelowej

Parametr	Wartość w analizie
Wiek [lata]	48,24
Odsetek mężczyzn [%]	47,62
Masa ciała [kg]	81,08
Powierzchnia ciała [m ²]	1,92

3.2. Efektywność interwencji

Założenia w zakresie skuteczności terapii z zastosowaniem BREX i komparatorów przyjęto w oparciu o założenia modelu dostarczonego przez Zamawiającego, który został poddany procesowi dostosowania na potrzeby niniejszej analizy.

W przypadku terapii BREX dane dotyczące skuteczności leczenia w zakresie EFS i OS zostały wyznaczone w oparciu o wyniki badania ZUMA-3 [12, 13] (punkt odcięcia: 33 miesiące). W scenariuszu podstawowym wykorzystano dane dla populacji łącznej mITT z fazy I oraz II badania, tj. populacji pacjentów, którzy otrzymali infuzję BREX w ustalonej dawce docelowej (1×10^6 limfocytów T z chimerowym receptorem antygenowym (CAR-T) na kilogram masy ciała).

Badanie ZUMA-3 jest wielośrodkowym badaniem jednoramiennym oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo terapii BREX. W związku z tym na potrzeby porównania BREX z rozważanymi komparatorami (BLINA, INO, ST, PON) konieczne było przeprowadzenie porównań pośrednich. W ramach analizy uwzględniono:

- porównania BREX vs BLINA, BREX vs INO, oraz BREX vs ST metodą MAIC (ang. *matching-adjusted indirect comparison*) w oparciu o dane z badań ZUMA-3 (skuteczność BREX), TOWER (skuteczność BLINA), INO-VATE (skuteczność INO oraz ST),
- porównanie BREX vs PON bez dostosowania (porównanie naiwne) w oparciu o dane z badań odpowiednio ZUMA-3 i PACE.

Porównania z INO oraz ST przeprowadzono w populacji Ph+/-, porównanie z BLINA w populacji Ph-, natomiast porównanie z PONA w populacji Ph+ zgodnie z przeprowadzoną analizą problemu decyzyjnego [5].

Dodatkowo w analizie wrażliwości uwzględniono wyniki porównania pośredniego BREX vs mix terapii (BLINA + INO + ST) w oparciu o dane odpowiednio z badania ZUMA-3 oraz badania SCHOLAR-3 [14] (retrospektywny przegląd danych na poziomie indywidualnych pacjentów z ukończonych badań klinicznych zagregowanych w ramach bazy *Medidata Enterprise Data Store* (przegląd kart choroby pacjentów z badań klinicznych prowadzonych w latach 2010–2017)– scenariusz MIX (szczegóły w rozdz. 3.2.2.4).

W celu ekstrapolacji danych z badania ZUMA-3 dla BREX i danych z badań dla komparatorów autorzy modelu przeprowadzili proces dopasowania krzywych parametrycznych OS i EFS. Krzywe przeżycia dopasowano do krzywych Kaplana-Meiera (K-M) z badania ZUMA-3 dla BREX oraz pozostałych badań dla komparatorów przy użyciu klasycznych modeli parametrycznych, modeli mieszanych krzywych (MCM, ang. *Mixture Cure Model*) oraz ograniczonych modeli sklepanych trzeciego stopnia (szczegóły w dalszej części rozdziału).

W analizie uwzględniono siedem ciągłych rozkładów prawdopodobieństwa: wykładniczy, Weibulla, log-normalny, log-logistyczny, Gompertza, uogólniony gamma oraz gamma.

Dopasowania modeli MCM do danych z badań dokonano w programie R z wykorzystaniem pakietu *flexsurvcure* [15]. Modele sklejane oparto na algorytmie zaprezentowanym w publikacji Royston 2002 [16]. W analizie rozpatrywano trzy formy funkcji sklejanych trzeciego stopnia, dla każdej z nich przyjmując warianty z jednym, dwoma lub trzema węzłami:

- *odds*,
- *hazard*,
- *normal*.

Zgodnie z NICE DSU 14 [17] dla każdej z uwzględnionej w analizie interwencji dopasowano wyszczególnione wyżej modele (klasyczne krzywe parametryczne, modele MCM oraz modele sklejane). Następnie wszystkie dopasowane modele zostały ze sobą porównane i ocenione przy użyciu następujących kryteriów zgodności dopasowania:

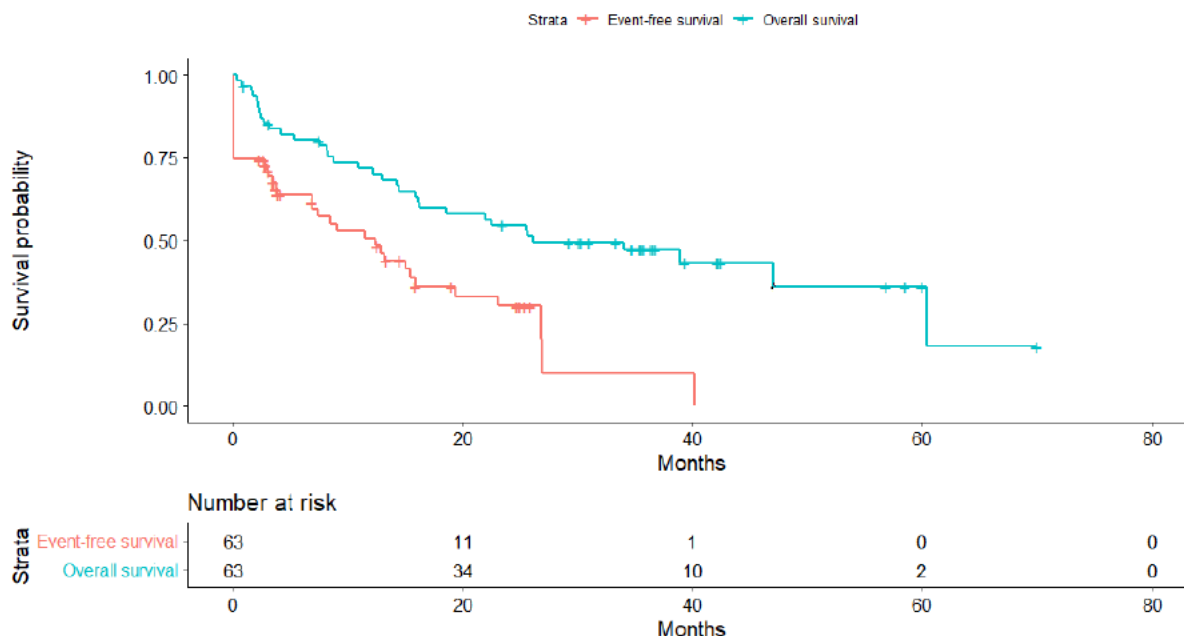
- kryterium informacyjne Akaike (AIC, ang. *Akaike Information Criterion*) oraz bayesowskie kryterium informacyjne (BIC, ang. *Bayesian Information Criterion*), gdzie mniejsze wartości AIC/BIC wskazują na lepsze dopasowanie statystyczne (założono, że modele z różnicą dla AIC i BIC mniejszą niż 5 jednostek są jednakowo dopasowane do danych),
- wizualna kontrola dopasowanych krzywych oceniająca, jak bardzo dopasowany model pasuje do danych oraz wiarygodność kliniczna długoterminowych ekstrapolacji wykraczających poza okres badania w oparciu o opinie ekspertów klinicznych i, o ile to było możliwe, w oparciu o dostępne długoterminowe dane zewnętrzne.

3.2.1. Przeżycie długoterminowe

W ramach modelu MCM równolegle dokonywana jest estymacja odsetka pacjentów w stanie trwałej remisji (wyleczonych; ang. *cure fraction*), którym przypisywana jest śmiertelność, jak dla populacji ogólnej oraz dopasowanie krzywej parametrycznej opisującej przeżycie całkowite pozostałych pacjentów. Zgodnie z NICE DSU TSD 21 [18] modele MCM stosuje się w przypadkach, w których istnieją dowody na to, że część leczonych pacjentów będzie w długotrwałej remisji (pacjenci skutecznie wyleczeni) i właściwe jest dla nich zastosowanie śmiertelności naturalnej. W przypadku ALL koncepcja o wyleczeniu została zaakceptowana, a prowadzone dyskusje dotyczyły czasu, po jakim należy uznać, że pacjent został wyleczony oraz szacowanego odsetka pacjentów wyleczonych [9, 10]. Trafność założeń dotyczących wyleczenia w analizowanej populacji, pomimo krótkiej obserwacji i niedojrzałych danych, potwierdzają dane odnośnie OS i EFS z badania ZUMA-3 [4]. Przeżycie całkowite pacjentów połączonych z fazy I oraz II wiąże się z mniejszą liczbą zdarzeń występujących po 2 latach, o czym świadczy efekt *plateau* krzywej OS. Efekt ten wskazuje, że wśród pacjentów, u których uzyskano odpowiedź na zastosowane leczenie, część pacjentów z nawrotową lub oporną ALL może osiągnąć długoterminową remisję. Jest to zgodne z oczekiwanym klinicznym efektem działania BREX, potencjalnie oferującym wyleczenie pacjentom z analizowanej populacji [4].

W przypadku EFS efekt *plateau* nie jest obserwowany, jednak około 40% danych zostało ocenzurowanych w związku z trwającą remisją choroby lub późniejszym allo-SCT [4].

Wykres 1.
Krzywe K-M dla OS i EFS z badania ZUMA-3 – faza I oraz II, populacja mITT, bez dostosowania



mITT – zmodyfikowana zgodna z zamiarem leczenia, (ang. *modified intention-to-treat*)

Dla klasycznych modeli parametrycznych oraz modeli sklepanych odsetek pacjentów w stanie trwałej remisji (wyleczonych) nie jest wyznaczany. Dlatego w przypadku uwzględnienia jednego z klasycznych rozkładów parametrycznych lub modelu sklejanego w modelu istnieje możliwość wprowadzenia czasu, po jakim pacjent będący w stanie EFS lub OS zostaje uznany za wyleczonego. W dotychczasowych analizach dotyczących pacjentów z nawrotową lub oporną ALL, w których uwzględniano fakt wyleczenia pacjentów, czas ten wahał się od 2 do 5 lat [9, 10]. Obserwowany w badaniu ZUMA-3 efekt *plateau* dla przeżycia całkowitego uzyskiwany jest po 2 latach. W związku z tym w scenariuszu podstawowym, w przypadku klasycznych modeli parametrycznych lub modeli sklepanych przyjęto, że pacjenci, którzy pozostają po 2 latach w stanie EFS lub OS, zostają uznanych za wyleczonych. Założenie to zostało potwierdzone przez eksperta klinicznego w leczeniu pacjentów z nawrotową lub oporną ostrą białaczką limfoblastyczną, w ramach konsultacji przeprowadzonych przez autorów modelu globalnego. Przyjęty punkt wyleczenia został uwzględniony w przypadku modeli dopasowanych w ramieniu interwencji ocenianej (BREX) oraz w przypadku modeli dopasowanych w ramieniu komparatora. Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości przetestowano scenariusz, w którym za punkt wyleczenia przyjęto 5 rok.

Tabela 7.
Przeżycie długoterminowe – założenia modelu

Scenariusz	Punkt wyleczenia
Analiza podstawowa	2 lata

Scenariusz	Punkt wyleczenia
Scenariusz LT	5 lat

Bazując na dotychczasowych analizach ekonomicznych przeprowadzonych w populacji pacjentów z oporną lub nawrotową ALL i ocenionych przez NICE, w których uwzględniono koncepcję wyleczenia pacjentów [9, 10, 19], przyjęto, iż w przypadku wyleczenia śmiertelność pacjentów będzie modelowana w oparciu o śmiertelność z populacji ogólnej z korektą przy zastosowaniu standaryzowanego współczynnika zgonów (SMR, ang. *standardized mortality ratio*). W scenariuszu podstawowym, zgodnie z opinią komisji ERG (ang. *Evidence Review Group*) [19] przyjęto 4-krotny wzrost śmiertelności w porównaniu do śmiertelności dla populacji ogólnej. W analizie wrażliwości przetestowano scenariusz, w którym śmiertelność w populacji pacjentów wyleczonych jest równa śmiertelności w populacji ogólnej (SMR = 1, wariant SMR1).

Tabela 8. Standaryzowany współczynnik zgonów (SMR) dla populacji pacjentów wyleczonych – wartości uwzględnione w analizie

Scenariusz	SMR	Źródło
Analiza podstawowa	4,00	Martin 2010 [20]
Scenariusz SMR1	1,00	Założenie – śmiertelność jak dla populacji ogólnej

3.2.2. Populacja Ph +/-

3.2.2.1. BREX VS INO

3.2.2.1.1. BREX

Dla porównania BREX vs INO wyniki uzyskane w ramach badania ZUMA-3 zostały dostosowane do populacji uwzględnionej w badaniu dla INO (badanie INO-VATE [21]).

Przeżycie całkowite

W tabeli poniżej (Tabela 9) zestawiono wartości AIC oraz BIC dla każdego z rozważanych modeli w odniesieniu do przeżycia całkowitego w ramieniu BREX (porównanie BREX vs INO) w populacji Ph+/-.

Tabela 9. Statystyki ekstrapolacji OS dla BREX (porównanie BREX vs INO), populacja Ph+/- – AIC, BIC

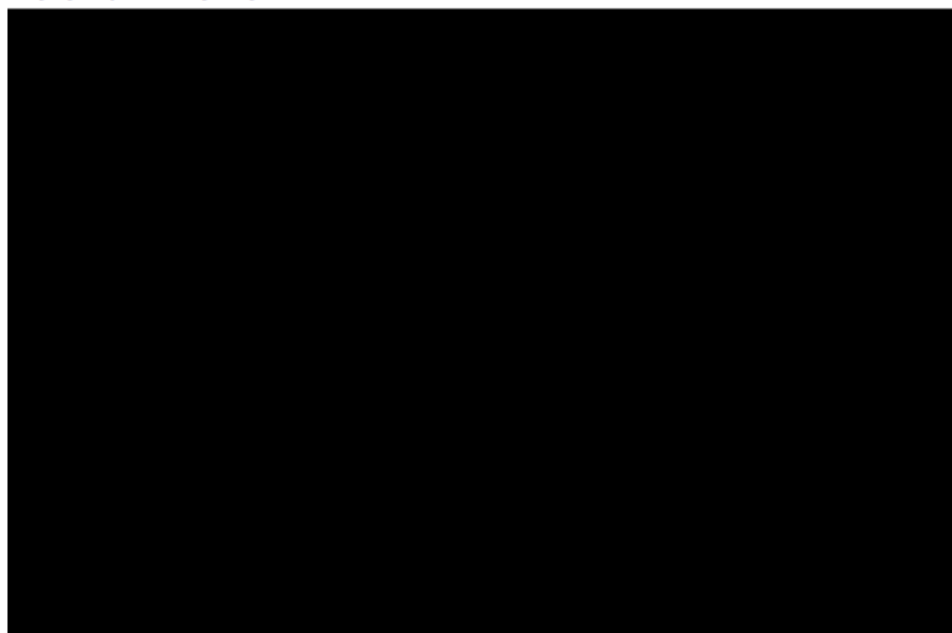
Rozkład	AIC	BIC	AIC	BIC	Rozkład	AIC	BIC
	Klasyczna krzywa parametryczna		Model MCM			Model sklepany	
Wykładniczy	████	████	████	████	██████████	████	████
Weibulla	████	████	████	████	██████████	████	████

Rozkład	AIC	BIC	AIC	BIC	Rozkład	AIC	BIC
	Klasyczna krzywa parametryczna		Model MCM			Model sklepany	
Log-normalny	████	████	████	████	██████████	████	████
Log-logistyczny	████	████	████	████	██████████	████	████
Gompertza	████	████	████	████	██████████		
Uogólniony gamma	████	████	████	████	██████████	████	████
Gamma	████	████	████	████	██████████	████	████
					██████████	████	████
					██████████	████	████

Na wykresach poniżej zestawiono dopasowane modele.

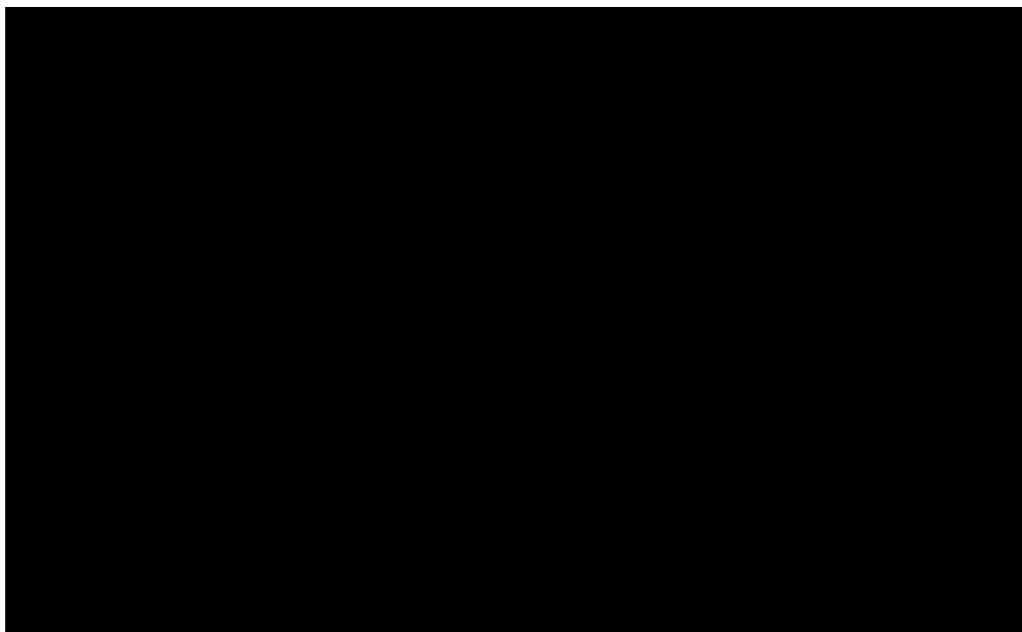
Wykres 2.

Przeżycie całkowite dla BREX (porównanie BREX vs INO) w populacji Ph+/- wraz z dopasowanymi klasycznymi krzywymi parametrycznymi



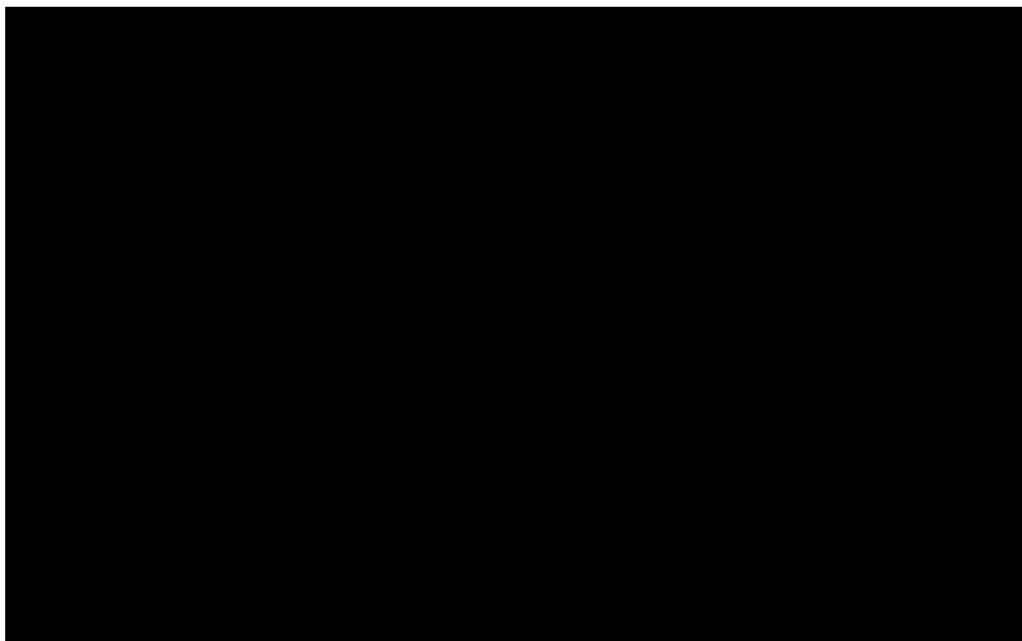
Wykres 3.

Przeżycie całkowite dla BREX (porównanie BREX vs INO) w populacji Ph+/- wraz z dopasowanymi krzywymi parametrycznymi – model MCM



Wykres 4.

Przeżycie całkowite dla BREX (porównanie BREX vs INO) w populacji Ph+/- z dopasowanymi modelami sklejanymi



Najniższe wartości AIC/BIC odnotowano dla rozkładu log-normalnego, co sugeruje najlepsze dopasowanie do danych. Ocena wizualna oraz wiarygodność kliniczna nie wskazują, aby inny z dopasowanych modeli w lepszym stopniu odwzorowywał przeżycie pacjentów w ramieniu BREX.

W ramach analizy wrażliwości zdecydowano się przetestować model, dla którego uzyskano drugie najlepsze dopasowanie pod względem wartości AIC/BIC, czyli model sklepany *normal* z jednym węzłem (scenariusz OS1).

Tabela 10.
Podsumowanie scenariuszy rozważanych dla krzywej OS w ramieniu BREX (porównanie BREX vs INO) – populacja Ph+/-

Scenariusz	Model	Rozkład
Analiza podstawowa	Klasyczna krzywa parametryczna	Log-normalny
Scenariusz OS1	Model skleiony	Normal z 1 węzłem

Przeżycie wolne od zdarzeń

W tabeli poniżej (Tabela 11) zestawiono wartości AIC oraz BIC dla każdego z rozważanych modeli w odniesieniu do przeżycia wolnego od zdarzeń w ramieniu BREX (porównanie BREX vs INO) w populacji Ph+/-.

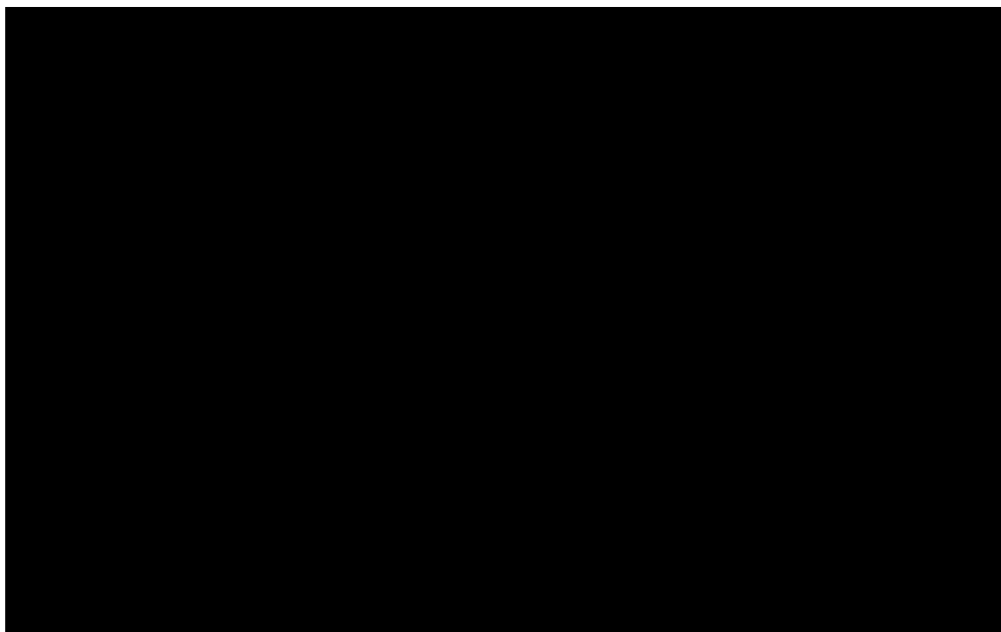
Tabela 11.
Statystyki ekstrapolacji EFS dla BREX (porównanie BREX vs INO), populacja Ph +/- – AIC, BIC

Rozkład	AIC	BIC	AIC	BIC	Rozkład	AIC	BIC
	Klasyczna krzywa parametryczna		Model MCM			Model skleiany	
Wykładniczy	████	████	████	████	██████████	████	████
Weibulla	████	████	████	████	██████████	████	████
Log-normalny	████	████	████	████	██████████	████	████
Log-logistyczny	████	████	████	████	██████████	████	████
Gompertza	████	████	████	████	██████████	████	████
Uogólniony gamma	████	████			██████████	████	████
Gamma	████	████	████	████	██████████		
					██████████	████	████
					██████████		

Na wykresach poniżej zestawiono dopasowane modele.

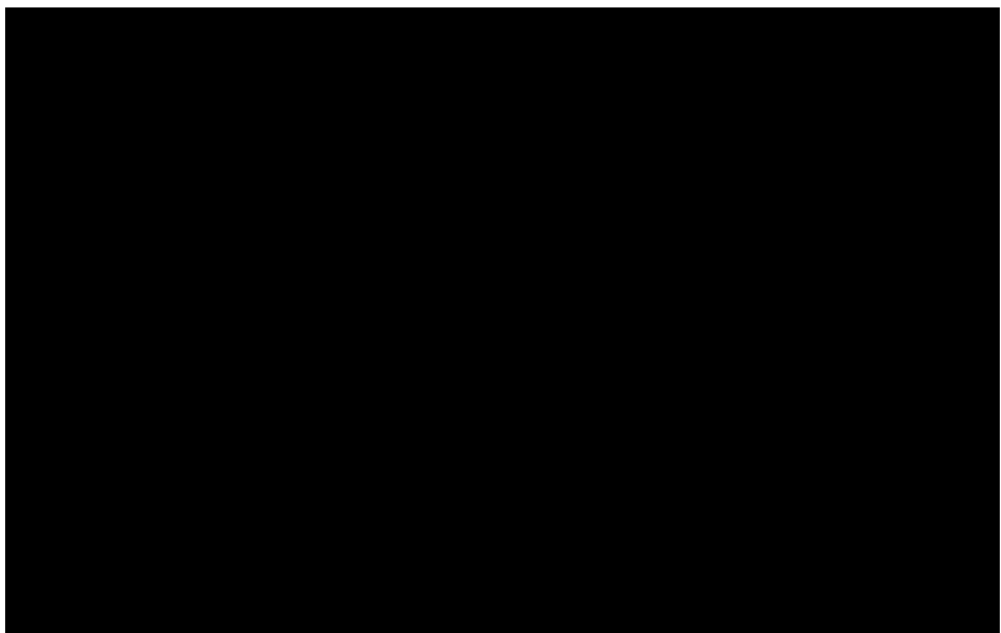
Wykres 5.

Przeżycie wolne od zdarzeń dla BREX (porównanie BREX vs INO) w populacji Ph+/- wraz z dopasowanymi klasycznymi krzywymi parametrycznymi



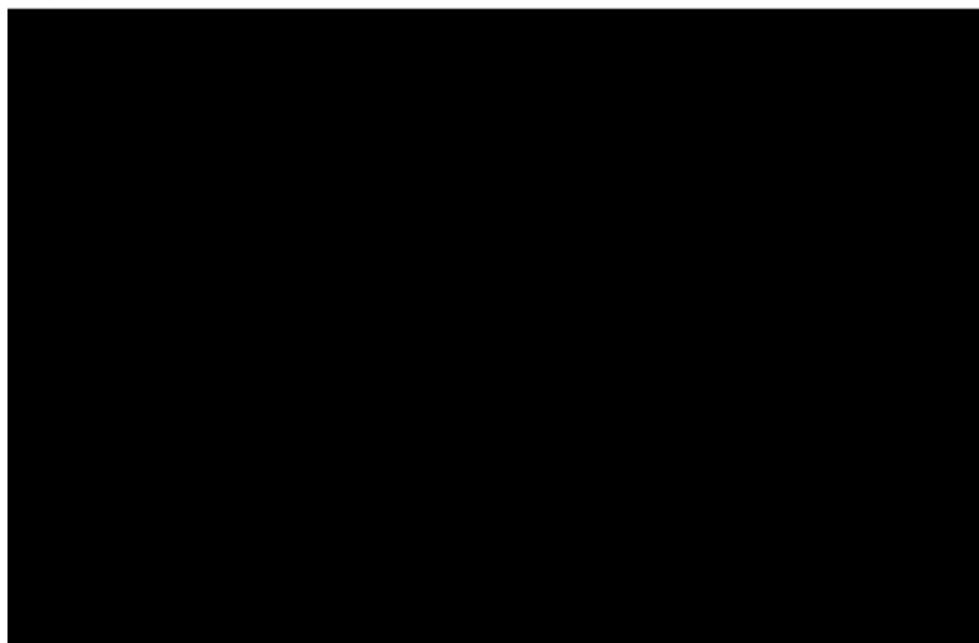
Wykres 6.

Przeżycie wolne od zdarzeń dla BREX (porównanie BREX vs INO) w populacji Ph+/- wraz z dopasowanymi krzywymi parametrycznymi – model MCM



Wykres 7.

Przeżycie wolne od zdarzeń dla BREX (porównanie BREX vs INO) w populacji Ph +/- z dopasowanymi modelami sklejanymi



Za najlepiej dopasowany do danych pod względem wartości AIC/BIC został uznany rozkład log-normalny. Ocena wizualna oraz wiarygodność kliniczna nie wskazują, aby inny z dopasowanych modeli w lepszym stopniu odwzorowywał przeżycie pacjentów w ramieniu BREX.

W ramach analizy wrażliwości zdecydowano się przetestować rozkład Gamma dopasowany standardowo jako drugi najlepiej pasujący do danych w oparciu o wartości AIC/BIC wśród klasycznych krzywych parametrycznych (scenariusz EFS1).

Tabela 12.

Podsumowanie scenariuszy rozważanych dla krzywej EFS w ramieniu BREX (porównanie BREX vs INO) – populacja Ph+/-

Scenariusz	Model	Rozkład
Analiza podstawowa	Klasyczna krzywa parametryczna	Log-normalny
Scenariusz EFS1	Klasyczna krzywa parametryczna	Gamma

3.2.2.1.2. INO

Krzywe K-M dla OS w ramieniu INO zostały wygenerowane przez autorów modelu globalnego w oparciu o dane z badania INO-VATE [21] z zastosowaniem algorytmu zaprezentowanego w publikacji Guyot 2013 [22].

Badanie INO-VATE [21] stanowiło wieloośrodkowe prospektywne badanie III fazy, prowadzone bez zaślepienia, w którym pacjentów przydzielono losowo do grup otrzymujących INO lub standardowe leczenie stosowane w ALL (ST). W badaniu INO-VATE wzięło udział 326 pacjentów z B-ALL z obecną

ekspresją antygenu CD22 (164 osób w ramieniu INO i 162 pacjentów w ramieniu ST). Do badania włączano pacjentów z nawrotem lub opornością na leczenie, u których planowano wdrożenie terapii ratunkowej 1. lub 2. linii.

Przeżycie całkowite

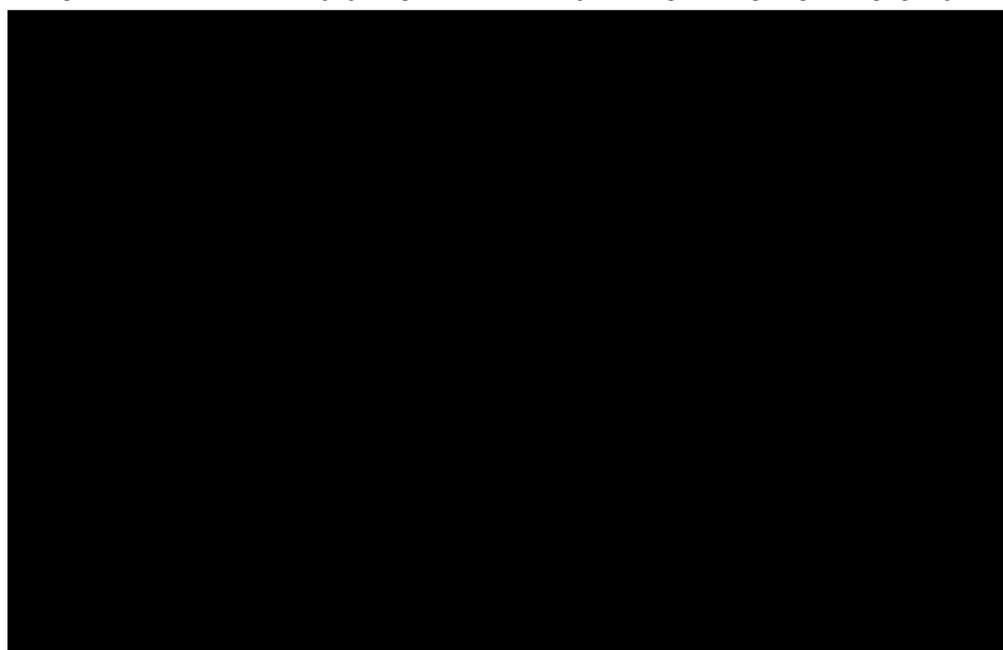
W tabeli poniżej (Tabela 13) zestawiono wartości AIC oraz BIC dla każdego z rozważanych modeli w odniesieniu do przeżycia całkowitego w ramieniu INO w populacji Ph+/-.

Tabela 13.
Statystyki ekstrapolacji OS dla INO, populacja Ph+/- – AIC, BIC

Rozkład	AIC	BIC	AIC	BIC	Rozkład	AIC	BIC
	Klasyczna krzywa parametryczna		Model MCM			Model sklepany	
Wykładniczy	████	████	████	████	████████	████	████
Weibulla	████	████	████	████	████████	████	████
Log-normalny	████	████	████	████	████████	████	████
Log-logistyczny	████	████	████	████	████████	████	████
Gompertza	████	████	████	████	████████	████	████
Uogólniony gamma	████	████	████	████	████████	████	████
Gamma	████	████	████	████	████████	████	████
					████████	████	████
					████████	████	████

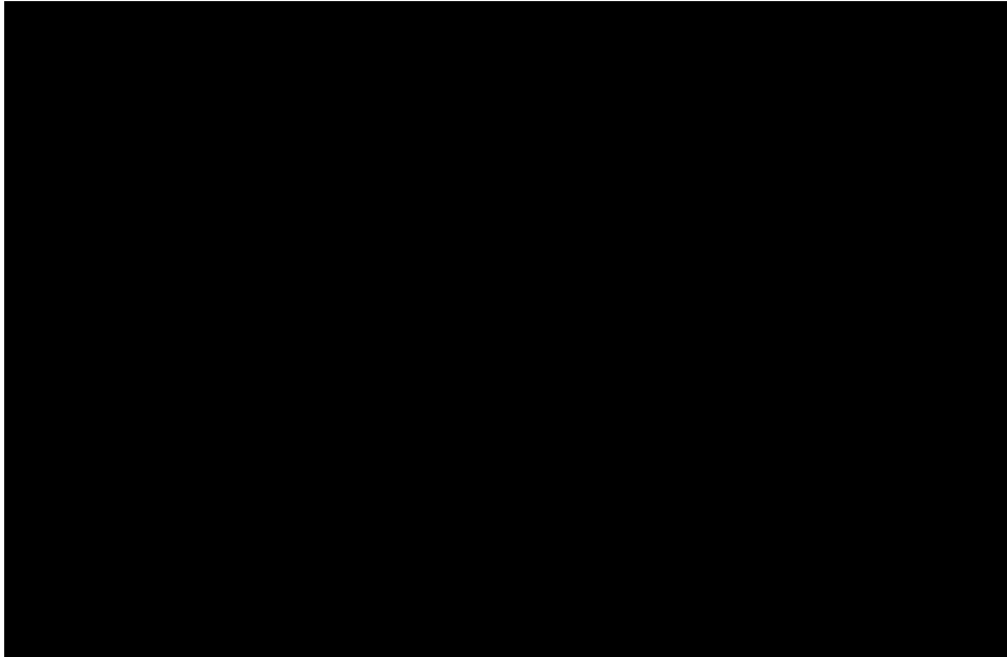
Na wykresach poniżej zestawiono dopasowane modele.

Wykres 8.
Przeżycie całkowite dla INO w populacji Ph+/- wraz z dopasowanymi klasycznymi krzywymi parametrycznymi



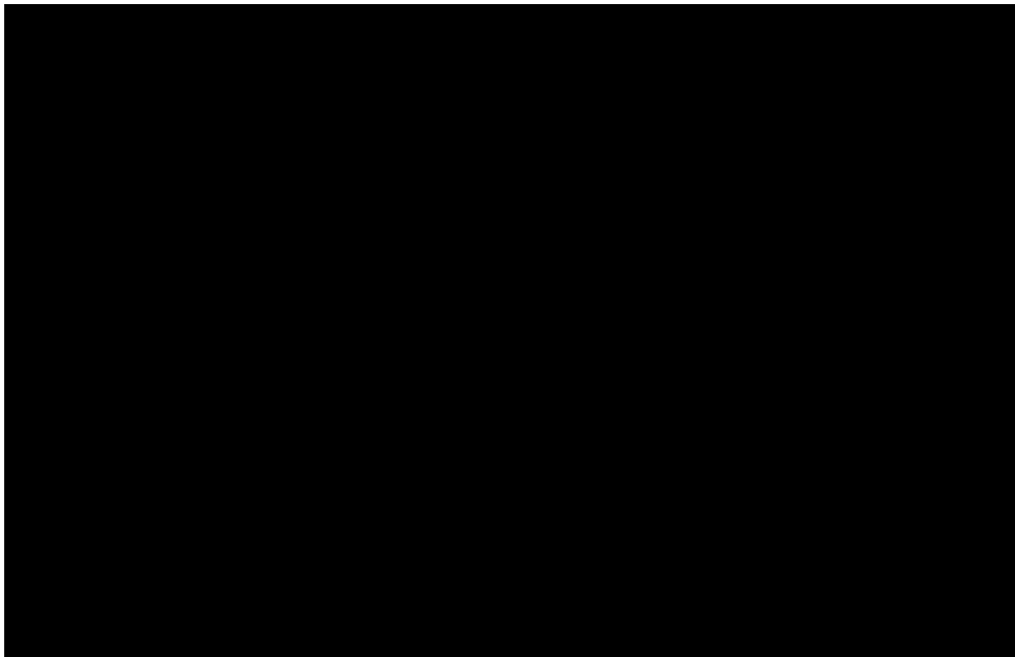
Wykres 9.

Przeżycie całkowite dla INO w populacji Ph+/- wraz z dopasowanymi krzywymi parametrycznymi – model MCM



Wykres 10.

Przeżycie całkowite dla INO w populacji Ph+/- z dopasowanymi modelami sklejanymi



Na podstawie wartości AIC oraz BIC jako najlepiej dopasowane do danych z badania rozważano 4 modele:

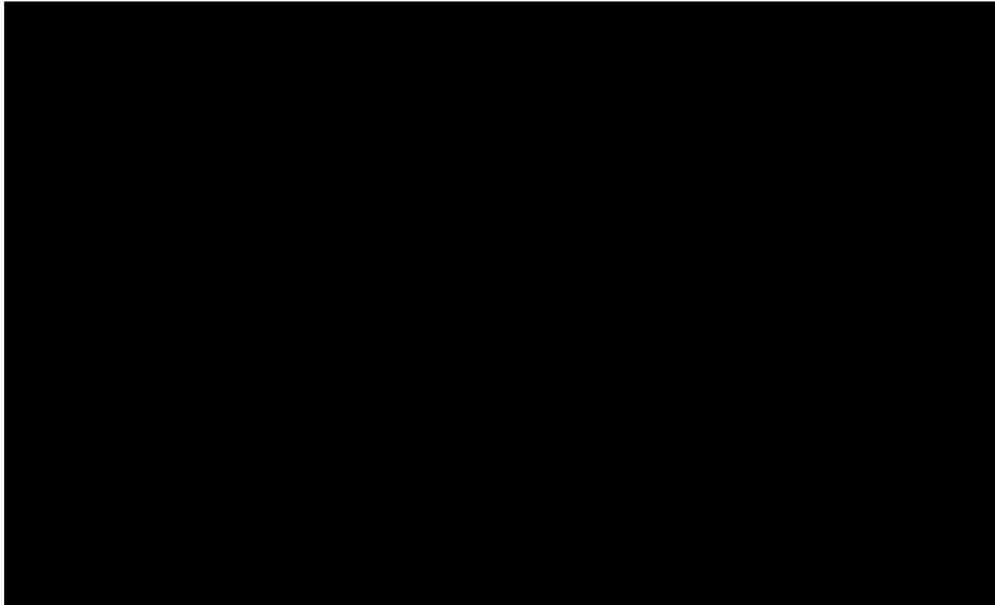
- model MCM: rozkład log-normalny,
- model MCM: rozkład log-logistyczny,
- model sklepany: *odds* z 2 węzłami oraz

- model sklepany: *normal* z 2 węzłami.

Powyższe modele wraz z krzywą K-M dla OS zestawiono poniżej.

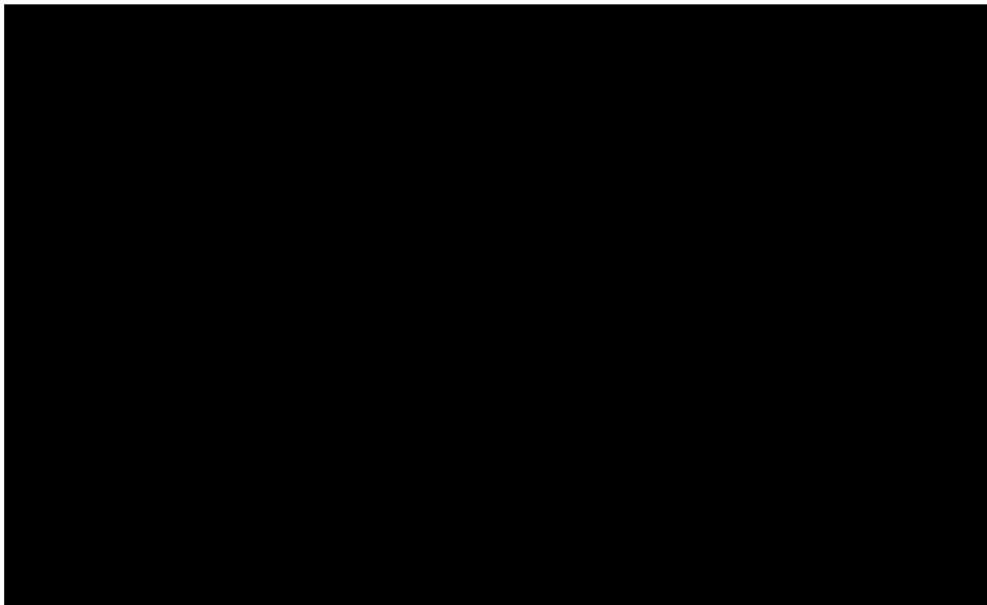
Wykres 11.

Zestawienie najlepiej dopasowanych modeli do krzywej K-M dla OS – INO, populacja Ph+/-, horyzont: 6 lat



Wykres 12.

Zestawienie najlepiej dopasowanych modeli do krzywej K-M dla OS – INO, populacja Ph+/-, horyzont: 50 lat



Wszystkie z rozważanych modeli (Wykres 11, Wykres 12) wizualnie w jednakowym stopniu pasują do danych z krzywej K-M dla OS w ramieniu INO. Biorąc pod uwagę, że w przypadku EFS lepiej dopasowane do danych są modele MCM (Wykres 16), również do modelowania przeżycia całkowitego w ramieniu INO wykorzystano modele MCM. Oszacowany odsetek pacjentów wyleczonych w modelu MCM z uwzględnieniem krzywej log-normalnej i log-logistycznej wynosi

odpowiednio ██████████ W scenariuszu podstawowym analizy, podobnie jak w modelu globalnym, uwzględniono model MCM z rozkładem log-logistycznym, dla którego uzyskano niższe wartości AIC i BIC. W analizie wrażliwości przetestowano scenariusz uwzględniający model MCM z rozkładem log-normalnym (model wybrany do prognozowania EFS dla INO w analizie podstawowej). Terapia z zastosowaniem INO jest terapią pomostową do allo-SCT (a zatem terapią pomostową do terapii pozwalającej na pełne wyleczenie pacjenta), a zatem wykorzystanie w analizie podstawowej modelu MCM uznano za właściwe.

Tabela 14.
Podsumowanie scenariuszy rozważanych dla krzywej OS w ramieniu INO – populacja Ph+/-

Scenariusz	Model	Rozkład
Analiza podstawowa	MCM	Log-logistyczny
Scenariusz OS2	MCM	Log-normalny

Przeżycie wolne od zdarzeń

W tabeli poniżej (Tabela 15) zestawiono wartości AIC oraz BIC dla każdego z rozważanych modeli w odniesieniu do przeżycia wolnego od zdarzeń w ramieniu INO w populacji Ph+/- .

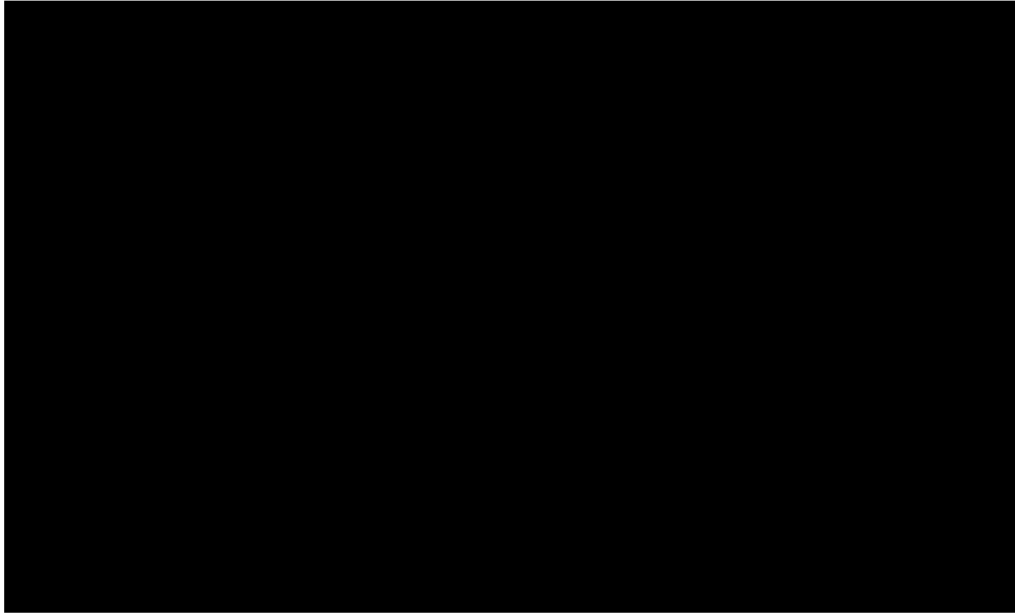
Tabela 15.
Statystyki ekstrapolacji EFS dla INO, populacja Ph+/- – AIC, BIC

Rozkład	AIC	BIC	AIC	BIC	Rozkład	AIC	BIC
	Klasyczna krzywa parametryczna		Model MCM			Model sklepany	
Wykładniczy	██████	██████	██████	██████	██████████	██████	██████
Weibulla	██████	██████	██████	██████	██████████	██████	██████
Log-normalny	██████	██████	██████	██████	██████████	██████	██████
Log-logistyczny	██████	██████	██████	██████	██████████	██████	██████
Gompertza	██████	██████	██████	██████	██████████	██████	██████
Uogólniony gamma	██████	██████	██████	██████	██████████	██████	██████
Gamma	██████	██████	██████	██████	██████████	██████	██████
					██████████	██████	██████
					██████████	██████	██████

Na wykresach poniżej zestawiono dopasowane modele.

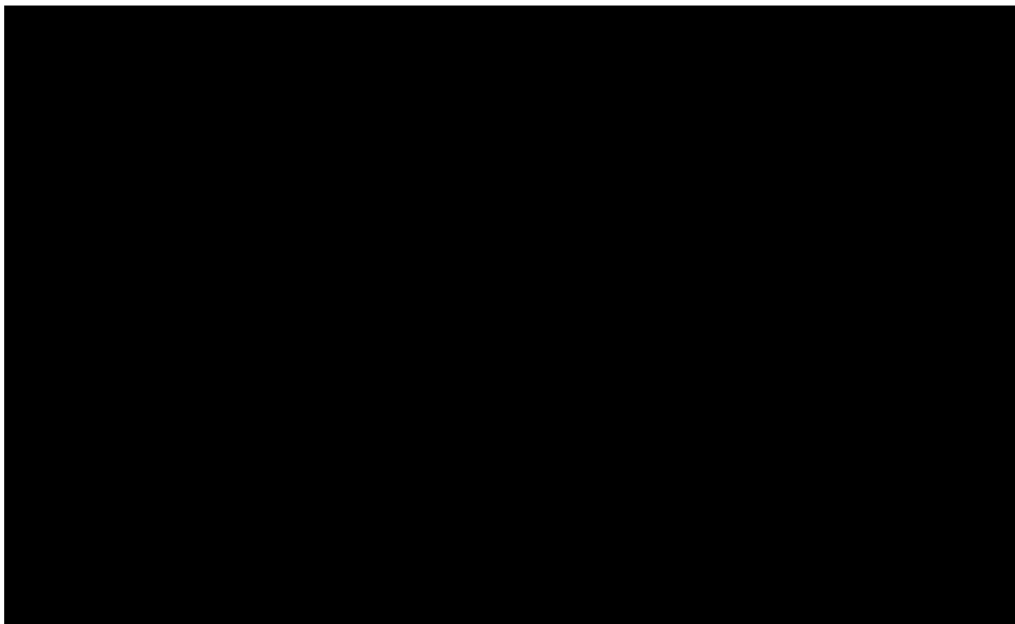
Wykres 13.

Przeżycie wolne od zdarzeń dla INO w populacji Ph+/- wraz z dopasowanymi klasycznymi krzywymi parametrycznymi



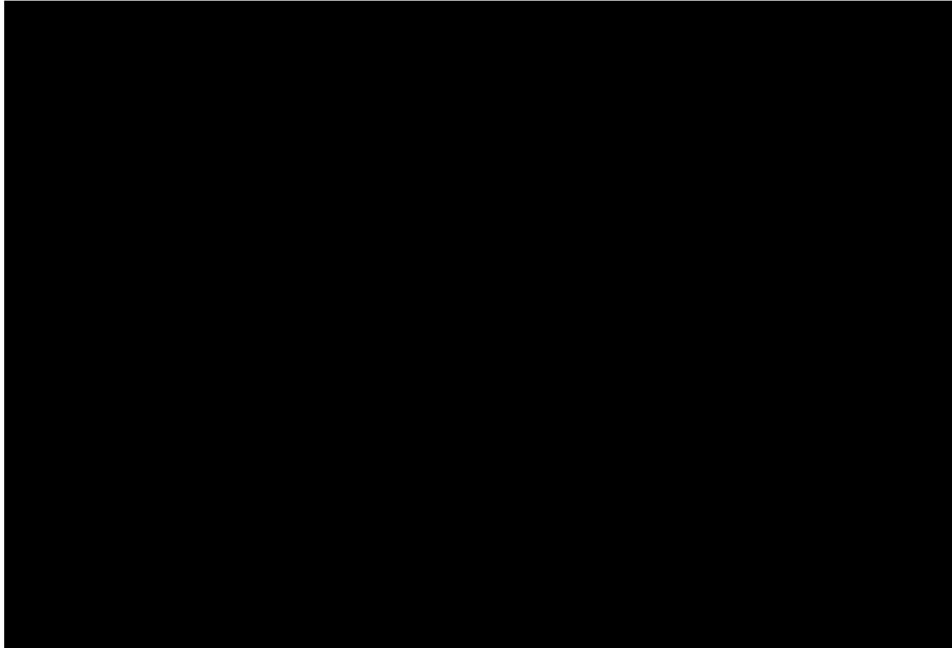
Wykres 14.

Przeżycie wolne od zdarzeń dla INO w populacji Ph+/- wraz z dopasowanymi krzywymi parametrycznymi – model MCM



Wykres 15.

Przeżycie wolne od zdarzeń dla INO w populacji Ph+/- z dopasowanymi modelami sklejanyymi



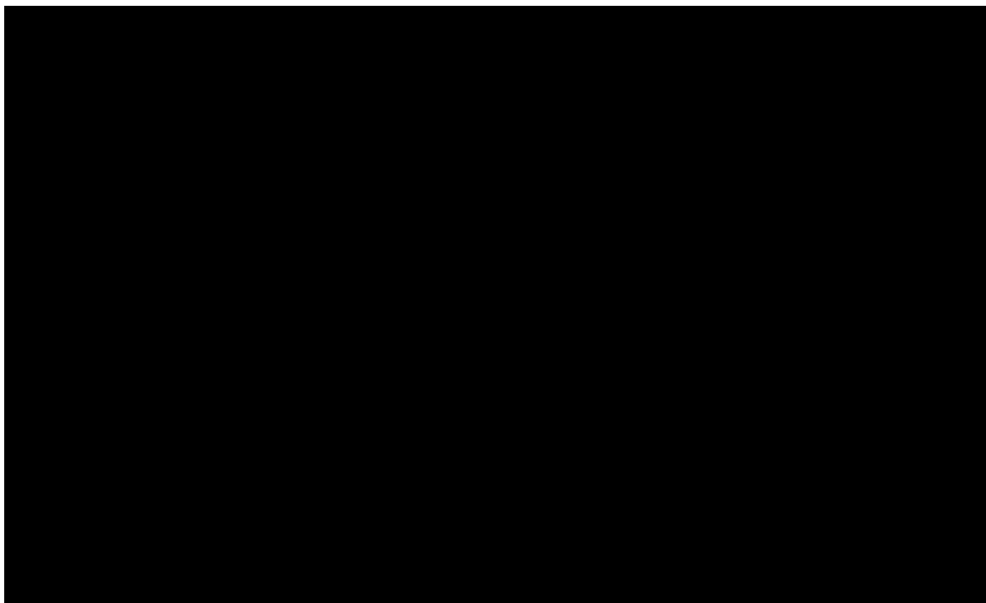
Na podstawie wartości AIC oraz BIC jako najlepiej dopasowane do danych z badania rozważano 4 modele:

- model MCM: rozkład log-normalny,
- model MCM: rozkład log-logistyczny,
- model sklejany: *odds* z 1 węzłem oraz
- model sklejany: *hazard* z 1 węzłem.

Powyższe modele wraz z krzywą K-M dla EFS zestawiono poniżej.

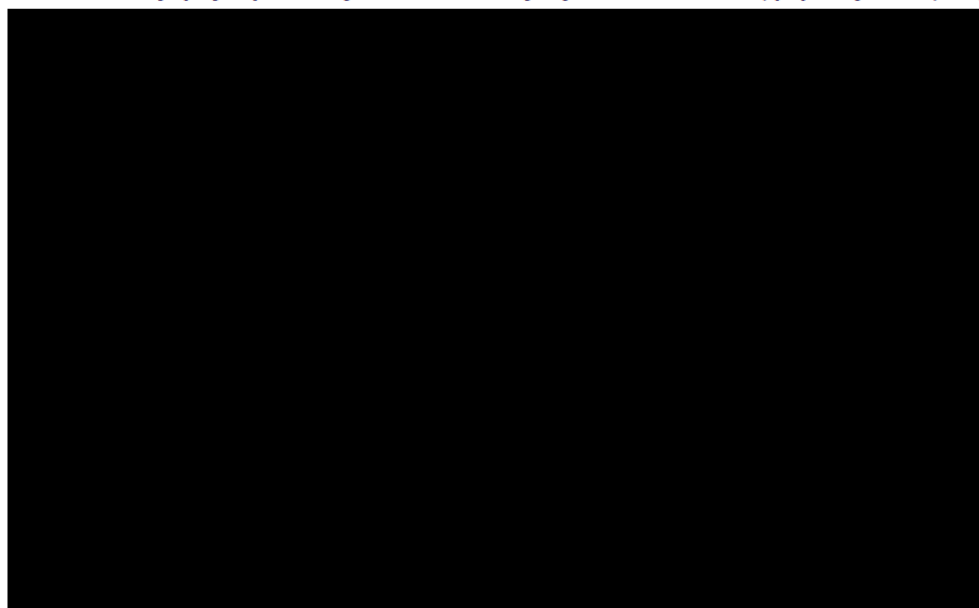
Wykres 16.

Zestawienie najlepiej dopasowanych modeli do krzywej K-M dla EFS – INO, populacja Ph+/-, horyzont: 6 lat



Wykres 17.

Zestawienie najlepiej dopasowanych modeli do krzywej K-M dla EFS – INO, populacja Ph+/-, horyzont: 50 lat



W oparciu o ocenę wizualną dopasowania rozważanych modeli do danych z krzywej K-M, jako najlepsze wybrano modele MCM. Oszacowany odsetek pacjentów wyleczonych w modelu MCM z uwzględnieniem krzywej log-normalnej i log-logistycznej wynosi odpowiednio [redacted]. W scenariuszu podstawowym analizy, podobnie jak w modelu globalnym, uwzględniono model MCM z rozkładem log-normalnym, dla którego uzyskano niższe wartości AIC i BIC. W analizie wrażliwości przetestowano scenariusz uwzględniający model MCM z rozkładem log-logistycznym (model wybrany do prognozowania OS dla INO w analizie podstawowej). Terapia z zastosowaniem INO jest terapią pomostową do allo-SCT (a zatem terapią pomostową do terapii pozwalającej na pełne wyleczenie pacjenta), a zatem wykorzystanie w analizie podstawowej modelu MCM uznano za właściwe.

Tabela 16.

Podsumowanie scenariuszy rozważanych dla krzywej EFS w ramieniu INO – populacja Ph+/-

Scenariusz	Model	Rozkład
Analiza podstawowa	MCM	Log-normalny
Scenariusz EFS2	MCM	Log-logistyczny

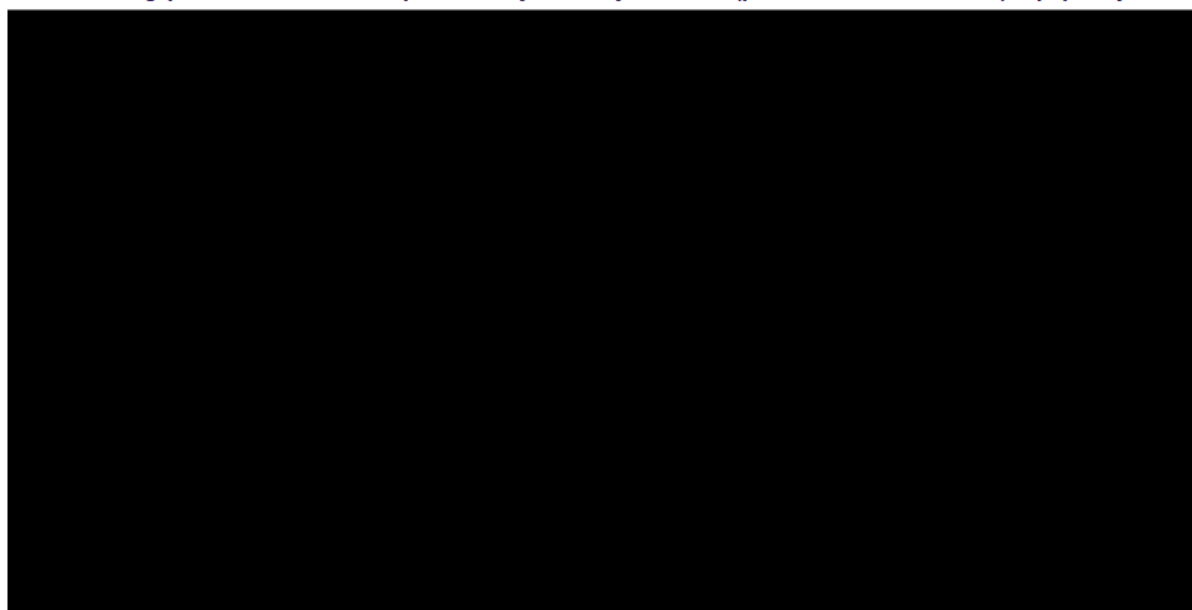
3.2.2.1.3. Zestawienie krzywych uwzględnionych w modelu

W tabeli poniżej oraz na wykresach poniżej zestawiono krzywe uwzględnione w scenariuszu podstawowym analizy dla porównania BREX vs INO w populacji Ph+/-.

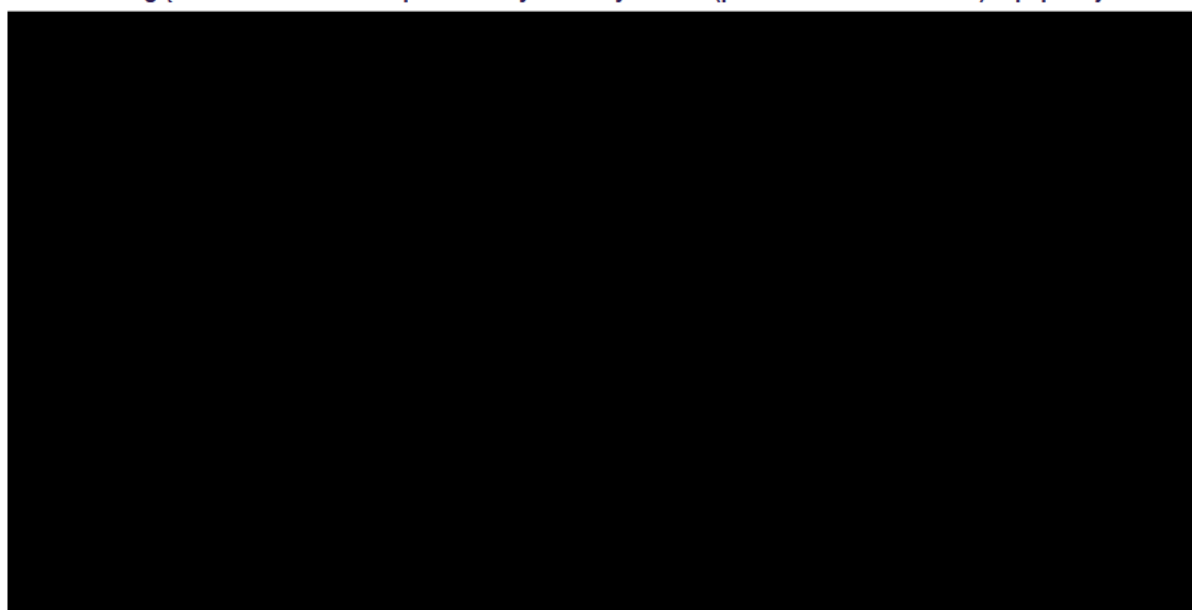
Tabela 17.
Zestawienie krzywych uwzględnionych do modelowania OS i EFS dla porównania BREX vs INO w populacji Ph+/- - analiza podstawowa

Schemat leczenia	OS		EFS	
	Model	Rozkład	Model	Rozkład
BREX	Klasyczna krzywa parametryczna	Log-normalny, Punkt wyleczenia: 2 lata	Klasyczna krzywa parametryczna	Log-normalny, Punkt wyleczenia: 2 lata
INO	MCM	Log-logistyczny	MCM	Log-normalny

Wykres 18.
OS i EFS uwzględnione w scenariuszu podstawowym analizy dla BREX (porównanie BREX vs INO) w populacji Ph+/-



Wykres 19.
OS i EFS uwzględnione w scenariuszu podstawowym analizy dla INO (porównanie BREX vs INO) w populacji Ph+/-



3.2.2.2. BREX VS ST

3.2.2.2.1. BREX

Dla porównania BREX vs ST wyniki uzyskane w ramach badania ZUMA-3 zostały dostosowane do populacji uwzględnionej w badaniu dla ST (badanie INO-VATE [21]).

Przeżycie całkowite

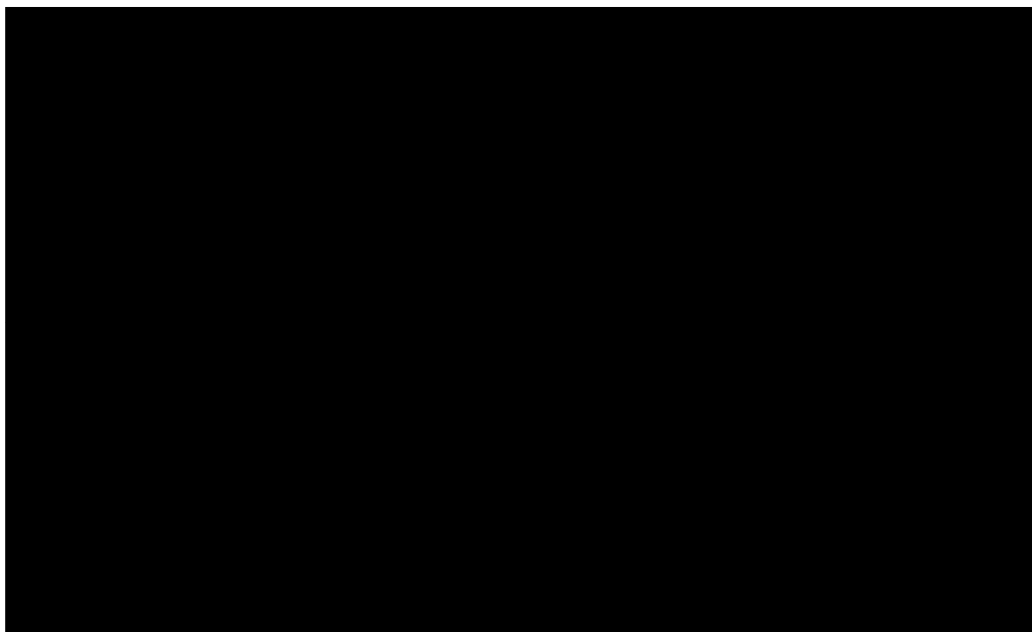
W tabeli poniżej (Tabela 18) zestawiono wartości AIC oraz BIC dla każdego z rozważanych modeli w odniesieniu do przeżycia całkowitego w ramieniu BREX (porównanie BREX vs ST) w populacji Ph+/-.

Tabela 18.
Statystyki ekstrapolacji OS dla BREX (porównanie BREX vs ST), populacja Ph+/- – AIC, BIC

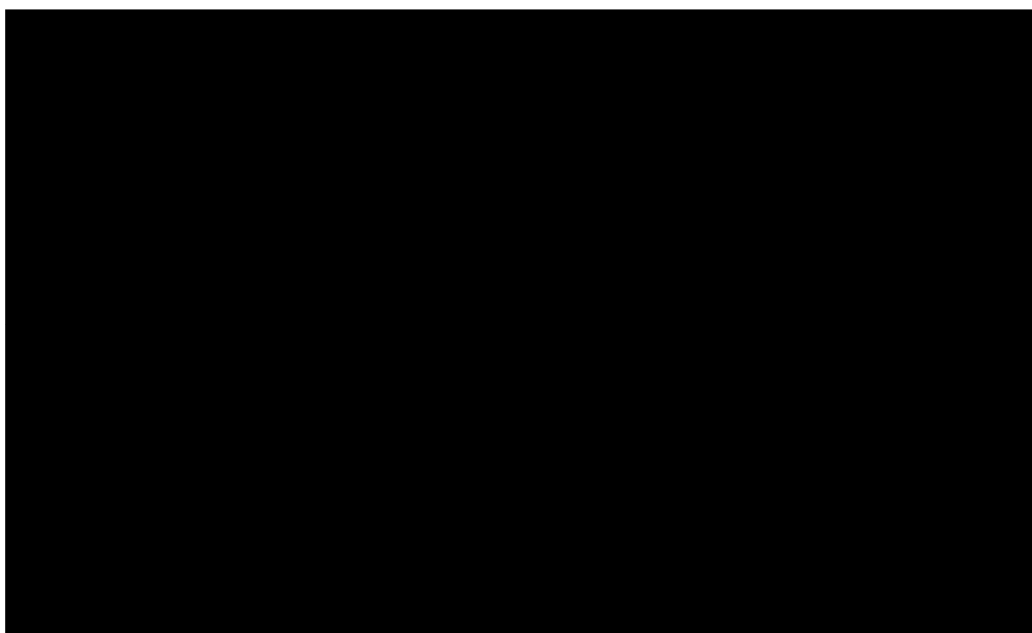
Rozkład	AIC	BIC	AIC	BIC	Rozkład	AIC	BIC
	Klasyczna krzywa parametryczna		Model MCM			Model sklepany	
Wykładniczy	████	████	████	████	██████████	████	████
Weibulla	████	████	████	████	██████████	████	████
Log-normalny	████	████	████	████	██████████	████	████
Log-logistyczny	████	████	████	████	██████████	████	████
Gompertza	████	████			██████████		
Uogólniony gamma	████	████	████	████	██████████	████	████
Gamma	████	████	████	████	██████████	████	████
					██████████	████	████
					██████████	████	████

Na wykresach poniżej zestawiono dopasowane modele.

Wykres 20.
Przeżycie całkowite dla BREX (porównanie BREX vs ST) wraz z dopasowanymi klasycznymi krzywymi parametrycznymi

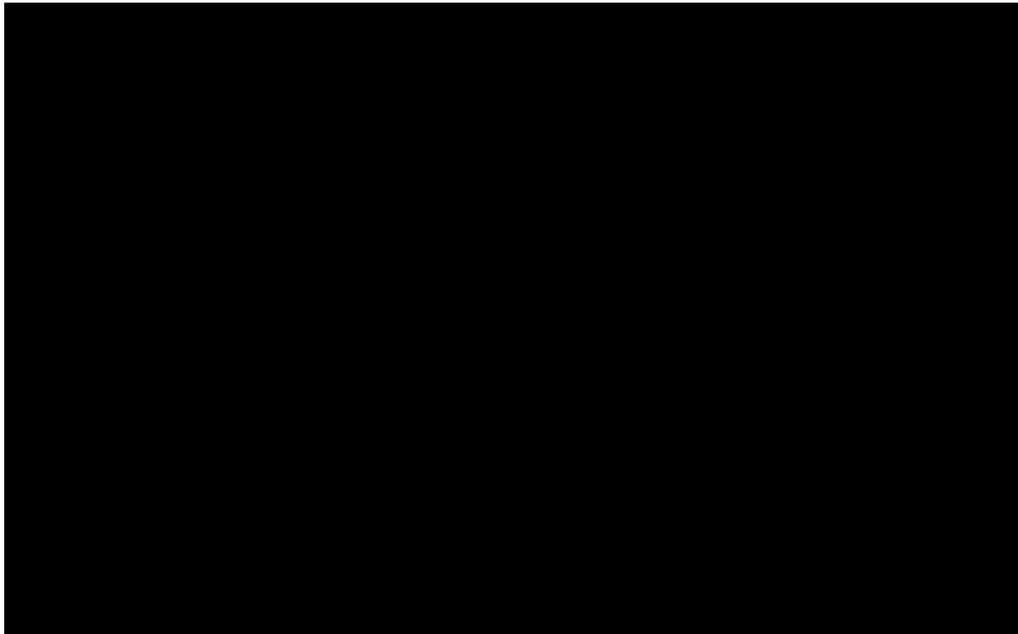


Wykres 21.
Przeżycie całkowite dla BREX (porównanie BREX vs ST) wraz z dopasowanymi krzywymi parametrycznymi – model MCM



Wykres 22.

Przeżycie całkowite dla BREX (porównanie BREX vs ST) z dopasowanymi modelami sklejanymi



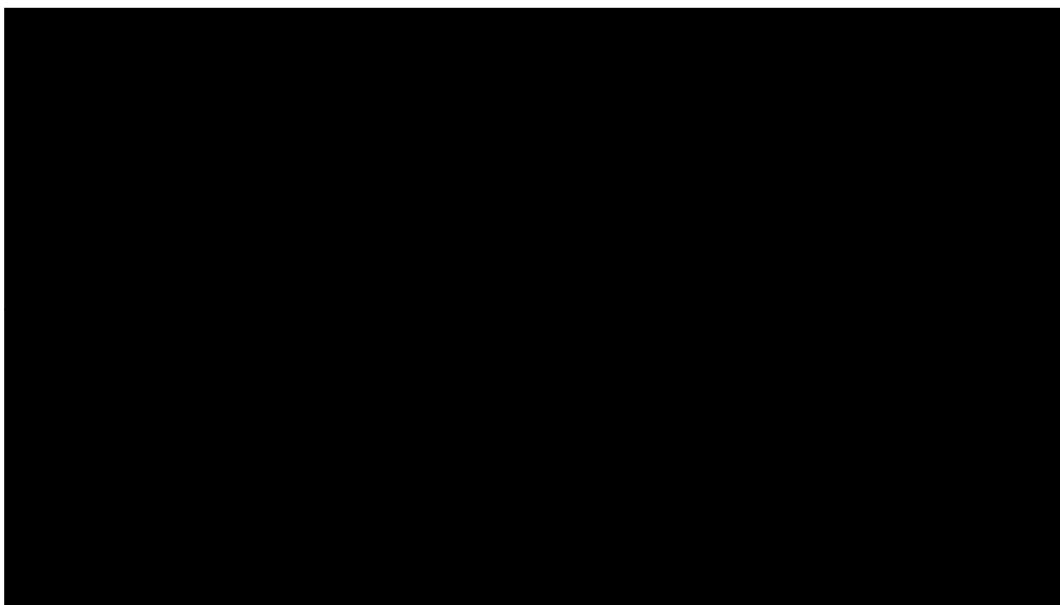
Na podstawie wartości AIC oraz BIC jako najlepiej dopasowane do danych z badania rozważano 4 modele:

- klasyczną krzywą parametryczną: rozkład log-normalny,
- klasyczna krzywa parametryczną: rozkład uogólniony gamma,
- model sklepany: *odds* z 1 węzłem oraz
- model sklepany: *normal* z 1 węzłem.

Powyższe modele wraz z krzywą K-M dla OS zestawiono poniżej.

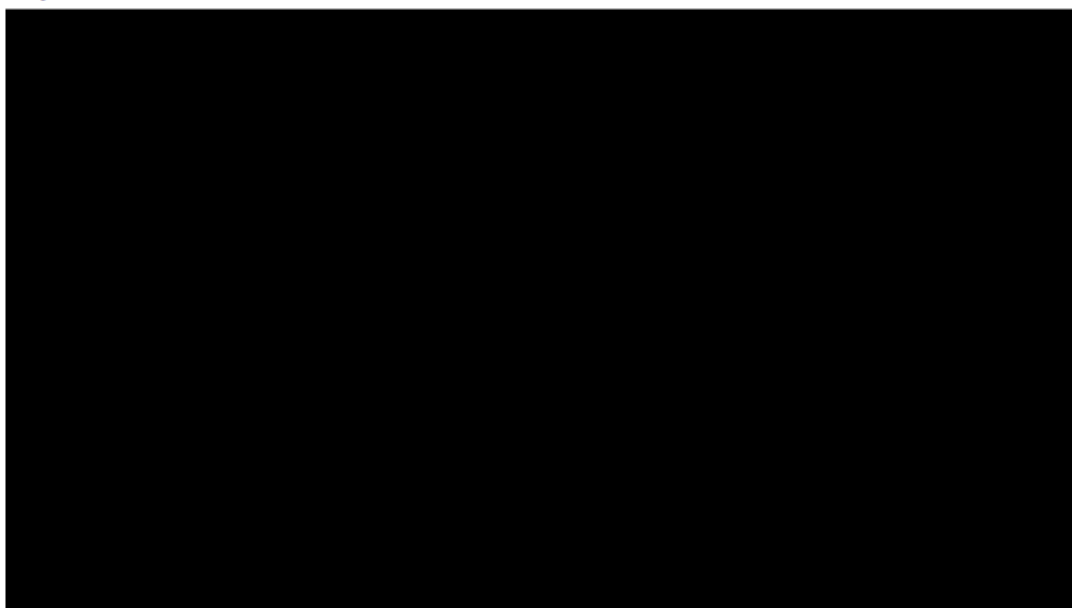
Wykres 23.

Zestawienie najlepiej dopasowanych modeli do krzywej K-M dla OS – BREX (porównanie BREX vs ST), populacja Ph+/-, horyzont: 6 lat



Wykres 24.

Zestawienie najlepiej dopasowanych modeli do krzywej K-M dla OS – BREX (porównanie BREX vs ST), populacja Ph+/-, horyzont: 50 lat



Ocena wizualna rozważanych modeli nie rozstrzyga, który z porównywanych modeli najlepiej odwzorowuje przeżycie całkowite pacjentów leczonych z zastosowaniem BREX. Zatem w scenariuszu podstawowym analizy, analogicznie jak w przypadku EFS, uwzględniono rozkład log-normalny dopasowany standardowo. Ocena wizualna oraz wiarygodność kliniczna nie wskazują, aby inny z dopasowanych modeli w lepszym stopniu odwzorowywał przeżycie pacjentów w ramieniu BREX. W ramach analizy wrażliwości przetestowano scenariusz, w którym w obliczeniach uwzględniono rozkład uogólniony gamma (scenariusz OS3).

Tabela 19.

Podsumowanie scenariuszy rozważanych dla krzywej OS w ramieniu BREX (porównanie BREX vs ST) – populacja Ph+/-

Scenariusz	Model	Rozkład
Analiza podstawowa	Klasyczna krzywa parametryczna	Log-normalny
Scenariusz OS3	Klasyczna krzywa parametryczna	Uogólniony gamma

Przeżycie wolne od zdarzeń

W tabeli poniżej (Tabela 20) zestawiono wartości AIC oraz BIC dla każdego z rozważanych modeli w odniesieniu do przeżycia wolnego od zdarzeń w ramieniu BREX (porównanie BREX vs ST) w populacji Ph+/-.

Tabela 20.
Statystyki ekstrapolacji EFS dla BREX (porównanie BREX vs ST), populacja Ph+/- – AIC, BIC

Rozkład	AIC	BIC	AIC	BIC	Rozkład	AIC	BIC
	Klasyczna krzywa parametryczna		Model MCM			Model sklepany	
Wykładniczy	████	████	████	████	██████████	████	████
Weibulla	████	████	████	████	██████████	████	████
Log-normalny	████	████	████	████	██████████	████	████
Log-logistyczny	████	████	████	████	██████████	████	████
Gompertza	████	████	████	████	██████████	████	████
Uogólniony gamma	████	████	████	████	██████████	████	████
Gamma	████	████	████	████	██████████	████	████
					██████████	████	████
					██████████	████	████

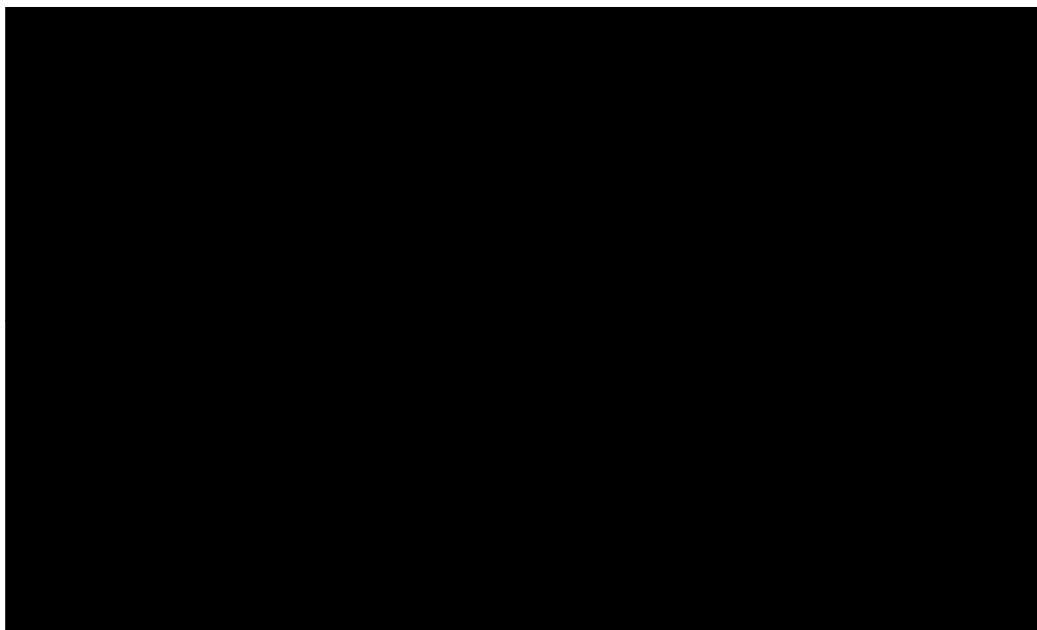
Na wykresach poniżej zestawiono dopasowane modele.

Wykres 25.
Przeżycie wolne od zdarzeń dla BREX (porównanie BREX vs ST) w populacji Ph+/- wraz z dopasowanymi klasycznymi krzywymi parametrycznymi



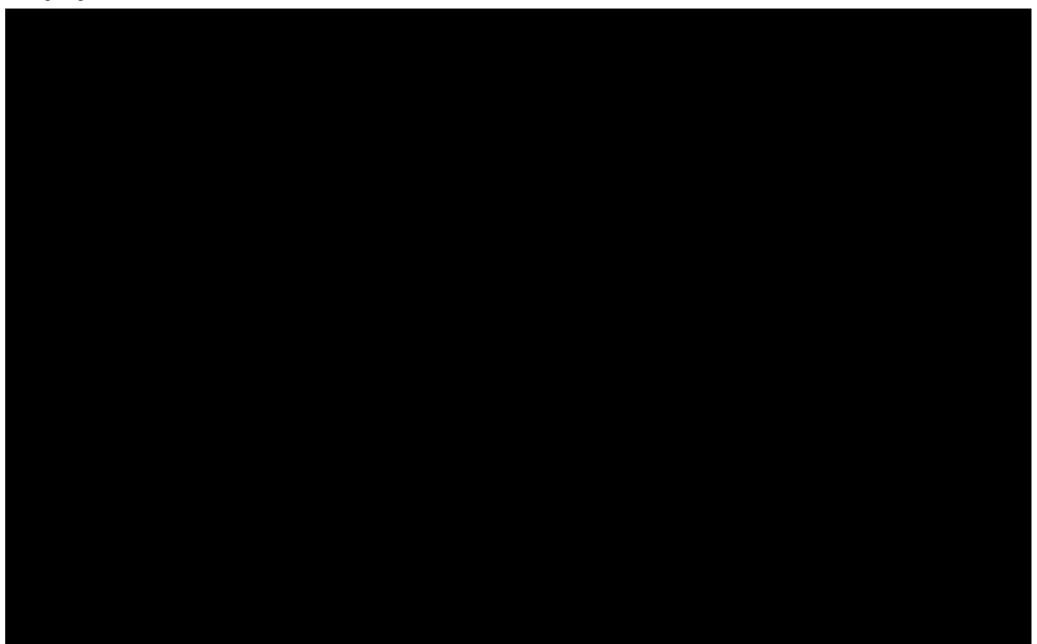
Wykres 26.

Przeżycie wolne od zdarzeń dla BREX (porównanie BREX vs ST) w populacji Ph+/- wraz z dopasowanymi krzywymi parametrycznymi – model MCM



Wykres 27.

Przeżycie wolne od zdarzeń dla BREX (porównanie BREX vs ST) w populacji Ph+/- z dopasowanymi modelami sklejanymi



Na podstawie wartości AIC oraz BIC jako najlepiej dopasowane do danych z badania rozważano 6 modeli:

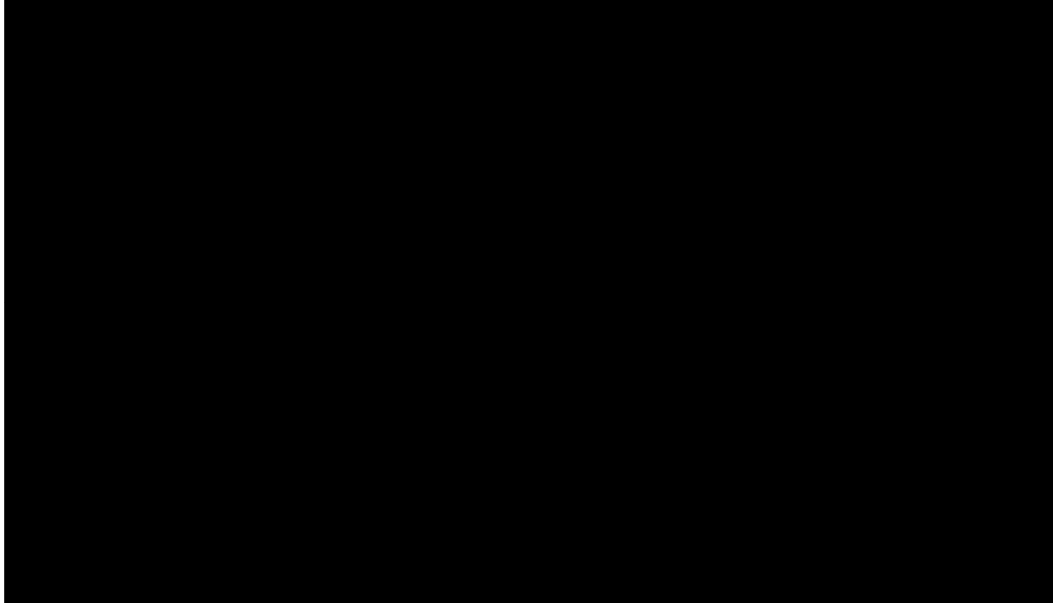
- klasyczną krzywą parametryczną: rozkład log-normalny,
- klasyczna krzywa parametryczną: rozkład log-logistyczny,
- model MCM: rozkład log-normalny,
- model MCM: rozkład log-logistyczny,

- model sklepany: *hazard* z 1 węzłem oraz
- model sklepany: *normal* z 1 węzłem.

Powyższe modele wraz z krzywą K-M dla EFS zestawiono poniżej.

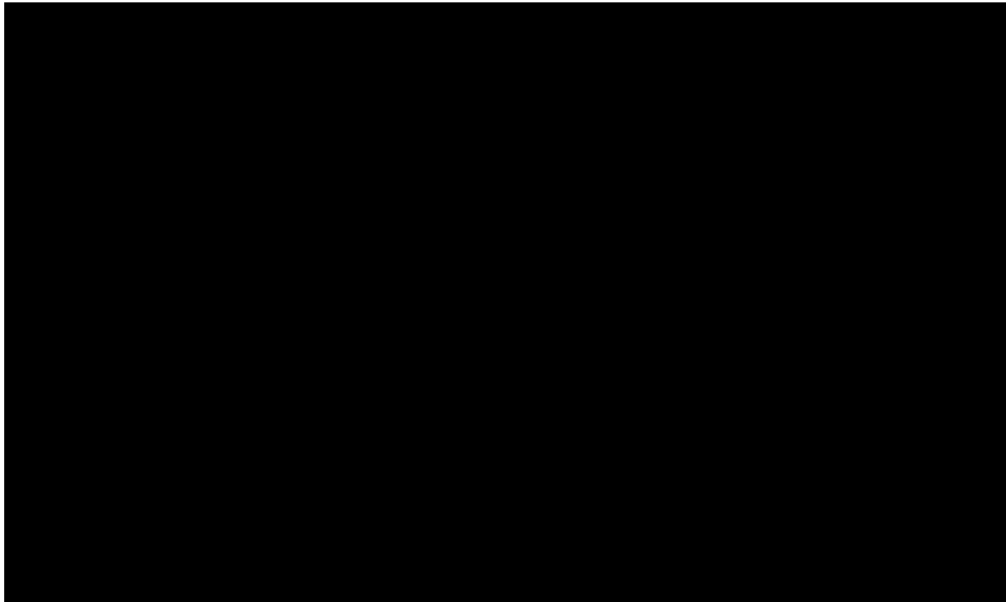
Wykres 28.

Zestawienie najlepiej dopasowanych modeli do krzywej K-M dla EFS – BREX (porównanie BREX vs ST), populacja Ph+/-, horyzont: 6 lat



Wykres 29.

Zestawienie najlepiej dopasowanych modeli do krzywej K-M dla EFS – BREX (porównanie BREX vs ST), populacja Ph+/-, horyzont: 50 lat



Wizualna ocena dopasowania powyższych modeli do danych nie wskazała, który z powyższych modeli najlepiej odwzorowuje przeżycie pacjentów w ramieniu BREX. Zatem w scenariuszu podstawowym analizy uwzględniono rozkład log-normalny (dopasowany klasycznie), dla którego

odnotowano najniższe wartości AIC i BIC. W ramach analizy wrażliwości przetestowano scenariusz, w którym uwzględniono klasycznie dopasowany rozkład log-logistyczny. Przeżycie prognozowane z zastosowaniem tego rozkładu, pomimo dobrego dopasowania względem wartości AIC i BIC, odbiega od przeżycia modelowanego z zastosowaniem innych modeli, dlatego zdecydowano się przeprowadzić analizę wrażliwości z jego zastosowaniem (scenariusz EFS3).

Tabela 21.
Podsumowanie scenariuszy rozważanych dla krzywej EFS w ramieniu BREX (porównanie BREX vs ST) – populacja Ph+/-

Scenariusz	Model	Rozkład
Analiza podstawowa	Klasyczna krzywa parametryczna	Log-normalny
Scenariusz EFS3	Klasyczna krzywa parametryczna	Log-logistyczny

3.2.2.2.2. ST

Krzywe K-M dla OS w ramieniu ST zostały wygenerowane przez autorów modelu globalnego w oparciu o dane z badania INO-VATE [21] z zastosowaniem algorytmu zaprezentowanego w publikacji Guyot 2013 [22].

Przeżycie całkowite

W tabeli poniżej (Tabela 22) zestawiono wartości AIC oraz BIC dla każdego z rozważanych modeli w odniesieniu do przeżycia całkowitego w ramieniu ST w populacji Ph+/-.

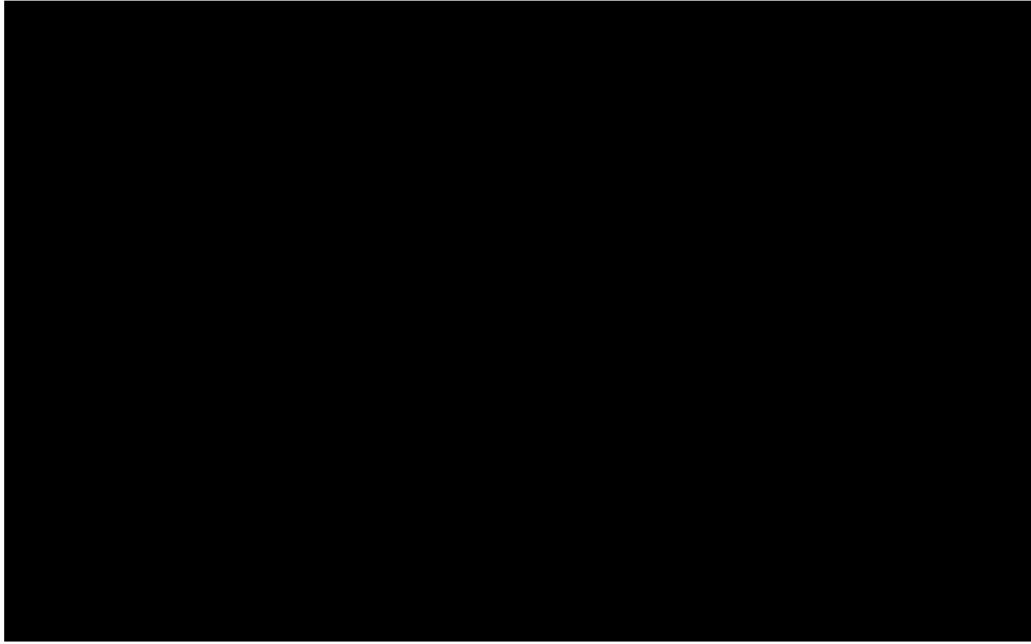
Tabela 22.
Statystyki ekstrapolacji OS dla ST, populacja Ph+/- – AIC, BIC

Rozkład	AIC	BIC	AIC	BIC	Rozkład	AIC	BIC
	Klasyczna krzywa parametryczna		Model MCM			Model sklepany	
Wykładniczy							
Weibulla							
Log-normalny							
Log-logistyczny							
Gompertza							
Uogólniony gamma							
Gamma							

Na wykresach poniżej zestawiono dopasowane modele.

Wykres 30.

Przeżycie całkowite dla ST w populacji Ph+/- wraz z dopasowanymi klasycznymi krzywymi parametrycznymi



Wykres 31.

Przeżycie całkowite dla ST w populacji Ph+/- wraz z dopasowanymi krzywymi parametrycznymi – model MCM



Wykres 32.

Przeżycie całkowite dla ST w populacji Ph+/- z dopasowanymi modelami sklejanymi



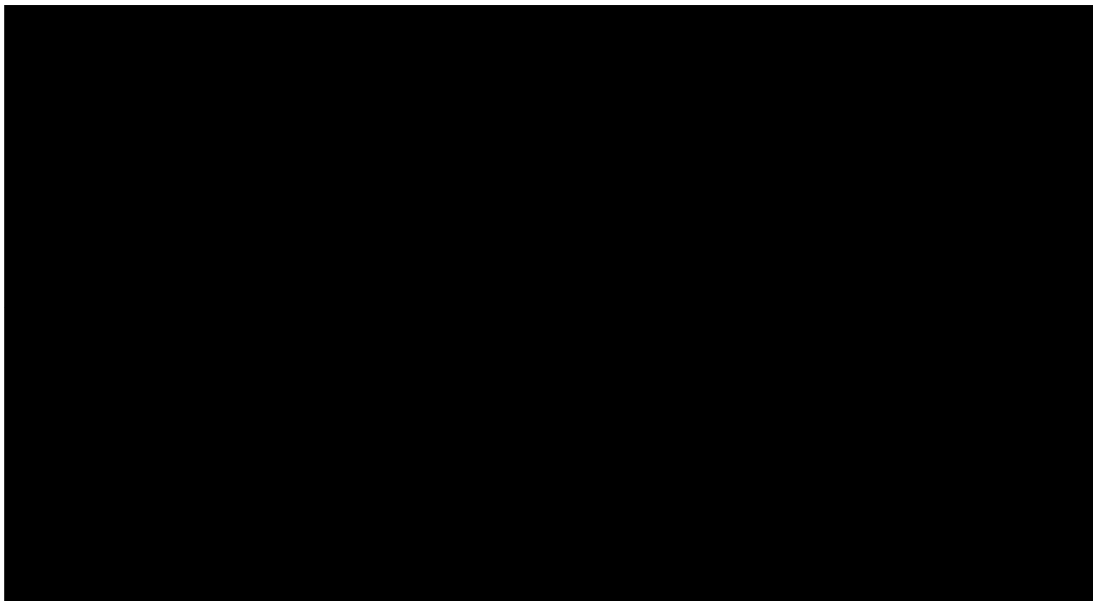
Na podstawie wartości AIC oraz BIC jako najlepiej dopasowane do danych z badania rozważano 5 modeli:

- klasyczną krzywą parametryczną: rozkład log-normalny,
- klasyczna krzywa parametryczną: rozkład uogólniony gamma,
- model MCM: rozkład log-normalny,
- model MCM: rozkład uogólniony gamma oraz
- model sklepany: *normal* z 1 węzłem.

Powyższe modele wraz z krzywą K-M dla OS zestawiono poniżej.

Wykres 33.

Zestawienie najlepiej dopasowanych modeli do krzywej K-M dla OS – ST, populacja Ph+/-, horyzont: 6 lat



Wykres 34.

Zestawienie najlepiej dopasowanych modeli do krzywej K-M dla OS – ST, populacja Ph+/-, horyzont: 50 lat



Ocena wizualna wskazuje, że wszystkie krzywe zaprezentowane na wykresie powyżej są dobrze dopasowane do danych. W scenariuszu podstawowym analizy wykorzystano, podobnie jak w przypadku EFS, model MCM uwzględniający rozkład log-normalny. Oszacowany odsetek pacjentów wyleczonych w wybranym modelu wynosi [redacted]. Terapia z zastosowaniem ST jest terapią pomostową do allo-SCT (a zatem terapią pomostową do terapii pozwalającej na pełne wyleczenie pacjenta), a zatem wykorzystanie w analizie podstawowej modelu MCM uznano za właściwe.

W ramach analizy wrażliwości przetestowano scenariusz, w którym przeżycie całkowite modelowane jest z zastosowaniem standardowej krzywej parametrycznej log-normalnej (rozkładu dla, którego uzyskano najniższe wartości AIC oraz BIC).

Tabela 23.

Podsumowanie scenariuszy rozważanych dla krzywej OS w ramieniu ST – populacja Ph+/-

Scenariusz	Model	Rozkład
Analiza podstawowa	MCM	Log-normalny
Scenariusz OS4	Klasyczna krzywa parametryczna	Log-normalny

Przeżycie wolne od zdarzeń

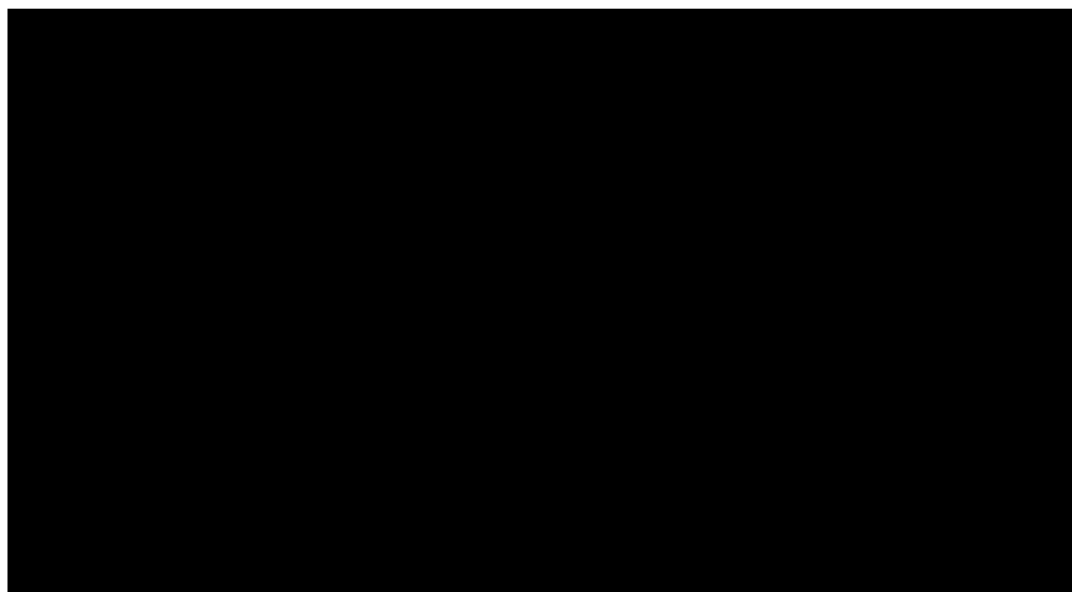
W tabeli poniżej (Tabela 24) zestawiono wartości AIC oraz BIC dla każdego z rozważanych modeli w odniesieniu do przeżycia wolnego od zdarzeń w ramieniu ST w populacji Ph+/-.

Tabela 24.
Statystyki ekstrapolacji EFS dla ST, populacja Ph+/- – AIC, BIC

Rozkład	AIC	BIC	AIC	BIC	Rozkład	AIC	BIC
	Klasyczna krzywa parametryczna		Model MCM			Model sklepany	
Wykładniczy	████	████	████	████	██████████	████	████
Weibulla	████	████	████	████	██████████	████	████
Log-normalny	████	████	████	████	██████████	████	████
Log-logistyczny	████	████	████	████	██████████	████	████
Gompertza	████	████	████	████	██████████	████	████
Uogólniony gamma	████	████	████	████	██████████	████	████
Gamma	████	████	████	████	██████████	████	████
					██████████	████	████
					██████████	████	████

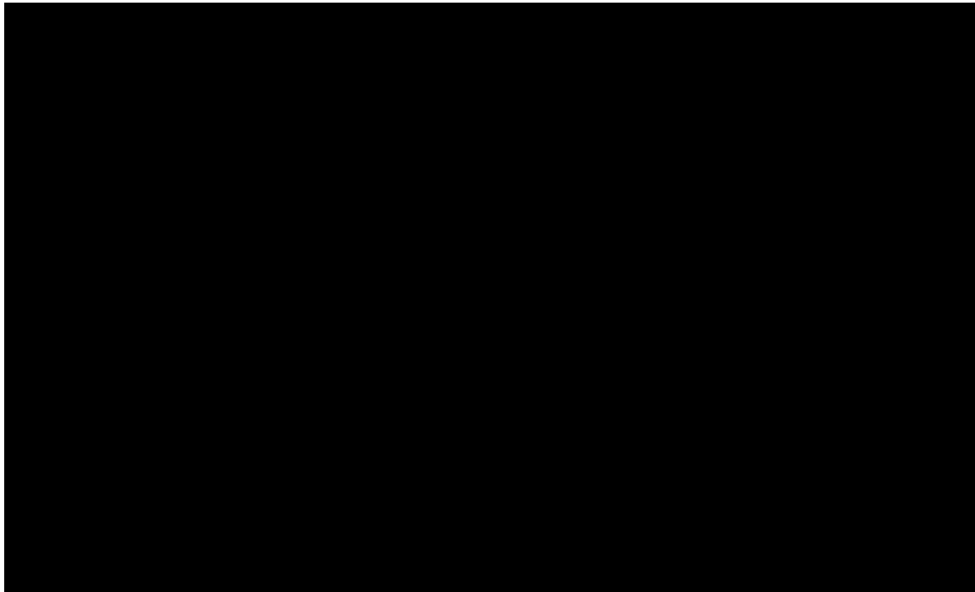
Na wykresach poniżej zestawiono dopasowane modele.

Wykres 35.
Przeżycie wolne od zdarzeń dla ST w populacji Ph+/- wraz z dopasowanymi klasycznymi krzywymi parametrycznymi



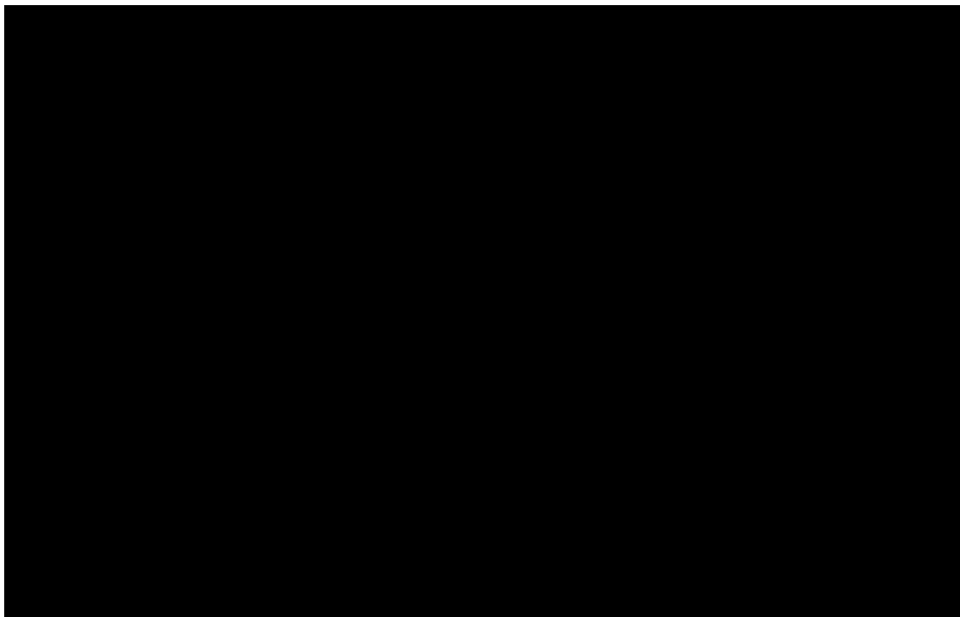
Wykres 36.

Przeżycie wolne od zdarzeń dla ST w populacji Ph+/- wraz z dopasowanymi krzywymi parametrycznymi – model MCM



Wykres 37.

Przeżycie wolne od zdarzeń dla ST w populacji Ph+/- z dopasowanymi modelami sklejanymi



Na podstawie wartości AIC oraz BIC jako najlepiej dopasowane do danych z badania rozważano 3 modele:

- klasyczną krzywą parametryczną: rozkład log-normalny,
- klasyczna krzywa parametryczną: rozkład uogólniony gamma oraz
- model MCM: rozkład log-normalny.

Powyższe modele wraz z krzywą K-M dla EFS zestawiono poniżej.

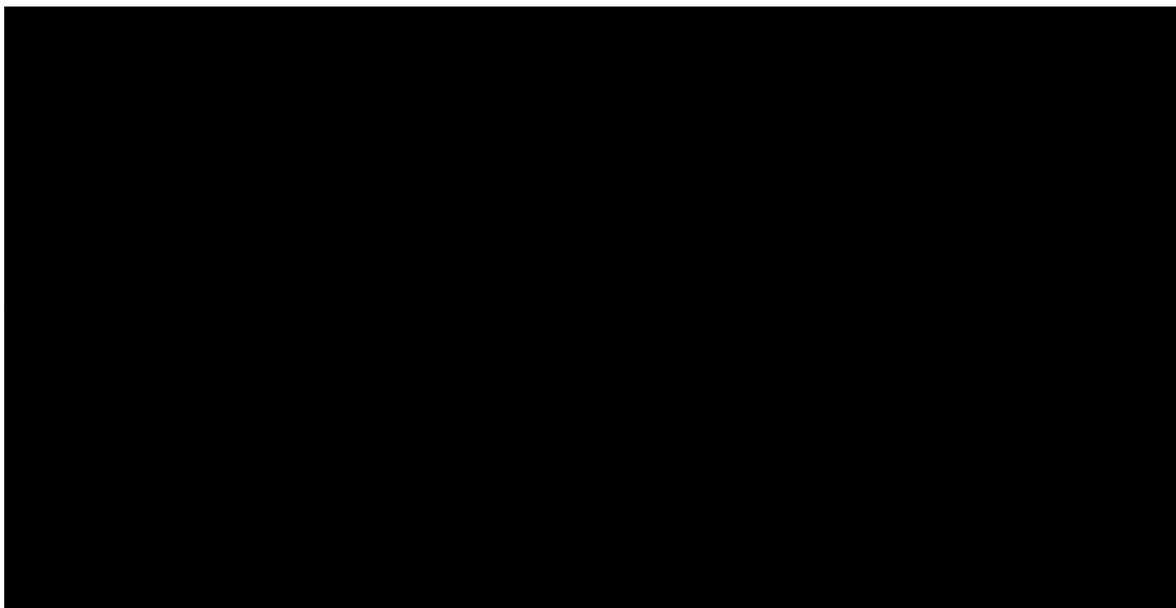
Wykres 38.

Zestawienie najlepiej dopasowanych modeli do krzywej K-M dla EFS – ST, populacja Ph+/-, horyzont: 6 lat



Wykres 39.

Zestawienie najlepiej dopasowanych modeli do krzywej K-M dla EFS – ST, populacja Ph+/-, horyzont: 50 lat



Ocena wizualna dopasowania modeli do krzywej K-M wskazuje, że spośród porównywanych modeli najlepiej do danych pasuje model MCM w oparciu o rozkład log-normalny. Zatem został on uwzględniony w scenariuszu podstawowym analizy. Terapia z zastosowaniem ST jest terapią pomostową do allo-SCT (a zatem terapią pomostową do terapii pozwalającej na pełne wyleczenie pacjenta), a zatem wykorzystanie w analizie podstawowej modelu MCM uznano za właściwe.

Dodatkowo w analizie wrażliwości przetestowano scenariusz uwzględniający w obliczeniach dopasowaną klasyczną krzywą uogólnioną gamma.

Tabela 25.
Podsumowanie scenariuszy rozważanych dla krzywej EFS w ramieniu ST – populacja Ph+/-

Scenariusz	Model	Rozkład
Analiza podstawowa	MCM	Log-normalny
Scenariusz EFS4	Klasyczna krzywa parametryczna	Uogólniony gamma

3.2.2.2.3. Zestawienie krzywych uwzględnionych w modelu

W tabeli poniżej oraz na wykresach poniżej zestawiono krzywe uwzględnione w scenariuszu podstawowym analizy dla porównania BREX vs ST w populacji Ph+/-.

Tabela 26.
Zestawienie krzywych uwzględnionych do modelowania OS i EFS dla porównania BREX vs ST w populacji Ph+/- - analiza podstawowa

Schemat leczenia	OS		EFS	
	Model	Rozkład	Model	Rozkład
BREX	Klasyczna krzywa parametryczna	Log-normalny, Punkt wyleczenia: 2 lata	Klasyczna krzywa parametryczna	Log-normalny, Punkt wyleczenia: 2 lata
ST	MCM	Log-normalny	MCM	Log-normalny

Wykres 40.
OS i EFS uwzględnione w scenariuszu podstawowym analizy dla BREX (porównanie BREX vs ST) w populacji Ph+/-



Wykres 41.
OS i EFS uwzględnione w scenariuszu podstawowym analizy dla ST (porównanie BREX vs ST) w populacji Ph+/-



3.2.2.3. BREX VS BLINA

3.2.2.3.1. BREX

W celu ekstrapolacji OS i EFS w ramieniu BREX w całej analizowanej populacji pacjentów (niezależnie od obecności chromosomu Ph) autorzy modelu globalnego dokonali dopasowania modeli do danych z badania ZUMA-3. Dla porównania BREX vs BLINA wyniki uzyskane w ramach badania ZUMA-3 zostały dostosowane do populacji uwzględnionej w badaniu dla BLINA (badanie TOWER [23]).

Przeżycie całkowite

W tabeli poniżej (Tabela 27) zestawiono wartości AIC oraz BIC dla każdego z rozważanych modeli w odniesieniu do przeżycia całkowitego w ramieniu BREX dla porównania BREX vs BLINA w populacji Ph+/-.

Tabela 27.
Statystyki ekstrapolacji OS dla BREX (porównanie BREX vs BLINA), populacja Ph+/- – AIC, BIC

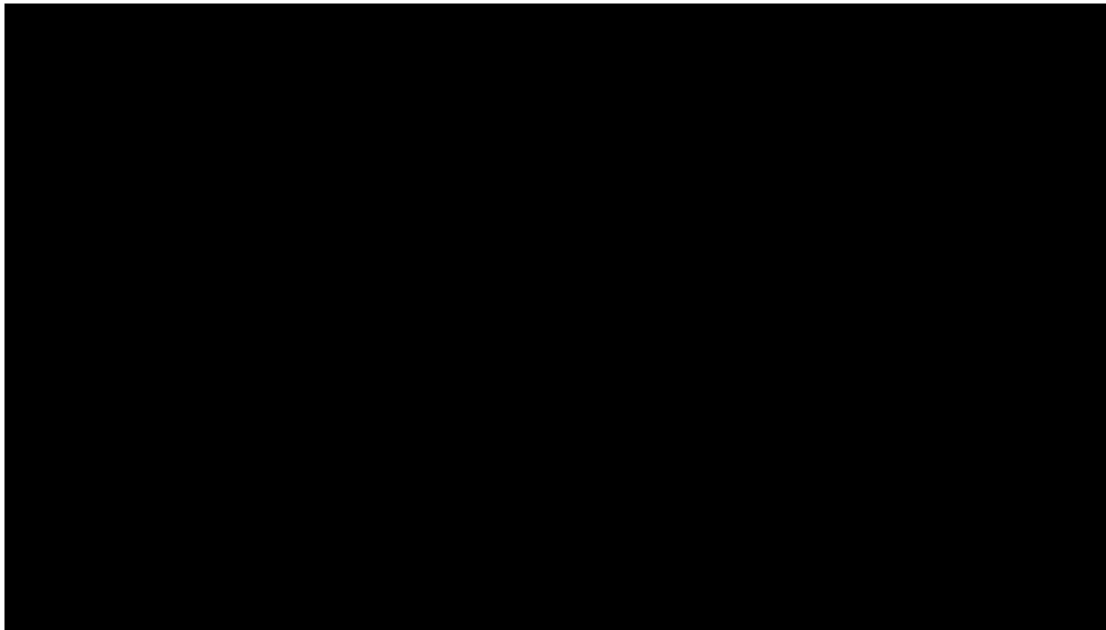
Rozkład	AIC	BIC	AIC	BIC	Rozkład	AIC	BIC
	Klasyczna krzywa parametryczna		Model MCM			Model sklepany	
Wykładniczy	████	████	████	████	██████████	████	████
Weibulla	████	████	████	████	██████████	████	████
Log-normalny	████	████	████	████	██████████	████	████
Log-logistyczny	████	████	████	████	██████████	████	████
Gompertza	████	████	████	████	██████████	████	████
Uogólniony gamma	████	████			██████████	████	████

Rozkład	AIC	BIC	AIC	BIC	Rozkład	AIC	BIC
	Klasyczna krzywa parametryczna		Model MCM			Model sklepany	
Gamma	████	████	████	████	██████████	████	████
					██████████	████	████
					██████████	████	████

Na wykresach poniżej zestawiono dopasowane modele.

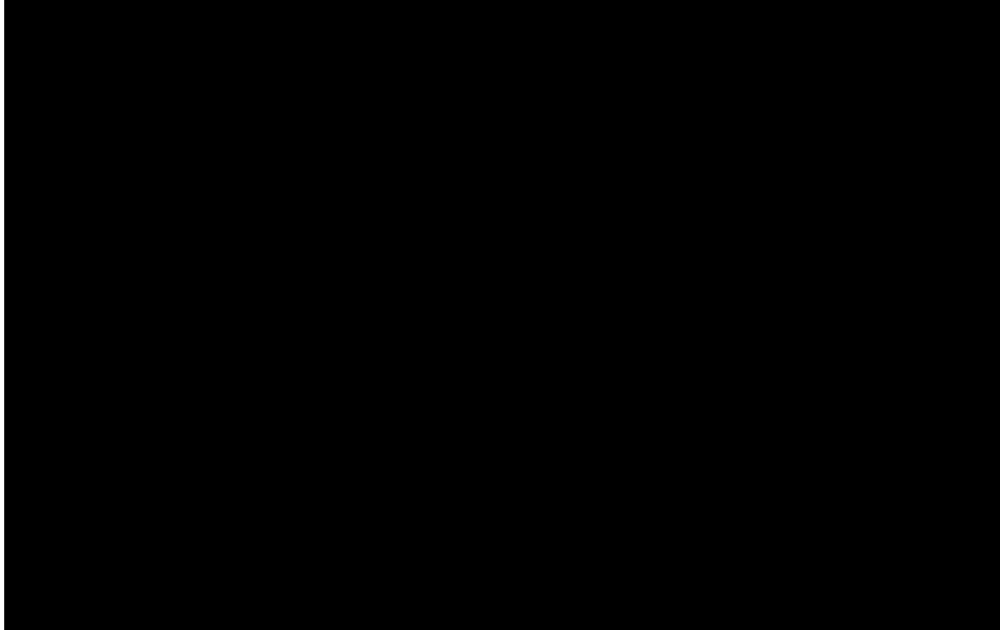
Wykres 42.

Przeżycie całkowite dla BREX (porównanie BREX vs BLINA) w populacji Ph+/- wraz z dopasowanymi klasycznymi krzywymi parametrycznymi



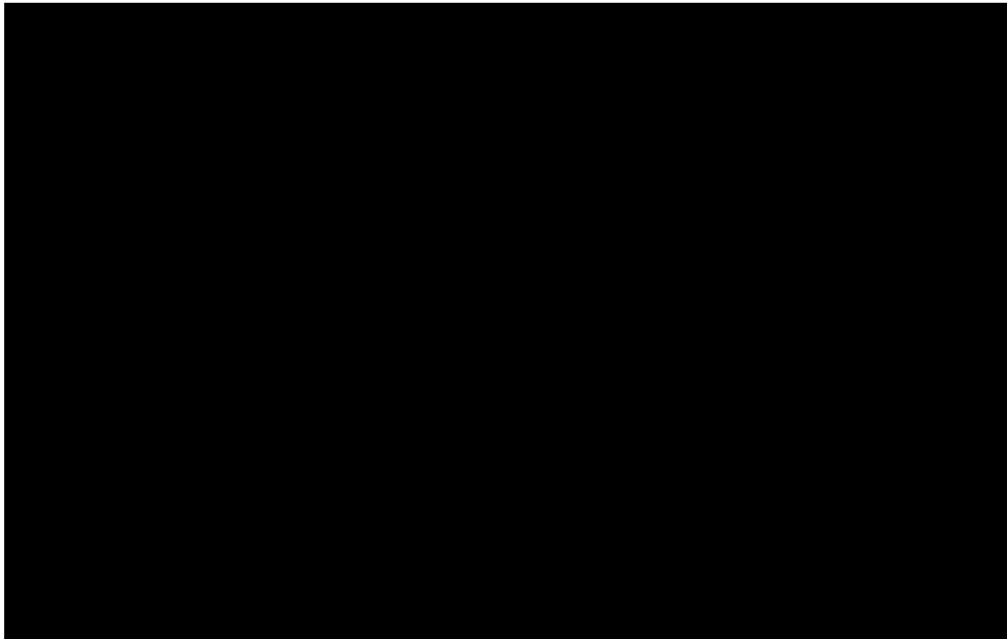
Wykres 43.

Przeżycie całkowite dla BREX (porównanie BREX vs BLINA) w populacji Ph+/- wraz z dopasowanymi krzywymi parametrycznymi – model MCM



Wykres 44.

Przeżycie całkowite dla BREX (porównanie BREX vs BLINA) w populacji Ph+/- z dopasowanymi modelami sklejanymi



Na podstawie wartości AIC oraz BIC jako najlepiej dopasowane do danych z badania rozważano 6 modeli:

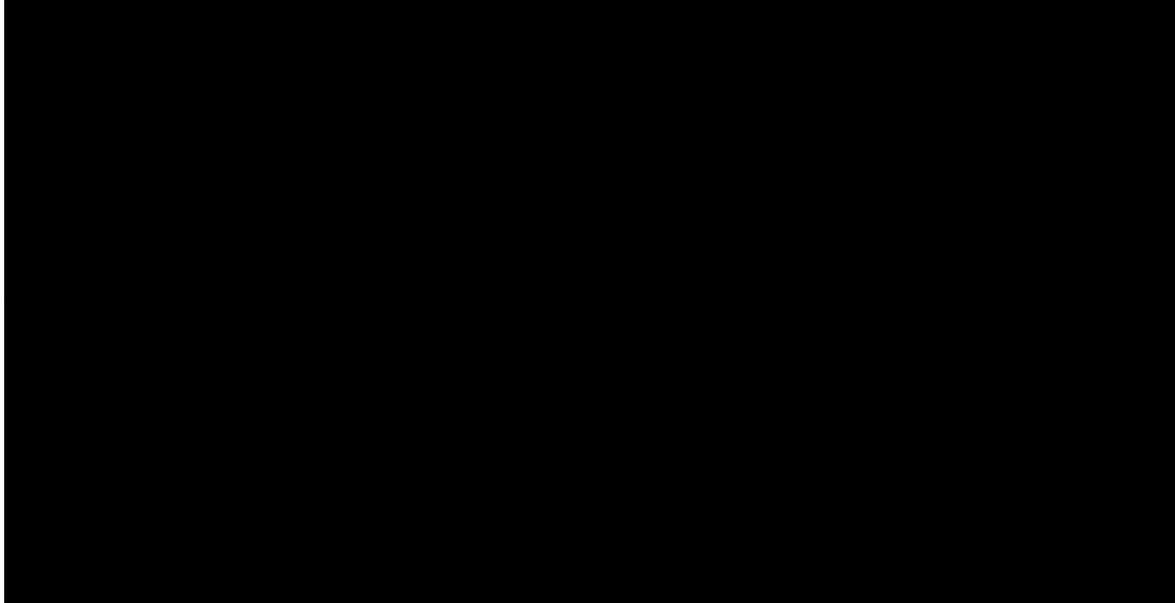
- klasyczną krzywą parametryczną: rozkład log-normalny,
- klasyczna krzywa parametryczną: rozkład uogólniony gamma,
- model MCM: rozkład log-normalny,
- model MCM: rozkład log-logistyczny,
- model sklepany: *odds* z 1 węzłem oraz

- model sklepany: *normal* z 1 węzłem.

Powyższe modele wraz z krzywą K-M dla OS zestawiono poniżej.

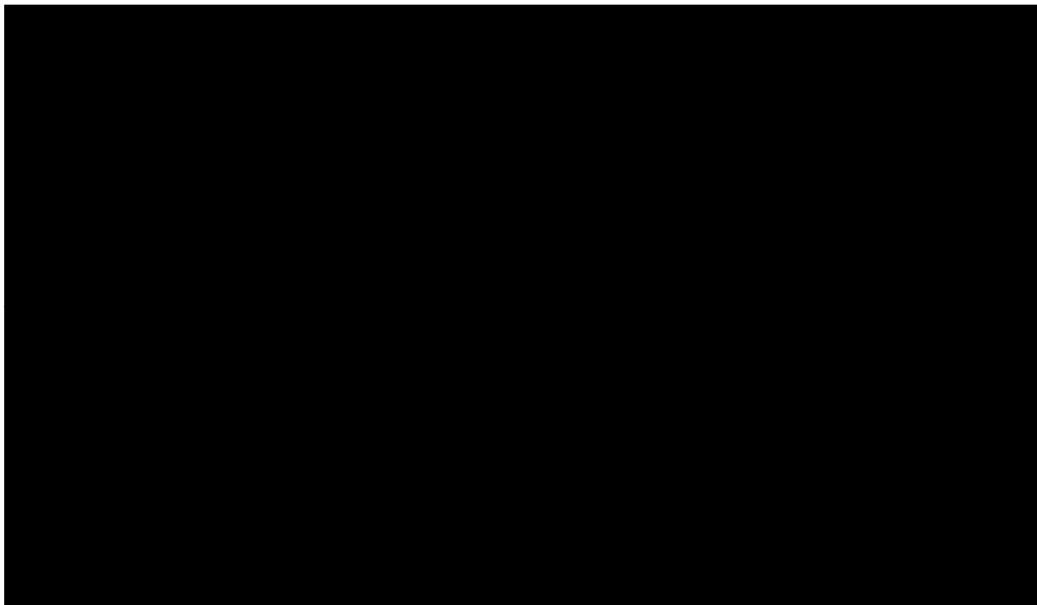
Wykres 45.

Zestawienie najlepiej dopasowanych modeli do krzywej K-M dla OS – BREX (porównanie BREX vs BLINA), populacja Ph+/-, horyzont: 6 lat



Wykres 46.

Zestawienie najlepiej dopasowanych modeli do krzywej K-M dla OS – BREX (porównanie BREX vs BLINA), populacja Ph+/-, horyzont: 50 lat



W wyniku oceny wizualnej dopasowania powyższych modeli do krzywej K-M z dalszej analizy wyłączono rozkład log-normalny dopasowany klasycznie. Analiza pozostałych wykresów nie daje jednoznacznej odpowiedzi, który z nich najlepiej prognozuje przeżycie pacjentów leczonych z zastosowaniem BREX. W analizie podstawowej, za autorami modelu globalnego, uwzględniono model

MCM z rozkładem log-normalnym. W przypadku tego modelu wyznaczony odsetek pacjentów wyleczonych wyniósł ██████ co zostało uznane wiarygodne i zgodne z efektem *plateau* zaobserwowanym w badaniu ZUMA-3 (por. Wykres 1). Odsetek pacjentów żyjących po 15 latach na podstawie przyjętej krzywej wynosi ponad ██████ co przez ekspertów klinicznych (konsultacje przeprowadzone przez autorów modelu globalnego) zostało uznane za prawdopodobne [4].

W ramach analizy wrażliwości przetestowano scenariusz, w którym w obliczeniach uwzględniono model sklepany normal z 1 węzłem.

Tabela 28. Podsumowanie scenariuszy rozważanych dla krzywej OS w ramieniu BREX (porównanie BREX vs BLINA) – populacja Ph+/-

Scenariusz	Model	Rozkład
Analiza podstawowa	MCM	Log-normalny
Scenariusz OS5	Model sklepany	Odds z 1 węzłem

Przeżycie wolne od zdarzeń

W tabeli poniżej (Tabela 29) zestawiono wartości AIC oraz BIC dla każdego z rozważanych modeli w odniesieniu do przeżycia wolnego od zdarzeń w ramieniu BREX (porównanie BREX vs BLINA) w populacji Ph+/-.

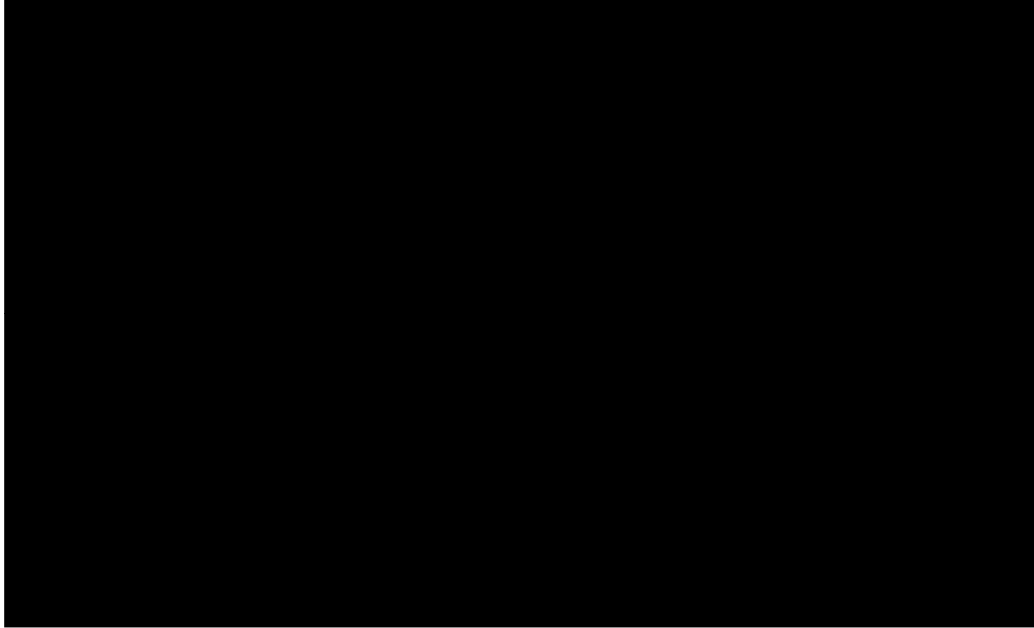
Tabela 29. Statystyki ekstrapolacji EFS dla BREX (porównanie BREX vs BLINA), populacja Ph+/- – AIC, BIC

Rozkład	AIC	BIC	AIC	BIC	Rozkład	AIC	BIC
	Klasyczna krzywa parametryczna		Model MCM			Model sklepany	
Wykładniczy	█████	█████	█████	█████	██████████	█████	█████
Weibulla	█████	█████	█████	█████	██████████	█████	█████
Log-normalny	█████	█████	█████	█████	██████████	█████	█████
Log-logistyczny	█████	█████	█████	█████	██████████	█████	█████
Gompertza	█████	█████	█████	█████	██████████	█████	█████
Uogólniony gamma	█████	█████			██████████	█████	█████
Gamma	█████	█████	█████	█████	██████████	█████	█████
					██████████	█████	█████
					██████████	█████	█████

Na wykresach poniżej zestawiono dopasowane modele.

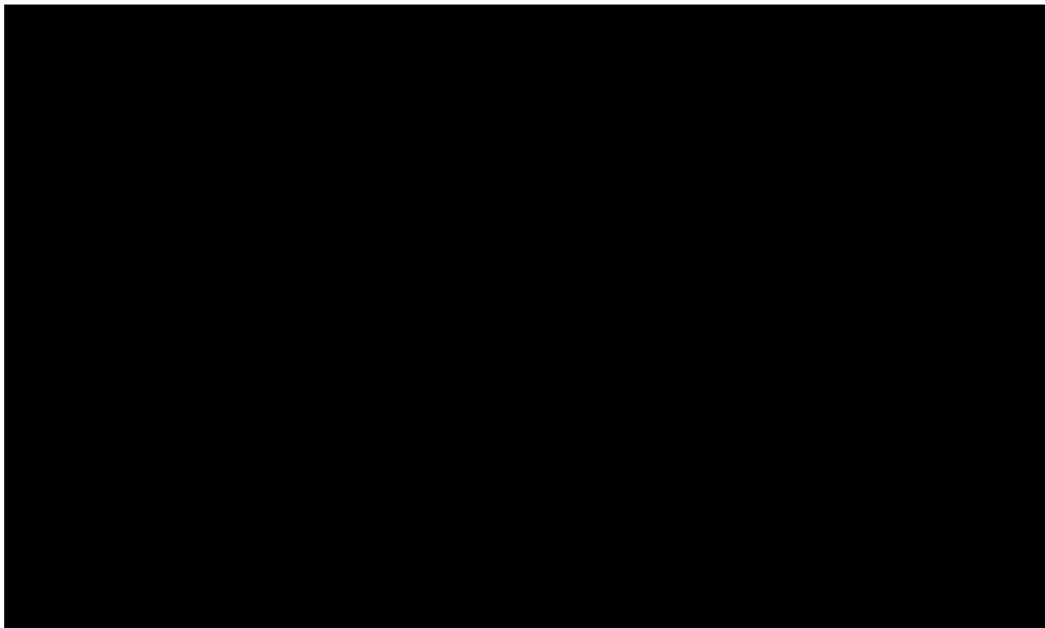
Wykres 47.

Przeżycie wolne od zdarzeń dla BREX (porównanie BREX vs BLINA) w populacji Ph+/- wraz z dopasowanymi klasycznymi krzywymi parametrycznymi

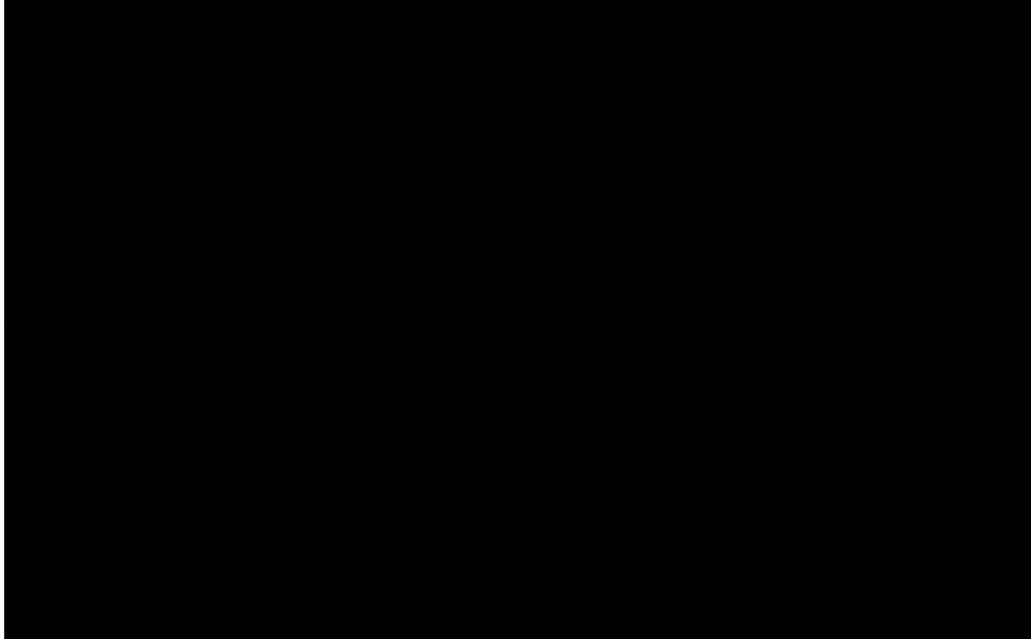


Wykres 48.

Przeżycie wolne od zdarzeń dla BREX (porównanie BREX vs BLINA) w populacji Ph+/- wraz z dopasowanymi krzywymi parametrycznymi – model MCM



Wykres 49.
Przeżycie wolne od zdarzeń dla BREX (porównanie BREX vs BLINA) w populacji Ph+/-z dopasowanymi modelami sklejany



Na podstawie wartości AIC oraz BIC jako najlepiej dopasowane do danych z badania rozważano 11 modeli:

- klasyczną krzywą parametryczną: rozkład Weibulla,
- klasyczną krzywą parametryczną: rozkład log-normalny,
- klasyczną krzywą parametryczną: rozkład log-logistyczny,
- klasyczną krzywą parametryczną: rozkład gamma,
- model MCM: rozkład gamma,
- model MCM: rozkład log-normalny,
- model MCM: rozkład log-logistyczny,
- model MCM: rozkład Weibulla,
- model sklejany: *odds* z 1 węzłem.
- model sklejany: *hazard* z 1 węzłem.
- model sklejany: *normal* z 1 węzłem.

Wszystkie dopasowane modele MCM charakteryzowały się niskim odsetkiem pacjentów wyleczonych (██████████). Biorąc pod uwagę oczekiwane efekty kliniczne BREX w analizowanej populacji docelowej odsetki te zostały uznane za mało wiarygodne klinicznie (uzyskanie efektu *plateau* dla krzywej OS w badaniu ZUMA-3, por. Wykres 1), a w związku z tym modele MCM nie zostały uwzględnione w dalszej analizie przeżycia wolnego od zdarzeń dla omawianego porównania. Pozostałe dopasowane modele wraz z krzywą K-M dla EFS zestawiono poniżej.

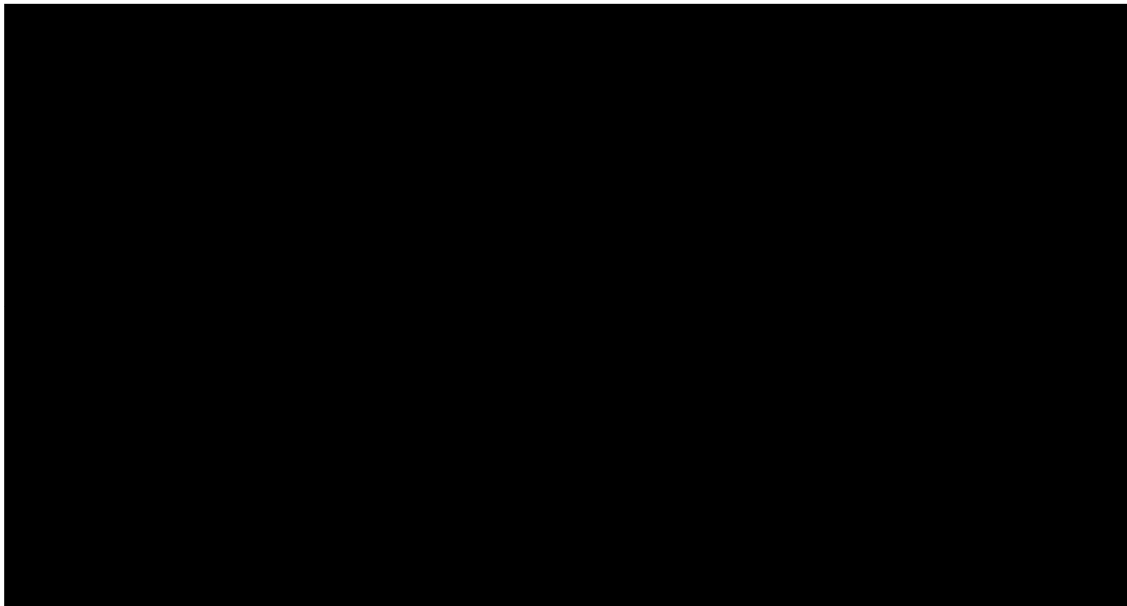
Wykres 50.

Zestawienie najlepiej dopasowanych modeli do krzywej K-M dla EFS – BREX (porównanie BREX vs BLINA), populacja Ph+/-, horyzont: 6 lat



Wykres 51.

Zestawienie najlepiej dopasowanych modeli do krzywej K-M dla EFS – BREX (porównanie BREX vs BLINA), populacja Ph+/-, horyzont: 50 lat



W wyniku oceny wizualnej dopasowania rozważanych modeli do danych z dalszej analizy wyłączono dopasowany klasycznie rozkład log-logistyczny (model najbardziej odstający od danych z krzywej K-M dla EFS). Wszystkie pozostałe rozkłady wizualnie dobrze pasują do danych z krzywej K-M. Jednak końcowe obserwacje z badania ZUMA-3 sugerują, że przeżycie wolne od zdarzeń w dłuższym horyzoncie czasowy najlepiej prognozuje rozkład log-normalny dopasowany standardowo. Zatem model ten został uwzględniony w scenariuszu podstawowym analizy. W ramach analizy wrażliwości przetestowano dopasowany klasycznie rozkład Weibulla – rozkład równie dobrze pasujący do danych

w oparciu o wartości AIC oraz BIC, prognozujący jednak najniższe przeżycie wolne od zdarzeń spośród pozostałych modeli (scenariusz EFS5).

Tabela 30.
Podsumowanie scenariuszy rozważanych dla krzywej OS w ramieniu BREX (porównanie BREX vs BLINA) – populacja Ph+/-

Scenariusz	Model	Rozkład
Analiza podstawowa	Klasyczna krzywa parametryczna	Log-normalny
Scenariusz EFS5	Klasyczna krzywa parametryczna	Weibulla

3.2.2.3.2. BLINA

Krzywe K-M dla OS w ramieniu BLINA zostały wygenerowane przez autorów modelu globalnego w oparciu o dane z badania TOWER [23] z zastosowaniem algorytmu zaprezentowanego w publikacji Guyot 2013 [22].

Badanie TOWER [23] stanowiło wieloośrodkowe prospektywne badanie III fazy, prowadzone bez zaślepienia, w której pacjentów przydzielono losowo do grup otrzymujących BLINA lub standardowe leczenie stosowane w ALL (ST). W badaniu TOWER wzięło udział 405 pacjentów z B-ALL bez chromosomu Ph (271 osób w ramieniu BLINA i 134 pacjentów w ramieniu ST). Do badania włączano pacjentów z nawrotem lub opornością na leczenie.

Przeżycie całkowite

W tabeli poniżej (Tabela 31) zestawiono wartości AIC oraz BIC dla każdego z rozważanych modeli w odniesieniu do przeżycia całkowitego w ramieniu BLINA w populacji Ph-.

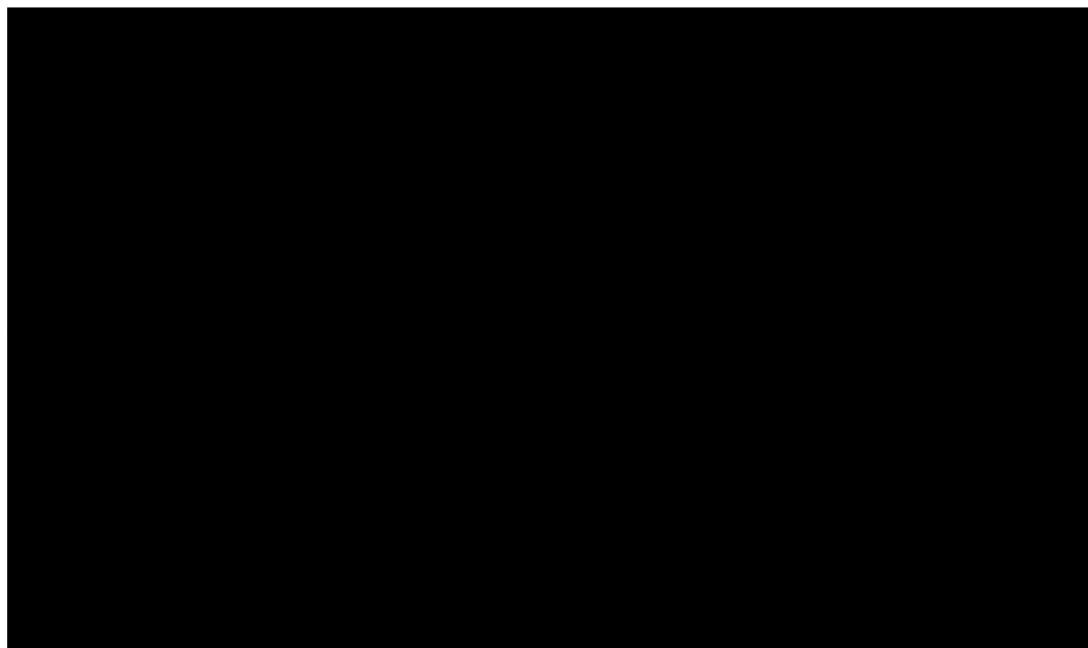
Tabela 31.
Statystyki ekstrapolacji OS dla BLINA – AIC, BIC

Rozkład	AIC	BIC	AIC	BIC	Rozkład	AIC	BIC
	Klasyczna krzywa parametryczna		Model MCM			Model sklepany	
Wykładniczy	██████	██████	██████	██████	██████████	██████	██████
Weibulla	██████	██████	██████	██████	██████████	██████	██████
Log-normalny	██████	██████	██████	██████	██████████	██████	██████
Log-logistyczny	██████	██████	██████	██████	██████████	██████	██████
Gompertza	██████	██████	██████	██████	██████████	██████	██████
Uogólniony gamma	██████	██████	██████	██████	██████████	██████	██████
Gamma	██████	██████	██████	██████	██████████	██████	██████
					██████████	██████	██████
					██████████	██████	██████

Na wykresach poniżej zestawiono dopasowane modele.

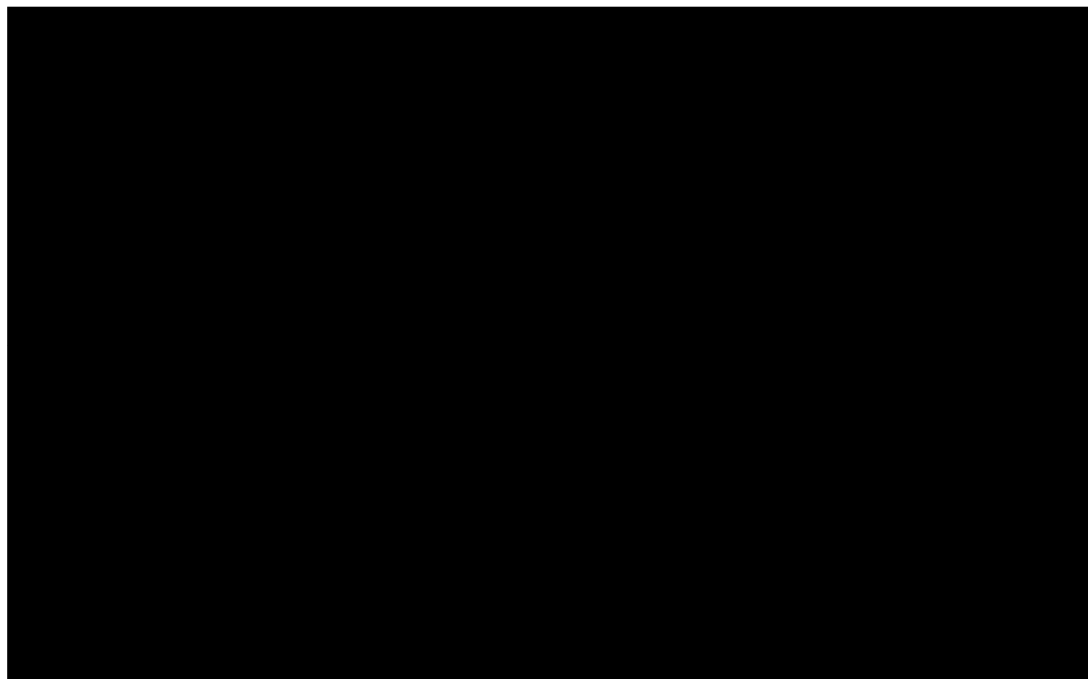
Wykres 52.

Przeżycie całkowite dla BLINA wraz z dopasowanymi klasycznymi krzywymi parametrycznymi

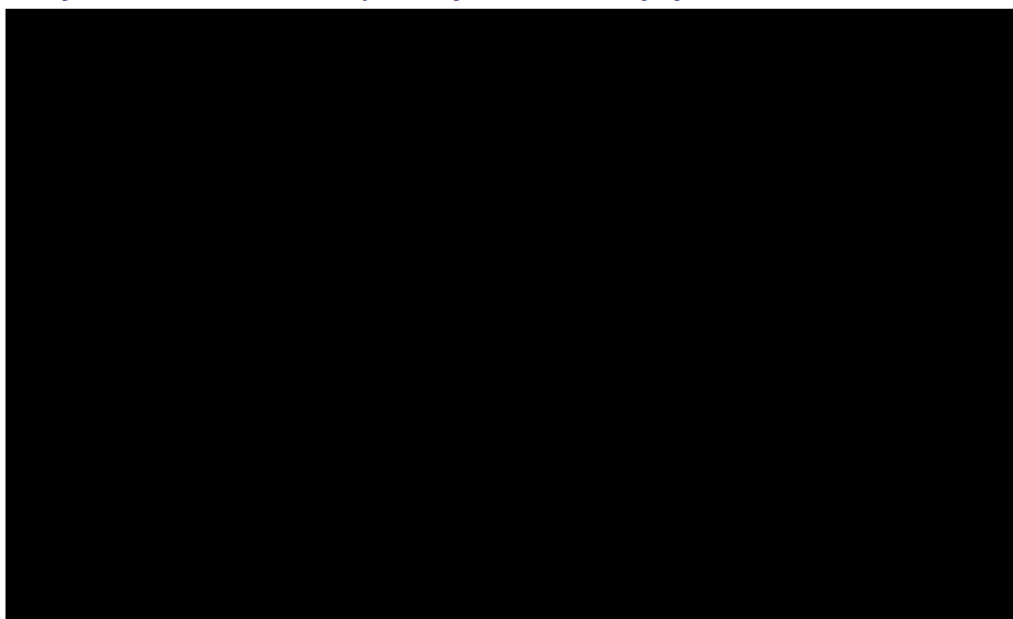


Wykres 53.

Przeżycie całkowite dla BLINA wraz z dopasowanymi krzywymi parametrycznymi – model MCM



Wykres 54.
Przeżycie całkowite dla BLINA z dopasowanymi modelami sklejanymi



W oparciu o wizualną ocenę dopasowania modeli do danych oraz opinię ekspertów klinicznych autorzy modelu globalnego w scenariuszu podstawowym uwzględnili model MCM z rozkładem Weibulla, co przyjęto również w niniejszej analizie. Oszacowany odsetek pacjentów wyleczonych z zastosowaniem tego modelu wyniósł [REDACTED]. Choć BLINA nie jest terapią bezpośrednio prowadzącą do wyleczenia pacjenta, biorąc pod uwagę jego zastosowanie jako terapii pomostowej do allo-SCT, uwzględnienie w analizie modelu MCM należy uznać za zasadne. W ramach analizy wrażliwości przetestowano scenariusz, w którym uwzględniono model MCM uwzględniający rozkład log-normalny – model uwzględniony w modelowaniu EFS dla BLINA (scenariusz OS6).

Tabela 32.
Podsumowanie scenariuszy rozważanych dla krzywej OS w ramieniu BLINA – populacja Ph+/-

Scenariusz	Model	Rozkład
Analiza podstawowa	MCM	Weibulla
Scenariusz OS6	MCM	Log-normalny

Przeżycie wolne od zdarzeń

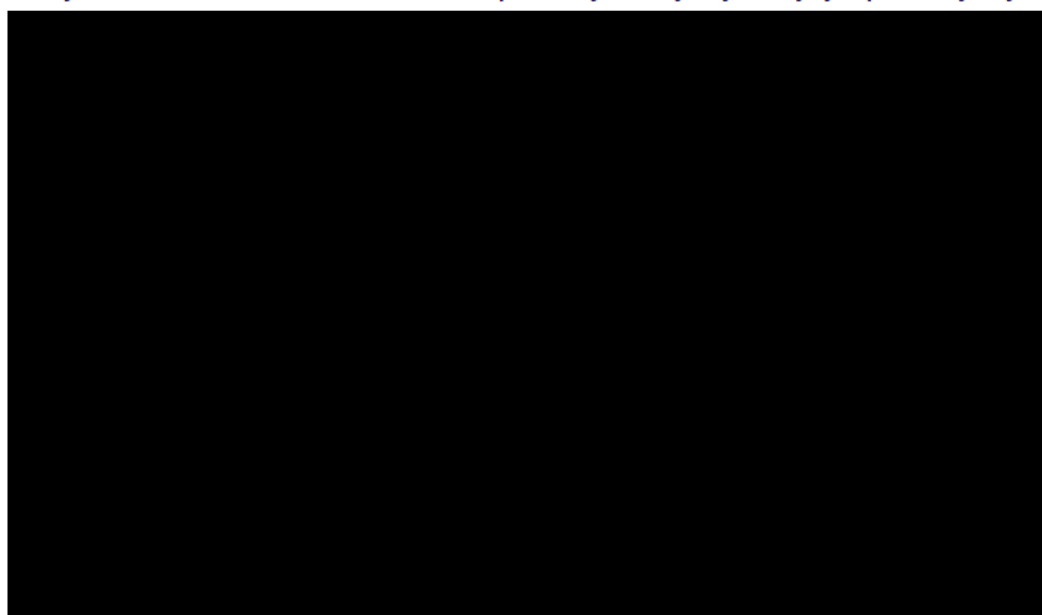
W tabeli poniżej (Tabela 33) zestawiono wartości AIC oraz BIC dla każdego z rozważanych modeli w odniesieniu do przeżycia wolnego od zdarzeń w ramieniu BLINA dla populacji Ph-.

Tabela 33.
Statystyki ekstrapolacji OS dla BLINA – AIC, BIC

Rozkład	AIC	BIC	AIC	BIC	Rozkład	AIC	BIC
	Klasyczna krzywa parametryczna		Model MCM			Model sklepany	
Wykładniczy	████	████	████	████	██████████	████	████
Weibulla	████	████	████	████	██████████	████	████
Log-normalny	████	████	████	████	██████████	████	████
Log-logistyczny	████	████	████	████	██████████	████	████
Gompertza	████	████	████	████	██████████	████	████
Uogólniony gamma	████	████			██████████	████	████
Gamma	████	████	████	████	██████████	████	████
					██████████	████	████
					██████████	████	████

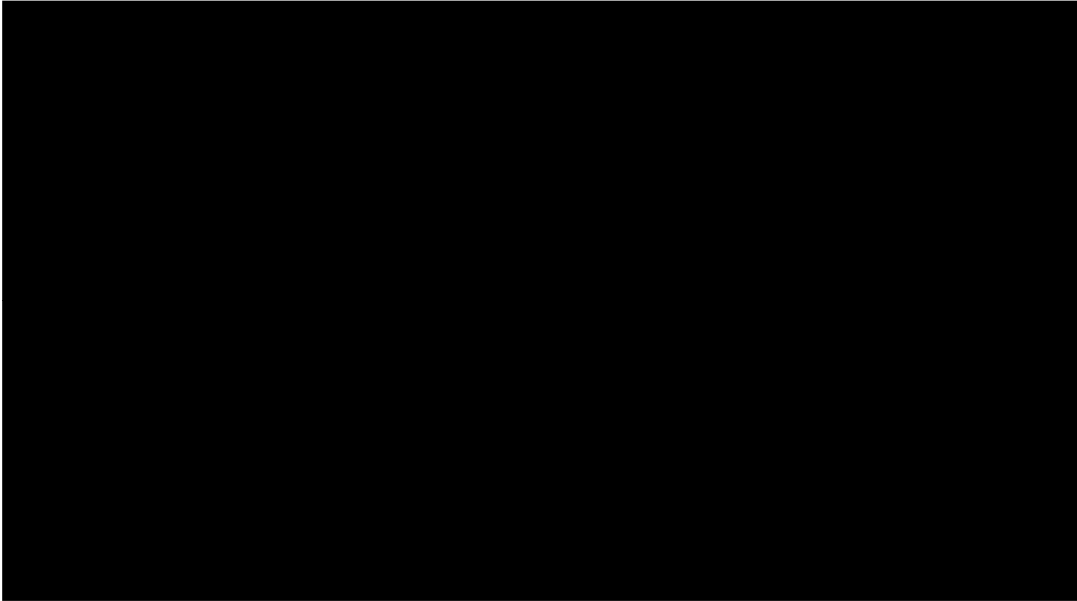
Na wykresach poniżej zestawiono dopasowane modele.

Wykres 55.
Przeżycie wolne od zdarzeń dla BLINA wraz z dopasowanymi klasycznymi krzywymi parametrycznymi



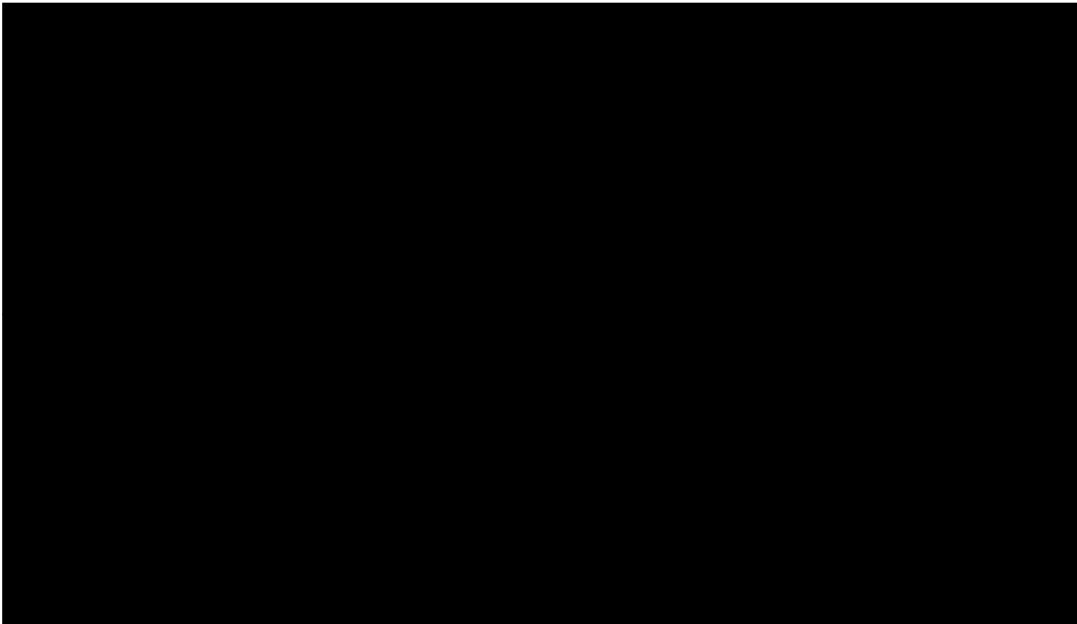
Wykres 56.

Przeżycie wolne od zdarzeń dla BLINA wraz z dopasowanymi krzywymi parametrycznymi – model MCM



Wykres 57.

Przeżycie wolne od zdarzeń dla BLINA z dopasowanymi modelami sklejanymi



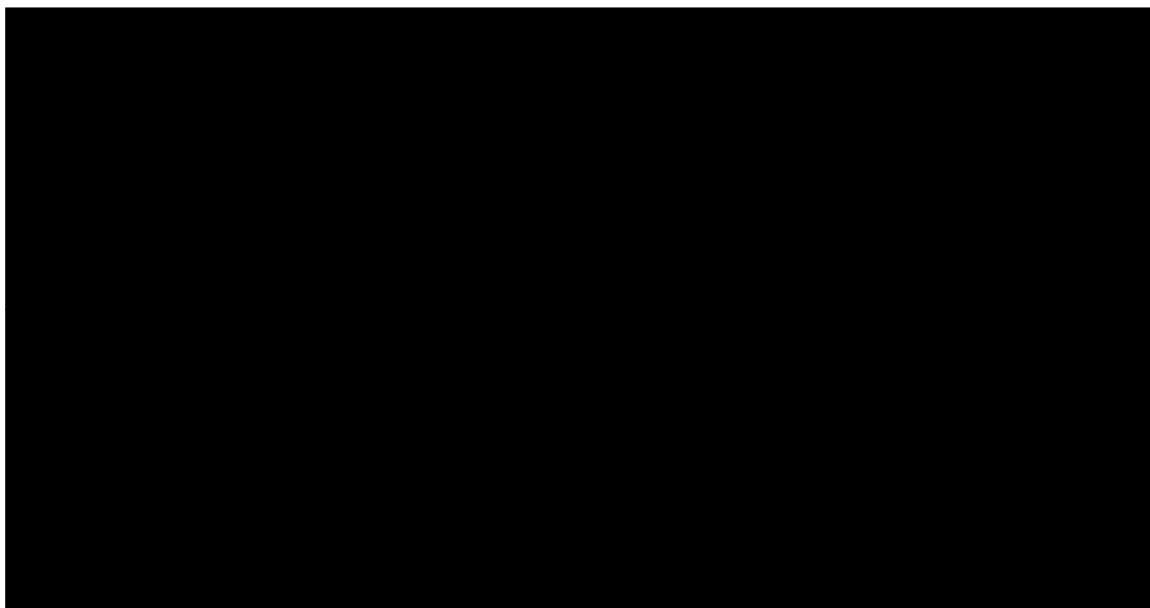
Na podstawie wartości AIC oraz BIC jako najlepiej dopasowane do danych z badania rozważano 5 modeli:

- klasyczną krzywą parametryczną: rozkład log-normalny,
- model MCM: rozkład log-normalny,
- model MCM: rozkład gamma,
- model sklepany: *odds* z 1 węzłem oraz
- model sklepany: *normal* z 1 węzłem.

Powyższe modele wraz z krzywą K-M dla EFS zestawiono poniżej.

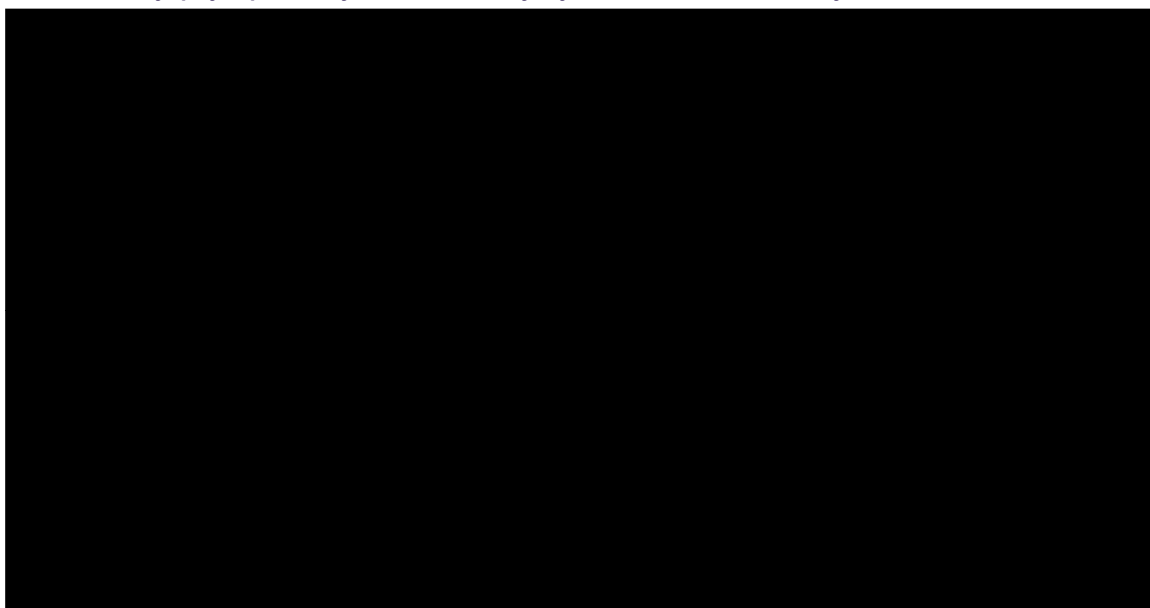
Wykres 58.

Zestawienie najlepiej dopasowanych modeli do krzywej K-M dla EFS – BLINA-, horyzont: 6 lat



Wykres 59.

Zestawienie najlepiej dopasowanych modeli do krzywej K-M dla EFS – BLINA, horyzont: 50 lat



Wszystkie z powyższych modeli jednakowo pasują do danych z krzywej K-M. W związku z tym scenariuszu podstawowym analizy uwzględniono model wybrany przez autorów modelu globalnego, tj. model MCM uwzględniający rozkład log-normalny. Odsetek pacjentów wyleczonych oszacowany w tym modelu wyniósł [REDACTED]. Choć BLINA nie jest terapią bezpośrednio prowadzącą do wyleczenia pacjenta, biorąc pod uwagę jego zastosowanie jako terapii pomostowej do allo-SCT, uwzględnienie w analizie modelu MCM należy uznać za zasadne.

Tabela 34.
Podsumowanie scenariuszy rozważanych dla krzywej EFS w ramieniu BLINA – populacja Ph+/-

Scenariusz	Model	Rozkład
Analiza podstawowa	MCM	Log-normalny

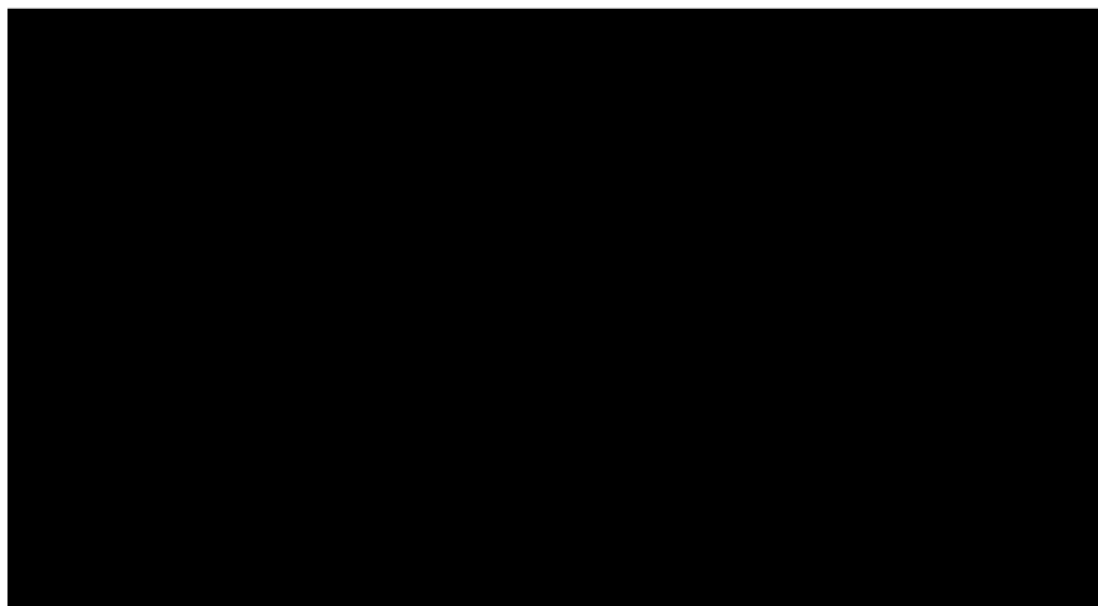
3.2.2.3.3. Zestawienie krzywych uwzględnionych w modelu

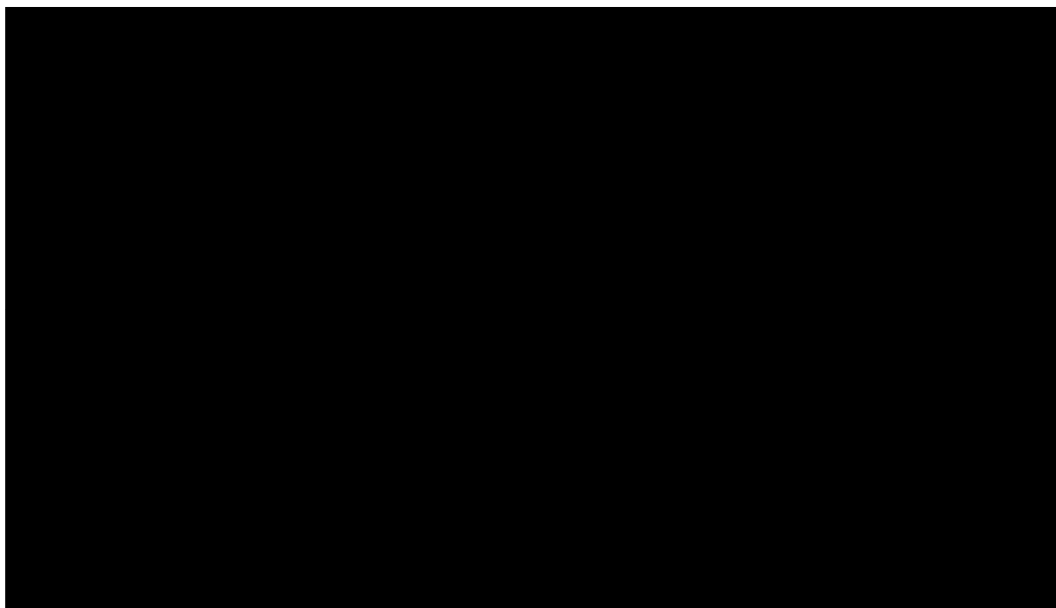
W tabeli poniżej oraz na wykresach poniżej zestawiono krzywe uwzględnione w scenariuszu podstawowym analizy dla porównania BREX vs BLINA w populacji Ph+/-.

Tabela 35.
Zestawienie krzywych uwzględnionych do modelowania OS i EFS dla porównania BREX vs BLINA w populacji Ph+/- - analiza podstawowa

Schemat leczenia	OS		EFS	
	Model	Rozkład	Model	Rozkład
BREX	MCM	Log-normalny	Klasyczna krzywa parametryczna	Log-normalny, Punkt wyleczenia: 2 lata
BLINA	MCM	Weibulla	MCM	Log-normalny

Wykres 60.
OS i EFS uwzględnione w scenariuszu podstawowym analizy dla BREX (porównanie BREX vs BLINA) w populacji Ph+/-



Wykres 61.**OS i EFS uwzględnione w scenariuszu podstawowym analizy dla BLINA (porównanie BREX vs BLINA) w populacji Ph+/-****3.2.2.4. BREX VS BLINA/INO/ST (MIX)**

W ramach analizy klinicznej zaprezentowano również wyniki badania SCHOLAR-3 dla porównania pośredniego BREX względem aktualnego standardu postępowania, obejmującego przekrój terapii stosowanych w ALL (BLINA, INO oraz chemioterapię standardową). Ze względu na dostępność porównań oddzielnie z każdym z komparatorów, wyniki porównań MAIC prezentowano w analizie klinicznej w pierwszej kolejności, a następnie przedstawiono porównania z przekrojem terapii (SCHOLAR-3).

W ramach niniejszej analizy wyniki badania SCHOLAR-3 uwzględniono w ramach jednego ze scenariuszy analiz wrażliwości (scenariusz MIX). Dane dotyczące skuteczności BREX pochodzą z II fazy badania ZUMA-3. Założenia dotyczące przyjętych efektywności dla omawianego porównania przyjęto zgodnie z modelem globalnym. Szczegóły odnośnie przeprowadzonych w tym zakresie analiz zaprezentowano w raporcie technicznym dołączonym do modelu [4]. Poniżej zaprezentowano podsumowanie krzywych uwzględnionych w modelowaniu efektów zdrowotnych dla porównania BREX vs BLINA/INO/ST.

Tabela 36.
Zestawienie krzywych uwzględnionych do modelowania OS i EFS dla porównania BREX vs BLINA/INO/ST w populacji Ph+/- - scenariusz MIX

Schemat leczenia	OS		EFS	
	Model	Rozkład	Model	Rozkład
BREX	Klasyczna krzywa parametryczna	Log-normalny, Punkt wyleczenia: 2 lata	Klasyczna krzywa parametryczna	Log-normalny, Punkt wyleczenia: 2 lata
BLINA/INO/ST	MCM	Log-normalny	Klasyczna krzywa parametryczna	Log-normalny, Punkt wyleczenia: 2 lata

3.2.3. Populacja Ph-

Do badania ZUMA-3 włączono 63 pacjentów, z czego u 16 (25%) osób odnotowano obecność, natomiast u pozostałych 47 pacjentów (75%) brak obecności chromosomu Ph [4]. Mając na uwadze niewielką liczebność obu grup oraz przewagę pacjentów Ph- w badanej populacji, autorzy modelu globalnego zdecydowali, że do modelowania wyników w podgrupie Ph- zostaną wykorzystane dane odnośnie efektywności z populacji ogólnej (pacjenci z obecnością oraz bez obecności chromosomu Ph). Szczegóły odnośnie przyjętego modelowania w populacji ogólnej zaprezentowano w rozdz. 3.2.2.

3.2.4. Populacja Ph+

Ze względu na małą liczbę pacjentów z obecnością chromosomu Ph (16 pacjentów) nie zdecydowano się przeprowadzić porównania pośredniego z dostosowaniem w tej populacji. Wykonanie porównania metodą MAIC w przypadku tak małej grupy pacjentów obarczone jest dużą niepewnością i wprowadzałoby dużą niepewność przeprowadzonych ekstrapolacji. Analizę przeżycia w ramieniu BREX przeprowadzono na całej populacji pacjentów z badania ZUMA-3, tj. w oparciu o dane dla pacjentów z obecnością chromosomu Ph oraz bez tego chromosomu. Wobec powyższego porównanie BREX z PONA zostało przeprowadzone w postaci porównania naiwnego, tj. bez dostosowania populacji. Podejście to pozwoliło na zachowanie odpowiedniej liczby pacjentów do przeprowadzenia analizy przeżycia i uniknięcie wprowadzania dodatkowych niepewności w analizie w związku z niewielką wielkością uwzględnionej populacji.

Modele uwzględnione w analizie przeżycia dla porównania BREX vs PONA opisano poniżej.

3.2.4.1. BREX VS PONA

3.2.4.1.1. BREX

Przeżycie całkowite

W tabeli poniżej (Tabela 37) zestawiono wartości AIC oraz BIC dla każdego z rozważanych modeli w odniesieniu do przeżycia całkowitego w ramieniu BREX dla porównania BREX vs PONA w populacji Ph+.

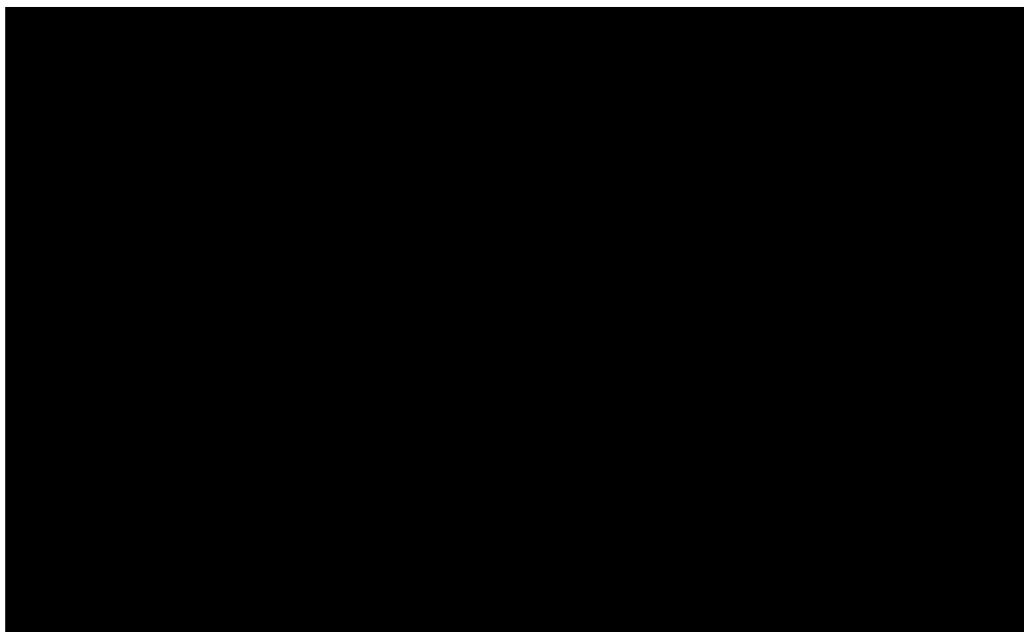
Tabela 37.
Statystyki ekstrapolacji OS dla BREX (porównanie BREX vs PONA), populacja Ph+ – AIC, BIC

Rozkład	AIC	BIC	AIC	BIC	Rozkład	AIC	BIC
	Klasyczna krzywa parametryczna		Model MCM			Model sklepany	
Wykładniczy	████	████	████	████	██████████	████	████
Weibulla	████	████	████	████	██████████	████	████
Log-normalny	████	████	████	████	██████████	████	████
Log-logistyczny	████	████	████	████	██████████	████	████
Gompertza	████	████	████	████	██████████	████	████
Uogólniony gamma	████	████	████	████	██████████	████	████
Gamma	████	████	████	████	██████████	████	████
					██████████	████	████
					██████████	████	████

Na wykresach poniżej zestawiono dopasowane modele.

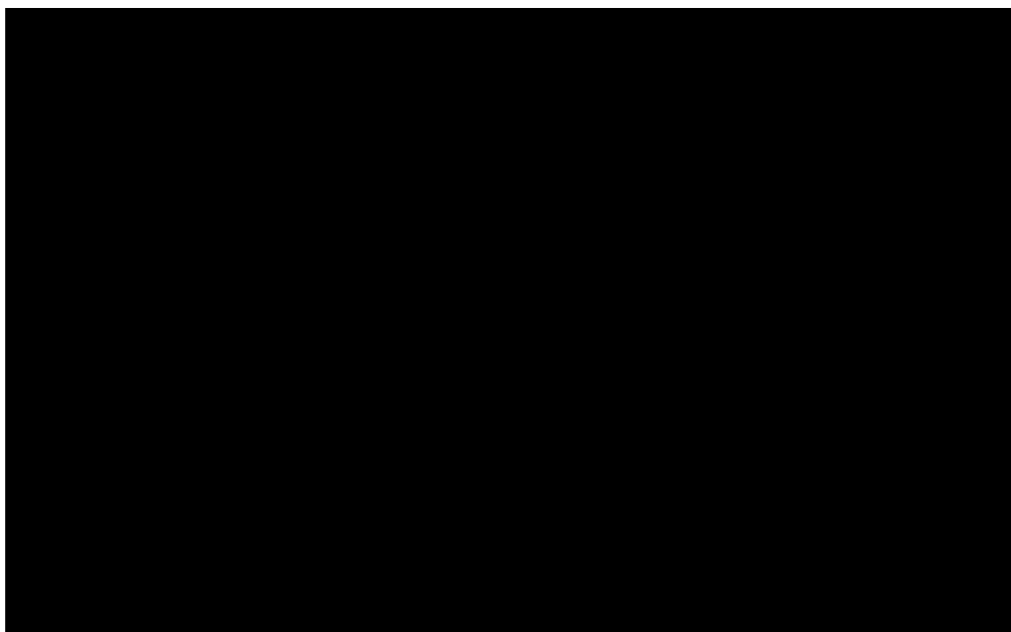
Wykres 62.

Przeżycie całkowite dla BREX (porównanie BREX vs PONA) w populacji Ph+ wraz z dopasowanymi klasycznymi krzywymi parametrycznymi



Wykres 63.

Przeżycie całkowite dla BREX (porównanie BREX vs PONA) w populacji Ph+ wraz z dopasowanymi krzywymi parametrycznymi – model MCM



Wykres 64.

Przeżycie całkowite dla BREX (porównanie BREX vs PONA) w populacji Ph+ z dopasowanymi modelami sklejanymi



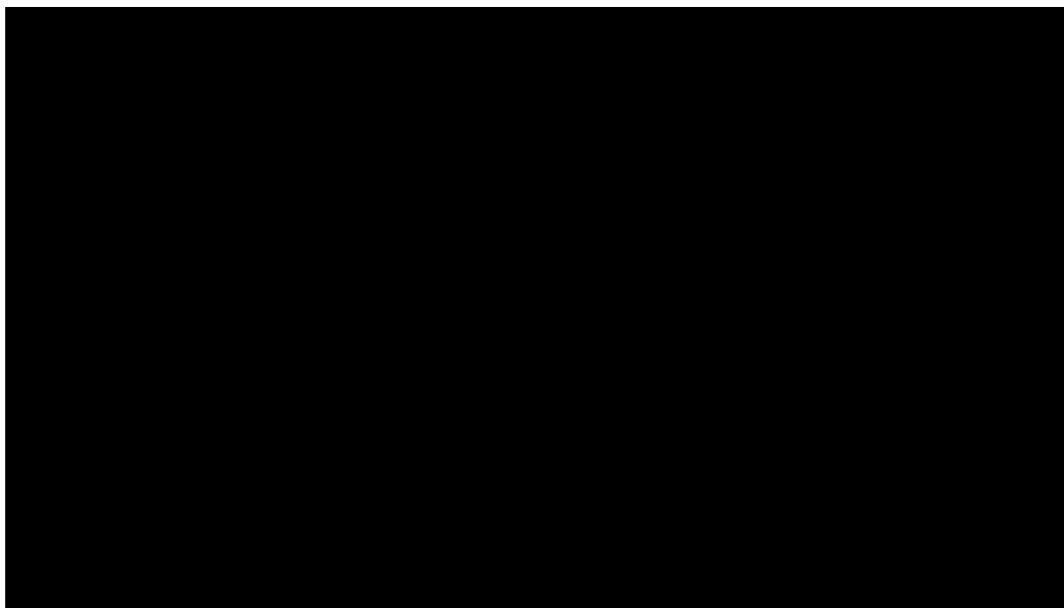
Na podstawie wartości AIC oraz BIC jako najlepiej dopasowane do danych z badania rozważano 5 modeli:

- klasyczną krzywą parametryczną: rozkład log-normalny,
- model MCM: rozkład wykładniczy,
- model MCM: rozkład log-normalny,
- model sklejanya: *hazard* z 1 węzłem oraz
- model sklejanya: *normal* z 1 węzłem.

Powyższe modele wraz z krzywą K-M dla OS zestawiono poniżej.

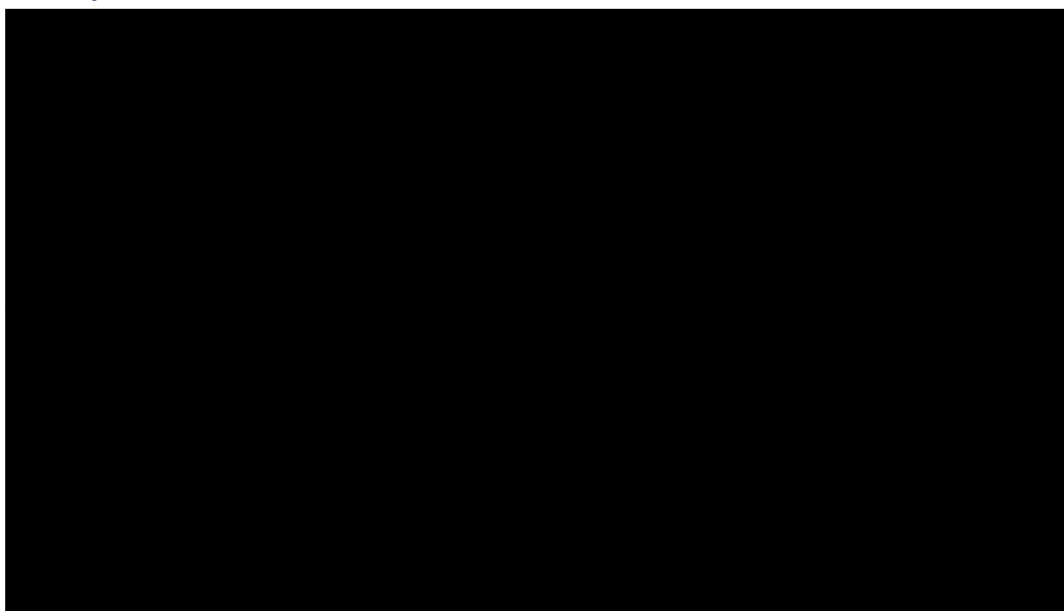
Wykres 65.

Zestawienie najlepiej dopasowanych modeli do krzywej K-M dla OS – BREX (porównanie BREX vs PONA), populacja Ph+, horyzont: 6 lat



Wykres 66.

Zestawienie najlepiej dopasowanych modeli do krzywej K-M dla OS – BREX (porównanie BREX vs PONA), populacja Ph+, horyzont: 50 lat



Wszystkie z powyższych modeli jednakowo pasują do danych z krzywej K-M. W związku z tym scenariuszu podstawowym analizy uwzględniono model wybrany przez autorów modelu globalnego, tj. model MCM uwzględniający rozkład wykładniczy. Odsetek pacjentów wyleczonych oszacowany w tym modelu wyniósł [REDACTED]. W ramach analizy wrażliwości przetestowano scenariusz uwzględniający klasyczną krzywą log-normalną (model, dla którego uzyskano najniższe wartości AIC i BIC w porównaniu do wszystkich testowanych modeli, scenariusz OS7).

Tabela 38. Podsumowanie scenariuszy rozważanych dla krzywej OS w ramieniu BREX (porównanie BREX vs PONA) – populacja Ph+

Scenariusz	Model	Rozkład
Analiza podstawowa	MCM	Wykładniczy
Scenariusz OS7	Klasyczna krzywa parametryczna	Log-normalny

Przeżycie wolne od zdarzeń

W tabeli poniżej (Tabela 39) zestawiono wartości AIC oraz BIC dla każdego z rozważanych modeli w odniesieniu do przeżycia wolnego od zdarzeń w ramieniu BREX dla porównania BREX vs PONA w populacji Ph+.

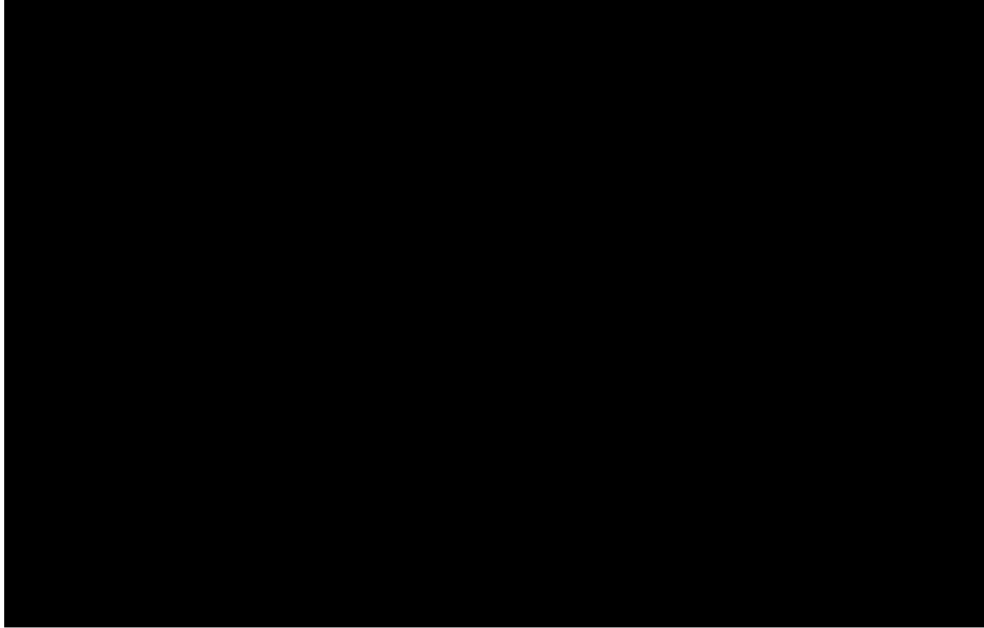
Tabela 39. Statystyki ekstrapolacji EFS dla BREX (porównanie BREX vs PONA), populacja Ph+ – AIC, BIC

Rozkład	AIC	BIC	AIC	BIC	Rozkład	AIC	BIC
	Klasyczna krzywa parametryczna		Model MCM			Model sklepany	
Wykładniczy							
Weibulla							
Log-normalny							
Log-logistyczny							
Gompertza							
Uogólniony gamma							
Gamma							

Na wykresach poniżej zestawiono dopasowane modele.

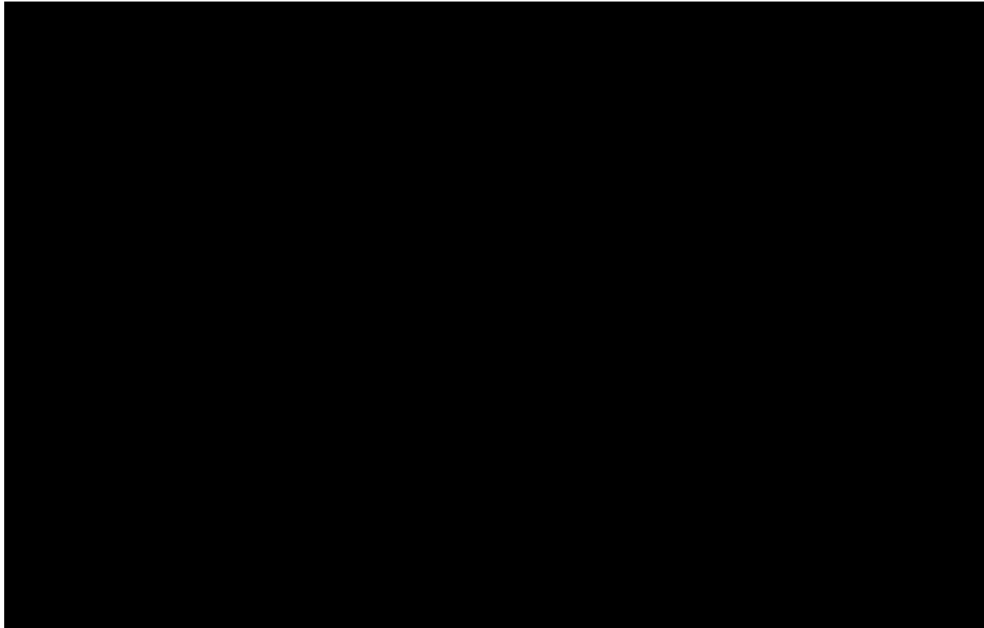
Wykres 67.

Przeżycie wolne od zdarzeń dla BREX (porównanie BREX vs PONA) w populacji Ph+ wraz z dopasowanymi klasycznymi krzywymi parametrycznymi



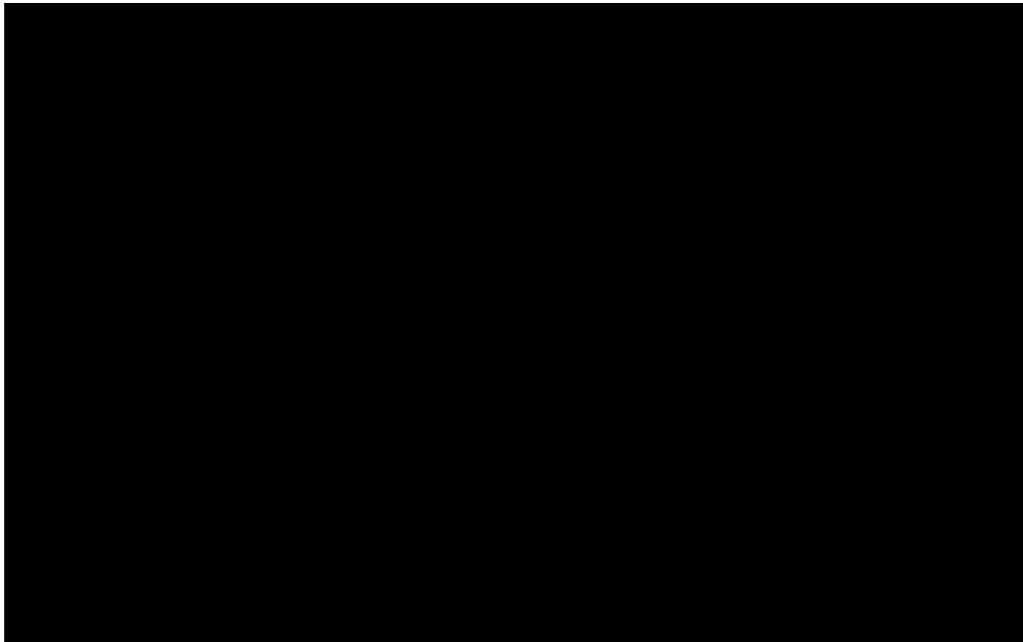
Wykres 68.

Przeżycie wolne od zdarzeń dla BREX (porównanie BREX vs PONA) w populacji Ph+ wraz z dopasowanymi krzywymi parametrycznymi – model MCM



Wykres 69.

Przeżycie wolne od zdarzeń dla BREX (porównanie BREX vs PONA) w populacji Ph+ z dopasowanymi modelami sklejanymi



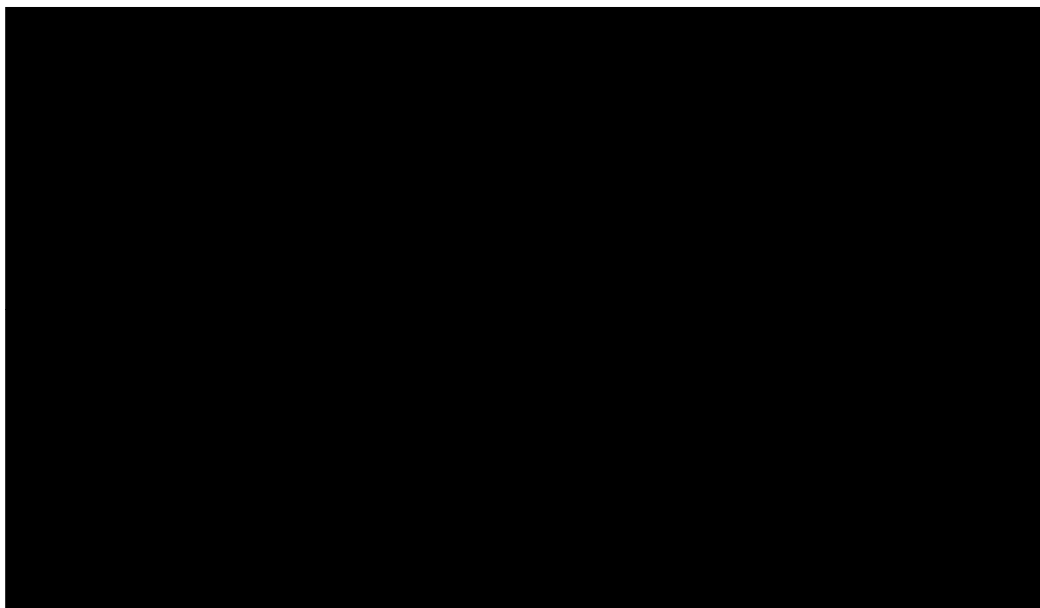
Na podstawie wartości AIC oraz BIC jako najlepiej dopasowane do danych z badania rozważano 5 modeli:

- klasyczną krzywą parametryczną: rozkład Weibulla,
- klasyczną krzywą parametryczną: rozkład log-normalny,
- model MCM: rozkład log-normalny,
- model MCM: rozkład gamma oraz
- model sklepany: *normal* z 1 węzłem.

Wszystkie dopasowane modele MCM charakteryzowały się niskim odsetkiem pacjentów wyleczonych (██████████). Biorąc pod uwagę oczekiwane efekty kliniczne BREX w analizowanej populacji docelowej odsetki te zostały uznane za mało wiarygodne klinicznie (uzyskanie efektu *plateau* dla krzywej OS w badaniu ZUMA-3, por. Wykres 1), a w związku z tym modele MCM nie zostały uwzględnione w dalszej analizie przeżycia wolnego od zdarzeń dla omawianego porównania. Pozostałe dopasowane modele wraz z krzywą K-M dla EFS zestawiono poniżej.

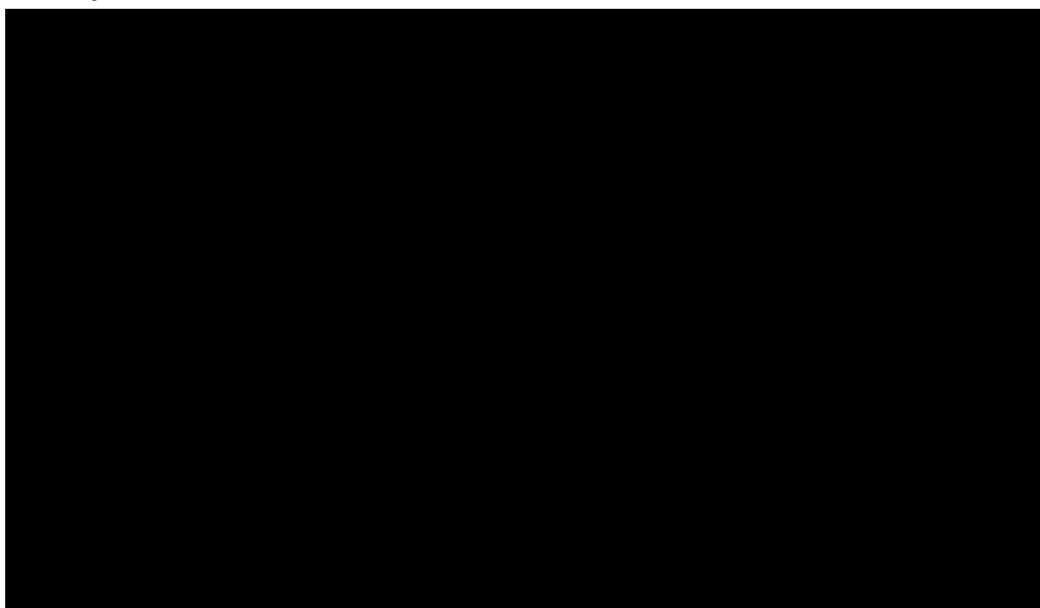
Wykres 70.

Zestawienie najlepiej dopasowanych modeli do krzywej K-M dla EFS – BREX (porównanie BREX vs PONA), populacja Ph+, horyzont: 6 lat



Wykres 71.

Zestawienie najlepiej dopasowanych modeli do krzywej K-M dla EFS – BREX (porównanie BREX vs PONA), populacja Ph+, horyzont: 50 lat



Ocena wizualna nie rozstrzyga, który z dopasowanych modeli najlepiej pasuje do danych i prognozuje przewidywane EFS u pacjentów z populacji docelowej. W scenariuszu podstawowym, za autorami modelu globalnego, uwzględniono rozkład log-normalny dopasowany klasycznie. W scenariuszu dodatkowym przetestowano scenariusz uwzględniający krzywą Weibulla dopasowaną klasycznie (scenariusz EFS7).

Tabela 40. Podsumowanie scenariuszy rozważanych dla krzywej OS w ramieniu BREX (porównanie BREX vs POINA) – populacja Ph+

Scenariusz	Model	Rozkład
Analiza podstawowa	Klasyczna krzywa parametryczna	Log-normalny
Scenariusz EFS7	Klasyczna krzywa parametryczna	Weibulla

3.2.4.1.2. PONA

Krzywe K-M w ramieniu PONA zostały wygenerowane przez autorów modelu globalnego w oparciu o dane z badania PACE [24] z zastosowaniem algorytmu zaprezentowanego w publikacji Guyot 2013 [22].

Badanie PACE [24] stanowiło prospektywne, wielośrodkowe jednoramienne badanie II fazy, w którym wzięło udział 477 pacjentów z białaczką z chromosomem Ph, w tym 32 chorych z B-ALL. Do badania włączano pacjentów z opornością lub brakiem tolerancji na dazatynib lub nilotylinb albo z obecnością mutacji T315I powstałą w trakcie terapii jakimkolwiek inhibitorem kinazy tyrozynowej.

Ze względu na brak danych odnośnie EFS z badania PACE, w obliczeniach uwzględniono dane dotyczące przeżycia bez progresji choroby (PFS, ang. *progression free survival*).

Przeżycie całkowite

W tabeli poniżej (Tabela 41) zestawiono wartości AIC oraz BIC dla każdego z rozważanych modeli w odniesieniu do przeżycia całkowitego w ramieniu PONA w populacji Ph+

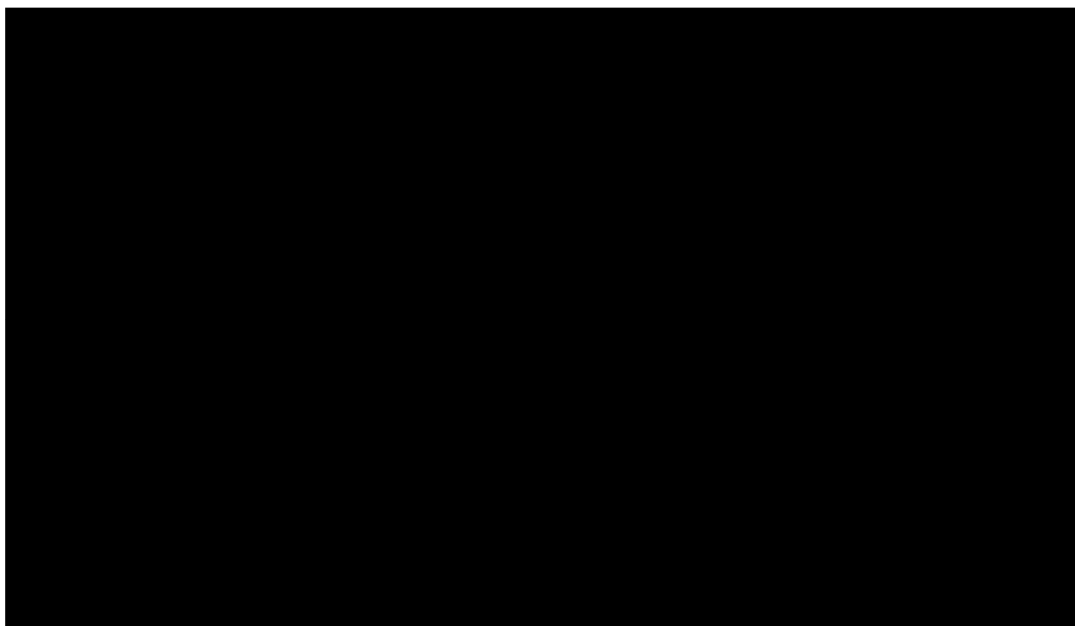
Tabela 41. Statystyki ekstrapolacji OS dla PONA – AIC, BIC

Rozkład	AIC	BIC	AIC	BIC	Rozkład	AIC	BIC
	Klasyczna krzywa parametryczna		Model MCM			Model sklepany	
Wykładniczy	████	████	████	████	██████████	████	████
Weibulla	████	████	████	████	██████████	████	████
Log-normalny	████	████	████	████	██████████	████	████
Log-logistyczny	████	████	████	████	██████████	████	████
Gompertza	████	████	████	████	██████████	████	████
Uogólniony gamma	████	████	████	████	██████████	████	████
Gamma	████	████	████	████	██████████	████	████
					██████████	████	████
					██████████	████	████

Na wykresach poniżej zestawiono dopasowane modele.

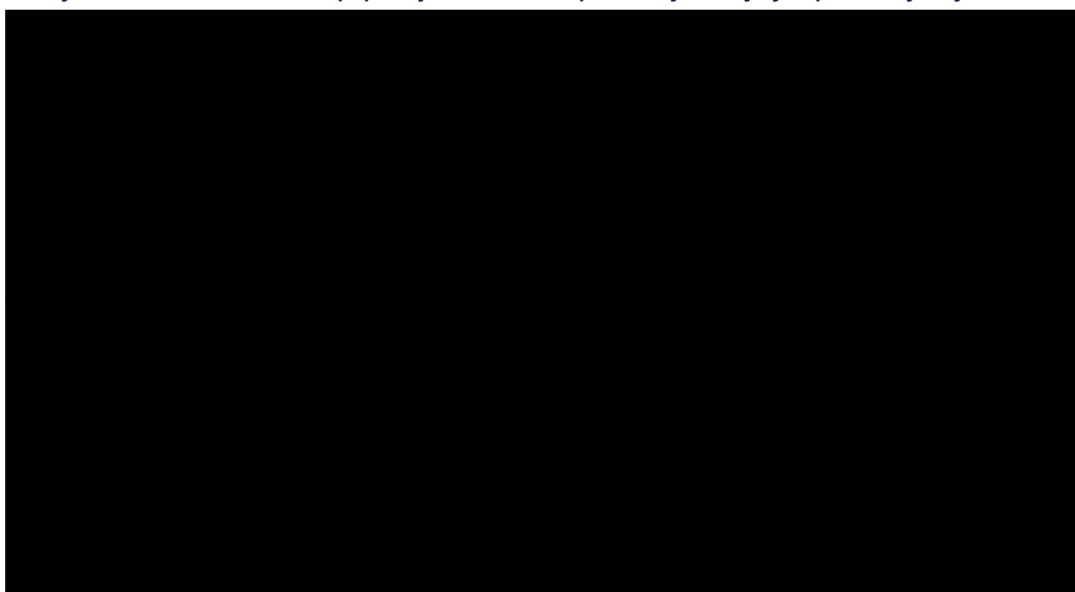
Wykres 72.

Przeżycie całkowite dla PONA w populacji Ph+ wraz z dopasowanymi klasycznymi krzywymi parametrycznymi



Wykres 73.

Przeżycie całkowite dla PONA w populacji Ph+ wraz z dopasowanymi krzywymi parametrycznymi – model MCM



Wykres 74.

Przeżycie całkowite dla PONA w populacji Ph+ z dopasowanymi modelami sklejanymi



Modele sklepane w porównaniu z pozostałymi modelami nie pasują do danych z krzywej K-M dla OS (Wykres 74), zatem nie zostały uwzględnione w dalszej analizie. Dla krzywych parametrycznych dopasowanych standardowo oraz dla modeli MCM odnotowano zbliżone wartości AIC oraz BIC, przy czym mając na uwadze wizualne dopasowanie do danych oraz fakt, iż allo-SCT po zastosowaniu PONA wykonuje się u około [redacted] za najbardziej odpowiedni do modelowania OS w ramieniu PONA uznano model MCM. W scenariuszu podstawowym analizy uwzględniono rozkład log-logistyczny wybrany przez autorów modelu globalnego, natomiast w analizie wrażliwości przetestowano rozkład, dla którego uzyskano najniższe wartości AIC i BIC, tj. model MCM z rozkładem wykładniczym. Oszacowane dla tych modeli odsetki pacjentów wyleczonych wyniosły odpowiednio [redacted].

Tabela 42.

Podsumowanie scenariuszy rozważanych dla krzywej OS w ramieniu PONA – populacja Ph+

Scenariusz	Model	Rozkład
Analiza podstawowa	MCM	Log-logistyczny
Scenariusz OS8	MCM	Wykładniczy

Przeżycie bez progresji choroby

W tabeli poniżej (Tabela 43) zestawiono wartości AIC oraz BIC dla każdego z rozważanych modeli w odniesieniu do przeżycia bez progresji choroby.

Tabela 43.
Statystyki ekstrapolacji PFS dla PONA – AIC, BIC

Rozkład	AIC	BIC	AIC	BIC	Rozkład	AIC	BIC
	Klasyczna krzywa parametryczna		Model MCM			Model sklepany	
Wykładniczy	████	████	████	████	██████████	████	████
Weibulla	████	████	████	████	██████████	████	████
Log-normalny	████	████	████	████	██████████	████	████
Log-logistyczny	████	████	████	████	██████████	████	████
Gompertza	████	████	████	████	██████████	████	████
Uogólniony gamma	████	████	████	████	██████████	████	████
Gamma	████	████	████	████	██████████	████	████
					██████████	████	████
					██████████	████	████

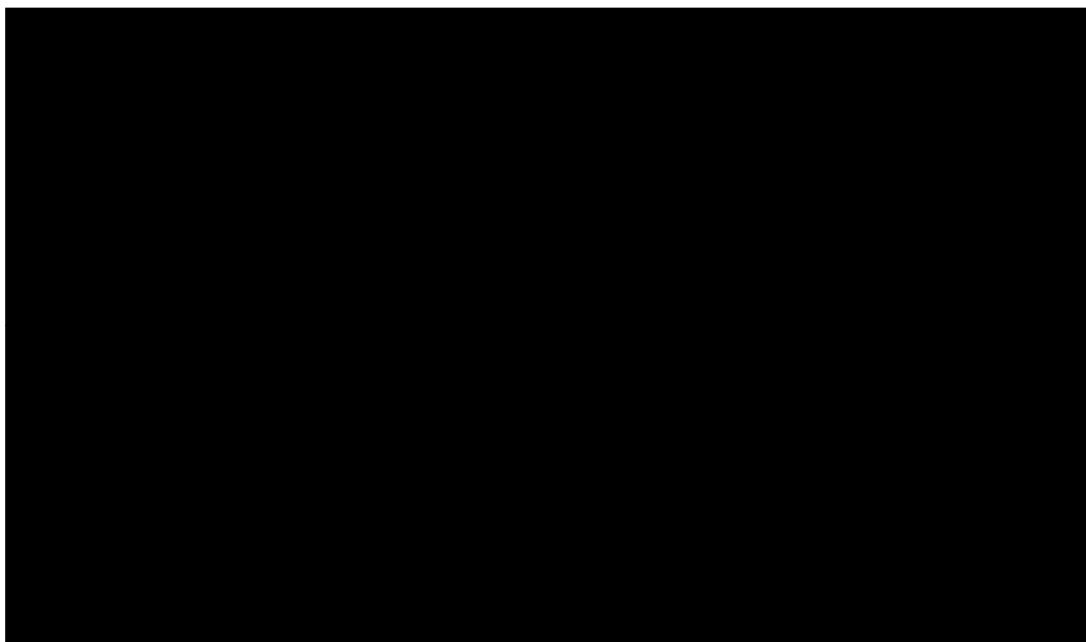
Na wykresach poniżej zestawiono dopasowane modele.

Wykres 75.
Przeżycie bez progresji choroby PONA wraz z dopasowanymi klasycznymi krzywymi parametrycznymi



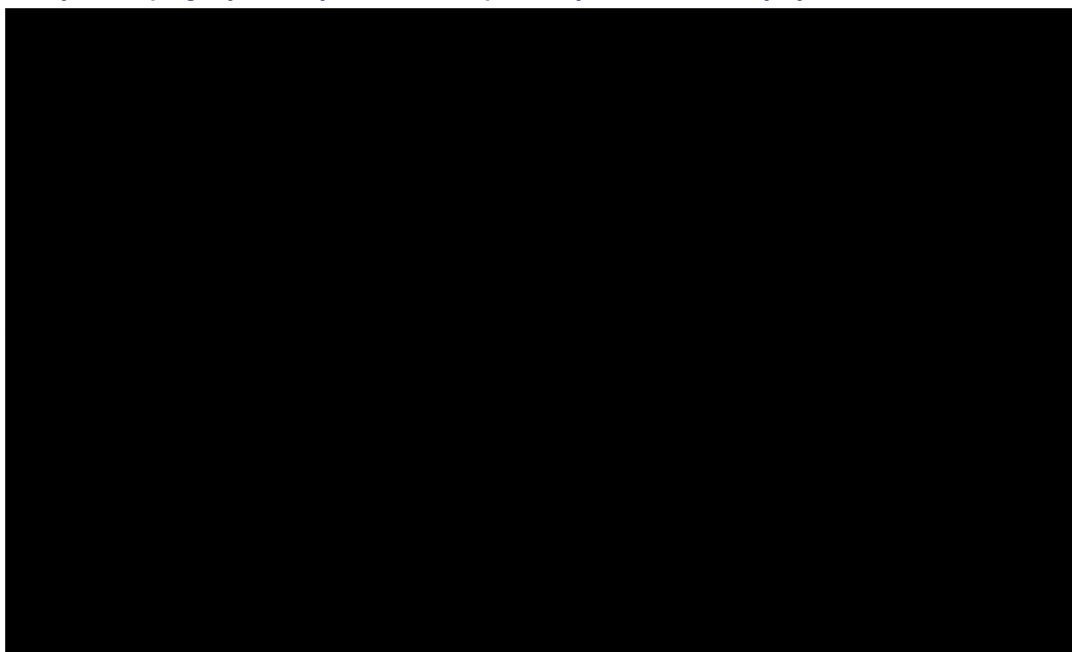
Wykres 76.

Przeżycie bez progresji choroby dla PONA wraz z dopasowanymi krzywymi parametrycznymi – model MCM



Wykres 77.

Przeżycie bez progresji choroby dla PONA z dopasowanymi modelami sklejanymi



Za wyjątkiem rozkładu log-logistycznego dopasowanego standardowo wszystkie pozostałe modele pasują do danych z krzywej K-M dla PONA. Wszystkie pozostałe modele prognozują przewidywane przeżycie bez progresji choroby w ramieniu PONA na zbliżonym poziomie. W związku z tym w scenariuszu podstawowym za autorami modelu globalnego uwzględniono model MCM z rozkładem Gompertza. Dla wszystkich rozważanych modeli MCM odsetek pacjentów wyleczonych wyniósł blisko [redacted]. W analizie wrażliwości przetestowano krzywą log-normalną, dla której uzyskano najniższe wartości AIC oraz BIC.

Tabela 44.
Podsumowanie scenariuszy rozważanych dla krzywej OS w ramieniu ST – populacja Ph+/-

Scenariusz	Model	Rozkład
Analiza podstawowa	MCM	Gomperta
Analiza wrażliwości (EFS8)	Klasyczna krzywa parametryczna	Log-normalny

3.2.4.1.3. Zestawienie krzywych uwzględnionych w modelu

W tabeli poniżej oraz na wykresach poniżej zestawiono krzywe uwzględnione w scenariuszu podstawowym analizy dla porównania BREX vs PONA w populacji Ph+.

Tabela 45.
Zestawienie krzywych uwzględnionych do modelowania OS i EFS dla porównania BREX vs PONA w populacji Ph+ - analiza podstawowa

Schemat leczenia	OS		EFS	
	Model	Rozkład	Model	Rozkład
BREX	MCM	Wykładniczy	Klasyczna krzywa parametryczna	Log-normalny, Punkt wyleczenia: 2 lata
PONA	MCM	Log-logistyczny	MCM	Gomperta

Wykres 78.
OS i EFS uwzględnione w scenariuszu podstawowym analizy dla BREX (porównanie BREX vs PONA) w populacji Ph+



Wykres 79.

OS i EFS uwzględnione w scenariuszu podstawowym analizy dla PONA (porównanie BREX vs PONA) w populacji Ph+



3.3. Śmiertelność naturalna

W przypadku ekstrapolacji części krzywych OS i EFS do modelowania wykorzystano modele MCM, w których w przypadku odsetka pacjentów wyleczonych przypisywana jest śmiertelność jak dla populacji ogólnej. Dopasowanie parametrów krzywych OS i EFS zostało wykonane przez autorów modelu globalnego z uwzględnieniem śmiertelności naturalnej dla pacjentów z Wielkiej Brytanii (dane z lat 2017–2019). Zmiana tych danych może spowodować, że dotychczas dobrze dopasowane modele MCM będą odbiegały od krzywych przeżycia, a ekstrapolacja na ich podstawie nie będzie odzwierciedlała faktycznego przeżycia pacjentów z uwzględnionych badań. Zatem w niniejszej analizie w scenariuszu podstawowym nie dokonano zmiany śmiertelności naturalnej na dane polskie, a w obliczeniach uwzględniono dane brytyjskie (Tabela 46). W tabeli poniżej dane dotyczące śmiertelności w populacji ogólnej uwzględnione w obliczeniach. Dane polskie odnośnie śmiertelności w populacji ogólnej zostały przetestowane w analizie wrażliwości.

Tabela 46.
Roczne prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej (dane brytyjskie) – analiza podstawowa

Wiek	Mężczyźni	Kobiety	Wiek	Mężczyźni	Kobiety
45	0,23%	0,14%	73	2,55%	1,73%
46	0,25%	0,16%	74	2,81%	1,92%
47	0,27%	0,17%	75	3,14%	2,14%
48	0,29%	0,18%	76	3,51%	2,42%
49	0,32%	0,19%	77	3,88%	2,73%
50	0,34%	0,22%	78	4,35%	3,10%
51	0,36%	0,24%	79	4,81%	3,45%

Wiek	Mężczyźni	Kobiety	Wiek	Mężczyźni	Kobiety
52	0,39%	0,26%	80	5,40%	3,85%
53	0,41%	0,27%	81	6,01%	4,36%
54	0,45%	0,29%	82	6,65%	4,90%
55	0,48%	0,32%	83	7,54%	5,63%
56	0,54%	0,35%	84	8,48%	6,39%
57	0,59%	0,38%	85	9,47%	7,25%
58	0,64%	0,42%	86	10,69%	8,31%
59	0,69%	0,46%	87	11,86%	9,35%
60	0,76%	0,51%	88	13,34%	10,64%
61	0,83%	0,55%	89	14,99%	11,89%
62	0,92%	0,63%	90	15,95%	13,44%
63	1,02%	0,67%	91	17,91%	15,08%
64	1,09%	0,73%	92	19,70%	16,71%
65	1,20%	0,80%	93	21,50%	18,43%
66	1,33%	0,86%	94	23,81%	20,45%
67	1,44%	0,94%	95	26,10%	22,82%
68	1,57%	1,03%	96	28,67%	25,08%
69	1,73%	1,13%	97	30,41%	26,71%
70	1,83%	1,24%	98	32,59%	29,13%
71	2,03%	1,33%	99	36,95%	30,95%
72	2,23%	1,52%	100	38,44%	34,34%

W tabeli przedstawiono dane dla osób w wieku od 45 lat (wiek początkowy dla chorych z populacji docelowej to 48 lat, rozdz. 3.1), w modelu obliczeniowym zaimplementowano dane dla każdego wieku.

Tabela 47.
Roczne prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej (dane polskie, 2022 r) – analiza wrażliwości (scenariusz MORT)

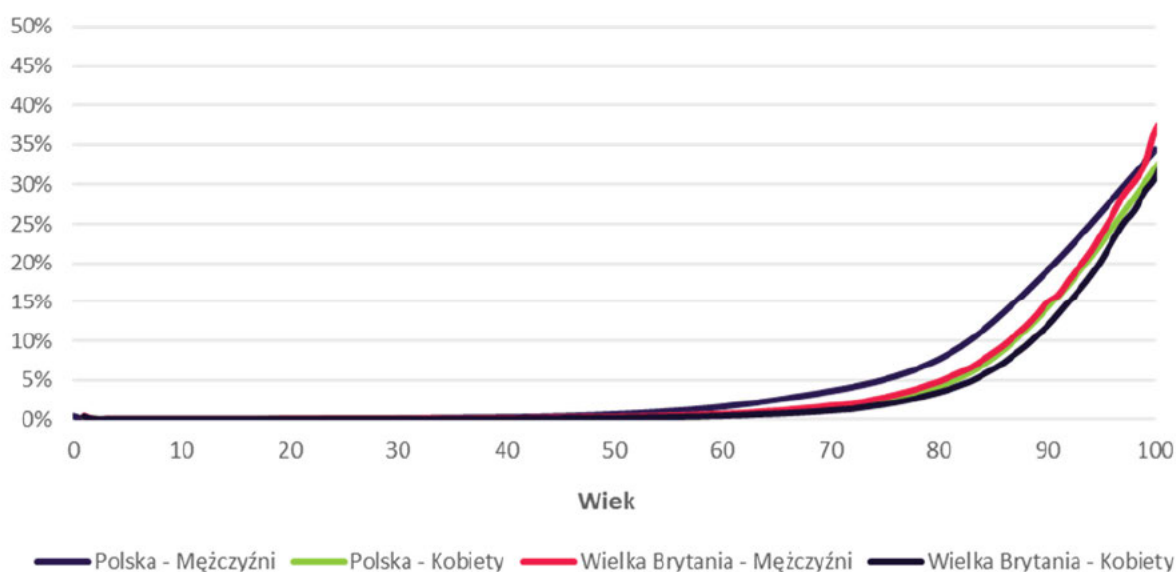
Wiek	Mężczyźni	Kobiety	Wiek	Mężczyźni	Kobiety
45	0,40%	0,14%	73	4,39%	2,27%
46	0,44%	0,16%	74	4,72%	2,50%
47	0,49%	0,18%	75	5,08%	2,77%
48	0,54%	0,19%	76	5,48%	3,07%
49	0,59%	0,21%	77	5,93%	3,40%
50	0,65%	0,24%	78	6,44%	3,79%
51	0,71%	0,26%	79	7,01%	4,23%
52	0,78%	0,29%	80	7,66%	4,75%
53	0,86%	0,32%	81	8,40%	5,36%
54	0,94%	0,36%	82	9,24%	6,07%
55	1,03%	0,39%	83	10,20%	6,91%

Wiek	Mężczyźni	Kobiety	Wiek	Mężczyźni	Kobiety
56	1,13%	0,43%	84	11,26%	7,87%
57	1,23%	0,48%	85	12,42%	8,95%
58	1,34%	0,53%	86	13,65%	10,15%
59	1,47%	0,59%	87	14,95%	11,45%
60	1,60%	0,65%	88	16,27%	12,83%
61	1,75%	0,73%	89	17,63%	14,29%
62	1,92%	0,81%	90	19,03%	15,83%
63	2,10%	0,89%	91	20,45%	17,44%
64	2,29%	0,98%	92	21,91%	19,13%
65	2,50%	1,08%	93	23,42%	20,89%
66	2,71%	1,18%	94	24,95%	22,72%
67	2,92%	1,29%	95	26,52%	24,60%
68	3,14%	1,41%	96	28,10%	26,51%
69	3,36%	1,54%	97	29,69%	28,43%
70	3,59%	1,69%	98	31,28%	30,36%
71	3,84%	1,86%	99	32,86%	32,26%
72	4,10%	2,05%	100	34,42%	34,13%

W tabeli przedstawiono dane dla osób w wieku od 45 lat (wiek początkowy dla chorych z populacji docelowej to 48 lat, rozdz. 3.1), w modelu obliczeniowym zaimplementowano dane dla każdego wieku.

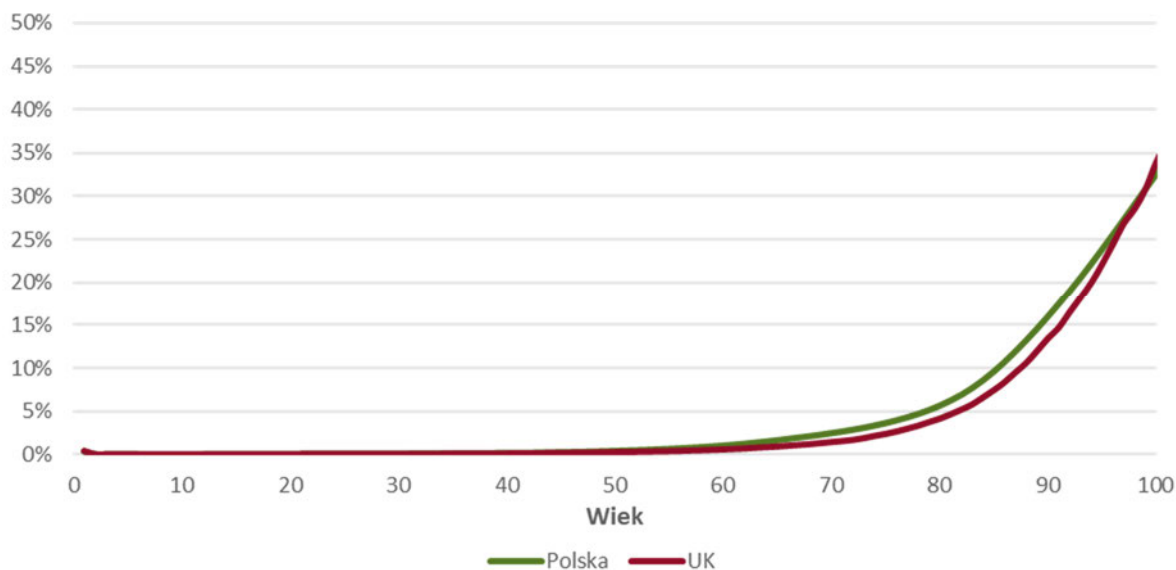
Dodatkowo na wykresach poniżej zestawiono śmiertelność w oparciu o dane polskie dla roku 2022 r. oraz dane brytyjskie uwzględnione w modelu obliczeniowym (Wykres 80, Wykres 81).

Wykres 80.
Śmiertelność w populacji ogólnej – zestawienie danych polskich oraz brytyjskich w podziale na płeć



Wykres 81.

Śmiertelność w populacji ogólnej – zestawienie danych polskich oraz brytyjskich, wartość średnia z uwzględnieniem rozkładu na płeć z modelu



3.4. Użyteczności stanów zdrowia

W modelu ekonomicznym wyróżniono użyteczności dla następujących stanów zdrowia, bez rozróżnienia między zastosowane terapie:

- *pre-infusion* – użyteczność naliczana przed infuzją BREX,
- EFS – użyteczność naliczana w okresie od rozpoczęcia leczenia do wystąpienia progresji choroby,
- PD – użyteczność naliczana od chwili wystąpienia progresji choroby do zgonu pacjenta,
- *cured* – użyteczność naliczana pacjentom uznanych za wyleczonych.

Użyteczności stanów zdrowia określono w oparciu o wyniki badania ZUMA-3, w którym jakość życia mierzona była z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D-5L [4]. Dodatkowo w modelu uwzględniono spadki użyteczności związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych, spadki użyteczności związane z hospitalizacją pacjenta w czasie podawania leku oraz spadki użyteczności po allo-SCT. Spadki użyteczności określono w oparciu o opublikowane wyniki odnalezionych badań.

Zgodnie w wytycznymi opracowywania analiz HTA [7] w celu zidentyfikowania źródeł danych dotyczących użyteczności w rozważanej populacji pacjentów w ramach niniejszej analizy przeprowadzono przeszukiwanie systematyczne (opis przeszukania przedstawiono w aneksie w rozdz. A.1.2).

3.4.1. Przegląd systematyczny doniesień naukowych

W celu identyfikacji badań, w których oceniono jakość życia dorosłych pacjentów z nawrotową/oporną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek B, systematycznie przeszukano bazę PubMed [25] (w tym MEDLINE). Zastosowana strategia wyszukiwania doniesień naukowych wraz z wynikami przeprowadzonego przeszukania została zaprezentowana w aneksie (rozdz.A.1.2). W ramach przeprowadzonego przeszukania poszukiwano doniesień literaturowych uwzględniających publikacje pierwotne bądź wtórne dotyczące jakości życia przy wykorzystaniu kwestionariusza EQ-5D lub standardowo przyjętych metod handlowania czasem lub metody loterii u dorosłych pacjentów z nawrotową/oporną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek B oraz spadki użyteczności dla powikłań związanych analizowanym problemem uwzględnionych w modelu oryginalnym dostarczonym przez Zamawiającego. W wyniku przeprowadzonego przeszukania odnaleziono sześć publikacji (4 analizy ekonomiczne oraz 2 badania pierwotne) – van Oostrum 2022 [26], Lee 2020 [27], Delea 2019 [28], Delea 2017 [29], Aristides 2015 [30] oraz Kurosawa 2015 [31]. Z uwagi na fakt, iż odnalezione analizy ekonomiczne odpowiadają analizowanemu problemowi zdrowotnemu, zostały uwzględnione w poniższej analizie danych.

BADANIA PIERWOTNE

Celem badania Aristides 2015 [30] było zdefiniowanie i zweryfikowanie stanów zdrowia doświadczanych przez dorosłych pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie białaczką limfoblastyczną oraz przypisanie wartości użyteczności tym stanom zdrowia przy użyciu metody handlowania czasem (TTO, ang. *time trade off*). Ze względu na zbieżność populacji oraz stanów zdrowia publikacja Aristides 2015 została włączona do niniejszej analizy. Szczegółowe wartości użyteczności zaprezentowane w publikacji Aristides 2015 zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 48).

Tabela 48.
Wartości użyteczności raportowane w publikacji Aristides 2015 [30]

Stan zdrowia	Średnia (SE)
CR	0,86 (0,01)
CRh	0,75 (0,02)
Aplazja szpiku kostnego	0,59 (0,02)
PR	0,50 (0,03)
PD	0,30 (0,04)

CR – odpowiedź całkowita (ang. *complete remission*), CRh – odpowiedź całkowita z częściową odpowiedzią hematologiczną (ang. *complete remission with partial hematological recovery*), PD – progresja choroby (ang. *progressive disease*), PR – odpowiedź częściowa (ang. *partial remission*), SE – błąd standardowy (ang. *standard error*)

Celem opracowania Kurosawa 2015 [26] było porównanie jakości życia pacjentów ostrą białaczką limfoblastyczną lub ostrą białaczką szpikową po leczeniu z zastosowaniem chemioterapii lub allo-SCT oraz zidentyfikowanie czynników wpływających na jakość życia. Badanie przeprowadzono wśród 524 pacjentów. Ze względu na zbieżność populacji oraz raportowanego stanu zdrowia publikacja

Kurosawa 2015 została włączona do niniejszej analizy. Szczegółowe wartości użyteczności zaprezentowane w publikacji Kurosawa 2015 zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 49).

Tabela 49.
Wartości użyteczności raportowane w publikacji Kurosawa 2015 [31]

Stan zdrowia		Srednia (95% CI)
Po leczeniu z zastosowaniem chemioterapii		0,74 (0,71; 0,77)
Po allo-SCT	Ogółem	0,73 (0,71; 0,75)
	Bez GvHD	0,80 (0,77; 0,83)
	GvHD	0,65 (0,62; 0,69)

CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*), GvHD – choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (ang. *graft-versus-host disease*)

ANALIZY EKONOMICZNE

Celem analizy van Oostrum 2022 [26] oraz analizy Lee 2020 [27] było oszacowanie opłacalności inotuzumabu ozogamycyny (INO) w porównaniu ze standardowym leczeniem chemioterapią (SoC, ang. *standard of care*) u dorosłych pacjentów z nawrotową/oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek B. Wartości użyteczności wykorzystane w publikacji oparto na wynikach badania klinicznego INO-VATE oraz opublikowanej literatury. W badaniu tym pacjenci wypełniali kwestionariusz EQ-5D-3L na początku leczenia, w pierwszym dniu każdego cyklu i na końcu leczenia. Wartości użyteczności opublikowane w publikacji van Oostrum 2022 oraz Lee 2020 zaprezentowano w poniższej tabeli (Tabela 50).

Tabela 50.
Wartości użyteczności raportowane w publikacji van Oostrum 2022 [26] oraz Lee 2020 [27]

Stan zdrowia	Średnia (SE)		Źródło
	INO	SoC	
Wartość bazowa (choroba stabilna) ^a	0,686 (0,022)		Badanie INO-VATE
CR/CRi	0,756 (0,023)	0,761 / 0,762 (0,045) ^b	Badanie INO-VATE
Progresja choroby	0,300 (0,040)		Badanie INO-VATE
0–1 rok po SCT	0,590 (0,097)		Kurosawa 2016 [32]
1–2 lat po SCT	0,750 (0,033)		Kurosawa 2016 [32]
3–5 lat po SCT	0,740 (0,020)		Kurosawa 2016 [32]
>5 lat po SCT	0,760 (0,026)		Kurosawa 2016 [32]
Choroba zarostowa żył wątrobowych (przez 1 miesiąc)	0,503 (0,030)		Badanie INO-VATE
Zespół uwalniania cytokin (przez 1 tydzień) ^c	0,000 (0,000)		Hettle 2015 [33]

SE – błąd standardowy (ang. *standard error*)

a) wartość z analizy łącznej dla INO i SoC

b) wartość z analizy van Oostrum 2022 / wartość z analizy Lee 2020

c) wartość prezentowana wyłącznie w analizie van Oostrum 2022

Celem publikacji Delea 2019 [29] było oszacowanie kosztów oraz efektywności blinatumomabu (BLINA) w porównaniu z inotuzumabem ozogamycyny (INO) w leczeniu pacjentów z

nawrotową/oporną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek B. Wartości użyteczności wykorzystane przez autorów odnalezionego doniesienia naukowego zostały oszacowane na podstawie danych z badania TOWER (badanie kliniczne dla BLINA) po dostosowaniu do danych z badania INO-VATE (badanie kliniczne dla INO). Ze względu na brak opublikowanych wartości użyteczności z badania INO-VATE dla INO przyjęto wartości użyteczności takie same, jak dla BLINA. Biorąc pod uwagę zgodność populacji pacjentów oraz zbieżność stanów zdrowia populacja Delea 2019 została uwzględniona w niniejszej analizie. Szczegółowe wartości użyteczności zaprezentowane w publikacji Delea 2019 zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 51).

Tabela 51.
Wartości użyteczności raportowane w publikacji Delea 2019 [28]

Stan zdrowia	Średnia (SE)	Źródło
Wartość bazowa	0,789 (0,012)	Badanie TOWER
Odpowiedź na leczenia	0,815 (0,014)	
Oporność na leczenie / nawrót choroby	0,751 (0,013)	
Spadek użyteczności dla stanu terminalnego	0,045 (0,015)	

SE – błąd standardowy (ang. *standard error*)

Celem publikacji Delea 2017 [29] było ocenienie opłacalności kosztowej stosowania blinatumomabu (BLINA) w porównaniu z leczeniem standardowym z zastosowaniem chemioterapii (SoC) u dorosłych pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną. Wartości użyteczności wykorzystane przez autorów odnalezionego doniesienia naukowego zostały oszacowane na podstawie danych z badania TOWER. Ze względu na zgodność populacji pacjentów oraz zbieżność stanów zdrowia populacja Delea 2017 została uwzględniona w niniejszej analizie. Szczegółowe wartości użyteczności zaprezentowane w publikacji Delea 2017 zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 52).

Tabela 52.
Wartości użyteczności raportowane w publikacji Delea 2017 [29]

Stan zdrowia	Średnia (SE)		Źródło
	Blinatumomab	SoC	
Wartość bazowa	0,766 (0,018)	0,688 (0,034)	Badanie TOWER
Odpowiedź na leczenia	0,814 (0,019)	0,747 (0,038)	
Oporność na leczenie / nawrót choroby	0,742 (0,032)	0,673 (0,036)	
Spadek użyteczności dla stanu terminalnego	0,027 (0,032)		

3.4.2. Dane z badania ZUMA-3

Wartości użyteczności w modelu dla stanów: przed podaniem BREX (*pre infusion*), przeżycia wolnego od progresji (EFS) oraz po progresji choroby (PD) zostały wyznaczone w oparciu o dane z badania

klinicznego ZUMA-3. W badaniu tym użyteczności zebrane zostały za pomocą kwestionariusza EQ-5D-5L. Wartości użyteczności uzyskane na podstawie danych z badania ZUMA-3 zaprezentowano poniżej (Tabela 53).

Tabela 53.
Wartość użyteczności z badania ZUMA-3

Stan zdrowia	Użyteczność	Źródło
<i>Pre-infusion</i>	■	Badanie ZUMA-3
EFS	■	
PD	■	

3.4.3. Normy populacyjne

Wartości użyteczności stanów zdrowia zróżnicowano w zależności od wieku pacjenta przy wykorzystaniu polskich norm użyteczności, zaczerpniętych z publikacji Golicki 2021 [34]. Uwzględniono dane dla 5-poziomowej wersji kwestionariusza EQ-5D. Odpowiednie dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 54.
Polskie normy użyteczności – Golicki 2021 [34]

Przedział wiekowy [lata]	Użyteczność	SE
18 - 24	0,983	0,002
25 - 34	0,975	0,003
35 - 44	0,967	0,002
45 - 54	0,935	0,005
55 - 64	0,900	0,005
65 - 74	0,860	0,008
75 - 100	0,760	0,013

SE – błąd standardowy (ang. *standard error*)

3.4.4. Użyteczności stanów zdrowia - podsumowanie

W scenariuszu podstawowym niniejszej analizy dla stanu *pre-infusion*, EFS oraz PD uwzględniono wartości użyteczności z badania ZUMA-3. W ramach analizy wrażliwości przetestowano zestaw użyteczności określony na podstawie danych wykorzystanych w analizie ekonomicznej dla INO van Oostrum 2022 [26] (zestaw z najniższymi wartościami użyteczności dla wszystkich rozważanych stanów zdrowia) oraz zestaw określony na podstawie danych wykorzystanych w analizie ekonomicznej dla BLINA Delea 2019 [29] (zestaw z najwyższymi wartościami użyteczności dla dwóch stanów (*pre-infusion* oraz PD) spośród trzech rozważanych stanów zdrowia).

W przeprowadzonym systematycznym przeszukaniu bazy PubMed nie odnaleziono użyteczności dla stanu zdrowia określonego jako *cured*, tj. użyteczności dla pacjentów uznanych za wyleczonych. Wobec tego w analizie, za autorami oryginalnego modelu, uwzględniono wartość przyjętą dla pacjentów wyleczonych w analizie dla BLINA w populacji pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie ALL z komórek B bez obecności chromosomu *Philadelphia* (SMC BLINA 2016 [35]), tj. 0,86. W analizie wrażliwości przetestowano wartość dla stanu po allo-SCT z badania Kurosawa 2015 [26].

W tabeli poniżej zestawiono wartości użyteczności dla stanów zdrowia wyszczególnionych w modelu (Tabela 55).

Tabela 55.
Użyteczności dla stanu *pre-infusion*, EFS, PD oraz *cured* uwzględnione w scenariuszach analizy

Wariant	Stan zdrowia				Źródło
	<i>Pre-infusion</i>	EFS	PD	<i>Cured</i>	
Analiza podstawowa	■	■	■	0,860	ZUMA-3 [4], SMC BLINA 2016 [35]
Scenariusz U1	0,686 ^a	0,756	0,300	nd.	van Oostrum 2022 [26]
Scenariusz U2	0,789 ^a	0,815	0,751	nd.	Delea 2019 [29]
Scenariusz U3	nd.	nd.	nd.	0,730	Kurosawa 2015 [26]

nd. – nie dotyczy

a) na podstawie wartości bazowej raportowanej w badaniu

Zestawienie spadków użyteczności związanych z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych, hospitalizacją pacjenta lub przebyciem allo-SCT opisano w rozdz. 3.4.5.

3.4.5. Spadki użyteczności uwzględnione w analizie

3.4.5.1. SPADEK JAKOŚCI ŻYCIA ZWIĄZANY Z WYSTĘPOWANIEM ZDARZEŃ NIEPOŻĄDANYCH

Wpływ zdarzeń niepożądanych na jakość życia pacjentów z populacji docelowej został uwzględniony w analizie poprzez obniżenie wyniku QALY w związku z wystąpieniem każdego ze zdarzeń. Spadek wyniku QALY wyznaczono jako iloczyn wartości spadku użyteczności dla danego zdarzenia niepożądanego, czasu trwania tego zdarzenia oraz odsetka pacjentów, u których odnotowano dane zdarzenie. Spadek wartości QALY został naliczony w pierwszym cyklu modelu.

W analizie wartości spadków użyteczności oraz czas trwania danego zdarzenia niepożądanego przyjęto za autorami oryginalnego modelu.

W przypadku wystąpienia zespołu uwalniania cytokin (CRS) w przypadku podstawowym przyjęto, że użyteczność stanu zdrowia w czasie trwania tego zdarzenia niepożądanego spada do 0. Założenie to jest zgodne z podejściem przyjętym w analizie ekonomicznej van Oostrum 2022 [26] dla porównania INO z SoC. W analizie wrażliwości przetestowano spadek użyteczności dla CRS równy -0,23

(scenariusz DISU). Konserwatywnie spadek użyteczności związany z wystąpieniem CRS, za autorami modelu globalnego, uwzględniono wyłącznie w ramieniu BREX.

Wartości spadków użyteczności, czas trwania danego zdarzenia oraz źródła danych przyjęte przez autorów modelu oryginalnego zaprezentowano poniżej (Tabela 56).

Tabela 56.
Spadki użyteczności związane ze zdarzeniami niepożądanymi

Zdarzenie niepożądane	Spadek użyteczności	Czas trwania (dni)	Źródło
Zespół uwalniania cytokin (Analiza podstawowa)	Analiza podstawowa	0 ^a	Założenie
	Scenariusz DISU	-0,23	Howell 2020 [36]
Anemia	-0,12	16,4	Swinburn 2010 [37]
Neutropenia	-0,09	15,7	Nafees 2008 [38]
Zmniejszona liczba płytek krwi	-0,05	13,6	NICE TA654 [39]
Małopłytkowość	-0,11	21,8	Tolley 2013 [40]
Encefalopatia	-0,22	4,8	NICE TA654 [39]
Gorączka neutropeniczna	-0,09	7,1	Nafees 2008 [38]
Hipofosfatemia	-0,07	3,6	NICE TA783 [41]
Niedociśnienie	-0,07	2,3	NICE TA783 [41]
Leukopenia	-0,09	19,9	Nafees 2008 [38]
Limfopenia	-0,07	27,3	NICE TA783 [41]
Zmniejszona liczba neutrofilii	0,0	10,4	NICE TA520 [42]
Gorączka	-0,11	1,1	Beusterien 2010 [43]
Zmniejszona liczba białych krwinek	-0,05	19,9	NICE TA520 [42]
Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej	0,00	2,0	Założenie
Hiperglikemia	-0,06	8,7	Nafees 2016 [44]
Nadciśnienie tętnicze	-0,07	4,4	Wartość jak dla niedociśnienia
Hipokaliemia	-0,20	0,0	NICE TA783 [41]
Niedotlenienie	-0,22	1,8	Lachaine 2015 [45]
Zapalenie płuc	-0,22	13,5	Stein 2017 [46]
Ból brzucha	-0,05	3,0	Nafees 2008 [38] – wartość dla biegunki
Choroba zarostowa żył wątrobowych	-0,21	28,0	TA541 [19]
Zwiększona aktywność gamma-glutamutranspeptydazy	0,0	2,2	Wartość z modelu globalnego dla zwiększonego stężenia bilirubiny
Hipertransaminazemia	0,0	1,0	Założenie

Zdarzenie niepożądane	Spadek użyteczności	Czas trwania (dni)	Źródło
Wzrost stężenia lipazy	0,0	2,0	Założenie – wartość jak dla zwiększonej aktywności aminotransferazy alaninowej

a) użyteczność

3.4.5.2. POZOSTAŁE SPADKI UŻYTECZNOŚCI UWZGLĘDNIONE W ANALIZIE

W modelu oprócz opisanych powyżej spadków użyteczności związanych ze zdarzeniami niepożądanymi uwzględniono również spadek użyteczności związany z koniecznością hospitalizacji pacjenta w czasie podawania leku (w przypadku BREX, BLINA oraz ST) oraz spadek użyteczności po allo-SCT.

Wartości spadków użyteczności dla powyższych stanów przyjęto za autorami modelu globalnego w oparciu o dostępne dane literaturowe. W przypadku spadku użyteczności związanego z hospitalizacją w czasie trwania terapii ST czas, dla którego naliczany jest ten spadek, uwzględniono w oparciu o medianę długości hospitalizacji dla grupy JGP S01 *Intensywne leczenie ostrych białaczek > 17 r.ż.* (w analizie podstawowej koszt leczenia w ramach ST określono w oparciu o wycenę grupy JGP S01, por. rozdz. 3.7.3), tj. 30 dni. Również dla BLINA w opcji podstawowej przyjęto, że przez cały okres leczenia pacjent będzie hospitalizowany (patrz. rozdz. 3.7.2.2). W związku z tym czas, dla którego naliczany będzie spadek użyteczności związany z koniecznością pobytu pacjenta w szpitalu przyjęto jako średni czas wyznaczony w oparciu o odsetek pacjentów otrzymujących kolejny cykl terapii BLINA (Tabela 65 oraz Tabela 66). W analizie koszt podania BREX przyjęto na podstawie wyceny dla grup:

- S02 – *Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego > 10 dni*, dla której czas hospitalizacji wynosi więcej niż 10 dni oraz
- S03 – *Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego > 1 dnia*, dla której ograniczenie czasu hospitalizacji wynosi od 1 do 10 dni.

W związku z tym średni czas hospitalizacji dla której naliczony zostanie spadek użyteczności określono w oparciu o mediany długości hospitalizacji dla tych grup zważone rozkładem pacjentów analogicznie jak w przypadku kosztu podania BREX (patrz Tabela 83).

Ze względu na sposób podania INO (przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu w scenariuszu podstawowym) oraz PONA (lek w postaci tabletek) nie naliczono spadków użyteczności związanych z hospitalizacją dla tych terapii.

Za autorami modelu globalnego przyjęto, że spadek użyteczności związany z allo-SCT utrzymuje się do roku po przeszczepieniu.

Poniżej zaprezentowano wartości uwzględnione w obliczeniach (Tabela 57).

Tabela 57.
Pozostałe spadki użyteczności uwzględnione w analizie

Parametr	Spadek użyteczności	Czas trwania (dni)	Źródło
Spadek użyteczności związany z hospitalizacją w czasie podawania leku – BREX	-0,42	16,35 ^a	Sung 2003 [47], Statystyki NFZ [48]
Spadek użyteczności związany z hospitalizacją w czasie podawania leku – ST	-0,42	30	Sung 2003 [47], Statystyki NFZ [48]
Spadek użyteczności związany z hospitalizacją w czasie podawania leku – BLINA	-0,42	106,16	Sung 2003 [47]
Spadek użyteczności po allo-SCT	-0,57	365,25	Sung 2003 [47]

a) wartość wyznaczona jako średnia dla mediany długości hospitalizacji w grupie JGP S02 (17 dni) oraz grupie JGP S03 (4 dni) ważona odsetkiem pacjentów, u których po podaniu BREX wystąpiły (95%) lub nie (5%) zdarzenia niepożądane w stopniu 3 lub wyższym (Tabela 83)

3.4.5.3. PODSUMOWANIE

W tabeli poniżej zaprezentowano łączne spadki użyteczności naliczane na początku symulacji w I cyklu modelu dla każdej z porównywanych interwencji.

Tabela 58.
Jednorazowy spadek wartości użyteczności związany z występowaniem zdarzeń niepożądanych uwzględniony w analizie

Schemat leczenia	Spadek użyteczności
BREX	-0,15
INO	-0,28
ST	-0,18
BLINA	-0,26
PONA	-0,27

3.5. Dawkowanie

BREX

INFUZJA BREX

Leczenie z zastosowaniem BREX obejmuje pojedynczą dawkę do infuzji zawierającą dyspresję do infuzji żywotnych limfocytów CAR-T w jednym pojemniku. Docelowa dawka wynosi 1×10^6 żywotnych limfocytów CAR-T na kilogram masy ciała, z maksymalnie 1×10^8 żywotnych limfocytów CART-T dla pacjentów o masie ciała równej 100 kg i większej. [6]

Zaleca się infuzję produktu Tecartus® w ciągu 2 do 14 dni od zakończenia chemioterapii limfodeplecyjnej u pacjentów z ALL. Należy potwierdzić dostępność leczenia przed rozpoczęciem chemioterapii limfodeplecyjnej. [6]

LECZENIE WSTĘPNE (CHEMIOTERAPIA LIMFODEPLECYJNA)

Przed infuzją produktu Tecartus należy koniecznie zastosować chemioterapię limfodeplecyjną, składającą się z cyklofosfamidu podawanego w dawce 900 mg/m² powierzchni ciała w dniu 2. przed infuzją preparatu Tecartus® oraz fludarabiny w dawce 25 mg/m² powierzchni ciała w dniach 4., 3. i 2.

INO

Dawkowanie INO określono w oparciu o dawkowanie z badania INO-VATE [21] (Tabela 59). Przyjęte dawkowanie jest zgodne z informacjami zawartymi w odpowiedniej charakterystyce produktu leczniczego [49].

Tabela 59.
Dawkowanie INO uwzględnione w analizie

Parametr	Dzień 1	Dzień 8	Dzień 15
Schemat dawkowania w cyklu 1			
Dawka [mg/m ² pc.]	0,8	0,5	0,5
Długość cyklu [dni]	21		
Schemat dawkowania w kolejnych cyklach dla pacjentów, którzy uzyskali CR lub CRi			
Dawka [mg/m ² pc.]	0,5	0,5	0,5
Długość cyklu [dni]	28		
Schemat dawkowania w kolejnych cyklach dla pacjentów, którzy nie uzyskali CR lub CRi			
Dawka [mg/m ² pc.]	0,8	0,5	0,5
Długość cyklu [dni]	28		

CR – całkowita remisja (ang. *complete remission*), CRi – całkowita remisja z niepełną regeneracją hematologiczną (ang. *complete remission with incomplete hematologic recovery*), pc. – powierzchnia ciała

W badaniu INO-VATE pacjenci otrzymywali INO maksymalnie przez 6 cykli. Określony maksymalny czas leczenia jest zgodny z zapisami odnośnie leczenia INO w ramach obowiązującego programu lekowego B.65 Leczenie chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ICD-10 C91.0) [50].

Tabela 60.
Maksymalny czas leczenia INO uwzględniony w analizie

Parametr	Wartość
Maksymalny czas leczenia INO	6 cykli (5 x 28 dni + 21 dni = 161 dni)

ST

Zgodnie z podejściem przyjętym w niniejszej analizie (patrz rozdz.3.7.3) w scenariuszu podstawowym przyjęto, że koszty leków stosowanych w ramach leczenia ST zawierają się w uwzględnionym koszcie hospitalizacji dla Jednorodnej Grupy Pacjentów (JGP): S01 Intensywne leczenie ostrych

białaczek >17 r.ż. W związku z tym, na potrzeby niniejszej analizy nie było konieczności określania schematu dawkowania stosowanego jako ST. Schematy dawkowania opcji terapeutycznych uwzględnionych w ramach testowanych analiz wrażliwości zaprezentowano poniżej (Tabela 61). Szczegóły odnośnie rozważanych schematów leczenia zamieszczono w aneksie (rozdz. A.2)

Tabela 61.
Dawkowanie schematów uwzględnionych w ramach ST w testowanych analizach wrażliwości

Substancja czynna	Schemat dawkowania	Długość cyklu	Sposób podania	Źródło
FLAG				
Cytarabina	2 g/m ² /dzień w dniach 1–6	28 dni	Dożylnie	Badanie INO-VATE [21]
Fludarabina	30 mg/m ² /dzień w dniach 2–6		Dożylnie	
Filgrastim	5 µg/kg/dzień		Dożylnie	
MXN / Ara-C				
Cytarabina	200 mg/m ² /dzień w dniach 1–7	28 dni	Dożylnie	Badanie INO-VATE [21]
Mitoksantron	12 mg/m ² /dzień w dniach 1–3		Dożylnie	
HIDAC				
Cytarabina	2 x 3,0 g/m ² /dzień.	12 dawek	Dożylnie	Badanie INO-VATE [21]
FLAM				
Fludarabina	2 x 15 mg/m ² /dzień w dniach 1, 2, 8, 9	27 dni ^a	Dożylnie	Wytyczne PALG 2018 [51]
Cytarabina	8 x 100 mg/m ² /dzień w dniach 1, 2, 8, 9		Dożylnie	
Mitoksantron	10 mg/m ² /dzień w dniach 3 i 10		Dożylnie	
mini-FLAM				
Fludarabina	2 x 15 mg/m ² /dzień w dniach 1 i 2	3 dni ^a	Dożylnie	Wytyczne PALG 2018 [51]
Cytarabina	8 x 100 mg/m ² /dzień w dniach 1 i 2		Dożylnie	
Mitoksantron	10 mg/m ² /dzień w dniach 3		Dożylnie	
FLAG-IDA				
Cytarabina	2 g/m ² /dzień w dniach 2–6	28 dni	Dożylnie	Somerset, Wiltshire, Avon and Gloucestershire Cancer Alliance [52]
Fludarabina	30 mg/m ² /dzień w dniach 2–6		Dożylnie	
Filgrastim	5 µg/kg/dzień w dniach 1–7		Podskórnice	
Idarubicyna	8 mg/m ² /dzień w dniach 4–6		Dożylnie	
Hyper-CVAD				
Cyklofosfamid	2 x 300 mg/dzień w dniach 1–3	14	Dożylnie	Analiza ekonomiczna nr 191/2019 [53]
Winkrystyna	2 mg/dzień w dniu 4. oraz 11.		Dożylnie	
Doksorubicyna	50 mg/m ² /dzień w dniu 4.		Dożylnie	
Deksametazon	40 mg/dzień w dniach 1–4 oraz 11–14		Doustnie	
Metotreksat	1g/m ² w dniu 1. oraz 15 mg w dniu 7.		Dożylnie	
Cytarabina	2 x 3 g/m ² /dzień w dniach 2–3		Dożylnie	

a) na podstawie informacji z analizy ekonomicznej dla BLINA w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie ALL z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia (zlecenie Nr 191/2016 [53])

BLINA

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego (ChPL) dla leku Blincyto® [54] pacjenci z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B mogą otrzymać 2 cykle leczenia. Jeden cykl leczenia składa się z 28 dni (4 tygodni) podawania leku w ciągłej infuzji. Poszczególne cykle oddzielone są 14-dniowym (2 tygodnie) okresem bez leczenia. Pacjentom, u których po 2 cyklach leczenia uzyskano całkowitą remisję (CR, ang. *complete remission*) lub całkowitą remisję z niepełną odpowiedzią hematologiczną (CRi, ang. *complete remission with incomplete hematologic recovery*), można podać maksymalnie 3 dodatkowe cykle terapii konsolidacyjnej w zależności od wyników indywidualnej oceny stosunku korzyści do ryzyka. W tabeli poniżej zaprezentowano dawkowanie BLINA zgodne z informacjami zawartymi w ChPL (Tabela 62).

Tabela 62.
Dawkowanie BLINA - dane z ChPL dla leku Blincyto

Masa ciała pacjenta	Cykl 1.			Kolejne cykle	
	Dni 1–7	Dni 8–28	Dni 29–42	Dni 1–28	Dni 29–42
≥45 kg (stała dawka)	9 µg / dobę w ciągłej infuzji	28 µg / dobę w ciągłej infuzji		28 µg / dobę w ciągłej infuzji	
<45 kg (dawka oparta na pc.)	5 µg / m ² / dobę w ciągłej infuzji (nie przekraczać 9 µg na dobę)	15 µg / m ² / dobę w ciągłej infuzji (nie przekraczać 28 µg na dobę)	14-dniowa przerwa w leczeniu	15 µg / m ² / dobę w ciągłej infuzji (nie przekraczać 28 µg na dobę)	14-dniowa przerwa w leczeniu

pc. – powierzchnia ciała

W ramach obowiązującego programu lekowego B.65 „Leczenie chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ICD-10 C91.0)” [50] pacjenci mogą otrzymać maksymalnie dwa cykle leczenia. Dodatkowo, zgodnie z wytycznymi Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (PALG, ang. *Polish Adult Leukemia Group*) w przypadku konieczności oczekiwania na allo-SCT z powodu braku dostępnego dawcy, w okresie oczekiwania na transplantację należy powtórzyć podanie BLINA, o ile uzyskano odpowiedź na leczenie w pierwszym cyklu.

Tymczasem w badaniu TOWER [23] po 5 cyklach leczenia BLINA (2 cykle indukcji oraz 3 cykle konsolidacji leczenia) pacjenci w okresie oczekiwania na allo-SCT mogli otrzymywać BLINA dodatkowo przez maksymalnie 12 miesięcy (podtrzymanie leczenia). Dawkowanie leku było zgodne z dawkowaniem podanym w ChPL [54] (wg stałej dawki), przy czym po pierwszych pięciu cyklach leczenia, w okresie podtrzymującym, długość cykli leczenia wydłużano do 12 tygodni, w czasie których pacjenci otrzymywali BLINA przez 4 tygodnie, po czym następowała przerwa w leczeniu trwająca 8 tygodni. Mediana liczby cykli leczenia w badaniu wyniosła 2 cykle (zakres 1–9 cykli).

Mając na uwadze powyższe, w celu zachowania zależności między wykorzystanymi zasobami oraz uzyskanymi efektami zdrowotnymi, w scenariuszu podstawowym analizy uwzględniono schemat dawkowania BLINA zgodny ze schematem z badania TOWER, tj. schemat uwzględniający możliwość otrzymania przez pacjenta dodatkowych cykli leczenia w ramach leczenia podtrzymującego. W

obliczeniach odsetek pacjentów rozpoczynających kolejne cykle leczenia przyjęto zgodnie z danymi prezentowanymi w publikacji Rambaldi 2020 [55] uzupełnionymi o dane sczytane z wykresu prezentowanego w publikacji Stein 2018 [56]. Dawkowanie BLINA oraz odsetki pacjentów leczonych w kolejnych cyklach uwzględnione w obliczeniach w scenariuszu podstawowym zaprezentowano poniżej (Tabela 63, Tabela 64, Tabela 65).

Tabela 63.
Dawkowanie BLINA (cykle 1–5) – dawkowanie uwzględnione w obliczeniach

Cykl	Dni 1–7	Dni 8–28	Dni 29–42
Cykl 1	9 µg / dobę w ciągłej infuzji	28 µg / dobę w ciągłej infuzji	14-dniowa przerwa w leczeniu
Cykle 2–5	28 µg / dobę w ciągłej infuzji	28 µg / dobę w ciągłej infuzji	14-dniowa przerwa w leczeniu

Tabela 64.
Dawkowanie BLINA (podtrzymanie leczenia) – dawkowanie uwzględnione w obliczeniach

Etap	Dni 1–28	Dni 29–84
Podtrzymanie leczenia	28 µg / dobę w ciągłej infuzji	8-tygodniowa przerwa w leczeniu

Tabela 65.
Odsetek pacjentów leczonych w kolejnych cyklach BLINA – wartości uwzględnione w analizie podstawowej

Cykl	Liczba pacjentów leczonych w danym cyklu	Odsetek	Źródło
1	267	98,52%	Rambaldi 2020 [55]
2	151	55,72%	Stein 2018 [56]
3	86	31,73%	Rambaldi 2020 [55]
4	60	22,14%	Stein 2018 [56]
5	41	15,13%	Stein 2018 [56]
6	36	13,28%	Rambaldi 2020 [55]
7	22	8,12%	Stein 2018 [56]
8	11	4,06%	Założenie w oparciu o analizę wykresu z publikacji Stein 2018 [56] oraz dane z publikacji Rambaldi 2020 [55]
9	11	4,06%	Rambaldi 2020 [55]

W ramach analizy wrażliwości przetestowano scenariusz, w którym dane odnośnie odsetka pacjentów leczonych w kolejnych cyklach BLINA przyjęto zgodnie z analizą NICE „*Tisagenlecleucel for treating relapsed or refractory B-cell acute lymphoblastic leukaemia in people aged up to 25 years*” (scenariusz TT-B1) oraz scenariusz zakładający zgodnie z aktualnie obowiązującym programem lekowym, że pacjenci mogą otrzymać maksymalnie 2 cykle leczenia BLINA (wariant TT-B2). Odsetki testowane w ramach analizy wrażliwości zestawiono poniżej (Tabela 66).

Tabela 66.
Odsetek pacjentów leczonych w kolejnych cyklach BLINA – wartości uwzględnione w analizie wrażliwości

Cykl	Scenariusz TT-B1		Scenariusz TT-B2	
	Odsetek	Źródło	Odsetek	Źródło
1	96,00%		98,52%	
2	31,00%		55,72%	Odsetek pacjentów leczonych w cyklach 1–2 jak w analizie podstawowej. W obliczeniach przyjęto, że pacjenci mogą otrzymać maksymalnie 2 cykle leczenia BLINA (jak w obowiązującym programie lekowym B.65)
3	10,00%	NICE TA554 [10]	0,00%	
4	4,00%		0,00%	
5	4,00%		0,00%	
6	0,00%		0,00%	
7	0,00%	Założenie (brak danych w analizie NICE)	0,00%	
8	0,00%		0,00%	
9	0,00%		0,00%	

Oszacowany na podstawie powyższych danych średni czas leczenia BLINA zaprezentowano poniżej (Tabela 67).

Tabela 67.
Średni czas leczenia BLINA - podsumowanie

Scenariusz	Średni czas leczenia	
	Cykle (6-tygodniowe)	Tygodnie
Analiza podstawowa	2,53	15,17
Scenariusz TT-B1	1,45	8,70
Scenariusz TT-B2	1,54	9,25

PONA

Dawkowanie PONA określono w oparciu o dawkowanie z badania PACE [24] (Tabela 68). Przyjęte dawkowanie jest zgodne z informacjami zawartymi w odpowiedniej charakterystyce produktu leczniczego [57].

Tabela 68.
Dawkowanie PONA uwzględnione w analizie

Substancja czynna	Dawka
PONA	45 mg raz na dobę

Zgodnie z ChPL dla PONA [57] należy rozważyć przerwanie leczenia PONA w razie nieosiągnięcia pełnej odpowiedzi hematologicznej w ciągu 3 miesięcy. W badaniu PACE mediana czasu trwania leczenia u pacjentów z ALL wyniosła 2,7 miesiąca (zakres 0,1–39,3 miesiąca). Mając na uwadze

powyższe w analizie, za autorami modelu globalnego przyjęto, iż maksymalny czas leczenia PONA wynosi 91 dni (Tabela 69).

Tabela 69.
Maksymalny czas leczenia PONA uwzględniony w analizie

Parametr	Wartość
Maksymalny czas leczenia PONA	3 miesiące ($3 \times 365,25/12 = 91$ dni)

3.6. Bezpieczeństwo

W modelu ekonomicznym wpływ zdarzeń niepożądanych został uwzględniony poprzez obniżenie wyniku QALY w związku z wystąpieniem każdego ze zdarzeń (patrz rozdz.3.4.5.1).

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych przyjęto zgodnie z danymi prezentowanymi w analizie klinicznej dla odpowiednich badań [1]. W ramach niniejszej analizy w obliczeniach uwzględniono zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 występujące u co najmniej 5% pacjentów dla dowolnej opcji terapeutycznej. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w analizie klinicznej w ramieniu BREX określono w oparciu o dane z fazy I oraz II badania ZUMA-3 wśród pacjentów, u których podano BREX. Tymczasem wartości uwzględnione w modelu oryginalnym uwzględniały również zdarzenia niepożądane stopnia 3 lub 4 występujące u co najmniej 5% pacjentów, które miały miejsce przed infuzją BREX, tj. po zastosowaniu chemioterapii kondycjonującej lub po przeprowadzeniu leukaferazy. Dlatego, w przypadku różnic między wartościami uwzględnionymi w modelu globalnym, a wartościami otrzymanymi na podstawie danych z analizy klinicznej, w ramach niniejszej analizy uwzględniono wartości wyższe (Tabela 70.).

Tabela 70.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w ramieniu BREX – zestawienie danych z modelu globalnego oraz danych z analizy klinicznej

Zdarzenie niepożądane	Model globalny	Analiza kliniczna	Wartość w analizie
Zespół uwalniania cytokin (CRS)	██████	25,64%	██████
Anemia	██████	44,87%	██████
Neutropenia	██████	0,00%	██████
Zmniejszona liczba płytek krwi	██████	32,05%	██████
Małopłytkowość	██████	0,00%	██████
Encefalopatia	██████	12,82%	██████
Gorączka neutropeniczna	██████	0,00%	██████
Hipofosfatemia	██████	26,92%	██████
Niedociśnienie	██████	34,62%	██████
Leukopenia	██████	0,00%	██████
Limfopenia	██████	0,00%	██████

Zdarzenie niepożądane	Model globalny	Analiza kliniczna	Wartość w analizie
Zmniejszona liczba neutrofilii	████	19,23%	████
Gorączka	████	39,74%	████
Zmniejszona liczba białych krwinek	████	16,67%	████
Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej	████	8,97%	████
Hiperglikemia	████	0,00%	████
Nadciśnienie	████	0,00%	████
Hipokaliemia	████	5,13%	████
Niedotlenienie	████	21,79%	████
Zapalenie płuc	████	0,00%	████
Ból brzucha	████	0,00%	████
Choroba zarostowa żył wątrobowych	████	0,00%	████
Zwiększona aktywność gamma-glutamutranspeptydazy	████	0,00%	████
Hipertransaminazemia	████	0,00%	████
Zwiększone stężenie lipazy	████	0,00%	████

W tabelach poniżej zestawiono częstość występowania zdarzeń niepożądanych uwzględnioną w obliczeniach dla każdej z porównywanych opcji terapeutycznych (Tabela 71).

Tabela 71.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych uwzględniona w analizie

Zdarzenie niepożądane	BREX	BLINA	INO	PONA	ST ^a
Zespół uwalniania cytokin (CRS)	████	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Anemia	████	19,85%	22,56%	18,75%	40,08%
Neutropenia	████	17,60%	0,00%	21,88%	36,51%
Zmniejszona liczba płytek krwi	████	0,00%	40,85%	0,00%	5,16%
Małopłytkowość	████	14,61%	0,00%	18,75%	45,63%
Encefalopatia	████	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Gorączka neutropeniczna	████	21,35%	26,83%	0,00%	45,63%
Hipofosfatemia	████	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Niedociśnienie	████	0,00%	0,61%	0,00%	2,38%
Leukopenia	████	0,00%	26,83%	0,00%	21,03%
Limfopenia	████	0,00%	16,46%	0,00%	14,29%
Zmniejszona liczba neutrofilii	████	0,00%	46,95%	0,00%	4,37%
Gorączka	████	7,12%	3,05%	0,00%	5,16%
Zmniejszona liczba białych krwinek	████	4,49%	0,00%	0,00%	2,38%
Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej	████	5,62%	3,66%	0,00%	6,35%
Hiperglikemia	████	0,00%	0,00%	0,00%	2,78%

Zdarzenie niepożądane	BREX	BLINA	INO	PONA	ST ^a
Nadciśnienie	████	0,00%	0,00%	9,38%	0,00%
Hipokaliemia	████	0,00%	6,71%	0,00%	9,52%
Niedotlenienie	████	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Zapalenie płuc	████	0,00%	0,00%	0,00%	4,37%
Ból brzucha	████	0,00%	1,83%	6,25%	0,79%
Choroba zarostowa żył wątrobowych	████	0,00%	11,59%	0,00%	1,19%
Zwiększona aktywność gamma-glutamutranspeptydazy	████	0,00%	6,10%	0,00%	3,57%
Hipertransaminazemia	████	0,00%	10,98%	0,00%	2,78%
Zwiększone stężenie lipazy	████	0,00%	0,00%	6,25%	0,00%

a) w oparciu o dane dla ramienia ST w badaniu INO-VATE oraz TOWER

3.7. Koszty

3.7.1. Koszty terapii z zastosowaniem preparatu leczniczego Tecartus®

3.7.1.1. KOSZT PRODUKTU LECZNICZEGO TECARTUS®

Cenę zbytu netto preparatu Tecartus® otrzymano od Podmiotu Odpowiedzialnego. ██████████

██████████ Cena ta obejmuje koszt wszelkich działań wykonanych od momentu przekazania limfocytów T pobranych od pacjenta w wyniku leukaferozy do momentu dostarczenia limfocytów CAR-T anty-CD19 do podania pacjentowi (w tym zamrożenie pobranych limfocytów T, ich genetyczną modyfikację i namnażanie żywotnych limfocytów CAR-T anty-CD19, a także transport limfocytów T i limfocytów CAR-T anty-CD19).

██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

Tabela 72.
Cena preparatu Tecartus®

██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

Cena hurtowa - cena zbytu netto + marża hurtowa
Cena hurtowa brutto - cena hurtowa + VAT

3.7.1.2. KOSZT KWALIFIKACJI DO PROGRAMU LEKOWEGO

W związku z powyższym, koszt kwalifikacji do proponowanego programu lekowego przybliżono na podstawie wartości punktowej świadczenia dedykowanego kwalifikacji do leczenia z zastosowaniem tisagenlecleucelu w ramach programu lekowego B.65 określonej zgodnie z obowiązującym Zarządzeniem Prezesa NFZ Nr 175/2023/DGL z dnia 30 listopada 2023 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe (wraz z aktami zmieniającymi Nr 183/2023/DGL oraz Nr 7/2024/DGL) [58, 59]. Koszt wyznaczono z uwzględnieniem średniej wyceny punktu dla świadczeń rozliczanych w ramach programu lekowego B.65 (kod zakresu świadczeń 03.0000.365.02) na podstawie danych o kontraktach na II połowę 2023 roku z portalu *Informator o umowach* [60].

Podsumowanie kosztów kwalifikacji do proponowanego programu lekowego uwzględnionych w obliczeniach zaprezentowano w tabeli poniżej (Tabela 73).

Tabela 73.
Koszt kwalifikacji do leczenia w proponowanym programie lekowym

Parametr	Wartość
Wartość punktowa świadczenia <i>Kwalifikacja do leczenia w programie lekowym oraz weryfikacja jego skuteczności</i>	338,00
Mnożnik wynikający ze wzrostu wyceny punktu ^a	1,64
Koszt kwalifikacji do proponowanego programu lekowego	554,32 zł

a) liczba zakontraktowanych jednostek rozliczeniowych: 1 006 675, sumaryczna wartość kontraktów: 1 650 947 zł (dane z dnia 13.10.2023 r.)

3.7.1.3. KOSZT POBRANIA LIMFOCYTÓW T

Preparat Tecartus® jest przygotowany specjalnie dla danego pacjenta z jego własnych limfocytów T i przeznaczony do jednorazowego podania w infuzji dożylniej. Celem przygotowania swoistego dla danego pacjenta leczenia, od pacjenta pobiera się białe krwinki w procesie leukaferazy.

W obowiązującym katalogu świadczeń NFZ w katalogu produktów do sumowania (Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 37/2024/DSOZ z dnia 29 marca 2024 r. w sprawie określania warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne) [61] zidentyfikowano produkty rozliczeniowe: *Pobranie limfocytów dawcy (DLI)* oraz *Przetoczenie limfocytów dawcy (DLI)*. Oba produkty rozliczane są łącznie na podstawie przedstawionej przez dokonującego przetoczenia limfocytów faktury (specyfikacji kosztowej zawierającej kategorie kosztów określone w art. 3 ust. 3 i 4 ustawy z dnia 1 lipca 2005 r. o pobieraniu,

przechowywaniu i przeszczepianiu komórek, tkanek i narządów wystawionej przez ośrodek dawcy szpiku (pobierający) [61]. W związku z tym, zgodnie z metodyką przyjętą w analizie ekonomicznej CUA Yescarta 2021 dotyczącej terapii CAR-T w leczeniu nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka rozlanego z dużych komórek B [62], procedurę pobrania limfocytów T wyceniono na podstawie raportu AOTMiT z 2017 roku w sprawie ustalenia taryfy dla świadczeń obejmujących pobranie i przetoczenie limfocytów dawcy [63].

Na potrzeby raportu AOTMiT analizie poddano dane pochodzące z 6 ośrodków, stanowiących 54% świadczeniodawców realizujących świadczenie przetoczenia limfocytów dawcy w 2015 roku. Podane w raporcie średnie koszty pozyskania limfocytów od dawcy zostały wyznaczone na podstawie kart kosztowych przedstawionych przez ankietowane ośrodki. Podane wartości zostały zróżnicowane w zależności od pochodzenia komórek krwiotwórczych, tj.: od tego, czy komórki pobrano od dawcy allogenicznego zarejestrowanego w krajowym ośrodku dawców szpiku, czy od dawcy allogenicznego zarejestrowanego w ośrodku zagranicznym, czy od dawcy spokrewnionego. Na potrzeby niniejszej analizy przyjęto, że najbardziej odpowiedni dla kosztu leukaferazy poprzedzającej terapię Tecartus® będzie średni koszt pozyskania limfocytów od dawcy rodzinnego, wynoszący 4 694,16 zł, na który obok kosztu pobrania limfocytów składają się koszty kwalifikacji, koordynacji pobrania i wykonania wymaganych badań [62, 63].

Mając na uwadze zmianę wyceny punktu, koszt leukaferazy przeskalowano stosując mnożnik określony jako średnią wycenę punktu dla hospitalizacji hematologicznych na podstawie danych o kontraktach zawartych na II połowę 2023 r. (dane z portalu *Informator o umowach* [60]).

Tabela 74.
Wycena punktu dla hospitalizacji hematologicznej w II połowie roku 2023

Kod produktu rozliczeniowego	Nazwa produktu rozliczeniowego	Kwota kontraktu	Liczba jednostek rozliczeniowych	Wycena punktu
03.4070.930.02	Hematologia - hospitalizacja - pakiet onkologiczny	115 869 919,75 zł	71 524 642	1,62 zł
03.4070.030.02	Hematologia - hospitalizacja	20 066 728,57 zł	12 088 391	1,66 zł
03.4070.998.02	Hematologia - hospitalizacja - świadczenia diagnostyki i leczenia onkologicznego - poza pakietem onkologicznym	127 486 076,05 zł	78 695 109	1,62 zł
Średnia				1,63 zł

Dane z dnia 13.10.2023 r.

Podsumowanie kosztów pobrania limfocytów T uwzględnionych w obliczeniach zaprezentowano w tabeli poniżej (Tabela 73).

Tabela 75.
Koszt pobrania limfocytów T

Parametr	Wartość
Koszt leukaferazy na podst. raportu AOTMiT	4 694,16 zł

Parametr	Wartość
Mnożnik wynikający ze wzrostu wyceny punktu	1,63
Koszt pobrania limfocytów T	7 667,13 zł

3.7.1.4. KOSZT TERAPII POMOSTOWEJ

Produkt leczniczy Tecartus® to lek przygotowany specjalnie dla danego pacjenta z własnych białych krwinek pacjenta, które zostały zmodyfikowane [6]. W związku z tym od pobrania limfocytów T do infuzji limfocytów CAR-T anty-CD19 potrzebne jest około 29 dni (jest to czas potrzebny na wykonanie wszelkich działań od momentu pobrania limfocytów T od pacjenta do momentu dostarczenia limfocytów CAR-T anty-CD19 do podania pacjentowi). W celu utrzymania stabilnego stanu pacjenta w tym czasie, w badaniu ZUMA-3 u większości pacjentów (51 spośród 55 pacjentów, którzy otrzymali preparat Tecartus®) w okresie oczekiwania na podanie BREX zastosowano terapię pomostową (ang. *bridging therapy*).

W badaniu ZUMA-3 w ramach terapii pomostowej stosowano następujące substancje czynne:

- deksametazon,
- winkrystyna nieliposomalna,
- fludarabina,
- metotreksat,
- winkrystyna liposomalna,
- cytarabina,
- cyklofosfamid,
- merkaptopuryna,
- doksorubicyna,
- idarubicyna,
- hydroksymocznik,
- etopozyd.

a wybór terapii należał do lekarza prowadzącego. Dawkowanie oraz udziały leków stosowanych w ramach terapii pomostowej w modelu globalnym zostało określone w oparciu o dane z badania ZUMA-3. Średnią liczbę przyjętych dawek, wielkość dawek oraz udziały poszczególnych substancji czynnych przyjęto zgodnie z modelem oryginalnym.

Część leków (merkaptopuryna oraz hydroksymocznik) dostępna jest w postaci tabletek, natomiast dawkowanie dla nich określone jest w oparciu o powierzchnię ciała pacjenta. W takim przypadku przyjęto, że pacjenci stosują dawkę leku odpowiadającą dawce wyznaczonej w oparciu o powierzchnię ciała i zaokrągloną do najbliższej wartości będącej wielokrotnością dawki zawartej w jednej tabletki. Dodatkowo wśród leków stosowanych w ramach terapii pomostowej znalazła się nierefundowana w Polsce winkrystyna liposomalna (20% udziału wśród wszystkich substancji

czynnych). Cena leku prezentowana na portalu *drugs.com* (16 361,00 \$ [64]) sugeruje, że jest to koszt przekraczający możliwości finansowe zdecydowanej większości pacjentów, a zatem nie będzie to lek stosowany w warunkach polskich. W związku z tym w obliczeniach dla winkrystyny liposomalnej przyjęto koszt winkrystyny nieliposomalnej (a więc założono, że pacjenci, którzy w badaniu ZUMA-3 stosowali winkrystynę liposomalną, w warunkach polskich będą stosować winkrystynę nieliposomalną). W obliczeniach przyjęto, że podanie wszystkich leków dożylnych będzie rozliczane jako świadczenie *kompleksowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii*, natomiast podanie leków doustnych nie generuje dodatkowych kosztów. Szczegółowe informacje odnośnie jednostkowych kosztów dla substancji czynnych uwzględnionych w ramach terapii pomostowej zamieszczono w pliku obliczeniowych stanowiącym załącznik do niniejszej analizy.

Koszty leczenia pomostowego wyznaczone w oparciu o powyższe założenia zaprezentowano w tabeli poniżej (Tabela 76).

Tabela 76.
Koszty chemioterapii pomostowej

Substancja czynna	Dawka na podanie ^a	Liczba dawek podanych w ramach leczenia	Sposób podania	Udział	Koszty leków		Koszty podania ^b
					NFZ	NFZ + pacjent	
Deksametazon	20 mg	6	Doustnie	60,78%	84,74 zł	102,34 zł	0,00 zł
Winkrystyna nieliposomalna	2 mg	2	Dożylnie	41,18%	79,36 zł	79,36 zł	806,46 zł
Fludarabina	48 (25 mg/m ² pc.)	3	Dożylnie	17,65%	586,29 zł	586,29 zł	1 612,91 zł
Metotreksat	180 (250 mg/m ² pc.)	2	Dożylnie	21,57%	44,00 zł	44,00 zł	806,46 zł
Winkrystyna liposomalna	4 mg (2,25 mg/m ² pc.)	2	Dożylnie	19,61%	171,34 zł	171,34 zł	806,46 zł
Cytarabina	960 mg (500 mg/m ² pc.)	3	Dożylnie	33,33%	263,83 zł	263,83 zł	1 612,91 zł
Cyklofosfamid	288 mg (150 mg/m ² pc.)	5	Dożylnie	15,69%	78,08 zł	78,08 zł	2 419,37 zł
Merkaptopuryna	144 (75 mg/m ² pc.)	11	Doustnie	11,76%	37,62 zł	37,62 zł	0,00 zł
Doksorubicyna	96 mg (50 mg/m ² pc.)	2	Dożylnie	9,80%	92,95 zł	92,95 zł	806,46 zł
Idarubicyna	12 mg (6 mg/m ² pc.)	3	Dożylnie	9,80%	2 499,74 zł	2 499,74 zł	1 612,91 zł
Hydroksymocznik	1000 mg (15 mg/kg)	11	Doustnie	5,88%	23,14 zł	23,14 zł	0,00 zł
Etopozyd	192 mg (100 mg/m ² pc.)	8	Dożylnie	3,92%	29,30 zł	29,30 zł	4 032,28 zł
Średnia ważona					592,05 zł	602,74 zł	2 261,24 zł

pc. – powierzchnia ciała

a) dla leków, których dawkowanie wyznaczone jest w oparciu o powierzchnię ciała pacjenta dawka została wyznaczona przy założeniu powierzchni ciała wynoszącej 1,92 m² (patrz. rozdz. 3.1)

b) koszt podania leków dożylnych na podstawie wyceny dla świadczenia 5.08.05.0000172 *kompleksowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii* (313,00) z uwzględnieniem kosztu jednego punktu na poziomie 1,64 zł

Całkowity koszt chemioterapii pomostowej uwzględniony w analizie podstawowej zaprezentowano w tabeli poniżej (Tabela 77).

Tabela 77.
Całkowity koszt terapii pomostowej – analiza podstawowa

Parametr	Wartość	
	Analiza podstawowa (NFZ)	Scenariusz PER (NFZ + pacjent)
Koszty leków stosowanych w ramach terapii pomostowej	592,05 zł	602,74 zł
Koszty podania leków stosowanych w ramach terapii pomostowej	2 261,24 zł	
Całkowity koszt terapii pomostowej	2 853,28 zł	2 863,98 zł

W opinii eksperta pacjenci oczekujący na infuzję BREX w ramach terapii pomostowej będą otrzymywali jeden cykl leczenia INO. Scenariusz uwzględniający podanie INO w czasie oczekiwania na podanie BREX został uwzględniony w analizie wrażliwości. Jednostkowy koszt substancji czynnej oraz podania INO został omówiony w rozdziale 3.7.2. W oparciu o dostępne dane koszt 1 cyklu leczenia INO wynosi 140 448,57 zł (koszty leku: 139 916,43 zł, koszty podania: 532,15 zł). W tabeli poniżej zestawiono koszty terapii pomostowej uwzględnione w poszczególnych scenariuszach analizy (Tabela 78).

Tabela 78.
Koszty terapii pomostowej w ramieniu BREX uwzględnione w analizie – scenariusze analizy

Parametr	Analiza podstawowa	Scenariusz PER	Scenariusz K-BT
Koszty leków	592,05 zł	602,74 zł	139 916,43 zł
Koszty podania	2 261,24 zł	2 261,24 zł	532,15 zł
Koszt całkowity	2 853,28 zł	2 863,98 zł	140 448,57 zł

3.7.1.5. KOSZT TERAPII KONDYCJONUJĄCEJ

Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL [6] infuzja preparatu Tecartus® powinna zostać poprzedzona terapią kondycjonującą polegającą na podaniu chemioterapii limfodeplecyjnej, składającej się z podawanych dożylnie:

- cyklofosfamidu w dawce 900 mg/m² w 2. dniu przed infuzją BREX,
- fludarabiny w dawce 25 mg/m² w 4., 3. oraz 2. dniu przed infuzją BREX.

Fludarabina refundowana jest wyłącznie w postaci doustnej, zatem koszt jednostkowy dla tej substancji czynnej podawanej dożylnie określono w oparciu o dane z przetargów na zakup leków. Koszty leków stosowanych w ramach chemioterapii limfodeplecyjnej zestawiono w tabeli poniżej (Tabela 79). Szczegółowe informacje odnośnie jednostkowych kosztów dla substancji czynnych uwzględnionych w ramach terapii kondycjonującej zamieszczono w pliku obliczeniowych stanowiącym załącznik do niniejszej analizy.

Tabela 79.
Koszt substancji czynnych stosowanych w ramach terapii kondycjonującej

Substancja czynna	Droga podania	Dawka	Liczba podań	Dawka całkowita ^a	Koszt jednostkowy	Koszt całkowity
Cyklofosfamid	IV	900 mg/m ² ^b	1	1727 mg	0,06 zł	99,38 zł
Fludarabina	IV	25 mg/m ²	3	144 mg (3 x 48)	3,89 zł	559,64 zł
Razem						659,02 zł

a) Wyznaczona przy założeniu powierzchni ciała wynoszącej 1,92 m² (patrz rozdz. 3.1)

Podanie dożylnie cyklofosfamidu odbywa się tylko w 2. dniu przed infuzją BREX, tymczasem fludarabina przyjmowana w 4., 3. oraz 2. dniu przed infuzją BREX. W związku z tym w analizie przyjęto, że podanie terapii kondycjonującej zostanie rozliczone w ramach świadczenia *hospitalizacja hematologiczna u dorosłych / zakwaterowanie*. Wartość punktową świadczenia zaczerpnięto z zarządzenia Nr 10/2024/DGL w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii (wraz z aktem zmieniającym Nr 35/2024/DGL) [65, 66]. Wycenę punktu określono na podstawie jednostek rozliczeniowych i kwoty zakontraktowanej na II połowę 2023 r. dla produktu rozliczeniowego *Chemioterapia – hospitalizacja z zakresem skojarzonym* (kod produktu: 03.0000.113.02) zgodnie z informacjami z portalu *Informator o umowach* [60].

Tabela 80.
Koszt podania terapii kondycjonującej – analiza podstawowa

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa			Wycena punktu	Liczba dni	Koszt całkowity
		Dzień 1	Dzień 2	Dzień 3			
5.08.05.0000170	Hospitalizacja hematologiczna u dorosłych / zakwaterowanie (dni 1–3)	686	686	686	1,64 zł ^a	3	3 374,97 zł

a) liczba zakontraktowanych jednostek rozliczeniowych: 239 968 826, sumaryczna wartość kontraktów: 393 531 891 zł (dane z dnia 13.10.2023 r.)

3.7.1.6. MNOŻNIKI

W badaniu ZUMA-3 u części pacjentów planowane podanie BREX nie doszło do skutku. Koszty poniesione na przygotowanie pacjenta do podania leku, u pacjentów u których podanie nie doszło do skutku doliczane są pacjentom, którym podano BREX. W tym celu w obliczeniach dla kosztów związanych z przygotowaniem pacjenta do podania BREX (koszt kwalifikacji do proponowanego programu lekowego, koszt pobrania limfocytów T, koszt terapii pomostowej oraz koszt terapii kondycjonującej) uwzględniono mnożnik związany z poniesieniem tych kosztów u osób, które finalnie nie otrzymały BREX. Mnożniki określone w oparciu o dane z badania ZUMA-3 zaczerpnięte z modelu oryginalnego i odpowiadające poszczególnym kategoriom kosztów zastawiono poniżej (Tabela 81).

Tabela 81.
Mnożniki związane z kosztami poniesionymi u osób, które finalnie nie otrzymały BREX

Kategoria	N	n	Mnożnik (N/n)
Kwalifikacja do proponowanego programu lekowego	█	█	█

Kategoria	N	n	Mnożnik (N/n)
Koszt pobrania limfocytów T	■	■	■
Koszt terapii pomostowej	■	■	■
Koszt terapii kondycjonującej	■	■	■

N – liczba pacjentów z populacji ITT, tj. wszystkich pacjentów zakwalifikowanych do podania BREX, n – liczba pacjentów z populacji mITT, pacjentów, którzy otrzymali infuzję BREX,
a) przyjęto mnożnik jak dla kosztu pobrania limfocytów T

W tabeli poniżej zestawiono wartości powyższych kategorii kosztowych wykorzystane w analizie po uwzględnieniu odpowiednich mnożników (Tabela 82).

Tabela 82.
Koszty związane z infuzją BREX uwzględnione w obliczeniach po korekcie o odpowiednie mnożniki

Kategoria	Wartość	
Kwalifikacja do proponowanego programu lekowego	■	
Koszt pobrania limfocytów T	■	
Koszt terapii pomostowej	Koszty leków	■
	Koszty podania	■
	Razem	■
Koszt terapii kondycjonującej	Koszty leków	■
	Koszty podania	■
	Razem	■

a) analiza podstawowa / analiza wrażliwości

3.7.1.7. KOSZT PODANIA BREX

Produkt Tecartus® musi być podawany w kwalifikowanym ośrodku leczniczym przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu złośliwych nowotworów krwi oraz przeszkolonego w zakresie podawania i leczenia pacjentów produktem Tecartus®. Z uwagi na fakt, że preparat Tecartus® jest przeznaczony wyłącznie do stosowania autologicznego, przed podaniem BREX należy zweryfikować ID pacjenta w celu potwierdzenia zgodności z oznaczeniami pacjenta na worku z produktem Tecartus®. Podanie powinno odbywać się w formie trwającej 30 minut infuzji metodą grawitacyjną lub z użyciem objętościowej pompy infuzyjnej. Pacjenci muszą być monitorowani codziennie przez pierwsze 10 dni po infuzji leku w celu wykrycia przedmiotowych i podmiotowych objawów potencjalnego wystąpienia zespołu uwalniania cytokin, zdarzeń neurologicznych i innych toksyczności. Lekarze powinni rozważyć hospitalizację pacjenta przez pierwsze 10 dni po infuzji lub w momencie wystąpienia pierwszych objawów przedmiotowych/podmiotowych CRS i (lub) zdarzeń neurologicznych. Po pierwszych 10 dniach po infuzji leku o dalszym monitorowaniu pacjenta decyduje lekarz. Jednocześnie przez co najmniej 4 tygodnie po infuzji pacjent powinien pozostawać w pobliżu kwalifikowanego ośrodka leczniczego (w odległości 2 godzin podróży). [6]

Mając na uwadze powyższe założono, że koszt hospitalizacji związanej z podaniem BREX może odpowiadać średniej wartości hospitalizacji rozliczonych z ramach grup JGP:

- S02 – Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego > 10 dni, dla której czas hospitalizacji wynosi więcej niż 10 dni oraz
- S03 – Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego > 1 dnia, dla której ograniczenie czasu hospitalizacji wynosi od 1 do 10 dni.

W obliczeniach przyjęto, że w przypadku pacjentów, u których w trakcie 10-dniowej obserwacji nie wystąpią zdarzenia niepożądane w stopniu 3 lub wyższym, hospitalizacja zostanie rozliczona w ramach grupy S03. W przypadku pacjentów, u których wystąpią ciężkie zdarzenia niepożądane (stopnia 3 lub wyższego) zostanie ona rozliczona w ramach grupy S02. Koszty hospitalizacji w ramach rozważanych grup JGP określono na podstawie średnich wartości jednostek hospitalizacji w tych grupach za rok 2022 [48]. Koszt hospitalizacji przeskalowano stosując mnożnik określony jako średnią wycenę punktu dla hospitalizacji hematologicznych na podstawie danych o kontraktach na II połowę 2023 r. zaczerpniętych z portalu *Informator o umowach* [60]. Średni koszt hospitalizacji związanej z podaniem BREX, monitorowaniem po infuzji oraz ewentualnym leczeniem zdarzeń niepożądanych uwzględniony w analizie zaprezentowano poniżej (Tabela 83).

Tabela 83.
Koszt hospitalizacji związanej z podaniem BREX, monitorowaniem po podaniu oraz leczeniem zdarzeń niepożądanych

Kod grupy	Nazwa grupy	Odsetek pacjentów ^a	Średnia wartość jednostek hospitalizacji	Wycena punktu ^b	Koszt hospitalizacji
5.51.01.0016002	S02 Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego > 10 dni	95%	34 256,67 zł	1,63 zł	55 952,56 zł
5.51.01.0016003	S03 Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego > 1 dnia	5%	6 778,33 zł	1,63 zł	11 071,27 zł
Średnia ważona					53 708,50 zł

a) Odsetek pacjentów, u których po podaniu BREX wystąpiły lub nie zdarzenia niepożądane w stopniu 3 lub wyższym

b) wycena punktu na podstawie danych w Tabela 74

Na wypadek wystąpienia CRS przed infuzją BREX musi być dostępna co najmniej 1 dawka tocilizumabu (TOC) i sprzęt ratunkowy, a ośrodek, w którym odbywa się leczenie, musi mieć zapewniony dostęp do dodatkowej dawki TOC w ciągu 8 godzin od podania każdej poprzedniej dawki [6]. Zgodnie z ChPL wystąpienie CRS w stopniu 1 wymaga zastosowania tylko leczenia objawowego, jednak w razie braku poprawy po 24 godzinach należy podać dożylnie tocilizumab w dawce 8 mg/kg w ciągu godziny. W przypadku wystąpienia CRS stopnia 2 i wyższych należy podać tocilizumab dożylnie w dawce 8 mg/kg przez godzinę, a w razie potrzeby co 8 godzin podawać kolejne dawki – maksymalna całkowita liczba dawek to 4 dawki [6].

Szczegóły odnośnie odsetka pacjentów, u których po infuzji BREX wystąpił CRS oraz kosztu leczenia uwzględnionego w analizie zaprezentowano w rozdziale 3.6 oraz rozdziale 3.7.4.

3.7.1.8. KOSZT MONITOROWANIA LECZENIA W PROGRAMIE LEKOWYM

Zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego bezpośrednio przed podaniem BREX wykonywane są następujące badania:

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

W dniu następnym po podaniu BREX należy wykonać następujące badania:

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

W ramach monitorowania bezpieczeństwa po podaniu BREX uwzględnić należy:

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

[REDACTED]

Monitorowanie skuteczności terapii w proponowanym programie lekowym obejmuje następujące badania:

[REDACTED]

[REDACTED] Zatem, analogicznie jak w przypadku kwalifikacji do leczenia BREX, koszt monitorowania leczenia w proponowanym programie lekowym określono na podstawie danych dla świadczeń dedykowanych dla tisagenlecleucelu w ramach programu lekowego B.65. Koszt w analizie wyznaczono z uwzględnieniem średniej wyceny punktu dla świadczeń rozliczanych w ramach programu lekowego B.65 (kod zakresu świadczeń 03.0000.365.02) na podstawie danych o kontraktach na II połowę 2023 r. z portalu *Informator o umowach* [60].

Podsumowanie kosztu monitorowania leczenia w proponowanym programie lekowym uwzględnionego w obliczeniach zaprezentowano w tabeli poniżej (Tabela 84).

Tabela 84.
Koszt monitorowania skuteczności leczenia w proponowanym programie lekowym

Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu ^a	Koszt świadczenia	Liczba świadczeń w roku	Koszt roczny
Diagnostyka w programie lekowym leczenie chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną – monitorowanie terapii	4 780,00	1,64 zł	7 839,20 zł	1,00	7 839,20 zł
Kwalifikacja do leczenia w programie lekowym oraz weryfikacja jego skuteczności	338,00	1,64 zł	554,32 zł	6,00 ^b	3 325,92 zł
Koszt całkowity					11 165,12 zł

a) liczba zakontraktowanych jednostek rozliczeniowych: 1 006 675, sumaryczna wartość kontraktów: 1 650 947 zł (dane z dnia 13.10.2023 r.)
b) weryfikacja skuteczności leczenia BREX co miesiąc przez pierwsze trzy miesiące, a następnie raz na trzy miesiące

Zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego maksymalny czas opieki w ramach programu wynosi ██████████

3.7.1.9. KOSZTY LECZENIA U PACJENTÓW ZAKWALIFIKOWANYCH DO TERAPII, KTÓRZY NIE OTRZYMALI INFUZJI BREX

Zgodnie ze strukturą modelu (patrz rozdz. 2.2) przed rozpoczęciem symulacji przebiegu choroby w ramieniu BREX uwzględniono drzewo decyzyjne uwzględniające fakt, że u części pacjentów planowane podanie BREX nie doszło do skutku. Pacjentom, którzy zostali zakwalifikowani do leczenia z zastosowaniem BREX, ale ostatecznie nie doszło u nich do podania tego leku, naliczono koszty oraz efektywności leczenia alternatywnymi opcjami terapeutycznymi uwzględnionymi w ramach komparatorów, tj. koszty i skuteczność leczenia z zastosowaniem INO, ST, BLINA lub PONA. Wymienione koszty i efekty terapii naliczono pacjentom w ramieniu BREX. Odsetek pacjentów, którzy nie otrzymali infuzji BREX oraz udziały poszczególnych terapii stosowanych w przypadku braku infuzji BREX zaczerpnięte z modelu oryginalnego zaprezentowano poniżej (Tabela 85, Tabela 86). Koszty leków oraz podania ich podania naliczane pacjentom, którym nie podano BREX, opisano w rozdziałach 3.7.2 oraz 3.7.3.

Tabela 85.
Odsetek pacjentów, którzy nie otrzymali infuzji BREX pomimo zakwalifikowania do leczenia z zastosowaniem preparatu Tecartus®

Scenariusz	Wartość
Analiza podstawowa ^a	██████████
Scenariusz MIX ^b	██████████

a) dane dla fazy I oraz II badania
b) dane dla II fazy badania

Tabela 86.
Rozkład pacjentów stosujących poszczególne terapie w przypadku braku infuzji BREX

Schemat leczenia	Odsetek	
	Populacja Ph+/- ^a	Populacja Ph + ^b
INO	██████████	██████████

Schemat leczenia	Odsetek	
	Populacja Ph+/- ^a	Populacja Ph + ^b
ST	████	████
BLINA	████	████
PONA	████	████

a) wartości dla porównań z dostosowaniem, tj. porównań z INO, ST oraz BLINA

b) wartości dla porównania bez dostosowania, tj. dla PONA

3.7.2. Koszty opcji terapeutycznych dostępnych w ramach programu lekowego

3.7.2.1. KOSZTY LEKÓW

W celu określenia kosztów leków refundowanych w ramach programu lekowego B.65 (BLINA, INO oraz PONA) przyjęto następującą metodykę:

- w pierwszym kroku sprawdzono, czy dane dotyczące realnego kosztu dla leków zawierających daną substancję czynną są dostępne w ramach komunikatu NFZ dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii [67],
- w drugim kroku, zebrano dane odnośnie realnego średniego kosztu rozliczonej jednostki danej substancji czynnej raportowane w serwisie IkarPro [68],
- w trzecim kroku, jeżeli nie odnaleziono danych w kroku pierwszym, poszukiwano przetargów na zakup leków zawierających daną substancję czynną, ze względu na dostępność danych odnośnie realnego kosztu substancji czynnych raportowanych w serwisie IkarPro ograniczono się do przetargów od stycznia 2024 r.,
- w czwartym kroku zebrano informacje odnośnie realizacji programu lekowego B.65 raportowane w serwisie IkarPro [68],
- w kolejnym kroku zebrano informacje odnośnie limitu finansowania dla każdej z rozważanych substancji czynnej [50],
- w ostatnim kroku porównano ceny jednostkowe poszczególnych substancji pomiędzy odnalezionymi źródłami danych, w obliczeniach uwzględniono cenę najniższą spośród cen odnalezionych.

Komunikat DGL

W opublikowanym przez NFZ komunikacie [67] nie odnaleziono danych dotyczących średniego kosztu rozliczenia BLINA, INO oraz PONA.

Dane z serwisu IkarPro

W serwisie IkarPro [68] raportowane są informacje udostępniane przez NFZ dotyczące realnych cen substancji czynnych dostępnych w programach lekowych. W analizie uwzględniono ostatnią dostępną wartość, tj. średni koszt za 1 mg substancji czynnej w oparciu o dane dla grudnia 2023 r. (Tabela 87).

Tabela 87.
Realne cena substancji czynnych dostępnych w programie lekowym B.65 – dane NFZ prezentowane w serwisie IkarPro

Substancja czynna	Koszt za 1 mg
BLINA	262,90 zł
INO	32 794,27 zł
PONA	14,50 zł

Koszty omawianych substancji czynnych wyznaczono również na podstawie danych dotyczących realizacji programu lekowego B.65 prezentowanych w serwisie IkarPro [68]. Koszt 1 mg substancji czynnej został oszacowany jako iloraz kosztów poniesionych na jej zakup oraz liczby rozliczonych jednostek w 2023 r. (Tabela 88).

Tabela 88.
Koszty jednostkowe substancji czynnych dostępnych w ramach programu lekowego B.65 – dane z serwisu IKARpro

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Liczba rozliczonych jednostek	Koszty świadczeń	Koszt jednostki
5.08.09.0000160	Blinatumomabum - P - pozajelitowo (parenteral) - 1 mcg	17 876	4 699 602,00 zł	262,89 zł
5.08.09.0000188	Ponatinibum - O - doustnie (oral, per mouth) - 1 mg	194 010	3 868 391,04 zł	19,94 zł
5.08.09.0000195	Inotuzumabum ozogamicini - P - pozajelitowo (parenteral) - 1 mg	206	6 346 553,08 zł	30 839,50 zł

Przetargi

W ramach przeprowadzonych prac zebrano również informacje odnośnie przetargów na zakup leków zawierających daną substancję czynną. Ze względu na fakt, że w serwisie IkarPro [68] dostępne są dane NFZ odnośnie realnych cen tych substancji do grudnia 2023 r. ograniczono się do poszukiwania przetargów od stycznia 2024 r. W przypadku PONA, mając na uwadze przyjęte dawkowanie leku (por. rozdz. 3.5) w obliczeniach uwzględniono przetargi na tabletki w dawce 45 mg. W przyjętym horyzoncie czasowym nie odnaleziono przetargów dla BLINA.

Tabela 89.
Dane z przetargów na zakup uwzględnionych leków

Zamawiający	Data otwarcia oferty	Wartość przetargu	Wielkość przetargu [mg]	Koszt za 1 mg
INO				
Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny im. Andrzeja Mielęckiego Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach [69]	11.03.2024	1 249 132,37 zł	35	35 689,50 zł
Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej Szpital Uniwersytecki w Krakowie [70]	16.02.2024	356 895,00 zł	10	35 689,50 zł
Średnia ważona				35 689,50 zł
PONA				
Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny im. Andrzeja Mielęckiego Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach [69]	11.03.2024	454 330,43 zł	32 400	14,02 zł
Średnia ważona				14,02 zł

Limit finansowania (Obwieszczenie MZ)

W tabeli poniżej zestawiono koszty jednostkowe substancji wyznaczone w oparciu o obowiązujący limit finansowania. (Tabela 90).

Tabela 90.
Limit finansowania substancji czynnych dostępnych w ramach programu lekowego B.65

Substancja	Nazwa handlowa	Dawka	Opakowanie	Limit finansowania	
				Koszt za opakowanie	Koszt za jednostkę
BLINA	Blinicyto	38,5 µg	1 fiolka proszku + 1 fiolka roztworu	10 583,91 zł	274,91 zł
INO	Besponsa	1 mg	1 fiolka proszku	45 133,20 zł	45 133,20 zł
PONA	Iclusig	15 mg	60 szt.	20 006,24 zł	22,23 zł
		45 mg	30 szt.	20 006,24 zł	14,82 zł

Mając na uwadze dawkowanie przyjęte dla PONA (por. rozdz. 3.5) w dalszej analizie uwzględniono koszt leku oszacowany w oparciu o opakowanie zawierające tabletki o mocy 45 mg (tj. 14,82 zł za 1 mg).

Podsumowanie

Zgodnie z przyjętą metodyką w obliczeniach uwzględniono najniższy koszt spośród wartości odnalezionych w wymienionych źródłach danych. W tabelach poniżej zaprezentowano jednostkowy koszt BLINA, INO oraz PONA uwzględniony w analizie (Tabela 91) oraz koszty przypadający na jeden cykl leczenia (Tabela 92).

Tabela 91.
Koszty leków dostępnych w ramach programu lekowego B.65 (BLINA, INO, PONA) – wartości uwzględnione w analizie

Substancja	Jednostka	Komunikat DGL	Cena realna	Przetargi	Realizacja programu lekowego B.65	Limit finansowania	Wartość w analizie
BLINA	µg	-	262,90 zł	-	262,89 zł	274,91 zł	262,89 zł
INO	mg	-	32 794,27 zł	35 689,50 zł	30 839,50 zł	45 133,20 zł	30 839,50 zł
PONA	mg	-	14,50 zł	14,02 zł	19,94 zł	14,82 zł ^a	14,02 zł

Tabela 92.
Koszt leczenia BLINA, INO oraz PONA w przeliczeniu na cykl leczenia

Substancja czynna	Cykl	Długość cyklu	Koszt na cykl
BLINA	1	42 dni	171 144,09 zł
	2–5	42 dni	206 109,01 zł
	Kolejne cykle	84 dni	206 109,01 zł
INO	1	21 dni	139 916,43 zł ^a
	Kolejne cykle	28 dni	123 029,02 zł ^a
PONA	Wszystkie	7 dni	4 417,10 zł

a) w analizie koszt INO wyznaczono przy założeniu, że parametr dotyczący powierzchni ciała ma rozkład log-normalny

3.7.2.2. KOSZTY PODANIA

INO

INO podawany jest w czasie infuzji dożylniej trwającej 1 godzinę w dniach: 1, 8 oraz 15 [49]. Zatem w scenariuszu podstawowym analizy przyjęto, że podanie INO jest rozliczane w ramach świadczenia *przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu*. W ramach analizy wrażliwości przetestowano scenariusz, w którym podanie INO odbywa się w ramach *hospitalizacji w trybie jednodniowym związanej z wykonaniem programu*. Jednorazowy koszt podania leku wyznaczono z uwzględnieniem średniej wyceny punktu dla świadczeń rozliczanych w ramach programu lekowego B.65 (kod zakresu świadczeń 03.0000.365.02) na podstawie danych o kontraktach na II połowę 2023 r. z portalu *Informator o umowach* [60].

Tabela 93.
Koszty świadczeń związanych z podaniem INO

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu ^a	Koszt
5.08.07.0000003	Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	486,72	1,64 zł	798,22 zł
5.08.07.0000004	Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16	1,64 zł	177,38 zł

a) liczba zakontraktowanych jednostek rozliczeniowych: 1 006 675, sumaryczna wartość kontraktów: 1 650 947 zł (dane z dnia 13.10.2023 r.)

Wartości uwzględnione w rozważanych scenariuszach analizy zaprezentowano w tabeli poniżej (Tabela 94).

Tabela 94.
Koszt podania INO uwzględniony w obliczeniach – scenariusze analizy

Scenariusz	Koszt na 1 podanie	Liczba podań w cyklu	Koszt na 3 tygodnie
Analiza podstawowa	177,38 zł	3	532,15 zł
Scenariusz KP-I	798,22 zł		2 394,66 zł

BLINA

Na początku leczenia z zastosowaniem BLINA nawrotowej lub opornej na leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek prekursorowych linii B zaleca się hospitalizację pacjenta w czasie co najmniej 9 pierwszych dni w pierwszym cyklu i dwóch pierwszych dni w drugim cyklu. Zaleca się, aby wszystkie kolejne cykle leczenia były rozpoczynane lub wznowiane (np. po przerwaniu terapii na co najmniej 4 godziny) pod nadzorem fachowego personelu medycznego lub w szpitalu. BLINA należy podawać za pomocą pompy infuzyjnej w ciągłym wlewie dożylnym ze stałą prędkością przepływu. Ze względu na konieczność zachowania jałowości worków do infuzji musi być wymieniany przez fachowy personel medyczny co najmniej raz na 96 godzin [54]. W opinii prof. Joanny Góry-Tybor podanie BLINA odbywa się w warunkach szpitalnych, a pacjenci z nawrotową lub oporną na leczenia ostrą białaczką limfoblastyczną wymagają bardzo ścisłego nadzoru [71]. Blinatumomab podawany jest w formie wielodniowego, ciągłego wlewu, co oznacza, że pacjent jest przywiązany do ośrodka hematologicznego [71].

W związku z powyższym w analizie przyjęto, że pacjenci przez cały okres leczenia są hospitalizowani, a rozliczenie hospitalizacji odbywa się w ramach świadczenia *hospitalizacja związana z wykonaniem programu*. Podejście to jest zgodne z założeniem przyjętym na podstawie opinii ekspertów na potrzeby analizy *Blinicyto® (blinatumomab) w leczeniu dorosłych chorych na nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczkę limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia* ocenianej przez AOTMiT i nie budzącą wówczas wątpliwości analityków AOTMiT [53, 72].

Dodatkowo przetestowano scenariusz zakładający, zgodnie z ChPL [54], że pacjent otrzymujący BLINA hospitalizowany jest przez 9 pierwszych dni w cyklu I oraz przez dwa pierwsze dni w cyklu drugim. Następnie po okresie hospitalizacji wymiana worka infuzyjnego w kolejnych dniach cyklu odbywa się w ramach wizyt ambulatoryjnych. W obliczeniach przyjęto maksymalny czas wymiany worka infuzyjnego, tj. wymiana worka raz na 4 dni (co 96 godzin). Koszt hospitalizacji na początku każdego cyklu przyjęto zgodnie z wyceną dla świadczenia *hospitalizacja związana z wykonaniem programu*, natomiast koszt wizyt ambulatoryjnych związanych z wymianą worka infuzyjnego zgodnie z wyceną świadczenia *przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu*. Koszty podania leku wyznaczono z uwzględnieniem średniej wyceny punktu dla świadczeń

rozliczanych w ramach programu lekowego B.65 (kod zakresu świadczeń 03.0000.365.02) na podstawie danych o kontraktach na II połowę roku 2023 z portalu *Informator o umowach* [60] analogicznie jak w przypadku podania INO (Tabela 93, wycena świadczenia *hospitalizacja związana z wykonaniem programu* jest tożsama z wyceną świadczenia *hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu*).

W tabeli poniżej zestawiono koszty podania BLINA w rozważanych scenariuszach (Tabela 95, Tabela 96).

Tabela 95.
Koszt podania BLINA uwzględniony w obliczeniach – kolejne etapy cyklu

Scenariusz	Koszt jednostkowy	Pierwszy cykl leczenia (6 tygodni)			Kolejne cykle leczenia		
		Dni 1–9	Dni 10–28	Dni 29–42	Dni 1–2	Dni 3–28	Dni 29–42
Analiza podstawowa	798,22 zł	7 183,99 zł	15 166,19 zł	11 175,09 zł	1 596,44 zł	20 753,74 zł	11 175,09 zł
Scenariusz KP-B	Hospitalizacja na początku cyklu: 798,22 zł, Wizyty związane z wymianą worka infuzyjnego: 177,38 zł	7 183,99 zł	709,53 zł	0,00 zł	1 596,44 zł	1 064,29 zł	0,00 zł

a) wymiana worka infuzyjnego w dniach: 13, 17, 21 oraz 25,
b) wymiana worka infuzyjnego w dniach: 5, 9, 13, 17, 21 oraz 25.

Tabela 96.
Koszt podania BLINA uwzględniony w obliczeniach – scenariusze analizy

Scenariusz	I cykl (6 tygodni)	Kolejne cykle
Analiza podstawowa	33 525,27 zł	33 525,27 zł
Scenariusz KP-B	7 893,52 zł	2 660,74 zł

PONA

Ze względu na postać leku (tabletki) w analizie przyjęto, że podanie PONA nie generuje dodatkowych kosztów, a wydanie leku odbywa się w ramach wizyt związanych z monitorowaniem leczenia. W analizie wrażliwości przetestowano scenariusz, w którym założono, że wydanie PONA odbywa się raz na miesiąc w ramach świadczenia *przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu*. Koszt podania leku w ramach analizy wrażliwości wyznaczono z uwzględnieniem średniej wyceny punktu dla świadczeń rozliczanych w ramach programu lekowego B.65 (kod zakresu świadczeń 03.0000.365.02) na podstawie danych o kontraktach na II połowę 2023 r. z portalu *Informator o umowach* [60], analogicznie jak w przypadku podania INO (Tabela 93).

Wartości uwzględnione w rozważanych scenariuszach analizy zaprezentowano w tabeli poniżej (Tabela 94).

Tabela 97.
Koszt podania PONA uwzględniony w obliczeniach – scenariusze analizy

Scenariusz	Koszt na 1 miesiąc	Długość cyklu	Koszt na tydzień
Analiza podstawowa	0,00 zł	28 dni	0,00 zł
Scenariusz KP-P	177,38 zł		40,79 zł

3.7.2.3. KOSZT MONITOROWANIA LECZENIA W PROGRAMIE LEKOWYM

INO, BLINA oraz PONA refundowane są w ramach programu lekowego B.65 „Leczenie chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ICD-10: C91.0)”. Zatem koszt monitorowania leczenia w programie określono na podstawie ryczałtu rocznego na monitorowanie terapii w ramach programu lekowego B.65 określonego zgodnie z obowiązującym Zarządzeniem Prezesa NFZ Nr 175/2023/DGL z dnia 30 listopada 2023 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe (wraz z aktami zmieniającymi Nr 183/2023/DGL oraz Nr 7/2024/DGL) [58, 59]. Koszt w analizie wyznaczono z uwzględnieniem średniej wyceny punktu dla świadczeń rozliczanych w ramach programu lekowego B.65 (kod zakresu świadczeń 03.0000.365.02) na podstawie danych o kontraktach na II połowę 2023 r. z portalu *Informator o umowach* [60].

Podsumowanie kosztu monitorowania leczenia INO, BLINA oraz PONA uwzględnionego w obliczeniach zaprezentowano w tabeli poniżej (Tabela 98).

Tabela 98.
Koszt monitorowania skuteczności leczenia INO, BLINA oraz PONA

Parametr	Wartość
Wartość punktowa świadczenia <i>Diagnostyka w programie leczenia chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (dazatynib, ponatynib, blinatumomab, inotuzumab ozogamycyny)</i>	9 196,80 zł
Mnożnik wynikający ze wzrostu wyceny punktu ^a	1,64
Koszt monitorowania leczenia INO, BLINA, PONA	15 082,75 zł

a) liczba zakontraktowanych jednostek rozliczeniowych: 1 006 675, sumaryczna wartość kontraktów: 1 650 947 zł (dane z dnia 13.10.2023 r.)

3.7.3. Koszty terapii standardowej

W badaniu INO-VATE [21] w ramach terapii standardowej (ST) pacjenci stosowali następujące schematy leczenia:

- FLAG (cytarabina, fludarabina, filgrastim) – 63% (102/162)
- MXN/Ara-C (mitoksantron, cytarabina) – 23% (38/162) oraz
- HIDAC (wysokie dawki cytarabiny) – 14% (22/162).

W polskich wytycznych odnośnie leczenia ALL [51, 73] wymieniane są następujące schematy terapii: FLAG-IDA (fludarabina, arabinozyd cytozyny, czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów oraz idarubicyna), FLAM / mini-FLAM (fludarabina, cytarabina, and mitoksantron) oraz hiper-CVAD

(cyklofosamid, winkrystyna, doksorubicyna, deksametazon, metotreksat, cytarabina oraz rytuksymab). Analiza polskich oraz zagranicznych wytycznych przeprowadzona w ramach analizy problemu decyzyjnego [5] wykazała, że najczęściej zalecane schematy chemioterapii u pacjentów z ALL obejmują schematy składające się z fludarabiny i antracyklin, np. FLAG (fludarabina, arabinozyd cytozynowy oraz czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów), FLAM lub mini-FLAM (fludarabina, cytarabina oraz mitoksantron). W przypadku ekspresji antygenu CD20 na $\geq 20\%$ blastów zalecane jest leczenie rytuksymabem równoległe do chemioterapii [5].

W ramach Jednorodnych Grup Pacjentów (JGP) zidentyfikowano grupę S01 – *Intensywne leczenie ostrych białaczek > 17 r.ż.* W celu rozliczenia leczenia w ramach wskazanej grupy JGP wymagane jest wskazanie odpowiedniego rozpoznania (np. rozpoznania o kodzie ICD-10: C91.0 Ostra białaczka limfoblastyczna) oraz procedury *Wstrzyknięcie lub wlew chemioterapeutyku przeciwnowotworowego*. W zależności od zastosowanego schematu leczenia koszty terapii mogą się znacznie różnić (por. rozdz. A.2). Mając na uwadze powyższe, koszt leczenia w ramieniu ST określono w oparciu o wycenę punktową dla wskazanej powyżej grupy JGP. Dane prezentowane na stronie Statystyki NFZ odnośnie grupy S01 uwzględniają średni koszt (niezależnie od stosowanego schematu) ponoszony przez płatnika w związku z leczeniem m.in. ostrej białaczki limfoblastycznej. Ze względu na mnogość schematów stosowanych w populacji docelowej w ramach ST (wyszczególnionych w wytycznych polskich [51, 73], przeanalizowanych w analizie problemu decyzyjnego wytycznych zagranicznych [5] oraz badaniu INO-VATE [21]), próba oszacowania średniego kosztu leczenia z zastosowaniem ST w oparciu o możliwe udziały (oraz konieczność przyjęcia dodatkowych założeń) zapewne nie charakteryzowałaby się większą wiarygodnością. Zatem przyjęcie średniego kosztu leczenia z zastosowaniem ST w oparciu o wycenę dla grupy S01 – *Intensywne leczenie ostrych białaczek > 17 r.ż.* należy uznać za właściwe. Zwrócić ponadto należy uwagę, że w przypadku, gdy okres między odrębnymi pobytami w szpitalu z powodu określonego danym rozpoznaniem lub procedurą nie przekracza 14 dni, z zasady świadczenia sprawozdawane w ramach obu pobytów rozliczane są łącznie. W związku z tym wydaje się, że rozliczenie całości leczenia w ramach jednej procedury JGP jest najbardziej prawdopodobnym rozwiązaniem.

Koszt określony w oparciu o dane dla grupy JGP S01 zaprezentowano poniżej (Tabela 99). Koszt hospitalizacji przeskalowano, stosując mnożnik określony jako średnia wycenę punktu dla hospitalizacji hematologicznych na podstawie danych o kontraktach na II połowę 2023 r. zaczerpniętych z portalu *Informator o umowach* [60].

Tabela 99.
Koszt terapii związanej z ST

Kod grupy	Nazwa grupy	Średnia wartość jednostek hospitalizacji	Wycena punktu ^a	Koszt hospitalizacji
5.51.01.0016001	S01 Intensywne leczenie ostrych białaczek > 17 r.ż.	55 000,81	1,63 zł	89 834,66 zł

a) wycena punktu na podstawie danych zamieszczonych w Tabeli 74

W analizie podstawowej przyjęto, że w ramach grupy S01 - *Intensywne leczenie ostrych białaczek > 17 r.ż.* rozliczane są leki, koszty podania leków, monitorowanie stanu chorego w związku z zastosowanym leczeniem oraz postępowanie w przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych chemioterapii.

Ze względu na możliwe rozbieżności w zakresie poniesionych kosztów przez płatnika w zależności od zastosowanego schematu leczenia, w analizie wrażliwości zdecydowano się uwzględnić oszacowany koszt dla najtańszego schematu (scenariusz KL-ST1). Dodatkowo przetestowano również scenariusz (scenariusz KL-ST2), w którym koszt ST wyznaczono jako średnią ważoną dla schematów stosowanych w ramach INO-VATE [21] (ze względu na to, że w badaniu stosowano schematy nie wskazane w polskich wytycznych, podejście to nie zostało uwzględnione w scenariuszu podstawowym). W tabeli poniżej zestawiono koszty uwzględnione w poszczególnych scenariuszach analizy (Tabela 100). Szczegóły odnośnie kosztów leczenia związanych z poszczególnymi schematami leczenia zamieszczono w aneksie (rozdz. A.2).

Tabela 100.
Koszty związane z terapią z zastosowaniem ST uwzględnione w analizie

Parametr	Analiza podstawowa	Scenariusz KL-ST1 ^a	Scenariusz KL-ST2
Koszty leków		933,98 zł	2 251,70 zł
Koszty podania leków		3 374,97 zł	8 039,29 zł
Koszty monitorowania leczenia	89 834,66 zł	0,00 zł	0,00 zł
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych		0,00 zł	0,00 zł
Razem		4 308,95 zł	10 290,98 zł

a) dane dla schematu mini-FLAM

Koszt określony w oparciu o grupę JGP S01 odnosi się całego leczenia z zastosowaniem chemioterapii. W związku z tym w modelu koszt leczenia ST naliczany jest jednorazowo na początku symulacji. Podejście to przyjęto również w scenariuszach rozważanych w ramach przeprowadzonych analiz wrażliwości.

3.7.4. Koszty leczenia CRS

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego RoActemra® zawierającego substancję czynną tocilizumab [75] TOC jest wskazany do stosowania w leczeniu ciężkiego lub zagrażającego życiu CRS indukowanego terapią komórkami T zawierającymi chimeryczny receptor antygenowy u dorosłych oraz dzieci i młodzieży w wieku co najmniej 2 lat. Zalecana dawka TOC u pacjentów o masie ciała większej lub równej 30 kg jest podawana w 60-minutowym wlewie i wynosi 8 mg/kg. Przy braku klinicznej poprawy po podaniu pierwszej dawki, można podać maksymalnie 3 dodatkowe dawki leku. Odstęp między kolejnymi dawkami powinien wynosić co najmniej 8 godzin. Dawki przekraczające

800 mg TOC na wlew nie są zalecane. Powyższe dawkowanie TOC jest zgodne z informacjami dotyczącymi postępowania u pacjentów, u których wystąpił zespół uwalniania cytokin po podaniu preparatu Tecartus® [6] (por. rozdz. 3.7.1.7).

W ramach fazy II badania ZUMA-3 CRS odnotowano u 89% pacjentów, natomiast w fazie I badania zdarzenia z zakresu CRS odnotowano u 100% pacjentów. W tabeli poniżej zaprezentowano częstość występowania CRS w obu fazach badania z uwzględnieniem stopnia ciężkości (Tabela 101).

Tabela 101.
Występowanie zespołu uwalniania cytokin w badaniu ZUMA-3 względem stopnia ciężkości

Faza badania	Parametr	Stopień 1	Stopień 2	Stopień 3	Stopień 4	Stopień 5	CRS ogółem
I ^a	Liczba pacjentów	16			7		23
	Odsetek	70%			30%		100%
II ^b	Liczba pacjentów	11	25	7	6	0	49
	Odsetek	20%	45%	13%	11%	0%	89%

a) dane z analizy klinicznej [1]

b) dane z badania Shah 2021 [13]

Koszt TOC określono zgodnie z metodyką przyjętą do określenia kosztów substancji czynnych stosowanych w ramach terapii standardowej (patrz rozdz. A.2.1)

Tabela 102.
Koszt jednostkowy TOC

Substancja	Jednostka	Koszt 1 jednostki				Wartość w analizie
		Komunikat DGL	Cena realna	Przetargi	Limit finansowania	
TOC	mg	3,67	3,67 zł	3,67 zł	3,59 zł	3,59 zł

Jak zostało wcześniej wskazane, zgodnie z ChPL wystąpienie CRS w stopniu 1 wymaga zastosowania tylko leczenia objawowego, jednak w razie braku poprawy po 24 godzinach należy podać dożylnie tocilizumab w dawce 8 mg/kg w ciągu godziny. W przypadku wystąpienia CRS stopnia 2 i wyższych należy podać tocilizumab dożylnie w dawce 8 mg/kg przez godzinę, a w razie potrzeby co 8 godzin podawać kolejne dawki – maksymalna całkowita liczba dawek to 4 dawki [6]. Opierając się na informacjach z ChPL w obliczeniach konserwatywnie przyjęto, że w przypadku wystąpienia CRS stopnia 1 pacjentom zostanie podane jednorazowo 8 mg/kg TOC, natomiast u pacjentów, którzy doświadczą CRS o wyższym stopniu ciężkości, podane zostaną 4 dawki leku po 8 mg/kg. Jest to założenie konserwatywne zawiązujące koszty w ramieniu interwencji ocenianej (BREX). Ze względu na to, że dla fazy I badania ZUMA-3 dane odnośnie częstości występowania CRS dostępne są tylko w podziale na zdarzenia stopnia co najwyżej drugiego i co najmniej trzeciego w obliczeniach

wykorzystano dane z fazy II badania. Średni koszt leczenia CRS uwzględniony w ramieniu BREX zaprezentowano poniżej (Tabela 103).

Tabela 103.
Średni koszt TOC stosowanego w leczeniu CRS w ramieniu BREX

Substancja czynna	Droga podania	Dawka	Liczba dawek	Dawka całkowita	Odsetek pacjentów	Koszt 1 mg	Koszt całkowity ^a
TOC	Dożylnie	8 mg/kg	1	648,63 mg	20%	3,59 zł	2 331,25 zł
			4	2 594,52 mg	69%		9 325,00 zł
Średnia ważona							7 753,37 zł

a) Koszt wyznaczony przy założeniu masy ciała wynoszącej 81,08 kg (patrz rozdz. 3.1)

3.7.5. Koszty monitorowania stanów zdrowia

Zużycie zasobów związanych z monitorowaniem stanu zdrowia pacjenta w modelu zróżnicowano w zależności od stanu:

- przeżycie wolne od zdarzeń (EFS),
- progresja choroby (PD)

oraz w przypadku stanu EFS w zależności od czasu od rozpoczęcia leczenia. W ramach niniejszej analizy przyjęto, że w trakcie aktywnego leczenia monitorowanie skuteczności terapii rozliczne będzie w ramach odpowiednich świadczeń z programu lekowego (patrz rozdz. 3.7.2.3) lub z katalogu świadczeń dla chemioterapii (por. rozdz. 3.7.3), a dopiero po przerwaniu aktywnego leczenia monitorowanie leczenia będzie określone przez świadczenia wyszczególnione w modelu dla stanu EFS i PD. Analogicznie w przypadku terapii z zastosowaniem leku Tecartus, który podawany jest jednorazowo, zgodnie z proponowanym programem lekowym do roku od podania leku monitorowanie będzie rozliczane w ramach proponowanego programu lekowego.

W dokumentach opublikowanych na stronie AOTMiT [76] poszukiwano polskich danych pozwalających na określenie zużycia zasobów w ramach monitorowania wyróżnionych stanów zdrowia. W ramach przeprowadzonych prac odnaleziono analizę ekonomiczną ukierunkowaną na uzasadnienie ceny „Ponatinib (Iclusig®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z obecnością chromosomu Filadelfia po niepowodzeniu lub nietolerancji dazatynibu albo obecnością mutacji T315” [77], w której zaprezentowano średnią miesięczną liczbę badań wykonywanych u pacjenta po zakończeniu chemioterapii. Wartości prezentowane w analizie dla ponatinibu nie zostały zróżnicowane ze względu na czas, jaki upłynął od rozpoczęcia lub zakończenia leczenia.

Jak zaznaczono powyżej, w modelu oryginalnym monitorowanie stanu zdrowia pacjenta zostało zróżnicowane w zależności od czasu od rozpoczęcia terapii, przy czym w miarę upływu czasu w stanie EFS częstość wykonywania badań monitorujących maleje (wartości w modelu określono zgodnie z danymi z analizy NICE TA544 [10]). Założenie o mniejszej liczbie wykonywanych badań w

późniejszym czasie zostało uznane za zasadne. W związku z tym w niniejszej analizie w scenariuszu podstawowym wykorzystano wartości z modelu oryginalnego.

Listę badań wykonywanych w ramach w ramach monitorowania leczenia zaczerpnięto z modelu globalnego:

- konsultacja hematologiczna,
- badania hematologiczne krwi,
- badanie płynu mózgowo-rdzeniowego,
- pobranie szpiku kostnego,
- biopsja szpiku kostnego,
- USG serca,
- badanie czynności wątroby,
- badanie surowicy,
- test limfocytów B i T,
- układ krzepnięcia,
- badania biochemiczne krwi.

Powyższe badania zostały wycenione w oparciu o charakterystykę grup ambulatoryjnych świadczeń specjalistycznych dostępną w Zarządzeniu Nr 57/2023/DSOZ z dnia 30 marca 2023 r. w sprawie określania warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna [78] (wraz z aktami zmieniającymi Nr 103/2023/DSOZ, Nr 2/2024/DSOZ, Nr 5/2024/DSOZ, Nr oraz Nr 30/2024/DSOZ) [79, 80]. W analizie przyjęto, że:

- konsultacja hematologiczna oraz układ krzepnięcia będą rozliczane w ramach grupy W11 Świadczenia specjalistyczne 1-go typu,
- badania hematologiczne oraz biochemiczne krwi, badanie surowicy oraz badanie czynności wątroby będą rozliczane w ramach grupy W12 Świadczenia specjalistyczne 2-go typu,
- test limfocytów B i T zostanie rozliczony jako W13 Świadczenie specjalistyczne 3-go typu,
- USG serca zostanie rozliczone jako W17 Świadczenie specjalistyczne 7-go typu.

Koszt oceny płynu mózgowo-rdzeniowego przyjęto jako wycenę dla grupy JGP S04 *Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego < 2 dni*, natomiast pobranie oraz biopsję szpiku kostnego jako wycenę świadczenia Z115 Świadczenie zabiegowe – grupa 115. Wycenę punktów dla świadczeń ambulatoryjnych przeskalowano stosując mnożnik określony jako średnią wycenę punktu dla Świadczenia w zakresie hematologii – AOS, natomiast dla grupy JGP S04 przeskalowano, stosując mnożnik określony jako średnią wycenę punktu dla hospitalizacji hematologicznych na podstawie danych o kontraktach na II połowę 2023 r. zaczerpniętych z portalu *Informator o umowach* [60]. Poniżej zestawiono wycenę badań uwzględnionych w ramach monitorowania stanów zdrowia w analizie (Tabela 104, Tabela 105).

Tabela 104.

Wycena świadczeń realizowanych w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej i uwzględnionych w ramach monitorowania stanu zdrowia pacjenta

Procedura	Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wycena punktowa	Koszt punktu	Koszt świadczenia
Konsultacja hematologiczna	5.30.00.0000011	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	44	1,67 zł ^a	73,37 zł
Badania hematologiczne krwi	5.30.00.0000012	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	75	1,67 zł ^a	125,07 zł
Pobranie szpiku kostnego	5.31.00.0000115	Z115 Świadczenia zabiegowe – grupa 115	338	1,63 zł ^b	552,07 zł
Biopsja szpiku kostnego	5.31.00.0000115	Z115 Świadczenia zabiegowe – grupa 115	338	1,63 zł ^b	552,07 zł
Echokardiogram - USG serca	5.30.00.0000017	W17 Świadczenie specjalistyczne 7-go typu	104	1,67 zł ^a	173,43 zł
Badanie czynności wątroby	5.30.00.0000012	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	75	1,67 zł ^a	125,07 zł
Badanie surowicy	5.30.00.0000012	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	75	1,67 zł ^a	125,07 zł
Test limfocytów B i T	5.30.00.0000013	W13 Świadczenie specjalistyczne 3-go typu	133	1,67 zł ^a	221,79 zł
Układ krzepnięcia	5.30.00.0000011	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	44	1,67 zł ^a	73,37 zł
Badania biochemiczne krwi	5.30.00.0000012	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	75	1,67 zł ^a	125,07 zł

a) wycena punktu na podstawie jednostek rozliczeniowych i kwoty zakontraktowanej na II połowę 2023 r. dla produktu rozliczeniowego Świadczenia w zakresie hematologii – AOS (kod produktu: 02.1070.001.02) zgodnie z informacjami z portalu *Informator o umowach* [60], liczba zakontraktowanych jednostek rozliczeniowych: 5 866 699, sumaryczna wartość kontraktów: 9 783 114 zł (dane z dnia 13.10.2023 r.)

b) wycena punktu dla hospitalizacji hematologicznych na podstawie danych zamieszczonych w Tabeli 74

Tabela 105.

Wycena świadczeń realizowanych w ramach hospitalizacji i uwzględnionych w ramach monitorowania stanu zdrowia pacjenta

Procedura	Grupa JGP	Wycena punktowa	Koszt punktu ^a	Koszt świadczenia
Ocena płynu mózgowo-rdzeniowego	S04 Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego < 2 dni	2 420,87	1,63 zł	3 954,09 zł

a) wycena punktu dla hospitalizacji hematologicznych na podstawie danych zamieszczonych w Tabeli 74

Poniżej zaprezentowano liczbę poszczególnych badań uwzględnioną w analizie podstawowej dla stanu EFS (Tabela 106) oraz dla stanu PD (Tabela 107). Zgodnie z podejściem przyjętym w modelu globalnym częstość badań wykonywanych dla stanu EFS różni się dla leku Tecartus i pozostałych komparatorów.

Tabela 106.

Liczba badań w ramach monitorowania stanu zdrowia pacjenta w stanie EFS na tydzień – wartości uwzględnione w analizie podstawowej

Procedura	Czas od rozpoczęcia leczenia [mies.]			
	0-12	13-24	25-60	>60
BREX				
Konsultacja hematologiczna	■	■	■	■
Badania hematologiczne krwi	■	■	■	■
Ocena płynu mózgowo-rdzeniowego	■	■	■	■
Pobranie szpiku kostnego	■	■	■	■
Biopsja szpiku kostnego	■	■	■	■
Echokardiogram - USG serca ^a	■	■	■	■
Badanie czynności wątroby	■	■	■	■
Badanie surowicy	■	■	■	■
Test limfocytów B i T	■	■	■	■
Układ krzepnięcia	■	■	■	■
Badania biochemiczne krwi	■	■	■	■
Komparator				
Konsultacja hematologiczna	■	■	■	■
Badania hematologiczne krwi	■	■	■	■
Ocena płynu mózgowo-rdzeniowego	■	■	■	■
Pobranie szpiku kostnego	■	■	■	■
Biopsja szpiku kostnego	■	■	■	■
Echokardiogram - USG serca ^a	■	■	■	■
Badanie czynności wątroby	■	■	■	■
Badanie surowicy	■	■	■	■
Test limfocytów B i T	■	■	■	■
Układ krzepnięcia	■	■	■	■
Badania biochemiczne krwi	■	■	■	■

Tabela 107.

Liczba badań w ramach monitorowania stanu zdrowia pacjenta w stanie PD na miesiąc – wartości uwzględnione w analizie podstawowej

Procedura	Liczba badań
Konsultacja hematologiczna	■
Badania hematologiczne krwi	■
Ocena płynu mózgowo-rdzeniowego	■
Pobranie szpiku kostnego	■
Biopsja szpiku kostnego	■
Echokardiogram - USG serca ^a	■

Procedura	Liczba badań
Badanie czynności wątroby	■
Badanie surowicy	■
Test limfocytów B i T	■
Układ krzepnięcia	■
Badania biochemiczne krwi	■

a) suma wartości dla procedur z modelu globalnego o nazwie: „Echocardiogram” oraz „ECG”

W tabeli poniżej (Tabela 108) zaprezentowano koszty monitorowania w stanie EFS (po zakończeniu leczenia aktywnego) oraz PD przypadające na 1 cykl (1 tydzień) modelu wyznaczone na podstawie liczby badań wykonywanych w miesiącu oraz kosztów tych badań opisanych powyżej.

Tabela 108.
Koszty monitorowania w stanie EFS (po przerwaniu aktywnego leczenia) oraz PD uwzględnione w analizie

Stan zdrowia	Interwencja	Czas od rozpoczęcia leczenia [mies.]			
		0-12	13-24	25-60	>60
EFS	BREX	■	■	■	■
	Komparator	■	■	■	■
PD	Wszystkie		■		

3.7.6. Koszty związane z allo-SCT

Zgodnie z odpowiednimi badaniami klinicznymi, w tym badaniem ZUMA-3, po początkowym leczeniu z zastosowaniem BREX lub komparatora u pacjentów, którzy odpowiedzieli na zastosowane leczenie, możliwe jest przeprowadzenie allo-SCT. Poniżej zamieszczono oszacowanie poszczególnych kategorii kosztowych związanych z przeprowadzeniem allo-SCT.

3.7.6.1. KOSZTY DIAGNOSTYKI POTENCJALNEGO DAWCY

Koszty diagnostyki potencjalnego dawcy w ramach procedury przeprowadzania allo-SCT wyznaczono na podstawie Zarządzenia Nr 37/2024/DSOZ z dnia 29 marca 2024 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne [61]. Wycenę punktu określono na podstawie jednostek rozliczeniowych i kwoty zakontraktowanej na II połowę 2023 r. dla produktu rozliczeniowego *Świadczenia w zakresie transplantologii* (kod produktu: 02.1650.001.02) zgodnie z informacjami z portalu *Informator o umowach* [60]. Oszacowany koszt przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 109).

Tabela 109.
Koszt wstępnej diagnostyki potencjalnego dawcy w ramach procedury przeprowadzania allo-SCT

Kod	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu ^a	Koszt płatnika
5.53.01.0001483	Diagnostyka potencjalnego dawcy narządów bez pobrania - kategoria I	1 986	1,70 zł	3 371,42 zł

a) liczba zakontraktowanych jednostek rozliczeniowych: 9 208 583, sumaryczna wartość kontraktów: 15 632 426 zł (dane z dnia 13.10.2023 r.)

3.7.6.2. KOSZTY PRZESZCZEPIENIA ALLOGENICZNEGO

Koszt allo-SCT od dawców spokrewnionych i niespokrewnionych określono na podstawie średniej wartości jednostek hospitalizacji w 2022 r. rozliczonej grupami JGP: S22 *Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od rodzeństwa identycznego w HLA* i S23 *Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od dawcy alternatywnego* [48] jako średni koszt ważony liczbą hospitalizacji dla kodu ICD-10: C91.0 rozliczonych wymienionymi grupami. Koszt jednego punktu oszacowano na podstawie Informatora o zawartych umowach NFZ [60] na II połowę 2023 r. dla produktu kontraktowego 03.4650.230.02 – *Transplantologia kliniczna – hospitalizacja S21, S22, S23*. Procedury, w ramach których rozliczane jest przeprowadzenie allo-SCT, wraz z kosztem uwzględnionym w analizie zaprezentowano w tabeli poniżej (Tabela 110).

Tabela 110.
Wycena procedur dla allo-SCT

Grupa JGP	Liczba hospitalizacji	Średnia wartość jednostek hospitalizacji (pkt) w 2020 r.	Wycena punktu ^a	Koszt hospitalizacji
S22 - Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od rodzeństwa identycznego w HLA	15	154 087,27	1,56 zł	240 376,14 zł
S23 - Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od dawcy alternatywnego	50	311 294,54	1,56 zł	485 619,48 zł
Średni koszt				429 024,87 zł

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

a) liczba zakontraktowanych jednostek rozliczeniowych: 60 824 673, sumaryczna wartość kontraktów: 94 886 490 zł (dane z dnia 13.10.2023 r.)

W ramach wymienionych procedur poza opracowaniem materiału do przeszczepienia, przygotowaniem do przeszczepienia i wykonaniem zabiegu przeszczepienia szpiku finansowane jest również przygotowanie pacjenta do przeszczepienia od chwili przyjęcia do ośrodka przeszczepowego. W związku z tym średnia wartość hospitalizacji uwzględnia koszt terapii kondycjonującej podawanej do 5 dni przed wykonaniem allo-SCT.

Wymienione procedury obejmują także finansowanie leczenia pacjenta w ośrodku przeszczepowym w okresie do 30 dni od daty wykonania przeszczepienia. Jednocześnie mediana długości hospitalizacji rozliczonej grupą S22 w 2022 roku wyniosła 41 dni, zaś grupą S23 – 42 dni [48]. Przyjęcie w obliczeniach średniej wartości hospitalizacji, w miejsce wyceny przypisanej do danej grupy, pozwala na uwzględnienie faktycznej długości hospitalizacji w analizie. Ponadto założono, że średnia wartość hospitalizacji uwzględnia także koszty leczenia immunosupresyjnego stosowanego w celu zapobiegania chorobie przeszczep przeciwko gospodarzowi.

3.7.6.3. KOSZTY MONITOROWANIA

W analizie założono, że po przeprowadzeniu przeszczepienia pacjenci są monitorowaniu przez 1 rok. Przyjęto, że w ramach monitorowania stanu zdrowia wykonywane są te same badania, co u pacjentów otrzymujących infuzję BREX (patrz rozdz. 3.7.1.8).

Tabela 111.
Roczny koszt monitorowania stanu zdrowia pacjenta po allo-SCT

Parametr	Wartość
Roczny koszt monitorowania stanu zdrowia pacjenta po allo-SCT	11 165,12 zł

3.7.6.4. PODSUMOWANIE KOSZTÓW ZWIĄZANYCH Z ALLO-SCT

Odsetek pacjentów, u których przeprowadzono allo-SCT po zastosowaniu konkretnego leczenia, określono w oparciu o dane z odpowiednich badań klinicznych. Wartości zaczerpnięte z modelu globalnego zaprezentowano w tabeli poniżej (Tabela 112).

Tabela 112.
Odsetek pacjentów, u których wykonano allo-SCT -wartości uwzględnione w analizie

Schemat leczenia	Odsetek	Źródło
BREX	22,22%	Badanie ZUMA-3
INO	48,20%	Badanie INO-VATE
ST	22,93%	Badania INO-VATE i TOWER
BLINA	24,35%	Badanie TOWER
PONA	46,88%	Badanie PACE

Koszty związane z allo-SCT przypadające na jednego pacjenta naliczone dla każdego z analizowanych schematów leczenia z uwzględnieniem odsetka pacjentów, u których wykonano allo-SCT, zaprezentowano poniżej (Tabela 113).

Tabela 113.
Średni koszt związany z allo-SCT przypadający na jednego pacjenta po zastosowaniu danego schematu leczenia – wartości uwzględnione w analizie

Parametr	BREX	INO	ST	BLINA	PONA
Koszt diagnostyki potencjalnego dawcy			3 371,42 zł		
Koszty przeszczepienia			429 024,87 zł		
Koszty monitorowania (1 rok)			11 165,12 zł		
Odsetek pacjentów, u których wykonano allo-SCT	22,22%	48,20%	22,93%	24,35%	46,88%
Średni koszt związany z allo-SCT przypadający na jednego pacjenta	98 569,20 zł	213 996,60 zł	101 690,89 zł	108 007,20 zł	207 919,41 zł

3.7.7. Koszty leczenia po progresji choroby

Schematy stosowane po progresji choroby oraz ich udziały przyjęto zgodnie z modelem globalnym, w którym terapie stosowane po niepowodzeniu dotychczasowej terapii określono zgodnie z danymi z protokołu do badania ZUMA-3 [4]. Dla INO, BLINA oraz PONA udziały terapii przyjęto zgodnie z danymi z badania ZUMA-3, przy czym założono, że pacjenci nie będą ponownie leczeni tą samą terapią, a udziały pozostałych opcji leczenia zostały odpowiednio zważone. Dla ST przyjęto taki sam rozkład terapii, jak dla BREX. W badaniu ZUMA-3 część pacjentów po progresji choroby stosowała INO w połączeniu z PONA. Połączenie to nie jest uwzględnione w obowiązującym programie lekowym leczenia ALL B.65 [50]. W związku z tym w analizie podstawowej tej grupie pacjentów naliczono koszt leczenia PONA (jako terapii nieuwzględnionej wśród pozostałych pacjentów w leczeniu w ramach kolejnej linii terapii), natomiast w analizie wrażliwości koszt leczenia INO. Koszty leczenia po progresji choroby naliczane są w momencie opuszczania stanu EFS.

W tabelach poniżej zestawiono dawkowanie oraz koszty każdego z uwzględnionych schematów (Tabela 114), udziały w kolejnej linii leczenia (Tabela 115, Tabela 116) oraz oszacowany na ich podstawie koszt leczenia uwzględniony w analizie (Tabela 116, Tabela 118). Dawkowanie oraz koszty schematów uwzględnionych w ramach komparatorów (INO, PONA, BLINA) w niniejszej analizie jest zgodne z dawkowaniem opisanym w rozdziale 3.5. Dawkowanie cyklofosfamidu oraz deksametazonu jest zgodne z dawkowaniem opisanym w ramach chemioterapii pomostowej stosowanej przed infuzją BREX i zostało opisane w rozdz. 3.7.1.4.

Tabela 114.
Koszty leczenia schematami uwzględnionymi w ramach terapii po progresji choroby

Schemat leczenia	Substancja czynna	Dawkowanie	Koszty leków	Koszty podania
INO	INO	Tabela 59	385 974,46 zł	1 596,44 zł
PONA	PONA	Tabela 68	48 588,12 zł	0,00 zł
Cyklofosfamid + deksametazon	Cyklofosfamid	Tabela 76	162,82 zł	2 419,37 zł
	Deksametazon			
BLINA	BLINA	Tabela 63, Tabela 64	486 513,70 zł	84 738,48 zł

Tabela 115.
Udziały schematów leczenia uwzględnionych w terapii po progresji choroby – populacji Ph+/- (porównanie z INO, ST oraz BLINA)

Schemat leczenia stosowany przed progresją	Kolejna linia leczenia			
	PONA	INO	Cyklofosfamid + deksametazon	BLINA
Analiza podstawowa				
BREX	■	■	■	■
INO	■	■	■	■
ST	■	■	■	■

Schemat leczenia sosowany przed progresją	Kolejna linia leczenia			
	PONA	INO	Cyklofosfamid + deksametazon	BLINA
BLINA	■	■	■	■
PONA	■	■	■	■
Scenariusz KLP				
BREX	■	■	■	■
INO	■	■	■	■
ST	■	■	■	■
BLINA	■	■	■	■
PONA	■	■	■	■

Tabela 116.
Udziały schematów leczenia uwzględnionych w terapii po progresji choroby – populacji Ph+ (porównanie z PONA)

Schemat leczenia sosowany przed progresją	Kolejna linia leczenia			
	PONA	INO	Cyklofosfamid + deksametazon	BLINA
Analiza podstawowa				
BREX	■	■	■	■
INO	■	■	■	■
ST	■	■	■	■
BLINA				
PONA	■	■	■	■
Scenariusz KLP				
BREX	■	■	■	■
INO	■	■	■	■
ST	■	■	■	■
BLINA				
PONA	■	■	■	■

Tabela 117.
Koszty leczenia po progresji choroby dla porównywanych schematów – populacja Ph+/- (porównanie z INO, ST oraz BLINA)

Schemat leczenia	Koszty leków	Koszty podania
Analiza podstawowa		
BREX	72 116,66 zł	6 920,31 zł
INO	72 389,64 zł	13 141,84 zł
ST	72 116,66 zł	6 920,31 zł
BLINA	43 742,75 zł	506,82 zł

Schemat leczenia	Koszty leków	Koszty podania
PONA	92 707,84 zł	9 556,61 zł
Scenariusz KLP		
BREX	106 720,38 zł	7 084,04 zł
INO	72 389,64 zł	13 141,84 zł
ST	105 131,50 zł	7 084,04 zł
BLINA	87 373,54 zł	713,27 zł
PONA	106 720,38 zł	9 556,61 zł
Scenariusz TT-B1		
BREX	55 099,58 zł	4 141,32 zł
INO	39 489,97 zł	7 769,13 zł
ST	55 099,58 zł	4 141,32 zł
BLINA	43 742,75 zł	506,82 zł
PONA	69 208,07 zł	5 718,96 zł
Scenariusz TT-B2		
BREX	56 496,77 zł	4 379,61 zł
INO	42 191,18 zł	8 229,82 zł
ST	56 496,77 zł	4 379,61 zł
BLINA	43 742,75 zł	506,82 zł
PONA	71 137,51 zł	6 048,03 zł

Tabela 118.

Koszty leczenia po progresji choroby dla porównywanych schematów – populacja Ph+ (porównanie z PONA)

Schemat leczenia	Koszty leków	Koszty podania
Analiza podstawowa		
BREX	43 742,75 zł	506,82 zł
PONA	57 437,65 zł	777,12 zł
Scenariusz KLP		
BREX	87 373,54 zł	713,27 zł
PONA	57 437,65 zł	777,12 zł

Pacjentom będącym w stanie PD, u których nie zastosowano kolejnej linii aktywnego leczenia, naliczono koszt monitorowania w stanie po progresji choroby opisany w rozdz. 3.7.5.

3.7.8. Koszt opieki paliatywnej

W analizie przyjęto, że w przypadku pacjentów, u których w analizowanym horyzoncie czasowym wystąpi zgon, naliczany będzie jednorazowo koszt leczenia paliatywnego prowadzonego w ostatnim etapie życia. Założono, że okres ten wynosi 1 miesiąc.

Koszt poszczególnych świadczeń związanych z opieką hospicyjną oszacowano na podstawie danych przedstawionych w *Informatorze o umowach NFZ* [60] oraz Zarządzeniu Nr 196/2021/DSOZ Prezesa NFZ (wraz z aktami zmieniającymi Nr 45/2023/DSOZ oraz Nr 41/2024/DSOZ) [81, 82]. Jako że koszt jednostkowy zależy od trybu przeprowadzania świadczenia (oddział medycyny stacjonarnej / hospicjum stacjonarne lub hospicjum domowe), do oceny kosztów opieki terminalnej niezbędne było również określenie częstości wykonywania poszczególnych typów świadczeń. Odsetek pacjentów leczonych w ramach świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym oraz w ramach świadczenia w hospicjum domowym został oszacowany na podstawie danych z umów pomiędzy płatnikiem publicznym a świadczeniodawcami na II połowę 2023 r.

Tabela 119.
Dane z *Informatora o umowach NFZ* dotyczące liczby i kosztu kontraktów w zakresie domowej i stacjonarnej opieki hospicyjnej na II połowę 2023 r. (stan na: 13.10.2023 r.)

Świadczenie	Sumaryczna liczba kontraktów	Sumaryczny koszt kontraktów	Wycena punktu
Świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym	4 333 879	443 765 540,24 zł	102,39 zł
Świadczenia w hospicjum domowym	3 132 279	314 746 166,56 zł	100,48zł

Podsumowanie kosztu leczenia paliatywnego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 120.
Koszt leczenia paliatywnego

Kod produktu rozliczeniowego	Nazwa produktu rozliczeniowego	Taryfa	Wycena punktu	Koszt osobodnia	Liczba dni	Odsetek pacjentów	Koszt
5.15.00.0000146	Świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym	6,10	102,39 zł	624,61 zł	30,44	58,0%	19 011,47 zł
5.15.00.0000149	Świadczenia w hospicjum domowym	1,00	100,48zł	100,48 zł	30,44	42,0%	3 058,50 zł
Średnia ważona							12 318,72 zł

4. Wyniki

4.1. Wyniki zdrowotne

BREX VS INO



The table for BREX VS INO is almost entirely redacted with black bars. Only a few small black squares are visible in the bottom three rows, which appear to be summary or statistical rows. The top two rows of the table are also redacted.

BREX VS ST



The table for BREX VS ST is almost entirely redacted with black bars. Only a few small black squares are visible in the bottom three rows, which appear to be summary or statistical rows. The top two rows of the table are also redacted.

BREX VS BLINA

BREX VS PONA

4.2. Wyniki ekonomiczne z uwzględnieniem RSS

BREX VS INO

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[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]

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

BREX VS ST

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

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

BREX VS BLINA

[Redacted text]

[Redacted text]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

BREX VS PONA

[REDACTED]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

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

4.3. Wyniki ekonomiczne bez uwzględnienia RSS

BREX VS INO

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

BREX VS ST

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted 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]

BREX VS BLINA

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

BREX VS PONA

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

The table is almost entirely redacted with black bars. Only a few small black squares are visible in the lower half of the table, possibly representing data points or markers.

4.4. Probabilistyczna analiza wrażliwości

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted]

[Redacted 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 text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[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 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 text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted]

[Redacted 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]

5. Analiza wrażliwości

5.1. Scenariusze analizy wrażliwości

W poniższej tabeli znajduje się zestawienie scenariuszy jednokierunkowych analiz wrażliwości wraz ze wskazaniem miejsca w dokumencie analizy, gdzie znajduje się uzasadnienie dla przyjętego zakresu zmienności. Wyniki analizy wrażliwości zestawiono w kolejnych podrozdziałach. Na końcu przedstawiono podsumowanie i wnioski z tej analizy.

Tabela 161.
Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości

Scenariusz	Porównanie	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności	Opcja w arkuszu kalkulacyjnym
PER	Wszystkie	Perspektywa analizy (NFZ)	NFZ + pacjent	Rozdz. 2.5	Arkusz: Controls, komórka: <i>ctrl_perspective_options</i>
HOR	Wszystkie	Horyzont czasowy (52 lata)	20 lat	Rozdz. 2.6	Arkusz: Controls, komórka: <i>ctrl_time_horizon</i>
DISC	Wszystkie	Dyskontowanie (5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych)	0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych	Rozdz. 2.10	Arkusz: Controls, komórki: <i>ctrl_disc_costs</i> , <i>ctrl_disc_qalys</i> , <i>ctrl_disc_lys</i>
MIX	ST, INO, BLINA	Skuteczność komparatora (oddzielne dane dla każdego z komparatorów)	Skuteczność dla komparatora jako mix terapii (Tabela 36)	Rozdz. 3.2.2.4	Arkusz: Controls, komórki: G32, G34, <i>Modelling_approach_option</i> , G109
LT	Wszystkie	Czas po jakim pacjent zostaje uznany za wyleczonego (2 lata)	5 lat	Rozdz. 3.2.1	Arkusz: Controls, komórka: <i>ctrl_cure_point</i>
SMR	Wszystkie	Standaryzowany współczynnik zgonów (SMR = 4,00)	1,00	Rozdz. 3.2.1	Arkusz: Controls, komórka: <i>ctrl_excess_mor_source</i>
OS1	BREX vs INO	Krzywa OS dla BREX (klasyczna krzywa parametryczna, rozkład log-normalny)	Model sklepany <i>normal</i> z 1 węzłem	Rozdz. 3.2.2.1.1	Arkusz: Controls, komórki: G135, <i>ctrl_OS_KTX19</i>
OS2	BREX vs INO	Krzywa OS dla INO (model MCM, rozkład log-logistyczny)	Model MCM, rozkład log-normalny	Rozdz. 3.2.2.1.2	Arkusz: Controls, komórki: G225, <i>ctrl_OS_Ino</i>
OS3	BREX vs ST	Krzywa OS dla BREX (klasyczna krzywa parametryczna, rozkład log-normalny)	Klasyczna krzywa parametryczna, rozkład uogólniony gamma	Rozdz. 3.2.2.2.1	Arkusz: Controls, komórki: G135, <i>ctrl_OS_KTX19</i>

Scenariusz	Porównanie	Zmieniający parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności	Opcja w arkuszu kalkulacyjnym
OS4	BREX vs ST	Krzywa OS dla ST (model MCM, rozkład log-normalny)	Klasyczna krzywa parametryczna, rozkład log-normalny	Rozdz. 3.2.2.2.2	Arkusz: Controls, komórki: G285, ctrl_OS_SoC
OS5	BREX vs BLINA	Krzywa OS dla BREX (model MCM, rozkład log-normalny)	Model sklepany <i>odds</i> z 1 węzłem	Rozdz. 3.2.2.3.1	Arkusz: Controls, komórki: G135, ctrl_OS_KTX19
OS6	BREX vs BLINA	Krzywa OS dla BLINA (model MCM, rozkład Weibulla)	Model MCM, rozkład log-normalny	Rozdz. 3.2.2.3.2	Arkusz: Controls, komórki: G165, ctrl_OS_Blin
OS7	BREX vs PONA	Krzywa OS dla BREX (model MCM, rozkład wykładniczy)	Klasyczna krzywa parametryczna, rozkład log-normalny	Rozdz. 3.2.4.1.1	Arkusz: Controls, komórki: G135, ctrl_OS_KTX19
OS8	BREX vs PONA	Krzywa OS dla PONA (model MCM, rozkład log-logistyczny)	Model MCM, rozkład wykładniczy	Rozdz. 3.2.4.1.2	Arkusz: Controls, komórki: G255, ctrl_OS_pona
EFS1	BREX vs INO	Krzywa EFS dla BREX (klasyczna krzywa parametryczna, rozkład log-normalny)	Klasyczna krzywa parametryczna, rozkład Gamma	Rozdz. 3.2.2.1.1	Arkusz: Controls, komórki: G121, ctrl_EFS_KTX19
EFS2	BREX vs INO	Krzywa EFS dla INO (model MCM, rozkład log-normalny)	Model MCM, rozkład log-logistyczny	Rozdz. 3.2.2.1.2	Arkusz: Controls, komórki: G211, ctrl_EFS_Ino
EFS3	BREX vs ST	Krzywa EFS dla BREX (klasyczna krzywa parametryczna, rozkład log-normalny)	Klasyczna krzywa parametryczna, rozkład log-logistyczny	Rozdz. 3.2.2.2.1	Arkusz: Controls, komórki: G121, ctrl_EFS_KTX19
EFS4	BREX vs ST	Krzywa EFS dla ST (model MCM, rozkład log-normalny)	Klasyczna krzywa parametryczna, rozkład uogólniony gamma	Rozdz. 3.2.2.2.2	Arkusz: Controls, komórki: G271, ctrl_EFS_SoC
EFS5	BREX vs BLINA	Krzywa EFS dla BREX (klasyczna krzywa parametryczna, rozkład log-normalny)	Klasyczna krzywa parametryczna, rozkład Weibulla	Rozdz. 3.2.2.3.1	Arkusz: Controls, komórki: G121, ctrl_EFS_KTX19
EFS7	BREX vs PONA	Krzywa EFS dla BREX (klasyczna krzywa parametryczna, rozkład log-normalny)	Klasyczna krzywa parametryczna, rozkład Weibulla	Rozdz. 3.2.4.1.1	Arkusz: Controls, komórki: G121, ctrl_EFS_KTX19
EFS8	BREX vs PONA	Krzywa EFS dla PONA (model MCM, rozkład Gompertza)	Klasyczna krzywa parametryczna, rozkład log-normalny	Rozdz. 3.2.4.1.2	Arkusz: Controls, komórki: G241, ctrl_EFS_pona
MORT	Wszystkie	Śmiertelność naturalna (dane z modelu globalnego)	Dane polskie	Rozdz. 3.3	Arkusz: Controls, komórka: ctrl_mortality
DISU	Wszystkie	Spadek użyteczności dla CRS (0,82)	0,23	Rozdz. 3.4.5.1	Arkusz: Controls, komórka: CRS_util_options
U1	Wszystkie	Wartości użyteczności dla stanów <i>pre-infusion</i>	Dane z van Oostrum 2022 [26]	Rozdz. 3.4	Arkusz: Utility, komórka: C13

Scenariusz	Porównanie	Zmieniający parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności	Opcja w arkuszu kalkulacyjnym
U2		EFS i PD (dane z badania ZUMA-3 [4], SMC BLINA 2016 [35])	Dane z Delea 2019 [29]		Arkusz: <i>Utility</i> , komórka: C13
U3	Wszystkie	Wartość użyteczności dla pacjentów wyleczonych (0,86)	0,73		Arkusz: <i>Utility</i> , komórka: C13
TT-B1	Wszystkie	Odsetek pacjentów leczonych BLINA w kolejnych cyklach (dane z Rambaldi 2020 [55] i Stein 2018 [56])	Dane na podstawie NICE TA554 [10]	Rozdz. 3.5	Arkusz: <i>Drug and Drug Admin Costs</i> , komórka: C49
TT-B2			Maksymalnie dwa cykle leczenia		Arkusz: <i>Subsequent Tx</i> , komórka: C45
K-BT	Wszystkie	Koszt terapii pomostowej (w oparciu o substancje stosowane w badaniu ZUMA-3)	Koszt 1 cyklu leczenia INO	Rozdz. 3.7.1.4	Arkusz: <i>CAR-T pre-treatment costs</i> , komórka: C54
KP-I	BREX vs INO	Koszt podania INO - 3 tygodnie (532,15 zł)	2 394,66 zł	Rozdz. 3.7.2.2	Arkusz: <i>Drug and Drug Admin Costs</i> , komórka: C153
KP-B	BREX vs BLINA	Koszt podania BLINA (I cykl: 33 525,27 zł, kolejne cykle: 33 525,27 zł)	I cykl: 7 893,52 zł, kolejne cykle: 2 660,74 zł	Rozdz. 3.7.2.2	Arkusz: <i>Drug and Drug Admin Costs</i> , komórka: C120
KP-P	BREX vs PONA	Koszt podania PONA – na 1 tydzień (0,00 zł)	40,79 zł	Rozdz. 3.7.2.2	Arkusz: <i>Drug and Drug Admin Costs</i> , komórka: C184
KL-ST1	BREX vs ST	Koszt leczenia z zastosowaniem ST (89 834,66 zł)	4 308,95 zł	Rozdz. 3.7.3	Arkusz: <i>Drug and Drug Admin Costs</i> , komórka: C161
KL-ST2			10 290,98 zł		
KLP	Wszystkie	Koszty leczenia w kolejnej linii leczenia aktywnego (koszt dla schematu INO + PONA jak dla PONA)	koszt dla schematu INO + PONA jak dla INO	Rozdz. 3.7.7	Arkusz: <i>Subsequent Tx</i> , komórka: E21

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

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

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

[Redacted]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

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

PODSUMOWANIE

Poniżej w formie tabelarycznej przedstawiono podsumowanie wyników jednokierunkowych analiz wrażliwości z uwzględnieniem RSS.

W Tabeli 170 dla każdego z porównań zestawiono scenariusze, dla których odnotowano zmianę wnioskowania względem analizy podstawowej. W Tabeli 171 zestawiono scenariusze, dla których odnotowano największą zmianę współczynnika ICUR względem analizy podstawowej. W Tabeli 172 zestawiono scenariusze, dla których różnica między współczynnikami CUR porównywanych schematów kształtowała się na korzyść ocenianej interwencji (scenariusz optymistyczny) lub na korzyść komparatora (scenariusz pesymistyczny).

Tabela 170.
Podsumowanie wyników jednokierunkowych analiz wrażliwości [REDACTED] – scenariusze, w których odnotowano zmianę wnioskowania względem scenariusza podstawowego

Porównanie	Wniosek z analizy podstawowej	Scenariusz, w których odnotowano zmianę wnioskowania
Wyniki względem ICER		
BREX vs INO	[REDACTED]	[REDACTED]
BREX vs ST	[REDACTED]	[REDACTED]
BREX vs BLINA	[REDACTED]	[REDACTED]
Wyniki względem ICUR		
BREX vs INO	[REDACTED]	[REDACTED]
BREX vs ST	[REDACTED]	[REDACTED]
BREX vs BLINA	[REDACTED]	[REDACTED]
Wyniki względem CER		
BREX vs INO	[REDACTED]	I
BREX vs ST	[REDACTED]	[REDACTED]
BREX vs BLINA	[REDACTED]	[REDACTED]

Porównanie	Wniosek z analizy podstawowej	Scenariusz, w których odnotowano zmianę wnioskowania
BREX vs PONA		
Wyniki względem CUR		
BREX vs INO		
BREX vs ST		
BREX vs BLINA		
BREX vs PONA		

Tabela 171. Podsumowanie wyników jednokierunkowych analiz wrażliwości z uwzględnieniem RSS – zmiana ICUR względem analizy podstawowej

Porównanie	Największy wzrost		Największy spadek	
	ICER	ICUR	ICER	ICUR
BREX vs INO				
BREX vs ST				
BREX vs BLINA				

Tabela 172. Podsumowanie wyników jednokierunkowych analiz wrażliwości z uwzględnieniem RSS – zmiana różnicy między współczynnikami CUR względem analizy podstawowej

Porównanie	Scenariusz pesymistyczny		Scenariusz optymistyczny	
	CER	CUR	CER	CUR
BREX vs INO				
BREX vs ST				
BREX vs BLINA				
BREX vs PONA				

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

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

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

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

PODSUMOWANIE

Poniżej w formie tabelarycznej przedstawiono podsumowanie wyników jednokierunkowych analiz wrażliwości bez uwzględnienia RSS.

W Tabela 181, dla każdego z porównań, zestawiono scenariusze, dla których odnotowano zmianę wnioskowania względem analizy podstawowej. W Tabela 182 zestawiono scenariusze, dla których odnotowano największą zmianę współczynnika ICUR względem analizy podstawowej. W Tabela 183 zestawiono scenariusze, dla których różnica między współczynnikami CUR porównywanych schematów kształtowała się na korzyść ocenianej interwencji (scenariusz optymistyczny) lub na korzyść komparatora (scenariusz pesymistyczny).

Tabela 181.
Podsumowanie wyników jednokierunkowych analiz wrażliwości [REDACTED] – scenariusze, w których odnotowano zmianę wnioskowania względem scenariusza podstawowego

Porównanie	Wniosek z analizy podstawowej	Scenariusz, w których odnotowano zmianę wnioskowania
Wyniki względem ICER		
BREX vs INO	[REDACTED]	[REDACTED]
BREX vs ST	[REDACTED]	[REDACTED]
BREX vs BLINA	[REDACTED]	[REDACTED]
Wyniki względem ICUR		
BREX vs INO	[REDACTED]	[REDACTED]
BREX vs ST	[REDACTED]	[REDACTED]
BREX vs BLINA	[REDACTED]	[REDACTED]
Wyniki względem CER		
BREX vs INO	[REDACTED]	I
BREX vs ST	[REDACTED]	[REDACTED]
BREX vs BLINA	[REDACTED]	[REDACTED]
BREX vs PONA	[REDACTED]	I
Wyniki względem CUR		
BREX vs INO	[REDACTED]	I
BREX vs ST	[REDACTED]	[REDACTED]

Porównanie	Wniosek z analizy podstawowej	Scenariusz, w których odnotowano zmianę wnioskowania
BREX vs BLINA	[REDACTED]	[REDACTED]
BREX vs PONA	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 182.
Podsumowanie wyników jednokierunkowych analiz wrażliwości bez uwzględnienia RSS – zmiana ICUR względem analizy podstawowej

Porównanie	Największy wzrost		Największy spadek	
	ICER	ICUR	ICER	ICUR
BREX vs INO	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
BREX vs ST	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
BREX vs BLINA	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 183.
Podsumowanie wyników jednokierunkowych analiz wrażliwości bez uwzględnienia RSS – zmiana różnicy między współczynnikami CUR względem analizy podstawowej

Porównanie	Scenariusz pesymistyczny		Scenariusz optymistyczny	
	CER	CUR	CER	CUR
BREX vs INO	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
BREX vs ST	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
BREX vs BLINA	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
BREX vs PONA	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

6. Walidacja

6.1. Walidacja wewnętrzna

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

6.2. Walidacja konwergencji

Walidacja konwergencji polega na porównaniu wyników modelowania z wynikami uzyskanymi w innych modelach dotyczących tego samego problemu i – w przypadku różnic – wyjaśnienia ich przyczyny.

W celu dokonania walidacji konwergencji modelu porównano wyniki przeprowadzonej analizy z wynikami innych analiz ekonomicznych odnalezionych w ramach systematycznego przeszukania baz informacji medycznych. Szczegóły przeprowadzonego przeszukania (zastosowane strategie, wyniki przeszukania, opis procesu selekcji badań) znajdują się w aneksie (rozdz. A.1.1).

W wyniku przeszukania odnaleziono dwa opracowania dla BREX. W analizie Shah 2022 [83] BREX porównano z BLINA, INO oraz ST, natomiast w analizie NICE 2022 [84] BREX porównano z INO oraz schematem FLAG-IDA. W obu analizach raportowano wartości dotyczące inkrementalnych wyników QALY i/lub LY dla przeprowadzonych porównań.

W poniższej tabeli zestawiono wyniki opublikowanej analizy oraz wyniki niniejszej analizy, uzyskane po dostosowaniu odpowiednich parametrów.

Tabela 184.
Porównanie wyników opublikowanej analizy z wynikami niniejszej analizy uzyskanymi po dostosowaniu parametrów w możliwym zakresie

Porównanie	Niniejsza analiza	Shah 2022 [83]	NICE 2022 [84]	Marchetti 2023 [85]	Spousta 2023 [86]
BREX vs INO		Δ QALY= 3,26 Δ LY= 3,96	Δ LY= 4,053	Δ QALY 2,55	Δ QALY 3,65 Δ LY 4,93
BREX vs ST		Δ QALY= 4,61 Δ LY= 5,58	Δ LY= 6,210 ^a	Δ QALY 3,64 ^b	Δ QALY 4,62 Δ LY 6,25

Porównanie	Niniejsza analiza	Shah 2022 [83]	NICE 2022 [84]	Marchetti 2023 [85]	Spousta 2023 [86]
BREX vs BLINA		$\Delta QALY = 2,44$ $\Delta LY = 2,83$	x	$\Delta QALY 2,47$	$\Delta QALY 4,29$ $\Delta LY 5,67$

a) wyniki dla porównania ze schemat leczenia: FLAG-IDA (fludarabina, arabinozyd cytozyny, czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów oraz idarubicyna),
b) wyniki dla porównania z chemioimmunoterapią

Wyniki przeprowadzonej analizy ekonomicznej [redacted] z wynikami prezentowanymi w odnalezionych analizach ekonomicznych, a różnice wynikają najprawdopodobniej z zastosowanych stóp dyskontowych (w niniejszej analizie uwzględniono dyskontowanie na poziomie oraz 3,5% dla efektów zdrowotnych, natomiast w publikacji Shah 2022 [83] oraz Spousta 2023 [86] uwzględniono dyskontowanie równe 3%) oraz przyjętemu horyzontowi czasowemu (w niniejszej analizie wyniósł on 52 lata, natomiast w pozostałych opracowaniach wahał się od 50 do 59 lat). Największe rozbieżności w wynikach odnotowano względem analizy Spousta 2023 [86]. Jednak należy podkreślić, że wyniki przytoczonej analizy odbiegają również od wyników pozostałych odnalezionych analiz ekonomicznych. Wyniki prezentowane w Spousta 2023 [86] dostępne są wyłącznie w postaci abstraktu konferencyjnego i w ramach przeprowadzonych prac nie było możliwości zidentyfikowania różnic w wynikach między analizą Spousta 2023 [86], a niniejszą analizą ekonomiczną.

6.3. Walidacja zewnętrzna

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

W ramach przeprowadzonych prac zidentyfikowano jedno wieloośrodkowe retrospektywne badanie obserwacyjne opublikowane w postaci doniesienia konferencyjnego Roloff 2023 [87]. W badaniu oceniano skuteczność oraz bezpieczeństwo BREX w 13 ośrodkach w Stanach Zjednoczonych. W dokumencie źródłowym nie podano okresu obserwacji, czasu trwania badania oraz daty odcięcia danych, a mediana okresu obserwacji wśród pacjentów pozostających przy życiu w momencie odcięcia danych wynosiła 196,5 dni, a zatem była krótsza niż mediana obserwacji w badaniu ZUMA-3 (ok. 26 mies.). Mając na uwadze powyższe porównanie długoterminowych wyników z danymi prezentowanymi w odnalezionym badaniu Roloff 2023 nie było możliwe i w związku z tym nie przeprowadzono walidacji zewnętrznej w oparciu o wyniki zaprezentowane w odnalezionym badaniu. W toku prac nad analizą nie odnaleziono innych badań obserwacyjnych, których wyniki mogłyby zostać porównane z wynikami niniejszej analizy.

7. Podsumowanie i wnioski

WYNIKI W ZAKRESIE EFEKTÓW ZDROWOTNYCH

[REDAKTED]			
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]

[REDAKTED]			
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]

WYNIKI EKONOMICZNE

[REDAKTED]									
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]

[Redacted Table]

WNIOSKI KOŃCOWE

[Redacted Content]

W tym miejscu warto zwrócić uwagę, że niniejsza analiza dotyczy innowacyjnego produktu, który przygotowywany jest dla każdego pacjenta indywidualnie, co przyczynia się do wysokiego kosztu jego wytworzenia. Należy podkreślić, że finansowanie preparatu Tecartus® pozwoli na rozszerzenie możliwości terapeutycznych pacjentów w populacji docelowej, a tym samym znacząco wpłynie na poprawę ich rokowania. W tym kontekście objęcie finansowaniem produktu Tecartus® w ramach proponowanego programu lekowego będzie odpowiedzią na niezaspokojoną potrzebę pacjentów z populacji docelowej.

8. Ograniczenia

- Analiza ekonomiczna została przeprowadzona w oparciu o model globalny dostarczony przez Zamawiającego. Ograniczenia oryginalnego modelu, które wynikają np. z jego struktury, stanowią jednocześnie ograniczenia niniejszej analizy.
- Parametry dotyczące przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od zdarzeń dla porównywanych interwencji określono na podstawie danych z badań klinicznych. W celu przeprowadzenia modelowania w horyzoncie dożywotnym konieczna była ich ekstrapolacja.
- Porównanie z BLINA przeprowadzono w populacji pacjentów Ph-. Ze względu na niewielką liczebność pacjentów bez obecności chromosomu Philadelphia w badaniu ZUMA-3 modelowanie dla tej grupy pacjentów oparto na wynikach odnośnie efektywności w populacji pacjentów Ph+/- . Podejście to zostało wykorzystane zarówno w ramieniu BREX, jak i BLINA.
- Porównanie z PONA przeprowadzono w populacji pacjentów Ph+. Ze względu małą liczbę pacjentów z obecnością chromosomu Philadelphia w badaniu ZUMA-3 skuteczność BREX określono na podstawie danych dla populacji ogólnej (tj. populacji pacjentów Ph+/-). Porównanie BREX vs PONA zostało przeprowadzone w postaci porównania naiwnego, tj. bez dostosowania populacji.
- W trakcie prac nad analizą nie odnaleziono polskich danych pozwalających na pełne określenie charakterystyki początkowej pacjentów z populacji docelowej.
- Czas trwania terapii BLINA (w oparciu o odsetek pacjentów leczonych w kolejnych cyklach) przyjęto zgodnie z danymi dla badani TOWER, w którym pacjenci otrzymywali początkowo 5 cykli leczenia (2 cykle indukcji i 3 cykle konsolidacji leczenia), a następnie w okresie oczekiwania na allo-SCT mogli otrzymywać BLINA dodatkowo przez maksymalnie 12 miesięcy (podtrzymanie leczenia). Tymczasem w ramach obowiązującego programu lekowego B.65 pacjenci mogą otrzymać maksymalnie dwa cykle leczenia BLINA. Scenariusz ten został przetestowany w ramach analizy wrażliwości (wpływ jedynie na koszty BLINA, nie na skuteczność zastosowanego leczenia).
- Koszt komparatorów przyjęto zgodnie z danymi z komunikatu DGL, informacji zamieszczonych w serwisie IKARpro lub na podstawie danych z odnalezionych przetargów na zakup leków. Nie jest pewne, czy dane te pokazują w pełni realny koszt stosowania poszczególnych terapii. W rzeczywistości koszty te, po uwzględnieniu wszystkich ewentualnych rabatów i zasad umów podziału ryzyka mogą być inne.
- Koszt ST w analizie określono na podstawie wyceny dla JGP S01 – Intensywne leczenie ostrych białaczek > 17 r.ż. Koszt ten został przetestowany w ramach przeprowadzonych analiz wrażliwości.

- W trakcie prac nad analizą nie odnaleziono odpowiednich danych pozwalających na określenie zasobów zużywanych w związku z monitorowaniem stanu zdrowia pacjenta po zakończeniu aktywnego leczenia. W związku z tym w obliczeniach wykorzystano wartości z modelu oryginalnego.
- Schematy leczenia stosowane po progresji choroby (kolejna linia aktywnego leczenia) określono zgodnie z modelem oryginalnym, w którym uwzględniono dane z protokołu do badania ZUMA-3. Jednym ze schematów leczenia stosowanym przez pacjentów po niepowodzeniu dotychczasowej terapii był INO w połączeniu z PONA. Schemat ten nie jest uwzględniony w aktualnie obowiązującym programie lekowym B.65. Zatem w scenariuszu podstawowym analizy dla pacjentów stosujących zgodnie z modelem globalnym INO + PONA naliczono koszt leczenia PONA. Założenie to zostało przetestowane w ramach analizy wrażliwości, w której dla tej grupy pacjentów uwzględniono koszt leczenia z zastosowaniem INO.

9. Dyskusja

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności breksukabtagenu autoleucelu (Tecartus®) w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotową lub oporną ostrą białaczką limfoblastyczną wywodzącą się z prekursorów limfocytów B, którzy spełniają kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono na podstawie wyników analizy klinicznej [1], w której przeprowadzono systematyczny przegląd badań klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji. W ramach analizy klinicznej porównanie z INO, ST oraz BLINA przeprowadzono w postaci porównania pośredniego z dostosowaniem (MAIC), natomiast porównanie z PONA przeprowadzono w postaci zestawienia jakościowego wyników. W świetle powyższych spostrzeżeń, analizę dla porównań z INO, ST oraz BLINA przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności oraz analizy kosztów-efektywności względem zyskanych lat życia (LY); dla porównania z PONA przeprowadzono analizę konsekwencji kosztów, a wyniki zdrowotne zostały przedstawione w postaci QALY oraz LY. Podejście to jest także zgodne z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych. Modelowanie efektów zdrowotnych i kosztów oparto na dostarczonym przez Zamawiającego modelu. Dostarczony model dostosowano do warunków polskich.

W analizie dokonano porównania BREX z ST oraz INO (populacja Ph+/-), BLINA (populacji Ph-) oraz PONA (populacja Ph+). Do badania ZUMA-3 włączono 63 pacjentów, z czego u 16 (25%) osób odnotowano obecność, natomiast u pozostałych 47 pacjentów (75%) brak obecności chromosomu Philadelphia. Mając na uwadze niewielką liczebność obu grup pacjentów autorzy modelu globalnego zdecydowali, że do modelowania wyników w podgrupie Ph- oraz Ph+ zostaną wykorzystane dane odnośnie efektywności z populacji ogólnej (pacjenci z obecnością oraz pacjenci bez obecności chromosomu Philadelphia).

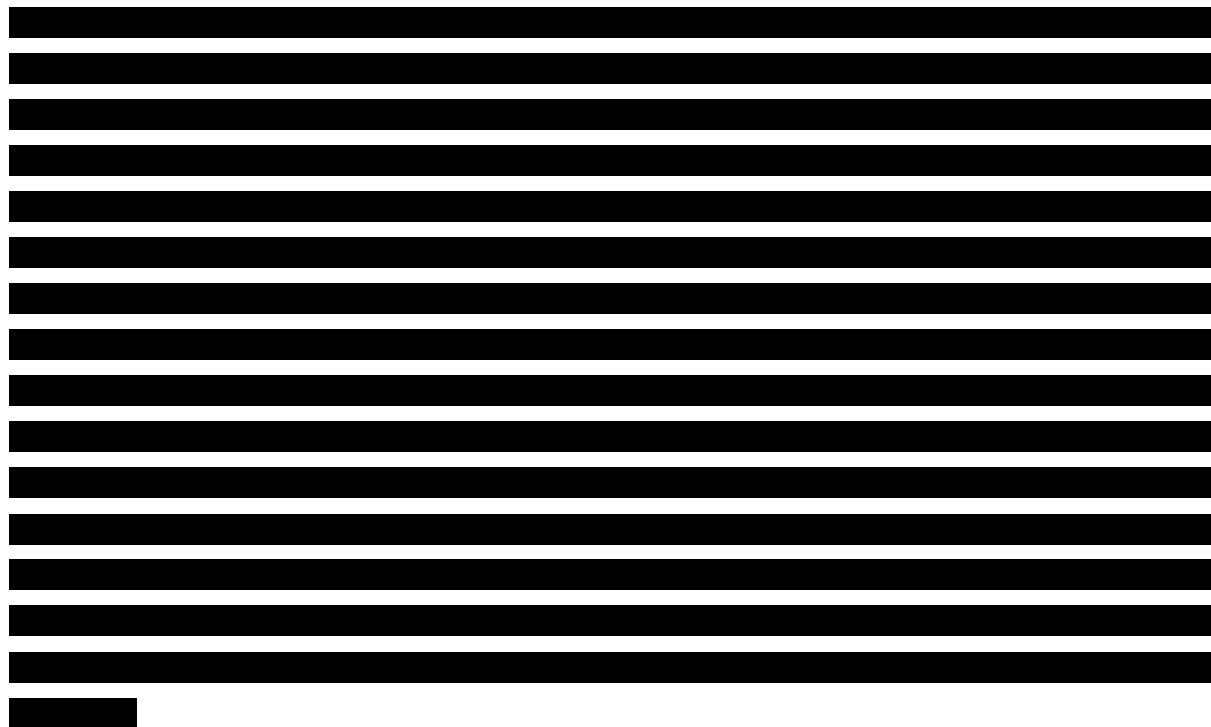
Zgodnie z ChPL dla leku Blincyto® [54] pacjenci z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B mogą otrzymać 2 cykle leczenia. Jeden cykl leczenia składa się z 28 dni (4 tygodni) podawania leku w ciągłej infuzji. Poszczególne cykle oddzielone są 14-dniowym (2 tygodnie) okresem bez leczenia. Pacjentom, u których po 2 cyklach leczenia uzyskano całkowitą remisję lub całkowitą remisję z niepełną odpowiedzią hematologiczną, można podać maksymalnie 3 dodatkowe cykle terapii konsolidacyjnej w zależności od wyników indywidualnej oceny stosunku korzyści do ryzyka. Tymczasem w badaniu TOWER [23] po 5 cyklach leczenia BLINA (2 cykle indukcji oraz 3 cykle konsolidacji leczenia) pacjenci w okresie oczekiwania na allo-SCT mogli otrzymywać BLINA dodatkowo przez maksymalnie 12 miesięcy (podtrzymanie

leczenia). Dawkowanie leku było zgodne z dawkowaniem podanym w ChPL [54] (wg stałej dawki), przy czym po pierwszych pięciu cyklach leczenia, w okresie podtrzymującym, długość cykli leczenia wydłużano do 12 tygodni, w czasie których pacjenci otrzymywali BLINA przez 4 tygodnie, po czym następowała przerwa w leczeniu trwająca 8 tygodni. Mediana liczby cykli leczenia w badaniu wyniosła 2 cykle (zakres 1–9 cykli). Natomiast w ramach obowiązującego programu lekowego B.65 „Leczenie chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ICD-10 C91.0)” [50] pacjenci mogą otrzymać maksymalnie dwa cykle leczenia. Dodatkowo, zgodnie z wytycznymi Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (PALG, ang. *Polish Adult Leukemia Group*) w przypadku konieczności oczekiwania na allo-SCT z powodu braku dostępnego dawcy, w okresie oczekiwania na transplantację należy powtórzyć podanie BLINA, o ile uzyskano odpowiedź na leczenie w pierwszym cyklu. Mając na uwadze powyższe, w celu zachowania zależności między wykorzystanymi zasobami oraz uzyskanymi efektami zdrowotnymi, w scenariuszu podstawowym analizy uwzględniono schemat dawkowania BLINA zgodny ze schematem z badania TOWER, tj. schemat uwzględniający możliwość otrzymania przez pacjenta dodatkowych cykli leczenia w ramach leczenia podtrzymującego. W ramach analizy wrażliwości przetestowano scenariusz, w którym dane odnośnie odsetka pacjentów leczonych w kolejnych cyklach BLINA przyjęto zgodnie z analizą NICE „*Tisagenlecleucel for treating relapsed or refractory B-cell acute lymphoblastic leukaemia in people aged up to 25 years*” oraz scenariusz zakładający zgodnie z aktualnie obowiązującym programem lekowym, że pacjenci mogą otrzymać maksymalnie 2 cykle leczenia BLINA.

W obliczeniach nie uwzględniono oddzielnej kategorii kosztowej dotyczącej kosztów związanych z leczeniem zdarzeń niepożądanych. W przypadku terapii z zastosowaniem preparatu Tecartus®, BLINA oraz ST założono, że ewentualne zdarzenia niepożądane zaopatrywane są w ramach hospitalizacji związanej z podaniem leków. Wyjątek stanowi leczenie ewentualnego CRS, które wymaga podania tocilizumabu (TOC). TOC jest dostępny w Polsce w ramach programu lekowego dotyczącego leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, a więc we wskazaniu innym niż analizowane. Zatem koszt terapii z zastosowaniem TOC nie będzie ujęty w przyjętym koszcie hospitalizacji związanej z podaniem leków. Stąd konieczne jest uwzględnienie dodatkowo kosztów leczenia TOC (rozdz. 3.7.4). Nieuwzględnienie kosztów występowania zdarzeń niepożądanych w ramieniu pozostałych komparatorów (INO, PONA) należy uznać za założenie konserwatywne.

Koszt leczenia w ramieniu ST określono w oparciu o wycenę punktową dla JGP S01. Dane prezentowane na stronie Statystyki NFZ odnośnie grupy S01 uwzględniają średni koszt (niezależnie od stosowanego schematu) ponoszony przez płatnika w związku z leczeniem m.in. ostrej białaczki limfoblastycznej. Ze względu na mnogość schematów stosowanych w populacji docelowej w ramach ST (wyszczególnionych w wytycznych polskich [51, 73], przeanalizowanych w analizie problemu decyzyjnego wytycznych zagranicznych [5] oraz badaniu INO-VATE [21]), próba oszacowania średniego kosztu leczenia z zastosowaniem ST w oparciu o możliwe udziały (oraz konieczność przyjęcia dodatkowych założeń) zapewne nie charakteryzowałaby się większą wiarygodnością. Zatem przyjęcie średniego kosztu leczenia z zastosowaniem ST w oparciu o wycenę dla grupy S01 –

Intensywne leczenie ostrych białaczek > 17 r.ż. należy uznać za właściwe. Zwrócić ponadto należy uwagę, że w przypadku, gdy okres między odrębnymi pobytami w szpitalu z powodu określonego danym rozpoznaniem lub procedurą nie przekracza 14 dni, z zasady świadczenia sprawozdawane w ramach obu pobytów rozliczane są łącznie. W związku z tym wydaje się, że rozliczenie całości leczenia w ramach jednej procedury JGP jest najbardziej prawdopodobnym rozwiązaniem.



W tym miejscu warto zwrócić uwagę, że niniejsza analiza dotyczy innowacyjnego produktu, który przygotowywany jest dla każdego pacjenta indywidualnie, co przyczynia się do wysokiego kosztu jego wytworzenia. Należy podkreślić, że finansowanie preparatu Tecartus® pozwoli na rozszerzenie możliwości terapeutycznych pacjentów w populacji docelowej, a tym samym znacząco wpłynie na poprawę ich rokowania. W tym kontekście objęcie finansowaniem produktu Tecartus® w ramach proponowanego programu lekowego będzie odpowiedzią na niezaspokojoną potrzebę pacjentów z populacji docelowej.

10. Bibliografia

1. N [REDACTED]. Analiza kliniczna. Breksukabtagen autoleucel (Tecartus®) w terapii nawrotowej lub odpornej ostrej białaczki limfoblastycznej.
2. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dostęp: <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20210000074>.
3. KTE-X19 in Relapse Refractory B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia (R/R ALL). Economic model.
4. KTE-X19 in relapsed / refractory B-precursor acute lymphoblastic leukemia. Technical Report Document for the Cost-Effectiveness Model Version 5 (ZUMA-3 33 month DCO).
5. [REDACTED] Analiza problemu decyzyjnego. Breksukabtagen autoleucel (Tecartus®) w terapii nawrotowej lub odpornej ostrej białaczki limfoblastycznej.
6. Charakterystyka Produktu Leczniczego - Tecartus. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecartus-epar-product-information_pl.pdf (20.7.2023).
7. Wytoczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment). Dostęp: https://www.aotm.gov.pl/media/2020/07/20160913_Wytoczne_AOTMiT.pdf.
8. National Institute for Health and Care Excellence. Decision Support Unit: Partitioned survival analysis TSD [TSD19]. Dostęp: <https://www.sheffield.ac.uk/nice-dsu/tsds/partitioned-survival-analysis> (23.8.2023).
9. Technology appraisal guidance [TA450]: Blinatumomab for previously treated Philadelphia-chromosome-negative acute lymphoblastic leukaemia. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta450> (12.7.2023).
10. (2018) Technology appraisal guidance [TA554]: Tisagenlecleucel for treating relapsed or refractory B-cell acute lymphoblastic leukaemia in people aged up to 25 years. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta554/resources/tisagenlecleucel-for-treating-relapsed-or-refractory-bcell-acute-lymphoblastic-leukaemia-in-people-aged-up-to-25-years-pdf-82607021872837> (30.5.2023).
11. Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 30 października 2023 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2019–2021. Dostęp: <https://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/obwieszczenie-w-sprawie-szacunkow-wartosci-produktu-krajowego-brutto-na-jednego-mieszkanca-w-latach-2019-2021-na-poziomie-makroregionow-nuts-1-regionow-nuts-2-i-podregionow-nuts-3,281,10.html>.
12. Shah BD, Bishop MR, Oluwole OO, Logan AC, Baer MR, Donnellan WB, O'Dwyer KM, Holmes H, Arellano ML, Ghobadi A, Pagel JM, Lin Y, Cassaday RD, Park JH, Abedi M, i in. (2021) KTE-X19 anti-CD19 CAR T-cell therapy in adult relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia: ZUMA-3 phase 1 results. *Blood* 138(1):11–22.
13. Shah BD, Ghobadi A, Oluwole OO, Logan AC, Boissel N, Cassaday RD, Leguay T, Bishop MR, Topp MS, Tzachanis D, O'Dwyer KM, Arellano ML, Lin Y, Baer MR, Schiller GJ, i in. (2021) KTE-X19 for relapsed or refractory adult B-cell acute lymphoblastic leukaemia: phase 2 results of the single-arm, open-label, multicentre ZUMA-3 study. *The Lancet* 398(10299):491–502.
14. Shah BD, Faghmous I, Whitmore J, Masouleh BK, Xu H. (2021) The Comparison of Kte-X19 to Current Standards of Care: A Pre-Specified Synthetic Control Study Utilizing Individual Patient Level Data from Historic Clinical Trials (SCHOLAR-3). *Blood* 138(Supplement 1):3844–3844.
15. Package 'flexsurvcure' (Flexible Parametric Cure Models)- dokumentacja techniczna do pakietu flexsurvcure do programu R. Dostęp: <https://cran.r-project.org/web/packages/flexsurvcure/flexsurvcure.pdf> (12.7.2023).
16. Royston P, Parmar MKB. (2002) Flexible parametric proportional-hazards and proportional-odds models for censored survival data, with application to prognostic modelling and estimation of treatment effects. *Stat Med* 21(15):2175–2197.
17. NICE DSU Technical Support Document 14: Survival Analysis for economic evaluations alongside clinical trials - extrapolations with patient-level data. Dostęp: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK395885/pdf/Bookshelf_NBK395885.pdf (12.7.2023).
18. NICE Decision Support Unit: Flexible methods for survival analysis TSD. Dostęp: <https://www.sheffield.ac.uk/nice-dsu/tsds/flexible-methods-survival-analysis> (12.7.2023).

19. Technology appraisal guidance [TA541]: Inotuzumab ozogamicin for treating relapsed or refractory B-cell acute lymphoblastic leukaemia. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta541> (12.7.2023).
20. Martin PJ, Counts GW, Appelbaum FR, Lee SJ, Sanders JE, Deeg HJ, Flowers MED, Syrjala KL, Hansen JA, Storb RF, Storer BE. (2010) Life expectancy in patients surviving more than 5 years after hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol* 28(6):1011–1016.
21. Kantarjian HM, DeAngelo DJ, Stelljes M, Liedtke M, Stock W, Gökbüget N, O'Brien SM, Jabbour E, Wang T, Liang White J, Sleight B, Vandendries E, Advani AS. (2019) Inotuzumab ozogamicin versus standard of care in relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia: Final report and long-term survival follow-up from the randomized, phase 3 INO-VATE study. *Cancer* 125(14):2474–2487.
22. Guyot P, Ades A, Ouwens MJ, Welton NJ. (2012) Enhanced secondary analysis of survival data: reconstructing the data from published Kaplan-Meier survival curves. *BMC Med Res Methodol* 12(1):9.
23. Kantarjian H, Stein A, Gökbüget N, Fielding AK, Schuh AC, Ribera J-M, Wei A, Dombret H, Foà R, Bassan R, Arslan Ö, Sanz MA, Bergeron J, Demirkan F, Lech-Maranda E, i in. (2017) Blinatumomab versus Chemotherapy for Advanced Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med* 376(9):836–847.
24. Cortes JE, Kim D-W, Pinilla-Ibarz J, Coutre PD, Paquette R, Chuah C, Nicolini FE, Apperley JF, Khoury HJ, Talpaz M, DeAngelo DJ, Abruzzese E, Rea D, Baccarani M, Müller MC, i in. (2018) Ponatinib efficacy and safety in Philadelphia chromosome-positive leukemia: final 5-year results of the phase 2 PACE trial. *Blood* 132(4):393–404.
25. (2023) PubMed. Dostęp: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/> (29.5.2023).
26. Oostrum I van, Russell-Smith TA, Jakobsson M, Torup Østby J, Heeg B. (2022) Cost-Effectiveness of Inotuzumab Ozogamicin Compared to Standard of Care Chemotherapy for Treating Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukaemia Patients in Norway and Sweden. *Pharmacoecon Open* 6(1):47–62.
27. Lee T-Y, Chen H-Y, Chen T-Y, Li S-S, Fang W-T, Wen Y-C, Lo Y-W, Ou H-T. (2020) Cost-utility analysis of inotuzumab ozogamicin for relapsed or refractory B cell acute lymphoblastic leukemia from the perspective of Taiwan's health care system. *Eur J Health Econ* 21(7):1105–1116.
28. Delea TE, Zhang X, Amdahl J, Boyko D, Dirnberger F, Campioni M, Cong Z. (2019) Cost Effectiveness of Blinatumomab Versus Inotuzumab Ozogamicin in Adult Patients with Relapsed or Refractory B-Cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia in the United States. *Pharmacoeconomics* 37(9):1177–1193.
29. Delea TE, Amdahl J, Boyko D, Hagiwara M, Zimmerman ZF, Franklin JL, Cong Z, Hechmati G, Stein A. (2017) Cost-effectiveness of blinatumomab versus salvage chemotherapy in relapsed or refractory Philadelphia-chromosome-negative B-precursor acute lymphoblastic leukemia from a US payer perspective. *J Med Econ* 20(9):911–922.
30. Aristides M, Barlev A, Barber B, Gijzen M, Quinn C. (2015) Population preference values for health states in relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukemia in the United Kingdom. *Health Qual Life Outcomes* 13:181.
31. Kurosawa S, Yamaguchi T, Mori T, Kanamori H, Onishi Y, Emi N, Fujisawa S, Kohno A, Nakaseko C, Saito B, Kondo T, Hino M, Nawa Y, Kato S, Hashimoto A, i in. (2015) Patient-reported quality of life after allogeneic hematopoietic cell transplantation or chemotherapy for acute leukemia. *Bone Marrow Transplant* 50(9):1241–1249.
32. Kurosawa S, Yamaguchi H, Yamaguchi T, Fukunaga K, Yui S, Wakita S, Kanamori H, Usuki K, Uoshima N, Yanada M, Shono K, Ueki T, Mizuno I, Yano S, Takeuchi J, i in. (2016) Decision Analysis of Postremission Therapy in Cytogenetically Intermediate-Risk Acute Myeloid Leukemia: The Impact of FLT3 Internal Tandem Duplication, Nucleophosmin, and CCAAT/Enhancer Binding Protein Alpha. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 22(6):1125–1132.
33. Hettle R. Exploring the assessment and appraisal of regenerative medicines and cell therapy products. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/Media/Default/About/what-we-do/Science%20policy%20and%20research/final-york-report-march-16.pdf>.
34. Golicki D. (2021) General population reference values for the EQ-5D-5L index in Poland: estimations using a Polish directly measured value set. *Pol Arch Intern Med* 131(5):484–486.
35. (2016) Blinatumomab for the treatment of adults with Philadelphia chromosome negative relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukaemia (ALL). Scottish Medicines Consortium Dostęp: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/blinatumomab-blincyto-fullsubmission-114516/>.
36. Howell T, Matza L, Jun MP, Garcia J, Powers A, Maloney DG. (2020) PCN90 ASSESSMENT OF UTILITIES FOR ADVERSE EVENTS (AES) ASSOCIATED WITH CHIMERIC ANTIGEN RECEPTOR (CAR) T-CELL THERAPY IN LARGE B-CELL LYMPHOMA (LBCL). *Value in Health* 23:S39.
37. Swinburn P, Lloyd A, Nathan P, Choueiri TK, Cella D, Neary MP. (2010) Elicitation of health state utilities in metastatic renal cell carcinoma. *Curr Med Res Opin* 26(5):1091–1096.
38. Nafees B, Stafford M, Gavriel S, Bhalla S, Watkins J. (2008) Health state utilities for non small cell lung cancer. *Health Qual Life Outcomes* 6(1):84.

39. Single Technology Appraisal Osimertinib for treating locally advanced or metastatic EGFR T790M mutation-positive non-small-cell lung cancer (CDF Review of TA416) [ID1577]. Committee Papers. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta653/evidence/committee-papers-pdf-8890215229> (17.8.2023).
40. Tolley K, Goad C, Yi Y, Maroudas P, Haiderali A, Thompson G. (2013) Utility elicitation study in the UK general public for late-stage chronic lymphocytic leukaemia. *Eur J Health Econ* 14(5):749–759.
41. Single Technology Appraisal: daratumumab monotherapy for treating relapsed and refractory multiple myeloma [ID933] (TA783). Committee Papers. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta783/evidence/appraisal-consultation-committee-papers-ta510-pdf-11016892909> (17.8.2023).
42. Single Technology Appraisal: Atezolizumab for treating non-small cell lung cancer after platinum-based chemotherapy [ID970] (TA520). Committee Papers. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta520/documents/committee-papers>.
43. Beusterien KM, Davies J, Leach M, Meiklejohn D, Grinspan JL, O'Toole A, Bramham-Jones S. (2010) Population preference values for treatment outcomes in chronic lymphocytic leukaemia: a cross-sectional utility study. *Health Qual Life Outcomes* 8:50.
44. Nafees B, Patel C, Ray D, Gray E, Lau H, Lloyd A. (2016) An Assessment of Health-State Utilities in Metastatic Breast Cancer in the United Kingdom. *Value in Health* 19(3):A157.
45. Lachaine J, Mathurin K, Barakat S, Couban S. (2015) Economic evaluation of arsenic trioxide compared to all-trans retinoic acid + conventional chemotherapy for treatment of relapsed acute promyelocytic leukemia in Canada. *Eur J Haematol* 95(3):218–229.
46. Stein EM, Yang M, Guerin A, Gao W, Galebach P, Xiang CQ, Bhattacharyya S, Bonifacio G, Joseph GJ. (2018) Assessing utility values for treatment-related health states of acute myeloid leukemia in the United States. *Health Qual Life Outcomes* 16(1):193.
47. Sung L, Buckstein R, Doyle JJ, Crump M, Detsky AS. (2003) Treatment options for patients with acute myeloid leukemia with a matched sibling donor: A decision analysis. *Cancer* 97(3):592–600.
48. Statystyki NFZ. Dostęp: <https://statystyki.nfz.gov.pl/>.
49. Charakterystyka Produktu Leczniczego - Bespona. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bespona-epar-product-information_pl.pdf (20.7.2023).
50. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 marca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2024 r. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-marca-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych>.
51. Giebel S, Czerw T, Czyż A, Frankiewicz A, Gromek T, Hałka J, Lech-Marańda E, Piątkowska-Jakubas B, Piekarska A, Piszcz J, Szmigielska-Kapłon A, Wątek. Protokół leczenia ALL. Polska Grupa ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (PALG). Dostęp: https://palg.pl/wp-content/uploads/2018/07/Protokol_PALG_ALL7_v_2018-10-08.pdf (2.8.2023).
52. Somerset, Wiltshire, Avon and Gloucestershire Cancer Alliance. Protocol of FLAG-IDA regimen. Dostęp: https://www.swagcanceralliance.nhs.uk/wp-content/uploads/2020/10/protocol-flag_ida.pdf.
53. Zlecenie 191/2016. Blincyto® (blinatumomab) w leczeniu dorosłych chorych na nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczkę limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia. Analiza ekonomiczna. Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/191/AW/191_AW_OT_4351_32_Blinicyto_AE_17.11.2016.pdf.
54. Charakterystyka Produktu Leczniczego - Blincyto. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/blincyto-epar-product-information_pl.pdf (20.7.2023).
55. Rambaldi A, Huguet F, Zak P, Cannell P, Tran Q, Franklin J, Topp MS. (2020) Blinatumomab consolidation and maintenance therapy in adults with relapsed/refractory B-precursor acute lymphoblastic leukemia. *Blood Advances* 4(7):1518–1525.
56. Stein AS, Larson RA, Schuh AC, Stevenson W, Lech-Maranda E, Tran Q, Zimmerman Z, Kormany W, Topp MS. (2018) Exposure-adjusted adverse events comparing blinatumomab with chemotherapy in advanced acute lymphoblastic leukemia. *Blood Advances* 2(13):1522–1531.
57. Charakterystyka Produktu Leczniczego - Iclusig. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/iclusig-epar-product-information_pl.pdf (24.7.2023).
58. Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 175/2023/DGL z dnia 30 listopada 2023 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu lekowe. Dostęp: https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/2095/Zarzadzenie-175_2023_DGL.
59. Zarządzenie Prezesa NFZ nr 7/2024/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 24 stycznia 2024 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie

- szpitalne w zakresie programy lekowe. Dostęp: https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43112/Zarządzenie-7_2024_DGL.
60. Informator o umowach NFZ. Dostęp: <https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/Provider/Search>.
 61. Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 37/2024/DSOZ z dnia 29 marca 2024 r. w sprawie określania warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne. Dostęp: https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43217/Zarządzenie-37_2024_DSOZ.
 62. Zlecenie 333/2020. Aksykabtagen cyloleucel (Yescarta®) w terapii nawrotowych lub opornych na leczenie chłoniaków rozlanego z dużych komórek B. Analiza ekonomiczna. Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/333/AW/333_AW_OT.4331.53.2020%20Yescarta%20CUA.pdf (28.7.2023).
 63. Świadczenie gwarantowane obejmujące pobranie i przetoczenie limfocytów dawcy finansowane w ramach produktu rozliczeniowego NFZ z katalogu świadczeń do sumowania. Raport w sprawie utalenia teryfy świadczeń. Dostęp: https://www2.aotm.gov.pl/wp-content/uploads/taryfikacja/2017/projekty_taryf/raporty/009/WT.541.14.2016_przetoczenie_limfocyty_raport.pdf (28.7.2023).
 64. Marqibo Prices, Coupons and Patient Assistance Programs. Dostęp: <https://www.drugs.com/price-guide/marqibo> (28.7.2023).
 65. Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 10/2024/DGL z dnia 26 stycznia 2024 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia. Dostęp: https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43101/Zarządzenie-10_2024_DGL.
 66. Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 35/2024/DGL z dnia 28 marca 2024 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia. Dostęp: https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43209/Zarządzenie-35_2024_DGL.
 67. Komunikat DGL. Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do stycznia 2024 r. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,8576.html>.
 68. IKARpro - Internetowe Kompendium Analiz Refundacyjnych z Prognozowaniem. Dostęp: <https://ikarpro.pl/pl/#/>.
 69. Postępowanie: ZP-24-005UN LEKI 1 (Programy lekowe, chemioterapia). Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny im. Andrzeja Mielęckiego Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/885137>.
 70. Postępowanie: DFP.271.15.2024.KSK (DFP.271.15.2024.KSK) Dostawa produktów leczniczych do Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/883191>.
 71. Leczenie ALL wymaga indywidualnego podejścia - rozmowa z prof. Joanną Górą-Tybor. Dostęp: <https://cowzdrowiu.pl/aktualnosci/post/leczenie-all-wymaga-indywidualnego-podejscia> (31.7.2023).
 72. Zlecenie 191/2016. Blincyto® (blinatumomab) w leczeniu dorosłych chorych na nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczkę limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia. Analiza weryfikacyjna. Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/191/AWA/191_AWA_OT_4351_32_Blinicyto_17.11.2016.pdf (31.7.2023).
 73. Czyż A, Giebel S. (2021) Ostra białaczka limfoblastyczna i chłoniaki limfoblastyczne. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych na 2021 rok. PTOK Dostęp: http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom2_2.4.%20Ostra_bialaczka_limfoblastyczna_i_chloniaki_limfoblastyczne_200520.pdf.
 74. Konsultacje kliniczne dotyczące postępowania z pacjentami z ostrą białaczką limfoblastyczną w Polsce.
 75. Charakterystyka Produktu Leczniczego - RoActemra. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/roactemra-epar-product-information_pl.pdf (8.8.2023).
 76. Biuletyn Informacji Publicznej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Dostęp: <https://bipold.aotm.gov.pl/>.
 77. Ponatynib (Iclusig®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z obecnością chromosomu Philadelphia po niepowodzeniu lub nietolerancji dazatynibu albo obecnością mutacji T315I. Analiza ekonomiczna ukierunkowana na uzasadnienie ceny. Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/104/AW/104_AW_OT_4351_14_ICLUSIG_ALL_Ph+_AE.pdf (11.8.2023).
 78. Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 103/2023/DSOZ zmieniające zarządzenie w sprawie określania warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-1032023dsoz,7678.html>.
 79. Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 57/2023/DSOZ z dnia 30 marca 2023 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka

- specjalistyczna. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-572023dsoz,7643.html>.
80. Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 2/2024/DSOZ z dnia 11 stycznia 2024 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określania warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna. Dostęp: https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/35818/Zarzadzenie-2_2024_DSOZ.
 81. Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 196/2021/DSOZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-1962021dsoz,7450.html> (9.1.2022).
 82. Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 45/2023/DSOZ zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna. Dostęp: https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/1723/Zarzadzenie-45_2023_DSOZ.
 83. Shah BD, Smith NJ, Feng C, Jeyakumar S, Castaigne J-G, Faghmous I, Masouleh BK, Malone DC, Bishop MR. (2022) Cost-Effectiveness of KTE-X19 for Adults with Relapsed/Refractory B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia in the United States. *Adv Ther* 39(8):3678–3695.
 84. Single Technology Appraisal: Autologous anti-CD19-transduced CD3+ cells for treating relapsed or refractory Bcell acute lymphoblastic leukaemia in people 26 years and over [ID1494]. Committee Papers. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10424/documents/committee-papers> (29.5.2023).
 85. Marchetti M. (2023) IS BREXUCABTAGENE AUTOLEUCEL A COST-EFFECTIVE TREATMENT FORREFRACTORY/RELAPSED ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA? APHARMACOECONOMIC ANALYSIS IN THE PERSPECTIVE OF THE PUBLICHEALTHCARE SYSTEM. (Abstract: S312). EHA Library Dostęp: https://library.ehaweb.org/eha/2023/eha2023-congress/388012/monia.marchetti.is.brexucabtagene.autoleucel.a.cost-effective.treatment.for.html?f=listing%3D0%2Abrowseby%3D8%2Asortby%3D1%2Ac_id%3D388012 (15.9.2023).
 86. Spousta T, Feng C, Hees F van, Wade S, Doble B. Cost-Effectiveness of Brexucabtagene Autoleucel for the Treatment of Relapsed/Refractory B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia in Patients Aged 26 Years or Older in the United Kingdom. Dostęp: <https://www.ispor.org/heor-resources/presentations-database/presentation/euro2023-3787/129574> (15.9.2023).
 87. Roloff G, Faramand R, Aldoss I, Kopmar NE, Schwartz M, Dekker SE, Lin C, Tracy S, Mercadal Vilchez S, Dykes K, O'Connor T, Ahmed MA, Gupta VK, Ladha A, Tsai S, i in. (2023) Outcomes following brexucabtagene autoleucel administered as an FDA-approved therapy for adults with relapsed/refractory B-ALL. *JCO* 41(16_suppl):7001–7001.
 88. Cochrane Library. Dostęp: <https://www.cochranelibrary.com/advanced-search?cookiesEnabled>.
 89. (2023) AOTMiT (Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji). Dostęp: <https://www.aotm.gov.pl/>.
 90. (2023) NICE | The National Institute for Health and Care Excellence. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/>.
 91. (2023) ISPOR Presentations Database. Dostęp: <https://www.ispor.org/heor-resources/presentations-database/search>.
 92. (2023) PBAC - Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Dostęp: <https://www.pbs.gov.au/pbs/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/public-summary-documents-by-product>.

11. Spis tabel, wykresów i rysunków

SPIS TABEL

		9
		10
		10
		10
Tabela 5.	Metodyka analizy dla przeprowadzonych porównań	14
Tabela 6.	Charakterystyka początkowa populacji docelowej.....	25
Tabela 7.	Przeżycie długoterminowe – założenia modelu.....	28
Tabela 8.	Standaryzowany współczynnik zgonów (SMR) dla populacji pacjentów wyleczonych – wartości uwzględnione w analizie	29
Tabela 9.	Statystyki ekstrapolacji OS dla BREX (porównanie BREX vs INO), populacja Ph+/- – AIC, BIC	29
Tabela 10.	Podsumowanie scenariuszy rozważanych dla krzywej OS w ramieniu BREX (porównanie BREX vs INO) – populacja Ph+/-	32
Tabela 11.	Statystyki ekstrapolacji EFS dla BREX (porównanie BREX vs INO), populacja Ph +/- – AIC, BIC	32
Tabela 12.	Podsumowanie scenariuszy rozważanych dla krzywej EFS w ramieniu BREX (porównanie BREX vs INO) – populacja Ph+/-.....	34
Tabela 13.	Statystyki ekstrapolacji OS dla INO, populacja Ph+/- – AIC, BIC	35
Tabela 14.	Podsumowanie scenariuszy rozważanych dla krzywej OS w ramieniu INO – populacja Ph+/-	38
Tabela 15.	Statystyki ekstrapolacji EFS dla INO, populacja Ph+/- – AIC, BIC	38
Tabela 16.	Podsumowanie scenariuszy rozważanych dla krzywej EFS w ramieniu INO – populacja Ph+/-	41
Tabela 17.	Zestawienie krzywych uwzględnionych do modelowania OS i EFS dla porównania BREX vs INO w populacji Ph+/- - analiza podstawowa	42
Tabela 18.	Statystyki ekstrapolacji OS dla BREX (porównanie BREX vs ST), populacja Ph+/- – AIC, BIC	43
Tabela 19.	Podsumowanie scenariuszy rozważanych dla krzywej OS w ramieniu BREX (porównanie BREX vs ST) – populacja Ph+/-	46
Tabela 20.	Statystyki ekstrapolacji EFS dla BREX (porównanie BREX vs ST), populacja Ph+/- – AIC, BIC	47
Tabela 21.	Podsumowanie scenariuszy rozważanych dla krzywej EFS w ramieniu BREX (porównanie BREX vs ST) – populacja Ph+/-	50
Tabela 22.	Statystyki ekstrapolacji OS dla ST, populacja Ph+/- – AIC, BIC.....	50
Tabela 23.	Podsumowanie scenariuszy rozważanych dla krzywej OS w ramieniu ST – populacja Ph+/-	53
Tabela 24.	Statystyki ekstrapolacji EFS dla ST, populacja Ph+/- – AIC, BIC	54
Tabela 25.	Podsumowanie scenariuszy rozważanych dla krzywej EFS w ramieniu ST – populacja Ph+/-	57
Tabela 26.	Zestawienie krzywych uwzględnionych do modelowania OS i EFS dla porównania BREX vs ST w populacji Ph+/- - analiza podstawowa	57
Tabela 27.	Statystyki ekstrapolacji OS dla BREX (porównanie BREX vs BLINA), populacja Ph+/- – AIC, BIC	58
Tabela 28.	Podsumowanie scenariuszy rozważanych dla krzywej OS w ramieniu BREX (porównanie BREX vs BLINA) – populacja Ph+/-	62

Tabela 29.	Statystyki ekstrapolacji EFS dla BREX (porównanie BREX vs BLINA), populacja Ph+/- – AIC, BIC	62
Tabela 30.	Podsumowanie scenariuszy rozważanych dla krzywej OS w ramieniu BREX (porównanie BREX vs BLINA) – populacja Ph+/-	66
Tabela 31.	Statystyki ekstrapolacji OS dla BLINA – AIC, BIC	66
Tabela 32.	Podsumowanie scenariuszy rozważanych dla krzywej OS w ramieniu BLINA – populacja Ph+/-	68
Tabela 33.	Statystyki ekstrapolacji OS dla BLINA – AIC, BIC	69
Tabela 34.	Podsumowanie scenariuszy rozważanych dla krzywej EFS w ramieniu BLINA – populacja Ph+/-	72
Tabela 35.	Zestawienie krzywych uwzględnionych do modelowania OS i EFS dla porównania BREX vs BLINA w populacji Ph+/- - analiza podstawowa	72
Tabela 36.	Zestawienie krzywych uwzględnionych do modelowania OS i EFS dla porównania BREX vs BLINA/INO/ST w populacji Ph+/- - scenariusz MIX	74
Tabela 37.	Statystyki ekstrapolacji OS dla BREX (porównanie BREX vs PONA), populacja Ph+ – AIC, BIC	75
Tabela 38.	Podsumowanie scenariuszy rozważanych dla krzywej OS w ramieniu BREX (porównanie BREX vs PONA) – populacja Ph+	79
Tabela 39.	Statystyki ekstrapolacji EFS dla BREX (porównanie BREX vs PONA), populacja Ph+ – AIC, BIC	79
Tabela 40.	Podsumowanie scenariuszy rozważanych dla krzywej OS w ramieniu BREX (porównanie BREX vs POINA) – populacja Ph+	83
Tabela 41.	Statystyki ekstrapolacji OS dla PONA – AIC, BIC	83
Tabela 42.	Podsumowanie scenariuszy rozważanych dla krzywej OS w ramieniu PONA – populacja Ph+	85
Tabela 43.	Statystyki ekstrapolacji PFS dla PONA – AIC, BIC	86
Tabela 44.	Podsumowanie scenariuszy rozważanych dla krzywej OS w ramieniu ST – populacja Ph+/-	88
Tabela 45.	Zestawienie krzywych uwzględnionych do modelowania OS i EFS dla porównania BREX vs PONA w populacji Ph+ - analiza podstawowa	88
Tabela 46.	Roczne prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej (dane brytyjskie) – analiza podstawowa	89
Tabela 47.	Roczne prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej (dane polskie, 2022 r) – analiza wrażliwości (scenariusz MORT)	90
Tabela 48.	Wartości użyteczności raportowane w publikacji Aristides 2015 [30]	93
Tabela 49.	Wartości użyteczności raportowane w publikacji Kurosawa 2015 [31]	94
Tabela 50.	Wartości użyteczności raportowane w publikacji van Oostrum 2022 [26] oraz Lee 2020 [27]	94
Tabela 51.	Wartości użyteczności raportowane w publikacji Delea 2019 [28]	95
Tabela 52.	Wartości użyteczności raportowane w publikacji Delea 2017 [29]	95
Tabela 53.	Wartość użyteczności z badania ZUMA-3	96
Tabela 54.	Polskie normy użyteczności – Golicki 2021 [34]	96
Tabela 55.	Użyteczności dla stanu <i>pre-infusion</i> , EFS, PD oraz <i>cured</i> uwzględnione w scenariuszach analizy	97
Tabela 56.	Spadki użyteczności związane ze zdarzeniami niepożądanymi	98
Tabela 57.	Pozostałe spadki użyteczności uwzględnione w analizie	100
Tabela 58.	Jednorazowy spadek wartości użyteczności związany z występowaniem zdarzeń niepożądanych uwzględniony w analizie	100
Tabela 59.	Dawkowanie INO uwzględnione w analizie	101
Tabela 60.	Maksymalny czas leczenia INO uwzględniony w analizie	101
Tabela 61.	Dawkowanie schematów uwzględnionych w ramach ST w testowanych analizach wrażliwości	102
Tabela 62.	Dawkowanie BLINA - dane z ChPL dla leku Blincyto	103
Tabela 63.	Dawkowanie BLINA (cykle 1–5) – dawkowanie uwzględnione w obliczeniach	104
Tabela 64.	Dawkowanie BLINA (podtrzymanie leczenia) – dawkowanie uwzględnione w obliczeniach	104
Tabela 65.	Odsetek pacjentów leczonych w kolejnych cyklach BLINA – wartości uwzględnione w analizie podstawowej	104

Tabela 66.	Odsetek pacjentów leczonych w kolejnych cyklach BLINA – wartości uwzględnione w analizie wrażliwości.....	105
Tabela 67.	Średni czas leczenia BLINA - podsumowanie	105
Tabela 68.	Dawkowanie PONA uwzględnione w analizie	105
Tabela 69.	Maksymalny czas leczenia PONA uwzględniony w analizie.....	106
Tabela 70.	Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w ramieniu BREX – zestawienie danych z modelu globalnego oraz danych z analizy klinicznej	106
Tabela 71.	Częstość występowania zdarzeń niepożądanych uwzględniona w analizie	107
Tabela 72.	Cena preparatu Tecartus®.....	108
Tabela 73.	Koszt kwalifikacji do leczenia w proponowanym programie lekowym	110
Tabela 74.	Wycena punktu dla hospitalizacji hematologicznej w II połowie roku 2023	111
Tabela 75.	Koszt pobrania limfocytów T.....	111
Tabela 76.	Koszty chemioterapii pomostowej	113
Tabela 77.	Całkowity koszt terapii pomostowej – analiza podstawowa.....	114
Tabela 78.	Koszty terapii pomostowej w ramieniu BREX uwzględnione w analizie – scenariusze analizy	114
Tabela 79.	Koszt substancji czynnych stosowanych w ramach terapii kondycjonującej	115
Tabela 80.	Koszt podania terapii kondycjonującej – analiza podstawowa	115
Tabela 81.	Mnożniki związane z kosztami poniesionymi u osób, które finalnie nie otrzymały BREX.....	115
Tabela 82.	Koszty związane z infuzją BREX uwzględnione w obliczeniach po korekcie o odpowiednie mnożniki.....	116
Tabela 83.	Koszt hospitalizacji związanej z podaniem BREX, monitorowaniem po podaniu oraz leczeniem zdarzeń niepożądanych	117
Tabela 84.	Koszt monitorowania skuteczności leczenia w proponowanym programie lekowym.....	120
Tabela 85.	Odsetek pacjentów, którzy nie otrzymali infuzji BREX pomimo zakwalifikowania do leczenia z zastosowaniem preparatu Tecartus®.....	120
Tabela 86.	Rozkład pacjentów stosujących poszczególne terapie w przypadku braku infuzji BREX.....	120
Tabela 87.	Realne cena substancji czynnych dostępnych w programie lekowym B.65 – dane NFZ prezentowane w serwisie IkarPro.....	122
Tabela 88.	Koszty jednostkowe substancji czynnych dostępnych w ramach programu lekowego B.65 – dane z serwisu IKARpro.....	122
Tabela 89.	Dane z przetargów na zakup uwzględnionych leków	123
Tabela 90.	Limit finansowania substancji czynnych dostępnych w ramach programu lekowego B.65.....	123
Tabela 91.	Koszty leków dostępnych w ramach programu lekowego B.65 (BLINA, INO, PONA) – wartości uwzględnione w analizie	124
Tabela 92.	Koszt leczenia BLINA, INO oraz PONA w przeliczeniu na cykl leczenia.....	124
Tabela 93.	Koszty świadczeń związanych z podaniem INO.....	124
Tabela 94.	Koszt podania INO uwzględniony w obliczeniach – scenariusze analizy	125
Tabela 95.	Koszt podania BLINA uwzględniony w obliczeniach – kolejne etapy cyklu	126
Tabela 96.	Koszt podania BLINA uwzględniony w obliczeniach – scenariusze analizy	126
Tabela 97.	Koszt podania PONA uwzględniony w obliczeniach – scenariusze analizy.....	127
Tabela 98.	Koszt monitorowania skuteczności leczenia INO, BLINA oraz PONA	127
Tabela 99.	Koszt terapii związanej z ST.....	128
Tabela 100.	Koszty związane z terapią z zastosowaniem ST uwzględnione w analizie.....	129
Tabela 101.	Występowanie zespołu uwalniania cytokin w badaniu ZUMA-3 względem stopnia ciężkości.....	130
Tabela 102.	Koszt jednostkowy TOC	130
Tabela 103.	Średni koszt TOC stosowanego w leczeniu CRS w ramieniu BREX.....	131
Tabela 104.	Wycena świadczeń realizowanych w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej i uwzględnionych w ramach monitorowania stanu zdrowia pacjenta	133
Tabela 105.	Wycena świadczeń realizowanych w ramach hospitalizacji i uwzględnionych w ramach monitorowania stanu zdrowia pacjenta	133
Tabela 106.	Liczba badań w ramach monitorowania stanu zdrowia pacjenta w stanie EFS na tydzień – wartości uwzględnione w analizie podstawowej.....	134

Tabela 107. Liczba badań w ramach monitorowania stanu zdrowia pacjenta w stanie PD na miesiąc – wartości uwzględnione w analizie podstawowej.....	134
Tabela 108. Koszty monitorowania w stanie EFS (po przerwaniu aktywnego leczenia) oraz PD uwzględnione w analizie	135
Tabela 109. Koszt wstępnej diagnostyki potencjalnego dawcy w ramach procedury przeprowadzania allo-SCT	136
Tabela 110. Wycena procedur dla allo-SCT.....	136
Tabela 111. Roczny koszt monitorowania stanu zdrowia pacjenta po allo-SCT	137
Tabela 112. Odsetek pacjentów, u których wykonano allo-SCT -wartości uwzględnione w analizie.....	137
Tabela 113. Średni koszt związany z allo-SCT przypadający na jednego pacjenta po zastosowaniu danego schematu leczenia – wartości uwzględnione w analizie	137
Tabela 114. Koszty leczenia schematami uwzględnionymi w ramach terapii po progresji choroby	138
Tabela 115. Udziały schematów leczenia uwzględnionych w terapii po progresji choroby – populacji Ph+/- (porównanie z INO, ST oraz BLINA).....	138
Tabela 116. Udziały schematów leczenia uwzględnionych w terapii po progresji choroby – populacji Ph+ (porównanie z PONA).....	139
Tabela 117. Koszty leczenia po progresji choroby dla porównywanych schematów – populacja Ph+/- (porównanie z INO, ST oraz BLINA)	139
Tabela 118. Koszty leczenia po progresji choroby dla porównywanych schematów – populacja Ph+ (porównanie z PONA)	140
Tabela 119. Dane z <i>Informatora o umowach NFZ</i> dotyczące liczby i kosztu kontraktów w zakresie domowej i stacjonarnej opieki hospicyjnej na II połowę 2023 r. (stan na: 13.10.2023 r.).....	141
Tabela 120. Koszt leczenia paliatywnego	141
.....	142
.....	142
.....	143
.....	143
.....	144
.....	144
.....	145
.....	145
.....	146
.....	146
.....	146
.....	146
.....	147
.....	147
.....	148
.....	148
.....	148
.....	148
.....	149
.....	149
.....	150

[REDACTED]	150
[REDACTED]	151
[REDACTED]	151
[REDACTED]	151
[REDACTED]	152
[REDACTED]	152
[REDACTED]	153
[REDACTED]	153
[REDACTED]	154
[REDACTED]	155
[REDACTED]	156
[REDACTED]	158
[REDACTED]	159
[REDACTED]	161
[REDACTED]	162
[REDACTED]	164
[REDACTED]	165
[REDACTED]	167
[REDACTED]	168
[REDACTED]	170
[REDACTED]	171
Tabela 161. Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości	172
[REDACTED]	175
[REDACTED]	176
[REDACTED]	178
[REDACTED]	179
[REDACTED]	181
[REDACTED]	182
[REDACTED]	183
[REDACTED]	185







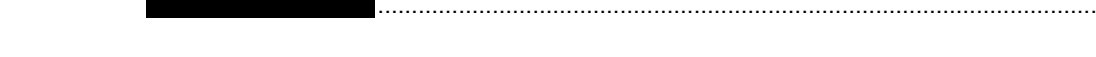
Tabela 170.	Podsumowanie wyników jednokierunkowych analiz wrażliwości [REDACTED] – scenariusze, w których odnotowano zmianę wnioskowania względem scenariusza podstawowego	187
Tabela 171.	Podsumowanie wyników jednokierunkowych analiz wrażliwości [REDACTED] – zmiana ICUR względem analizy podstawowej.....	188
Tabela 172.	Podsumowanie wyników jednokierunkowych analiz wrażliwości [REDACTED] – zmiana różnicy między współczynnikami CUR względem analizy podstawowej.....	188
[REDACTED]	[REDACTED]	189
[REDACTED]	[REDACTED]	190
[REDACTED]	[REDACTED]	192
[REDACTED]	[REDACTED]	193
[REDACTED]	[REDACTED]	195
[REDACTED]	[REDACTED]	196
[REDACTED]	[REDACTED]	197
[REDACTED]	[REDACTED]	199
Tabela 181.	Podsumowanie wyników jednokierunkowych analiz wrażliwości [REDACTED] – scenariusze, w których odnotowano zmianę wnioskowania względem scenariusza podstawowego	201
Tabela 182.	Podsumowanie wyników jednokierunkowych analiz wrażliwości [REDACTED] – zmiana ICUR względem analizy podstawowej.....	202
Tabela 183.	Podsumowanie wyników jednokierunkowych analiz wrażliwości [REDACTED] – zmiana różnicy między współczynnikami CUR względem analizy podstawowej.....	202
Tabela 184.	Porównanie wyników opublikowanej analizy z wynikami niniejszej analizy uzyskanymi po dostosowaniu parametrów w możliwym zakresie.....	203
[REDACTED]	[REDACTED]	205
[REDACTED]	[REDACTED]	205
[REDACTED]	[REDACTED]	205
[REDACTED]	[REDACTED]	206
Tabela 189.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku	227
Tabela 190.	Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych dotyczących badanej interwencji	230
Tabela 191.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie PubMed.....	230
Tabela 192.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane.....	231
Tabela 193.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w pozostałych bazach informacji medycznej (AOTMiT, NICE, ISPOR, PBAC)	232
Tabela 194.	Kryteria włączenia i wykluczenia doniesień naukowych raportujących użyteczności stanów zdrowia dla pacjentów z nawrotową/oporną ostrą białaczką limfoblastyczną	233
Tabela 195.	Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie PubMed	234
Tabela 196.	Koszty jednostkowe substancji czynnych stosowanych w ramach ST	236
Tabela 197.	Koszty całkowite leków dla poszczególnych schematów stosowanych w ramach ST	237
Tabela 198.	Założenia przyjęte do oszacowania kosztów podania schematów stosowanych w ramach ST	239
Tabela 199.	Wycena punktu dla świadczeń związanych z podaniem chemioterapii w roku 2023.....	239
Tabela 200.	Wycena świadczeń dotyczących podania chemioterapii	240
Tabela 201.	Koszt całkowity podania schematów stosowanych w ramach ST	240
Tabela 202.	Koszt całkowity leczenia z zastosowaniem schematów stosowanych w ramach ST.....	241
Tabela 203.	Średni koszt ST wyznaczony w oparciu o rozkład terapii z badania INO-VATE.....	241

Tabela 204. Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego242

SPIS WYKRESÓW

Wykres 1.	Krzywe K-M dla OS i EFS z badania ZUMA-3 – faza I oraz II, populacja mITT, bez dostosowania	28
Wykres 2.	Przeżycie całkowite dla BREX (porównanie BREX vs INO) w populacji Ph+/- wraz z dopasowanymi klasycznymi krzywymi parametrycznymi	30
Wykres 3.	Przeżycie całkowite dla BREX (porównanie BREX vs INO) w populacji Ph+/- wraz z dopasowanymi krzywymi parametrycznymi – model MCM	31
Wykres 4.	Przeżycie całkowite dla BREX (porównanie BREX vs INO) w populacji Ph+/- z dopasowanymi modelami sklejanymi	31
Wykres 5.	Przeżycie wolne od zdarzeń dla BREX (porównanie BREX vs INO) w populacji Ph+/- wraz z dopasowanymi klasycznymi krzywymi parametrycznymi	33
Wykres 6.	Przeżycie wolne od zdarzeń dla BREX (porównanie BREX vs INO) w populacji Ph+/- wraz z dopasowanymi krzywymi parametrycznymi – model MCM	33
Wykres 7.	Przeżycie wolne od zdarzeń dla BREX (porównanie BREX vs INO) w populacji Ph +/- z dopasowanymi modelami sklejanymi	34
Wykres 8.	Przeżycie całkowite dla INO w populacji Ph+/- wraz z dopasowanymi klasycznymi krzywymi parametrycznymi	35
Wykres 9.	Przeżycie całkowite dla INO w populacji Ph+/- wraz z dopasowanymi krzywymi parametrycznymi – model MCM	36
Wykres 10.	Przeżycie całkowite dla INO w populacji Ph+/- z dopasowanymi modelami sklejanymi	36
Wykres 11.	Zestawienie najlepiej dopasowanych modeli do krzywej K-M dla OS – INO, populacja Ph+/-, horyzont: 6 lat	37
Wykres 12.	Zestawienie najlepiej dopasowanych modeli do krzywej K-M dla OS – INO, populacja Ph+/-, horyzont: 50 lat	37
Wykres 13.	Przeżycie wolne od zdarzeń dla INO w populacji Ph+/- wraz z dopasowanymi klasycznymi krzywymi parametrycznymi	39
Wykres 14.	Przeżycie wolne od zdarzeń dla INO w populacji Ph+/- wraz z dopasowanymi krzywymi parametrycznymi – model MCM	39
Wykres 15.	Przeżycie wolne od zdarzeń dla INO w populacji Ph+/- z dopasowanymi modelami sklejanymi	40
Wykres 16.	Zestawienie najlepiej dopasowanych modeli do krzywej K-M dla EFS – INO, populacja Ph+/-, horyzont: 6 lat	40
Wykres 17.	Zestawienie najlepiej dopasowanych modeli do krzywej K-M dla EFS – INO, populacja Ph+/-, horyzont: 50 lat	41
Wykres 18.	OS i EFS uwzględnione w scenariuszu podstawowym analizy dla BREX (porównanie BREX vs INO) w populacji Ph+/-	42
Wykres 19.	OS i EFS uwzględnione w scenariuszu podstawowym analizy dla INO (porównanie BREX vs INO) w populacji Ph+/-	42
Wykres 20.	Przeżycie całkowite dla BREX (porównanie BREX vs ST) wraz z dopasowanymi klasycznymi krzywymi parametrycznymi	44
Wykres 21.	Przeżycie całkowite dla BREX (porównanie BREX vs ST) wraz z dopasowanymi krzywymi parametrycznymi – model MCM	44
Wykres 22.	Przeżycie całkowite dla BREX (porównanie BREX vs ST) z dopasowanymi modelami sklejanymi	45
Wykres 23.	Zestawienie najlepiej dopasowanych modeli do krzywej K-M dla OS – BREX (porównanie BREX vs ST), populacja Ph+/-, horyzont: 6 lat	45
Wykres 24.	Zestawienie najlepiej dopasowanych modeli do krzywej K-M dla OS – BREX (porównanie BREX vs ST), populacja Ph+/-, horyzont: 50 lat	46
Wykres 25.	Przeżycie wolne od zdarzeń dla BREX (porównanie BREX vs ST) w populacji Ph+/- wraz z dopasowanymi klasycznymi krzywymi parametrycznymi	47
Wykres 26.	Przeżycie wolne od zdarzeń dla BREX (porównanie BREX vs ST) w populacji Ph+/- wraz z dopasowanymi krzywymi parametrycznymi – model MCM	48

Wykres 27.	Przeżycie wolne od zdarzeń dla BREX (porównanie BREX vs ST) w populacji Ph+/- z dopasowanymi modelami sklejanymi	48
Wykres 28.	Zestawienie najlepiej dopasowanych modeli do krzywej K-M dla EFS – BREX (porównanie BREX vs ST), populacja Ph+/-, horyzont: 6 lat.....	49
Wykres 29.	Zestawienie najlepiej dopasowanych modeli do krzywej K-M dla EFS – BREX (porównanie BREX vs ST), populacja Ph+/-, horyzont: 50 lat	49
Wykres 30.	Przeżycie całkowite dla ST w populacji Ph+/- wraz z dopasowanymi klasycznymi krzywymi parametrycznymi	51
Wykres 31.	Przeżycie całkowite dla ST w populacji Ph+/- wraz z dopasowanymi krzywymi parametrycznymi – model MCM.....	51
Wykres 32.	Przeżycie całkowite dla ST w populacji Ph+/- z dopasowanymi modelami sklejanymi.....	52
Wykres 33.	Zestawienie najlepiej dopasowanych modeli do krzywej K-M dla OS – ST, populacja Ph+/-, horyzont: 6 lat.....	52
Wykres 34.	Zestawienie najlepiej dopasowanych modeli do krzywej K-M dla OS – ST, populacja Ph+/-, horyzont: 50 lat	53
Wykres 35.	Przeżycie wolne od zdarzeń dla ST w populacji Ph+/- wraz z dopasowanymi klasycznymi krzywymi parametrycznymi	54
Wykres 36.	Przeżycie wolne od zdarzeń dla ST w populacji Ph+/- wraz z dopasowanymi krzywymi parametrycznymi – model MCM.....	55
Wykres 37.	Przeżycie wolne od zdarzeń dla ST w populacji Ph+/- z dopasowanymi modelami sklejanymi	55
Wykres 38.	Zestawienie najlepiej dopasowanych modeli do krzywej K-M dla EFS – ST, populacja Ph+/-, horyzont: 6 lat.....	56
Wykres 39.	Zestawienie najlepiej dopasowanych modeli do krzywej K-M dla EFS – ST, populacja Ph+/-, horyzont: 50 lat.....	56
Wykres 40.	OS i EFS uwzględnione w scenariuszu podstawowym analizy dla BREX (porównanie BREX vs ST) w populacji Ph+/-.....	57
Wykres 41.	OS i EFS uwzględnione w scenariuszu podstawowym analizy dla ST (porównanie BREX vs ST) w populacji Ph+/-	58
Wykres 42.	Przeżycie całkowite dla BREX (porównanie BREX vs BLINA) w populacji Ph+/- wraz z dopasowanymi klasycznymi krzywymi parametrycznymi	59
Wykres 43.	Przeżycie całkowite dla BREX (porównanie BREX vs BLINA) w populacji Ph+/- wraz z dopasowanymi krzywymi parametrycznymi – model MCM	60
Wykres 44.	Przeżycie całkowite dla BREX (porównanie BREX vs BLINA) w populacji Ph+/-z dopasowanymi modelami sklejanymi	60
Wykres 45.	Zestawienie najlepiej dopasowanych modeli do krzywej K-M dla OS – BREX (porównanie BREX vs BLINA), populacja Ph+/-, horyzont: 6 lat.....	61
Wykres 46.	Zestawienie najlepiej dopasowanych modeli do krzywej K-M dla OS – BREX (porównanie BREX vs BLINA), populacja Ph+/-, horyzont: 50 lat.....	61
Wykres 47.	Przeżycie wolne od zdarzeń dla BREX (porównanie BREX vs BLINA) w populacji Ph+/- wraz z dopasowanymi klasycznymi krzywymi parametrycznymi.....	63
Wykres 48.	Przeżycie wolne od zdarzeń dla BREX (porównanie BREX vs BLINA) w populacji Ph+/- wraz z dopasowanymi krzywymi parametrycznymi – model MCM.....	63
Wykres 49.	Przeżycie wolne od zdarzeń dla BREX (porównanie BREX vs BLINA) w populacji Ph+/-z dopasowanymi modelami sklejanymi	64
Wykres 50.	Zestawienie najlepiej dopasowanych modeli do krzywej K-M dla EFS – BREX (porównanie BREX vs BLINA), populacja Ph+/-, horyzont: 6 lat	65
Wykres 51.	Zestawienie najlepiej dopasowanych modeli do krzywej K-M dla EFS – BREX (porównanie BREX vs BLINA), populacja Ph+/-, horyzont: 50 lat	65
Wykres 52.	Przeżycie całkowite dla BLINA wraz z dopasowanymi klasycznymi krzywymi parametrycznymi.....	67
Wykres 53.	Przeżycie całkowite dla BLINA wraz z dopasowanymi krzywymi parametrycznymi – model MCM	67
Wykres 54.	Przeżycie całkowite dla BLINA z dopasowanymi modelami sklejanymi	68
Wykres 55.	Przeżycie wolne od zdarzeń dla BLINA wraz z dopasowanymi klasycznymi krzywymi parametrycznymi.....	69
Wykres 56.	Przeżycie wolne od zdarzeń dla BLINA wraz z dopasowanymi krzywymi parametrycznymi – model MCM.....	70

Wykres 57.	Przeżycie wolne od zdarzeń dla BLINA z dopasowanymi modelami sklejanymi.....	70
Wykres 58.	Zestawienie najlepiej dopasowanych modeli do krzywej K-M dla EFS – BLINA-, horyzont: 6 lat.....	71
Wykres 59.	Zestawienie najlepiej dopasowanych modeli do krzywej K-M dla EFS – BLINA, horyzont: 50 lat.....	71
Wykres 60.	OS i EFS uwzględnione w scenariuszu podstawowym analizy dla BREX (porównanie BREX vs BLINA) w populacji Ph+/-.....	72
Wykres 61.	OS i EFS uwzględnione w scenariuszu podstawowym analizy dla BLINA (porównanie BREX vs BLINA) w populacji Ph+/-.....	73
Wykres 62.	Przeżycie całkowite dla BREX (porównanie BREX vs PONA) w populacji Ph+ wraz z dopasowanymi klasycznymi krzywymi parametrycznymi.....	76
Wykres 63.	Przeżycie całkowite dla BREX (porównanie BREX vs PONA) w populacji Ph+ wraz z dopasowanymi krzywymi parametrycznymi – model MCM.....	76
Wykres 64.	Przeżycie całkowite dla BREX (porównanie BREX vs PONA) w populacji Ph+ z dopasowanymi modelami sklejanymi.....	77
Wykres 65.	Zestawienie najlepiej dopasowanych modeli do krzywej K-M dla OS – BREX (porównanie BREX vs PONA), populacja Ph+, horyzont: 6 lat.....	78
Wykres 66.	Zestawienie najlepiej dopasowanych modeli do krzywej K-M dla OS – BREX (porównanie BREX vs PONA), populacja Ph+, horyzont: 50 lat.....	78
Wykres 67.	Przeżycie wolne od zdarzeń dla BREX (porównanie BREX vs PONA) w populacji Ph+ wraz z dopasowanymi klasycznymi krzywymi parametrycznymi.....	80
Wykres 68.	Przeżycie wolne od zdarzeń dla BREX (porównanie BREX vs PONA) w populacji Ph+ wraz z dopasowanymi krzywymi parametrycznymi – model MCM.....	80
Wykres 69.	Przeżycie wolne od zdarzeń dla BREX (porównanie BREX vs PONA) w populacji Ph+ z dopasowanymi modelami sklejanymi.....	81
Wykres 70.	Zestawienie najlepiej dopasowanych modeli do krzywej K-M dla EFS – BREX (porównanie BREX vs PONA), populacja Ph+, horyzont: 6 lat.....	82
Wykres 71.	Zestawienie najlepiej dopasowanych modeli do krzywej K-M dla EFS – BREX (porównanie BREX vs PONA), populacja Ph+, horyzont: 50 lat.....	82
Wykres 72.	Przeżycie całkowite dla PONA w populacji Ph+ wraz z dopasowanymi klasycznymi krzywymi parametrycznymi.....	84
Wykres 73.	Przeżycie całkowite dla PONA w populacji Ph+ wraz z dopasowanymi krzywymi parametrycznymi – model MCM.....	84
Wykres 74.	Przeżycie całkowite dla PONA w populacji Ph+ z dopasowanymi modelami sklejanymi.....	85
Wykres 75.	Przeżycie bez progresji choroby PONA wraz z dopasowanymi klasycznymi krzywymi parametrycznymi.....	86
Wykres 76.	Przeżycie bez progresji choroby dla PONA wraz z dopasowanymi krzywymi parametrycznymi – model MCM.....	87
Wykres 77.	Przeżycie bez progresji choroby dla PONA z dopasowanymi modelami sklejanymi.....	87
Wykres 78.	OS i EFS uwzględnione w scenariuszu podstawowym analizy dla BREX (porównanie BREX vs PONA) w populacji Ph+.....	88
Wykres 79.	OS i EFS uwzględnione w scenariuszu podstawowym analizy dla PONA (porównanie BREX vs PONA) w populacji Ph+.....	89
Wykres 80.	Śmiertelność w populacji ogólnej – zestawienie danych polskich oraz brytyjskich w podziale na płeć.....	91
Wykres 81.	Śmiertelność w populacji ogólnej – zestawienie danych polskich oraz brytyjskich, wartość średnia z uwzględnieniem rozkładu na płeć z modelu.....	92
		154
		155
		156
		156
		157
		158
		159

[Redacted]	159
[Redacted]	160
[Redacted]	161
[Redacted]	162
[Redacted]	162
[Redacted]	163
[Redacted]	164
[Redacted]	165
[Redacted]	165
[Redacted]	166
[Redacted]	167
[Redacted]	168
[Redacted]	168
[Redacted]	169
[Redacted]	170
[Redacted]	171
[Redacted]	171

SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Struktura drzewa decyzyjnego uwzględnionego w ramieniu BREX [4].....	17
Rysunek 2. Schemat struktury modelu uwzględnionego w niniejszej analizie – przejścia między stanami zdrowia	18
Rysunek 3. Schemat selekcji analiz ekonomicznych.....	233
Rysunek 4. Schemat selekcji badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia	235

12. Zgodność z minimalnymi wymaganiami

Tabela 189.

Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
§ 2.	
Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Dane w zakresie cen oraz poziomu i sposobu finansowania ocenianych technologii są aktualne na dzień złożenia wniosku
§ 5.1 Analiza ekonomiczna zawiera:	
1. analizę podstawową	Rozdz. 4
2. analizę wrażliwości	Rozdz. 4.4
3. przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (...)	Rozdz. A.1.1 oraz A.3
§ 5.2 Analiza podstawowa zawiera:	
1. zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych (...)	
2. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	
3. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią – w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2;	Rozdz. 4
4. oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy;	
5. zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdz. 3
6. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdz. 2 oraz 3
7. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań (...)	Dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań stanowi załącznik do niniejszej analizy.
§ 5.3	
W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (...)	Nie dotyczy
§ 5.4	
Dopuszcza się przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4.	Nie dotyczy

Wymaganie		Rozdział / Strona / Tabela
§ 5.5		
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...) oszacowania i kalkulacje (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	1. z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	Rozdz. 4.2, 4.4.1 oraz 5.2.1
	2. bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	Rozdz. 4.3, 4.4.2 oraz 5.2.2
§ 5.6		
Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:	1. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia	Rozdz. 4
	2. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (...)	
	3. kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.	
§ 5.7		
	Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania (...) powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.	Rozdz. 2.10
§ 5.8		
	Jeżeli wartości (...) obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia (...).	Rozdz. A.1.2
§ 5.9 Analiza wrażliwości zawiera:		
	1. określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań	Rozdz. 5.1
	2. uzasadnienie zakresów zmienności	
	3. oszacowania (...) uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (...) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej	Rozdz. 5.2
§ 5.10 Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:		
	1. z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	Rozdz. 2.5
	2. z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	
§ 5.11		
	Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.	Rozdz. 2.6
§ 5.12		
	Do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, stosuje się przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4.	Rozdz. A.1

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

Aneks A.

A.1. Strategie wyszukiwania

A.1.1. Analizy ekonomiczne

W celu odnalezienia i porównania analiz ekonomicznych dotyczących badanego problemu zdrowotnego z wynikami analizy dokonano systematycznego przeszukania baz informacji medycznych oraz stron internetowych wybranych agencji HTA:

- MEDLINE wyszukiwanie przeprowadzone poprzez PubMed [25],
- Cochrane [88],
- AOTMiT [89],
- NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) [90],
- ISPOR (International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research) [91],
- PBAC (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee) [92].

Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych zaprezentowano w poniższej tabeli (Tabela 190). W kolejnych tabelach zamieszczono strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazach PubMed i Cochrane (Tabela 191, Tabela 192).

Tabela 190.
Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych dotyczących badanej interwencji

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> • Analizy ekonomiczne; • Interwencja – KTE-X19; • Populacja dorosłych pacjentów z nawrotową/oporną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek B; • Raportowane wielkości efektów zdrowotnych – QALY, LY. 	<ul style="list-style-type: none"> • Inny typ publikacji (nie analiza ekonomiczna); • Interwencja inna niż KTE-X19; • Brak danych dotyczących efektów zdrowotnych; • Wyłącznie dane dotyczące kosztów leczenia.

Tabela 191.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie PubMed

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	PubMed
#1	Brexucabtagene	73
#2	Brexucabtagene [Supplementary Concept]	0
#3	"Brexucabtagene autoleucl"	69
#4	"Brexucabtagene autoleucl" [Supplementary Concept]	22
#5	KTE-X19	75
#6	"autologous anti-CD19 CAR-positive T lymphocytes KTE-X19"	0

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	PubMed
#7	"KTE-X19 CAR"	61
#8	"anti CD19 KTE X19"	21
#9	"anti CD19 KTE X19 CAR"	19
#10	"autologous anti-CD19 transduced CD3+ cells"	3
#11	Tecartus	77
#12	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	90
#13	cost-effectiveness OR cost-utility OR CEA OR CUA OR "budget impact" OR BIA OR Markov OR "decision tree" OR economic* OR cost*	1 739 486
#14	#12 AND #13	16
Data przeszukania: 14 września 2023		

Tabela 192.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Cochrane
#1	Brexucabtagene	1
#2	"Brexucabtagene autoleucl"	1
#3	KTE-X19	2
#4	"autologous anti-CD19 CAR-positive T lymphocytes KTE-X19"	0
#5	"KTE-X19 CAR"	0
#6	"anti CD19 KTE X19"	0
#7	"anti CD19 KTE X19 CAR"	0
#8	Tecartus	0
#9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	3
#10	cost-effectiveness OR cost-utility OR CEA OR CUA OR "budget impact" OR BIA OR Markov OR "decision tree" OR economic* OR cost*	119 759
#11	#9 AND #10	0
Data przeszukania: 14 września 2023		

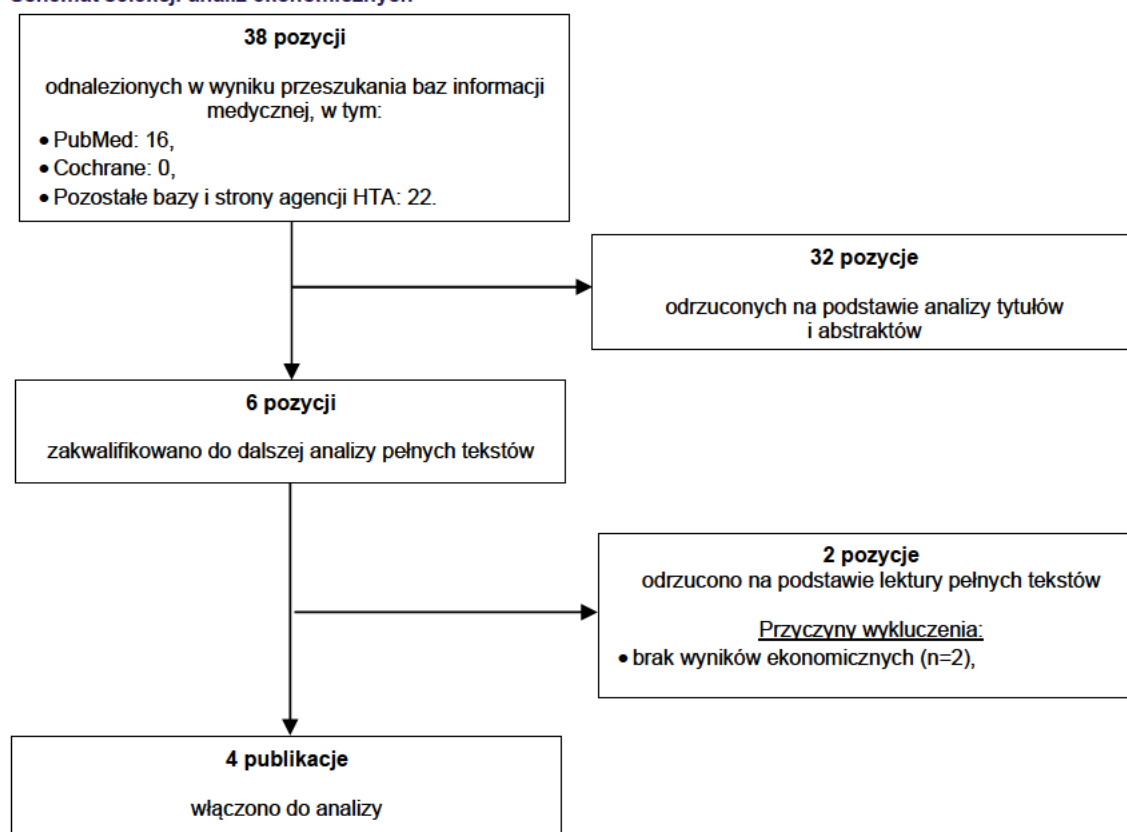
Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych w pozostałych bazach informacji medycznej wraz z liczbą odnalezionych pozycji i liczbą włączonych pozycji do analizy pełnych tekstów przedstawiono poniżej (Tabela 193).

Tabela 193.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w pozostałych bazach informacji medycznej (AOTMiT, NICE, ISPOR, PBAC)

Baza danych	Słowo klucz	Filtr	Liczba rekordów	
			Odnalezionych	Włączonych do analizy pełnych tekstów
AOTMiT	Tecartus		2	0
	Brexucabtagene	-	0	0
	łącznie niepowtarzające się		2	0
NICE	Tecartus		4	0
	Brexucabtagene	-	4	1
	łącznie niepowtarzające się		5	1
ISPOR	Tecartus		5	0
	Brexucabtagene	Economic evaluation	12	1
	łącznie niepowtarzające się		15	1
PBAC	Tecartus		0	0
	Brexucabtagene	-	0	0
	łącznie niepowtarzające się		0	0
Łącznie (niepowtarzające się)			22	2
Data przeszukania: 14 września 2023				

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 38 pozycji: 16 pozycji zostało odnalezionych odpowiednio w PubMed, zaś 22 pozycje w pozostałych bazach informacji medycznych oraz na stronach agencji HTA. Dodatkowo, w ramach przeszukania niesystematycznego zasobów sieci Internet znaleziono 1 doniesienie naukowe w formie abstraktu konferencyjnego (Marchetti 2023 [85]). Do analizy pełnych tekstów zakwalifikowano 3 publikacje z bazy PubMed. Z pozostałych baz do dalszej analizy zakwalifikowano 3 pozycje (łącznie 6 pozycji, bez powtarzających się tytułów). Ostatecznie do analizy włączono 4 publikacje. Poniżej w formie diagramu przedstawiono proces selekcji badań na poszczególnych etapach przeglądu (Rysunek 3).

Rysunek 3.
Schemat selekcji analiz ekonomicznych



A.1.2. Użyteczności

W celu odnalezienia danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia wśród dorosłych pacjentów z nawrotową/oporną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek B przeprowadzono systematyczne przeszukanie bazy PubMed [25] (w tym MEDLINE). Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia odnalezionych doniesień naukowych, a także wykorzystaną strategię wyszukiwania zaprezentowano w tabelach poniżej (Tabela 194, Tabela 195).

Tabela 194.
Kryteria włączenia i wykluczenia doniesień naukowych raportujących użyteczności stanów zdrowia dla pacjentów z nawrotową/oporną ostrą białaczką limfoblastyczną

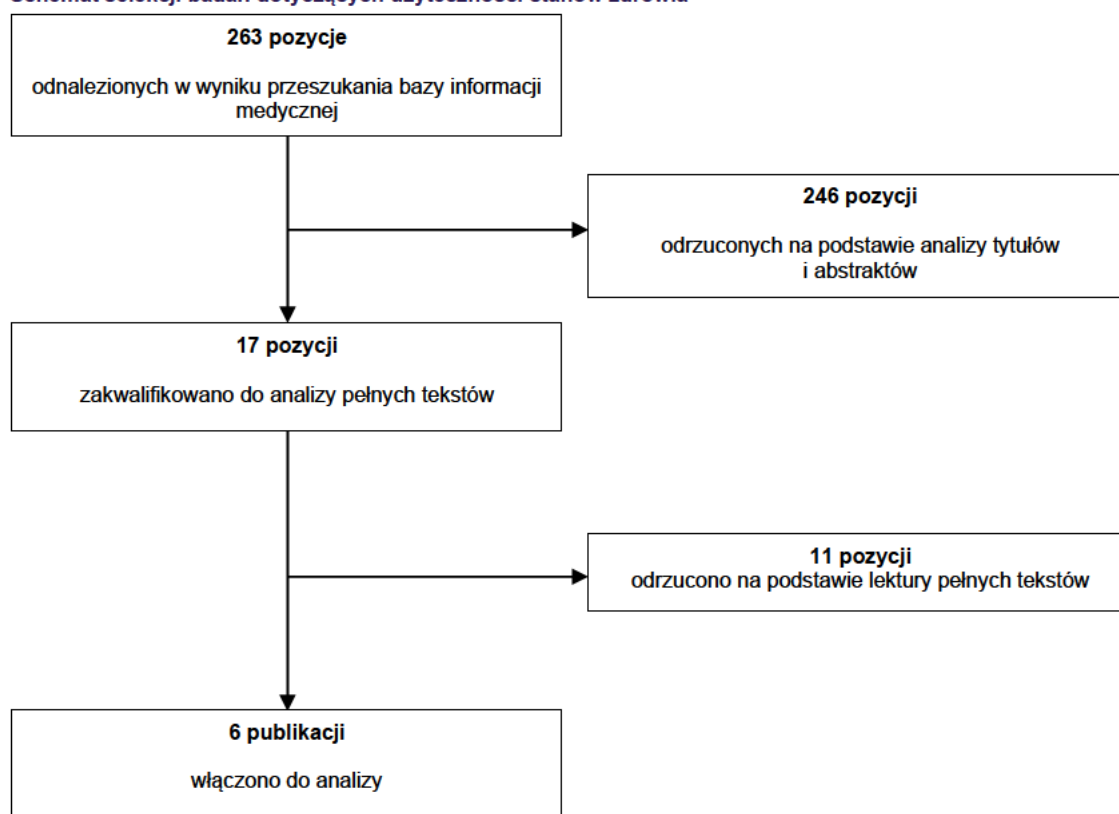
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> • Populacja dorosłych pacjentów nawrotową/oporną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek B; • Ocena jakości życia dla stanów uwzględnionych w modelu; • Użyteczności stanów zdrowia uzyskane przy wykorzystaniu kwestionariusza EQ-5D lub standardowo przyjętych metod handlowania czasem lub metodą loterii; • Badanie przeprowadzone w populacji rasy kaukaskiej zamieszkującej Europę, Amerykę Północną lub Australię 	<ul style="list-style-type: none"> • Populacja rasy innej niż kaukaska; • Brak danych dotyczących jakości życia pacjentów; • Brak użyteczności dla stanów uwzględnionych w modelu; • Brak możliwości implementacji danych w modelu.

Tabela 195.
Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie PubMed

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	PubMed
#1	Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma	34 232
#2	acute lymphoblastic leukemia	49 634
#3	acute lymphoblastic leukaemia	49 634
#4	precursor cell lymphoblastic leukemia-lymphoma	34 232
#5	acute lymphocytic leukemia	40 665
#6	acute lymphocytic leukaemia	40 665
#7	acute lymphoid leukemia	48 112
#8	acute lymphoid leukaemia	36 231
#9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	63 068
#10	EQ5D OR EQ-5D OR SF-6D OR SF6D OR SF36 OR SF 36 OR SF6 OR SF 6 OR HUI OR TTO OR "time-trade off" OR "quality-adjusted life years" OR QALY OR QOL OR QLY OR "health utility" OR "health utilities" OR cost-utility	161 000
#11	#9 AND #10	263
Data przeszukania: 15 września 2023		

W wyniku przeprowadzonego przeszukania odnaleziono 263 publikacje. W kolejnym etapie na podstawie tytułów i abstraktów odrzucono 246 publikacji. Spośród 17 pełnych testów do dalszej analizy zakwalifikowano 6 publikacji. Schemat publikacji włączonych do analizy zaprezentowano poniżej (Rysunek 4).

Rysunek 4.
Schemat selekcji badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia



A.2. Schematy terapeutyczne w ramach ST

Na potrzeby niniejszej analizy wyznaczono koszty następujących schematów terapeutycznych rozważanych w ramach ST:

- schematy stosowane przez pacjentów w ramach badania INO-VATE w ramieniu ST:
 - FLAG (cytarabina, flufarabina, czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów),
 - MXN / Ara-C (cytarabina, mitoksantron),
 - HIDAC (wysokie dawki cytarabiny),
- pozostałe schematy stosowane w analizowanej populacji wskazywane przez wytyczne leczenia ALL [73]:
 - FLAM / mini-FLAM (fludarabina, cytarabina, mitoksantron),
- pozostałe schematy stosowane w analizowanej populacji wskazywane przez wytyczne leczenia ALL [73]:
 - FLAG-IDA (cytarabina, flufarabina, czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów oraz idarubicyna),
 - hiper-CVAD (cyklofosfamid, winkrystyna, doksorubicyna, deksametazon, metotreksat oraz cytarabina).

W przypadku ekspresji antygenu CD20 na $\geq 20\%$ blastów zalecane jest leczenie rytuksymabem równoległe do chemioterapii [5], jednak w schematach wymienionych powyżej konserwatywnie nie uwzględniono dodatkowego kosztu zastosowania rytuksymabu.

Poniżej zaprezentowano oszacowane koszty powyższych schematów.

A.2.1. Koszty leków

W celu określenia kosztów leków refundowanych w ramach chemioterapii przyjęto następującą metodykę:

- w pierwszym kroku sprawdzono czy dane dotyczące realnego kosztu dla leków zawierających daną substancję czynną są dostępne w ramach komunikatu NFZ dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii [67],
- w drugim kroku, zebrano dane odnośnie realnego średniego kosztu rozliczonej jednostki danej substancji czynnej raportowane w serwisie IKARpro [68],
- w trzecim kroku, jeżeli nie odnaleziono danych w kroku pierwszym, poszukiwano przetargów na zakup leków zawierających daną substancję czynną, ze względu na dostępność danych odnośnie realnego kosztu substancji czynnych raportowanych w serwisie IkarPro ograniczono się do przetargów od kwietnia 2023 r.,
- w kolejnym kroku zebrano informacje odnośnie limitu finansowania dla każdej z rozważanych substancji czynnej [50],
- w ostatnim kroku porównano ceny jednostkowe poszczególnych substancji pomiędzy odnalezionymi źródłami danych, w obliczeniach uwzględniono cenę najniższą spośród cen odnalezionych.

Na podstawie Obwieszczenia MZ średni koszt za mg danej substancji wyznaczono jako iloraz limitu finansowania poszczególnych opakowań i liczby mg w tych opakowaniach. W przypadku komunikatu DGL do dalszych obliczeń przyjęto cenę z ostatniego miesiąca, dla którego dostępne były dane, tj. lipca 2023 r. W przypadku danych z przetargów na podstawie dokumentów przetargowych wyznaczono średni koszt za mg na podstawie wygranej oferty i liczby zamówionych jednostek. Szczegółowe dane raportowane w ww. źródłach dostępne są w załączonym pliku obliczeniowym. Finalnie w obliczeniach uwzględniono najniższy spośród kosztów wyznaczonych na podstawie rozważanych źródeł danych.

Podsumowanie kosztów jednostkowych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 196.
Koszty jednostkowe substancji czynnych stosowanych w ramach ST

Substancja	Droga podania	Komunikat DGL	Cena realna	Przetargi	Limit finansowania	Wartość w analizie
Cyklofosfamid	IV	-	0,06 zł	0,06 zł	0,06 zł	0,06 zł ^c
Cytarabina	IV	0,09 zł	0,09 zł	-	0,09 zł	0,09 zł ^d
Deksametazon	PO	-	-	-	0,67 zł / 0,81 zł ^b	0,67 zł / 0,81 zł ^b
Doksorubicyna	IV	0,62 zł	0,64 zł	-	0,75 zł	0,62 zł

Substancja	Droga podania	Komunikat DGL	Cena realna	Przetargi	Limit finansowania	Wartość w analizie
Fludarabina	IV	-	-	3,89 zł	-	3,89 zł
Filgrastim ^a	IV	1,12 zł	1,05 zł	-	1,61 zł	1,05 zł
Idarubicyna	IV	-	69,07 zł	-	69,80 zł	69,07 zł
Metotreksat	IV	0,06 zł	0,06 zł	-	0,06 zł	0,06 zł ^c
Mitoksantron	IV	-	-	-	11,34 zł ^e	11,34 zł
Winkrystyna	IV	-	25,25 zł	29,55 zł	30,60 zł	25,25 zł

PO – podanie doustne, IV – podanie dożylnie,

a) czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów

b) odpłatność NFZ / NFZ + pacjent

c) koszt na podstawie ceny realnej NFZ

d) koszt na podstawie Komunikatu DGL

e) koszt na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 77/2023/DGL (substancja czynna zawarta w leku niedopuszczonych do obrotu na terytorium RP)

Łącząc dane dotyczące dawkowania uwzględnionego w analizie (Tabela 61), koszty jednostkowe (Tabela 196) oraz średni czas trwania terapii poszczególnymi schematami wyznaczono całkowite koszty ponoszone na leki w czasie trwania poszczególnych terapii. Czas trwania leczenia dla schematów FLAG, MXN/Ara-C oraz HIDAC przyjęto w oparciu o medianę czasu trwania terapii w ramieniu ST w badaniu INO-VATE [21] (0,9 tygodnia) przeliczoną na średni czas trwania leczenia w oparciu o rozkład wykładniczy. Średni czas trwania leczenia dla schematów FLAM, mini-FLAM oraz hiper-CVAD przyjęto na podstawie informacji z analizy dla BLINA w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie ALL z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia (zlecenie Nr 191/2016 [53]). Zgodnie z informacjami z protokołu dla schematu FLAG-IDA zamieszczonego na stronie Somerset, Wiltshire, Avon and Gloucestershire Cancer Alliance [52] przyjęto, że pacjenci otrzymują dwa cykle leczenia tym schematem. Oszacowane na podstawie dostępnych danych całkowite koszty ponoszone na leki w ramach uwzględnionych schematów leczenia zaprezentowano w tabeli poniżej (Tabela 197).

Tabela 197.

Koszty całkowite leków dla poszczególnych schematów stosowanych w ramach ST

Substancja	Koszt na cykl leczenia		Średnia liczba cykli leczenia	Koszt całkowity	
	Koszt NFZ	Koszt NFZ + pacjent		Koszt NFZ	Koszt NFZ + pacjent
FLAG					
Cytarabina	2 014,73 zł	2 014,73 zł	0,3	1 404,34 zł	1 404,34 zł
Fludarabina	1 119,27 zł	1 119,27 zł			
Filgrastim	1 192,29 zł	1 192,29 zł			
Razem	4 326,30 zł	4 326,30 zł			
MXN/Ara-C					
Cytarabina	235,05 zł	235,05 zł	0,5	529,00 zł	529,00 zł
Mitoksantron	783,49 zł	783,49 zł			
Razem	1 018,54 zł	1 018,54 zł			

Substancja	Koszt na cykl leczenia		Średnia liczba cykli leczenia	Koszt całkowity	
	Koszt NFZ	Koszt NFZ + pacjent		Koszt NFZ	Koszt NFZ + pacjent
HIDAC					
Cytarabina	6 044,19 zł	6 044,19 zł	1,5	9 155,91 zł	9 155,91 zł
Razem	6 044,19 zł	6 044,19 zł			
FLAM					
Fludarabina	895,42 zł	895,42 zł	1	1 867,95 zł	1 867,95 zł
Cytarabina	537,26 zł	537,26 zł			
Mitoksantron	435,27 zł	435,27 zł			
Razem	1 867,95 zł	1 867,95 zł			
Mini-FLAM					
Fludarabina	447,71 zł	447,71 zł	1	933,98 zł	933,98 zł
Cytarabina	268,63 zł	268,63 zł			
Mitoksantron	217,64 zł	217,64 zł			
Razem	933,98 zł	933,98 zł			
FLAG-IDA					
Idarubicyna	3 181,49 zł	3 181,49 zł	2	12 555,55 zł	12 555,55 zł
Cytarabina	1 678,94 zł	1 678,94 zł			
Fludarabina	1 119,27 zł	1 119,27 zł			
Filgrastim	298,07 zł	298,07 zł			
Razem	6 277,78 zł	6 277,78 zł			
Hyper-CVAD					
Cyklofosfamid	198,76 zł	198,76 zł	1,5	4 053,30 zł	4 120,50 zł
Winkrystyna	101,00 zł	101,00 zł			
Doksorubicyna	59,15 zł	59,15 zł			
Deksametazon	215,70 zł	260,50 zł			
Metotreksat	111,99 zł	111,99 zł			
Metotreksat	0,88 zł	0,88 zł			
Cytarabina	2 014,73 zł	2 014,73 zł			
Razem	2 702,20 zł	2 747,00 zł			

A.2.2. Koszty podania

Wszystkie rozważane substancje czynne są podawane dożylnie, zatem w analizie przyjęto, że leczenie jest prowadzone w ramach *hospitalizacji hematologicznej u dorosłych*.

Podsumowanie założeń dotyczących kosztów podania schematów uwzględnionych w ramach ST zestawiono w tabeli poniżej (Tabela 198).

Tabela 198.
Założenia przyjęte do oszacowania kosztów podania schematów stosowanych w ramach ST

Schemat	Substancja	Droga podania	Dni podania	Metodyka
FLAG	Cytarabina	Dożylne	1–6	28 osobodni hospitalizacji hematologicznej u dorosłych
	Fludarabina	Dożylne	2–6	
	Filgrastim	Dożylne	1–28	
MXN / Ara-C	Cytarabina	Dożylne	1–7	7 osobodni hospitalizacji hematologicznej u dorosłych
	Mitoksantron	Dożylne	1–3	
HIDAC	Cytarabina	Dożylne	1–6	6 osobodni hospitalizacji hematologicznej u dorosłych
FLAM	Fludarabina	Dożylne	1, 2, 8, 9	6 osobodni hospitalizacji hematologicznej u dorosłych
	Cytarabina	Dożylne	1, 2, 8, 9	
	Mitoksantron	Dożylne	3, 10	
Mini-FLAM	Fludarabina	Dożylne	1, 2	3 osobodne hospitalizacji hematologicznej u dorosłych
	Cytarabina	Dożylne	1, 2	
	Mitoksantron	Dożylne	3	
FLAG-IDA	Idarubicyna	Dożylne	4–6	7 dni hospitalizacji hematologicznej u dorosłych
	Cytarabina	Dożylne	2–6	
	Fludarabina	Dożylne	2–6	
	Filgrastim	Podskórnice	1–7	
Hyper-CVAD	Cyklofosfamid	Dożylne	1, 2, 3	6 dni hospitalizacji hematologicznej u dorosłych
	Winkrystyna	Dożylne	4, 11	
	Doksorubicyna	Dożylne	4	
	Deksametazon	Doustnie	1–4, 11–14	
	Metotreksat	Dożylne	1, 7	
	Cytarabina	Dożylne	2, 3	

Wycenę punktu dla tych świadczeń określono na podstawie danych o kontraktach zawartych na II połowę 2023 r. z portalu Informator o umowach [60].

Tabela 199.
Wycena punktu dla świadczeń związanych z podaniem chemioterapii w roku 2023

Kod produktu rozliczeniowego	Nazwa produktu rozliczeniowego	Kwota kontraktu	Liczba jednostek rozliczeniowych	Wycena punktu
03.0000.113.02	Chemioterapia - hospitalizacja z zakresem skojarzonym	393 531 891	239 968 836	1,64 zł

Dane z dnia 13.10.2023 r.

Koszty jednostkowe świadczeń, w ramach których rozliczane jest podanie ST określono na podstawie Zarządzenia nr 10/2024/DGL (wraz z aktem zmieniającym Nr 35/2024/DGL) [65, 66] zgodnie z poniższą tabelą.

Tabela 200.
Wycena świadczeń dotyczących podania chemioterapii

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu	Koszt
5.08.05.0000170	hospitalizacja hematologiczna u dorosłych (1-3 dzień)	686,00	1,64 zł	1 124,99 zł
	hospitalizacja hematologiczna u dorosłych (4 i kolejny dzień)	612,73		1 004,83 zł

Podsumowanie całkowitych kosztów podania schematów stosowanych w ramach ST przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 201).

Tabela 201.
Koszt całkowity podania schematów stosowanych w ramach ST

Schemat	Koszt NFZ na cykl leczenia	Średnia liczba cykli leczenia]	Koszt całkowity NFZ
FLAG	28 495,82 zł	0,3	9 249,92 zł
MXN / Ara-C	7 394,31 zł	0,5	3 840,38 zł
HIDAC	6 389,48 zł	1,5	9 678,97 zł
FLAM	6 389,48 zł	1	6 389,48 zł
Mini-FLAM	3 374,97 zł	1	3 374,97 zł
FLAG-IDA	7 394,31 zł	2	14 788,62 zł
Hyper-CVAD	6 389,48 zł	1,5	9 584,21 zł

A.2.3. Koszty monitorowania leczenia

Podanie wszystkich opcji terapeutycznych w ramach ST odbywa się w ramach hospitalizacji hematologicznej, zatem w niniejszej analizie przyjęto, że monitorowanie leczenia z zastosowaniem chemioterapii zostanie rozliczone w ramach tej hospitalizacji i nie naliczono dodatkowego kosztu monitorowania leczenia.

A.2.4. Całkowite koszty terapii ST

W tabeli poniżej zestawiono całkowite koszty leczenia z zastosowaniem poszczególnych schematów stosowanych w ramach ST (Tabela 202).

Tabela 202.
Koszt całkowity leczenia z zastosowaniem schematów stosowanych w ramach ST

Schemat	Koszty leków		Koszty podania	Koszty monitorowania leczenia	Koszty całkowite	
	NFZ	NFZ + pacjent			NFZ	NFZ + pacjent
FLAG	1 404,34 zł	1 404,34 zł	9 249,92 zł	0,00 zł	10 654,27 zł	10 654,27 zł
MXN / Ara-C	529,00 zł	529,00 zł	3 840,38 zł	0,00 zł	4 369,39 zł	4 369,39 zł
HIDAC	9 155,91 zł	9 155,91 zł	9 678,97 zł	0,00 zł	18 834,88 zł	18 834,88 zł
FLAM	1 867,95 zł	1 867,95 zł	6 389,48 zł	0,00 zł	8 257,43 zł	8 257,43 zł
Mini-FLAM	933,98 zł	933,98 zł	3 374,97 zł	0,00 zł	4 308,95 zł	4 308,95 zł
FLAG-IDA	12 555,55 zł	12 555,55 zł	14 788,62 zł	0,00 zł	27 344,17 zł	27 344,17 zł
Hyper-CVAD	4 053,30 zł	4 120,50 zł	9 584,21 zł	0,00 zł	13 637,52 zł	13 704,72 zł

Zgodnie z podejściem przyjętym w niniejszej analizie w ramach analizy wrażliwości uwzględniono koszt najtańszego schematu oszacowanego powyżej, tj. koszt dla schematu mini-FLAM oraz średni koszt schematów stosowanych w ramach ST w badaniu INO-VATE ważony liczbą pacjentów stosujących te opcje terapeutyczne. Średni koszt terapii ST wyznaczony w oparciu rozkład opcji leczenia z badania INO-VATE (patrz rozdz. 3.7.3) oraz koszty oszacowane powyżej (Tabela 202) zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 203.
Średni koszt ST wyznaczony w oparciu o rozkład terapii z badania INO-VATE

Schemat	Udział	Koszt całkowity terapii	
		NFZ	NFZ + pacjent
FLAG	63%	10 654,27 zł	10 654,27 zł
MXN / Ara-C	23%	4 369,39 zł	4 369,39 zł
HIDAC	14%	18 834,88 zł	18 834,88 zł
Średnia ważona		10 290,98 zł	10 290,98 zł

A.3. Odnalezione analizy ekonomiczne

Tabela 204.
Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego

Autor, rok	Populacja	Interwencje	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy, długość cyklu	Państwo, Perspektywa analizy	Wyniki	Stopa dyskontowa
Shah 2022 [83]	Dorośli pacjenci z nawrotową/oporną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek B	BREX vs BLINA	Drzewo decyzyjne oraz PSM, CUA	dożywotni (59 lat), 1 tydzień	USA, płatnik publiczny	Δ QALY= 2,44 Δ LY= 2,83	3%
		BREX vs INO				Δ QALY= 3,26 Δ LY= 3,96	
		BREX vs ST				Δ QALY= 4,61 Δ LY= 5,58	
NICE 2022 [84]	Pacjenci \geq 26 lat z nawrotową/oporną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek B	BREX vs INO	CUA	dożywotni (57 lat), 1 tydzień	Wielka Brytania, płatnik publiczny	Δ LY= 4,053	3,5%
		BREX vs FLAG-IDA				Δ LY= 6,210	
Marchetti 2023 [85]	Pacjenci \geq 25 lat z nawrotową/oporną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek B	Populacja Ph +/- BREX vs INO BREX vs CIT	PSM, CUA	dożywotni (50 lat), bd.	Włochy, płatnik publiczny	Populacja Ph +/- Δ QALY 2,55 Δ QALY 3,64	3%
		Populacja Ph + BREX vs PONA				Populacja Ph + Δ QALY 3,46	
		Populacja Ph - BREX vs BLINA				Populacja Ph - Δ QALY 2,47	
Spousta 2023 [86]	Pacjenci \geq 26 lat z nawrotową/oporną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek B	BREX vs BLINA	PSM, CUA	dożywotni, bd.	Wielka Brytania, płatnik publiczny + pacjent	Δ LY 5,67 Δ QALY 4,29	3,5%
		BREX vs INO				Δ LY 4,93 Δ QALY 3,65	
		BREX vs ST				Δ LY 6,25 Δ QALY 4,62	

PSM – model przeżycia podzielonego (ang. *partitioned survival model*), FLAG-IDA - fludarabina, arabinozyd cytozyny, czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów oraz idarubicyna, CIT– chemioimmunoterapia (ang. *chemoimmunotherapy*)