

ANALIZA EKONOMICZNA



AWAPRYTYNIB (AYVAKYT®) W ZAAWANSOWANEJ MASTOCYTOZIE UKŁADOWEJ

Wersja 2.0



Spis treści

| | |
|---|-----------|
| STRESZCZENIE | 9 |
| 1. WPROWADZENIE | 11 |
| 1.1. Cel..... | 11 |
| 1.2. Uzasadnienie metodyki analizy | 12 |
| 2. METODYKA | 14 |
| 2.1. Technika analityczna | 14 |
| 2.2. Struktura modelu | 15 |
| 2.3. Populacja docelowa..... | 18 |
| 2.4. Porównywane interwencje | 18 |
| 2.5. Perspektywa analizy | 18 |
| 2.6. Horyzont czasowy analizy | 19 |
| 2.7. Efekty zdrowotne | 19 |
| 2.8. Koszty..... | 20 |
| 2.9. Dyskontowanie | 21 |
| 2.10. Korekta połowy cyklu..... | 21 |
| 2.11. Próg opłacalności | 21 |
| 2.12. Analiza wrażliwości..... | 22 |
| 3. DANE ŹRÓDŁOWE | 25 |
| 3.1. Charakterystyka populacji | 25 |
| 3.2. Efektywność interwencji | 26 |
| 3.3. Parametry związane z allo-HSCT | 42 |
| 3.4. Bezpieczeństwo..... | 47 |
| 3.5. Użyteczności stanów zdrowia..... | 49 |
| 3.6. Dawkowanie | 54 |
| 3.7. Koszty..... | 58 |
| 4. WYNIKI | 92 |
| 4.1. Wyniki zdrowotne | 92 |
| 4.2. Wyniki ekonomiczne..... | 92 |
| 4.3. Probabilistyczna analiza wrażliwości | 93 |
| 5. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI | 97 |
| 5.1. Scenariusze analizy wrażliwości..... | 97 |
| 5.2. Wyniki..... | 100 |

| | |
|---|------------|
| 5.3. Podsumowanie | 106 |
| 6. WALIDACJA | 107 |
| 6.1. Walidacja wewnętrzna | 107 |
| 6.2. Walidacja konwergencji | 107 |
| 6.3. Walidacja zewnętrzna | 107 |
| 7. PODSUMOWANIE I WNIOSKI..... | 108 |
| 8. OGRANICZENIA | 109 |
| 9. DYSKUSJA | 111 |
| 10. BIBLIOGRAFIA | 114 |
| 11. SPIS TABEL, WYKRESÓW I RYSUNKÓW..... | 118 |
| 12. ZGODNOŚĆ Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI | 123 |
| ANEKS A. | 126 |
| A.1. Strategie wyszukiwania | 126 |
| A.2. Sprzedaż leków immunosupresyjnych..... | 133 |
| A.3. Badanie ankietowe | 134 |

Indeks skrótów

| | |
|------------------|--|
| ≥2L | Przebyta >1 linia leczenia |
| AdvSM | Zaawansowana mastocytoza układowa (<i>Advanced Systemic Mastocytosis</i>) |
| AE | Działania niepożądane (<i>Adverse Events</i>) |
| aGvHD | Ostra choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (<i>Acute Graft-Versus-Host Disease</i>) |
| AIC | Kryterium informacyjne Akaike (<i>Akaike Information Criterion</i>) |
| allo-HSCT | Allogeniczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych (<i>Allogenic Hematopoietic Stem Cell Transplantation</i>) |
| AOTMiT | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji |
| ASM | Agresywna mastocytoza układowa (<i>Aggressive Systemic Mastocytosis</i>) |
| AVA | Awaprytynib (<i>Avapritinib</i>) |
| BIC | Bayesowskie kryterium informacyjne (<i>Bayesian Information Criterion</i>) |
| CADTH | Kanadyjska agencja oceny technologii medycznych (<i>The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>) |
| CEAC | Krzywa akceptowalności (<i>Cost-Effectiveness Acceptability Curve</i>) |
| CEAR | Rejestr analiz ekonomicznych (<i>Cost-Effectiveness Analysis Registry</i>) |
| CER | Współczynnik kosztów-efektywności (<i>Cost-Effectiveness Ratio</i>) |
| cGvHD | Przewlekła choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (<i>Chronic Graft-Versus-Host Disease</i>) |
| ChPL | Charakterystyka Produktu Leczniczego |

| | |
|---------------------|---|
| CMV | Cytomegalowirus (<i>Cytomegalovirus</i>) |
| CUR | Współczynnik kosztów-użyteczności (<i>Cost-Utility Ratio</i>) |
| CR | Całkowita odpowiedź na leczenie (<i>Complete Remission</i>) |
| DDD | Zdefiniowana dawka dobową (<i>Defined Daily Dose</i>) |
| ECOG | Wschodnia Grupa Współpracy Onkologicznej (<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>) |
| EQ-5D | Kwestionariusz oceny jakości życia (<i>EuroQol 5D</i>) |
| GUS | Główny Urząd Statystyczny |
| GvHD | Choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (<i>Graft-Versus-Host Disease</i>) |
| HR | Współczynnik hazardu (<i>Hazard Ratio</i>) |
| HTA | Ocena technologii medycznych (<i>Health Technology Assessment</i>) |
| HU | Hydroksymocznik |
| IFN | Peg-interferon alfa-2a |
| ICER | Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (<i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i>) |
| ICUR | Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (<i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>) |
| IPTW | Odwrotne prawdopodobieństwo ważenia leczenia (<i>Inverse Probability of Treatment Weighting</i>) |
| ITC | Porównanie pośrednie (<i>Indirect Treatment Comparison</i>) |
| IWG-MRT-ECNM | <i>Modified International Working Group-Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment and European Competence Network on Mastocytosis</i> |
| K-M | Kaplana-Meiera |
| KLAD | Kładrybina |

| | |
|----------------------|--|
| MAC | Kondycjonowanie mieloablacyjne (<i>Myeloablative Conditioning</i>) |
| MAIC | Porównanie pośrednie po korekcie o różnice w charakterystyce populacji (<i>Matching-adjusted indirect comparisons</i>) |
| MCL | Białaczka mastocytarna (<i>Mast Cell Leukemia</i>) |
| MIDO | Midostauryna (<i>Midostaurin</i>) |
| mIWG-MRT-ECNM | <i>Modified International Working Group-Myeloproliferative Neoplasm Research and Treatment and European Competence Network on Mastocytosis</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>) |
| ORR | Ogólna odpowiedź na leczenie (<i>Overall Response Rate</i>) |
| OS | Przeżycie całkowite (<i>Overall Survival</i>) |
| PartSA | Model czasu podzielonego (<i>Partitioned Survival Analysis</i>) |
| PFS | Przeżycie wolne od progresji (<i>Progression Free Survival</i>) |
| PP | Płatnik publiczny |
| QALY | Lata życia skorygowane jakością (<i>Quality-Adjusted Life Years</i>) |
| RE | Populacja podlegająca ocenie odpowiedzi (<i>Response-Evaluable population</i>) |
| SM-AHN | Mastocytozą układową z towarzyszącym nowotworem hematologicznym (<i>Systemic Mastocytosis with an Associated Hematologic Neoplasm</i>) |
| SP | Populacja bezpieczeństwa (<i>Safety Population</i>) |
| ST | Terapia standardowa (<i>Standard Therapy</i>) |

ToT Czas trwania leczenia
(*Time on Treatment*)

Streszczenie

■ Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności awaprytynibu (AVA, Ayvakyt®) w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania u dorosłych pacjentów z zaawansowaną mastocytozą układową (AdvSM, ang. *advanced systemic mastocytosis*) po co najmniej jednej terapii ogólnoustrojowej, 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 ocenianej interwencji. Populację niniejszej analizy stanowią dorośli pacjenci z zaawansowaną mastocytozą układową (AdvSM): agresywną mastocytozą układową (ASM), mastocytozą układową z towarzyszącym nowotworem hematologicznym (SM-AHN) lub białaczką mastocytową (MCL), po przebytej co najmniej jednej terapii ogólnoustrojowej. W analizie dokonano porównania awaprytynibu (preparat Ayvakyt®) z terapią standardową, tj. zbiorem terapii i schematów leczenia refundowanych w Polsce w populacji docelowej niniejszej analizy, które stanowią aktualną praktykę postępowania w Polsce.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności oraz analizy-kosztów efektywności. 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 dożywotnim horyzoncie czasowym. Do symulacji przebiegu choroby u pacjentów otrzymujących terapię z zastosowaniem AVA lub ST, u których pomimo zastosowanego leczenia nie zostanie wykonane allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, ang. *allogenic hematopoietic stem cell transplantation*) zastosowano model typu czasu podzielonego (PartSA, ang. *partitioned survival analysis*). Symulacja przebiegu choroby u pacjentów otrzymujących terapię z zastosowaniem AVA lub ST, u których następnie zostanie wykonane allo-HSCT odbywa się z wykorzystaniem modelu Markowa.

W ramach dostosowania modelu do warunków polskich dokonano modyfikacji założeń i ustawień analizy (wybór komparatorów zgodny z polską praktyką kliniczną, ustawienia dla stóp dyskontowych, perspektywy analizy, prognozy opłacalności), wprowadzeniu polskich danych kosztowych, uzupełnieniu arkusza wynikowych (m.in. cena progowa, CER, CUR).

Dane odnośnie charakterystyk początkowych w scenariuszu podstawowym określono w oparciu o badanie PATHFINDER w populacji pacjentów SP stosujących AVA w dawce 200 mg. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów, przy uwzględnieniu kosztów współpłacenia za leki. Ponieważ współpłacenie za leki dotyczy tylko peginterferon alfa-2a wyniki analizy przy uwzględnieniu perspektywy wspólnej będą niemal takie same, jak z perspektywy płatnika publicznego. W konsekwencji w niniejszym dokumencie zaprezentowano wyniki wyłącznie z perspektywy płatnika publicznego.

który w przypadku pacjentów z populacji docelowej

odpowiada horyzontowi dożywniemu [REDACTED]). W scenariuszu głównym analizy ekonomicznej przyjęto, że roczne stopy dyskontowe wynoszą 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

Wyniki

Wyniki w zakresie efektów zdrowotnych

[REDACTED]

Wyniki ekonomiczne

[REDACTED]

Wnioski końcowe

[REDACTED]

1. Wprowadzenie

1.1. Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności awaprytynibu (AVA, Ayvakyt®) w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania u dorosłych pacjentów z zaawansowaną mastocytozą układową (AdvSM, ang. *advanced systemic mastocytosis*) po co najmniej jednej terapii ogólnoustrojowej, którzy spełniają kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego.

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

POPULACJA

Dorośli pacjenci z AdvSM:

- agresywną mastocytozą układową (ASM, ang. *aggressive systemic mastocytosis*, ICD-10: C96.2),
- mastocytozą układową z towarzyszącym nowotworem układu krwiotwórczego (SM-AHN, ang. *systemic mastocytosis with associated hematologic neoplasm*, ICD-10: C96.2, czasem też D47.9), lub
- białaczką mastocytową (MCL, ang. *mast cell leukemia*, ICD-10: C94.3),

po przebytej co najmniej jednej terapii ogólnoustrojowej. [2]

INTERWENCJA

Awaprytynib (Ayvakyt®) stosowany zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego (ChPL) [3].

KOMPARATORY

- Terapia standardowa (ST, ang. *standard therapy*), tj. zbiór różnych terapii i schematów leczenia refundowanych w Polsce w populacji docelowej, które stanowią aktualną praktykę postępowania w Polsce (por. analiza problemu decyzyjnego [2] oraz analiza kliniczna [1]).

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 [2].

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 wykazano, że AVA jest wysoce skuteczną terapią w leczeniu pacjentów z AdvSM po co najmniej jednej uprzedniej linii leczenia. Aktualnie dostępne dane dotyczące przeżycia całkowitego (OS, ang. *overall survival*) i przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS, ang. *progression free survival*) pacjentów z badania PATHFINDER i analizy zbiorczej badań PATHFINDER i EXPLORER stosujących AVA wskazują, że mediany OS i PFS nie zostały osiągnięte zarówno w populacji wszystkich pacjentów z AdvSM ogółem, jak i w populacjach pacjentów z poszczególnymi podtypami klinicznymi. Na dobry efekt leczenia wskazują wysokie, 24-miesięczne estymowane odsetki pacjentów z OS wynoszące 74%, a w przypadku PFS 72% [1]. Porównanie pośrednie z dostosowaniem wykazało, że leczenie AVA w porównaniu z ST wiąże się z istotnym statystycznie wydłużeniem przeżycia całkowitego pacjentów. Ponadto terapia AVA w porównaniu z ST wiązała się z istotną statystycznie redukcją ryzyka zaprzestania terapii [1].

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [4] 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). Kryteria warunkujące zasadność zastosowania analizy minimalizacji kosztów określone w wytycznych AOTMiT (stwierdzenie w ramach analizy klinicznej równorzędności klinicznej porównywanych technologii medycznych lub gdy różnice między nimi nie są istotne klinicznie) nie są spełnione w niniejszej analizie. Również rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych [5] wskazuje, że analiza kosztów-użyteczności ma zastosowanie w przypadku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną.

Biorąc powyższe pod uwagę, analizę przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności (oraz analizy kosztów-efektywności), która jest wskazana jako właściwa w tym przypadku przez wytyczne oceny technologii medycznych AOTMiT [4].

2. Metodyka

2.1. Technika analityczna

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności oraz analizy kosztów-efektywności. 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.

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

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 [5], 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. 2.11).

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 randomizowanych bezpośrednio porównujących AVA z komparatorem. W związku z tym, zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia [5], w ramach analizy wyznaczono dodatkowo współczynniki kosztów-użyteczności (CUR, ang. *Cost-Utility Ratio*):

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

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

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

2.2. Struktura modelu

Modelowanie efektów zdrowotnych i kosztów oparto na modelu globalnym dostarczonym przez Zamawiającego ([redacted] [6]), 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 [5].

Model ekonomiczny został opracowany w programie Microsoft Excel. Model wykorzystany w analizie symuluje przebieg rozwoju choroby u pacjentów z horyzontem dożywoć. W analizie zostały zastosowane dwie techniki modelowania. Do symulacji przebiegu choroby u pacjentów otrzymujących terapię z zastosowaniem AVA lub ST, u których pomimo zastosowanego leczenia nie zostanie wykonane allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych

(allo-HSCT, ang. *allogenic hematopoietic stem cell transplantation*) zastosowano model typu czasu podzielonego (PartSA, ang. *partitioned survival analysis*). W modelu PartSA przynależność do danego stanu obliczana jest jako obszar pod lub pomiędzy odpowiednimi (ekstrapolowanymi) krzywymi przeżycia. Ta technika jest powszechnie stosowana w modelowaniu onkologicznym i jest odpowiednia do wychwytywania postępujących, przewlekłych stanów zdrowia, jednakże nie pozwala na uwzględnienie dodatkowych stanów zdrowia poza tymi zdefiniowanymi przez krzywe czasu do wystąpienia zdarzenia. W omawianym przypadku klinicznym występuje grupa pacjentów, u której obserwuje się odpowiedź na leczenie i jest możliwość wykonania u nich allo-HSCT. Symulacja przebiegu choroby w tej grupie pacjentów (u pacjentów otrzymujących terapię z zastosowaniem AVA lub ST, u których następnie zostanie wykonane allo-HSCT) odbywa się z wykorzystaniem modelu Markowa.

W przypadku modelowania z zastosowaniem metodyki PartSA podział na stany zdrowia wyznaczono poprzez bezpośrednią implementację krzywych przeżycia, bez określania prawdopodobieństw przejścia. Na podstawie krzywych OS, PFS oraz krzywej czasu trwania leczenia (ToT, ang. *time on treatment*), które nie wykluczają się wzajemnie wyróżniono następujące stany zdrowia:

- brak progresji choroby (PF, ang. *progression free*),
- choroba postępująca / progresja choroby (PD, ang. *progressive disease*),
- zgon („*death*”).

W celu uzyskania wyników w dożywotnym horyzoncie czasowym wszystkie krzywe (OS, PFS i ToT) ekstrapolowano poza czas obserwacji dostępny w badaniach.

Stan PF definiowany jest jako choroba stabilna, podczas gdy stan PD oznacza pogorszenie stanu zdrowia pacjenta. Symulacja kohorty pacjentów rozpoczyna się w stanie PF. Następnie pacjenci ze stanu PF mogą przejść do stanu PD lub bezpośrednio do stanu zgon (każde przejście do stanu PD i zgon definiowane jest na podstawie krzywych PFS i OS). Do określenia odsetka pacjentów leczonych w czasie zarówno w ramieniu AVA jak i ST wykorzystano krzywą ToT. Krzywa ta dzieli pacjentów w stanach PF i PD na pacjentów leczonych („*on treatment*”) oraz pacjentów nieleczonych („*off treatment*”). Podział stanów zdrowia PF i PD odpowiednio na *PF on treatment*, *PF off treatment* oraz *PD on treatment* i *PD off treatment* ma znaczenie na koszty, nie wpływa natomiast na długość życia pacjentów oraz długość życia pacjentów skorygowaną jego jakością.

W tabeli poniżej zaprezentowano stany zdrowia uwzględnione w ramach modelowania PartSA (Tabela 1).

Tabela 1.
Charakterystyka stanów zdrowia wyszczególnionych w części modelowanej z zastosowaniem techniki PartSA

| Stan zdrowia | Charakterystyka | Sposób wyznaczenia | Nazwa w modelu |
|--------------|--|--------------------|----------------|
| PF | Pacjenci żyjący, choroba stabilna (brak progresji choroby) | PFS | PF |

| Stan zdrowia | | Charakterystyka | Sposób wyznaczenia | Nazwa w modelu |
|--------------|------------------------------|--|---|-------------------------|
| PF | On primary treatment | <i>Pacjenci żyjący, choroba stabilna (brak progresji choroby), leczenie z zastosowaniem AVA lub ST</i> | <i>AVA: krzywa PFS lub ToT (w zależności od tego, które zdarzenie wystąpi wcześniej, ST: krzywa ToT</i> | <i>PF on treatment</i> |
| PF | Off primary treatment | <i>Pacjenci żyjący, choroba stabilna (brak progresji choroby), przerwanie leczenia AVA lub ST</i> | <i>PFS-PF on primary treatment</i> | <i>PF off treatment</i> |
| | PD | <i>Pacjenci żyjący, progresja choroby</i> | <i>OS-PFS</i> | <i>PD</i> |
| PD | On primary treatment | <i>Pacjenci żyjący, progresja choroby, leczenie z zastosowaniem AVA lub ST</i> | <i>ToT- PF on primary treatment</i> | <i>PD on treatment</i> |
| PD | Off primary treatment | <i>Pacjenci żyjący, progresja choroby, przerwanie leczenia AVA lub ST</i> | <i>PD- PD on primary treatment</i> | <i>PD off treatment</i> |
| | Zgon | <i>Zgon</i> | <i>1-OS</i> | <i>Death</i> |

W modelu Markowa, z zastosowaniem którego modelowane jest przeżycie pacjentów, u których po terapii AVA lub ST zostanie wykonane allo-HSCT wyodrębniono 3 stany zdrowia, w którym mogą znaleźć się pacjenci:

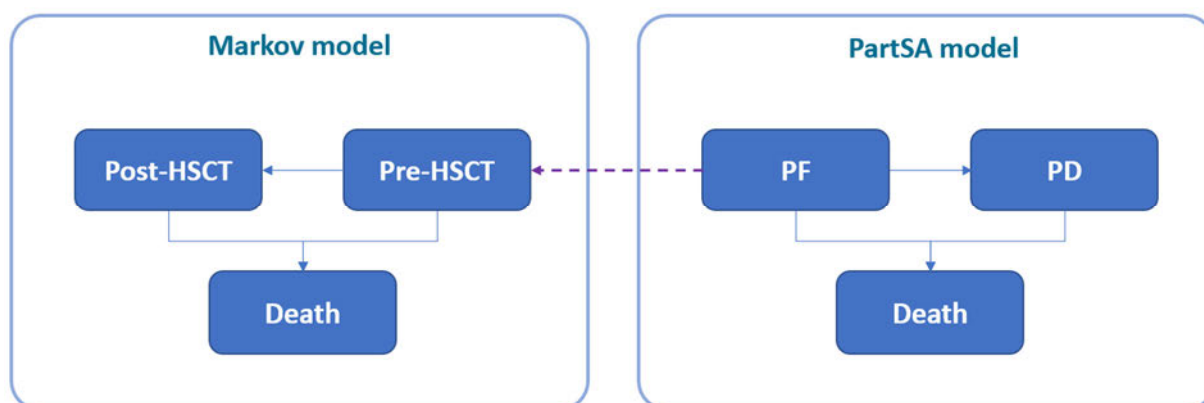
- pre-HSCT/pre-transplant – stan zdrowia, w którym znajdują się pacjenci przed wykonaniem allo-HSCT,
- post-HSCT/post-transplant – stan, zdrowia, w którym znajdują się pacjenci po wykonaniu u nich allo-HSCT,
- zgon („death”).

Pacjenci, którzy znajdują się w stanie pre-HSCT zostają wyodrębnieni spośród grupy pacjentów w stanie PF (model PartSA) na początku symulacji. Odsetek pacjentów uwzględnionych w ramach stanu pre-HSCT określono w oparciu o dane odnośnie odsetka pacjentów: z odpowiedzią na leczenie, kwalifikujących się do allo-HSCT oraz dostępnością dawcy. Pacjenci w tym stanie początkowo otrzymują leczenie (AVA lub ST) do chwili przejścia do stanu post-HSCT, analogicznie jak w przypadku pacjentów pozostających w stanie PF. W obliczeniach przyjęto, iż pacjenci ze stanu pre-HSCT do stanu post-HSCT przechodzą po 12 cyklach (założenie przyjęte przez autorów modelu globalnego w oparciu o konsultacje z ekspertami klinicznymi, poza pacjentami u których odnotowano zgon). W modelu globalnym przyjęto, że w przypadku niepowodzenia allo-HSCT pacjenci przechodzą do stanu zgon (brak stanu zdrowia związanego z progresją choroby po niepowodzeniu allo-HSCT).

W każdym cyklu modelu pacjenci mogą przejść do stanu pochłaniającego jakim jest zgon. Całkowita grupa pacjentów w tym stanie jest równa sumie pacjentów ze stanu zgon z modelu PartSA oraz modelu Markowa.

Strukturę modelu zaprezentowano poniżej (Rysunek 1).

Rysunek 1.
Struktura modelu



2.3. Populacja docelowa

Populację niniejszej analizy stanowią dorośli pacjenci z zaawansowaną mastocytozą układową (AdvSM): agresywną mastocytozą układową (ASM), mastocytozą układową z towarzyszącym nowotworem hematologicznym (SM-AHN) lub białaczką mastocytową (MCL), po przebytej co najmniej jednej terapii ogólnoustrojowej.

2.4. Porównywane interwencje

W analizie dokonano porównania awaprytynibu (preparat Ayvakyt®) z terapią standardową, tj. zbiorem terapii i schematów leczenia refundowanych w Polsce w populacji docelowej niniejszej analizy, które stanowią aktualną praktykę postępowania w Polsce. Szczegóły odnośnie listy uwzględnionych terapii zaprezentowano w rozdz. 3.7.1.2. Dawkowanie uwzględnionych schematów leczenia zaprezentowano w rozdziale 3.6.

2.5. Perspektywa analizy

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [5], analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów, przy uwzględnieniu kosztów współpłacenia za leki.

Ponieważ współpłacenie za leki dotyczy tylko peginterferon alfa-2a wyniki analizy przy uwzględnieniu perspektywy wspólnej będą niemal takie same, jak z perspektywy płatnika publicznego (PP). W konsekwencji w niniejszym dokumencie zaprezentowano wyniki wyłącznie z perspektywy płatnika

najmniej jedną dawkę AVA [1]. Populację RE stanowią pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę AVA, byli zdolni do oceny odpowiedzi zgodnie z kryteriami mIWG-MRT-ECNM oraz spełniali jedno z dwóch założeń: przebyli ≥ 2 oceny szpiku kostnego i pozostawali w badaniu przez okres ≥ 6 cykli (6 x 28 dni) lub odbyli wizytę związaną z zakończeniem badania [1], a zatem pacjenci spełniający określone kryteria oceny. **Mając na uwadze powyższe w scenariuszu podstawowym analizy uwzględniono skuteczność terapii AVA oraz charakterystyki początkowe pacjentów w oparciu o dane z badania PATHFINDER w populacji pacjentów SP stosujących AVA w dawce 200 mg.** Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości przetestowano scenariusz, w którym efektywność i charakterystyki początkowe pacjentów leczonych AVA określono na podstawie badania PATHFINDER w populacji pacjentów RE stosujących AVA w dawce 200 mg (scenariusz P1).

Dane dotyczące przeżycia całkowitego zostały dodatkowo skorygowane z uwzględnieniem przeżycia w populacji ogólnej (określonego na podstawie tablic trwania życia). Podsumowanie źródeł efektywności AVA uwzględnionych dla poszczególnych scenariuszy zaprezentowano poniżej (Tabela 2). Szczegóły dotyczące skuteczności dla krzywych OS, PFS i ToT opisano w rozdziale 3.2.

Tabela 2.
Podsumowanie źródeł efektywności AVA uwzględnionych w poszczególnych scenariuszach analizy

| Scenariusz | Populacja | OS i ToT | PFS* |
|---------------------------|-------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| Analiza podstawowa | SP z badania PATHFINDER | Z badania PATHFINDER dla populacji SP | Z badania PATHFINDER dla populacji RE |
| Scenariusz P1 | RE z badania PATHFINDER | Z badania PATHFINDER dla populacji RE | Z badania PATHFINDER dla populacji RE |

* jako populację odpowiednią do oceny PFS uznano populację RE z badań – szczegóły opisano w rozdziale 3.2.2.1

Uwzględnione efekty zdrowotne mają przełożenie na lata życia skorygowane jakością (QALY). W celu określenia użyteczności poszczególnych stanów zdrowia uwzględniono wyniki badania PATHFINDER włączonego do analizy klinicznej oraz przeanalizowano dane literaturowe. Szczegółowy opis przyjętych założeń zaprezentowano w rozdziale 3.5.

2.8. Koszty

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

- koszty leków,
- koszty podania leków,
- koszty monitorowania terapii,
- koszty kolejnej linii aktywnego leczenia,
- koszty allo-HSCT (koszty bezpośrednio związane z wykonaniem allo-HSCT i koszty opieki nad pacjentem po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych szpiku),
- koszty opieki terminalnej,

- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Szczegółowy opis kosztów uwzględnionych w analizie przedstawiono w rozdziale 3.7.

2.9. 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 [5].

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

2.10. Korekta połowy cyklu

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

W modelu wykorzystanym w niniejszej analizie długość cyklu wynosi 1 miesiąc, a zatem jest względnie krótka. Pomimo tego w przypadku modelowania efektów zdrowotnych z zastosowaniem modelu Markowa w obliczeniach uwzględniono korektę połowy cyklu.

2.11. 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. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [9], 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. z 2021 r. poz. 151).

Wysokość progu opłacalności obowiązująca na dzień zakończenia analizy wynosi 190 380 zł [10].

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

2.12. Analiza wrażliwości

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

Probabilistyczna analiza wrażliwości

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

W probabilistycznej analizie wrażliwości wykonywano po 1 000 symulacji. W ramach każdej symulacji obliczono koszty, QALY oraz inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR). Wyniki przeprowadzonych symulacji (różnica w kosztach, różnica w QALY) umieszczono na płaszczyźnie opłacalności. Każdy punkt zaznaczony na wykresie odpowiada jednej symulacji. Na osi poziomej zaznaczono różnicę w uzyskanych efektach zdrowotnych (QALY), a na osi pionowej różnicę w kosztach pomiędzy porównywanymi terapiami. Dodatkowo, na wykresie zaznaczono wynik analizy deterministycznej (trójkąt) oraz prostą obrazującą próg opłacalności (190 380 zł za dodatkowy rok życia w pełnym zdrowiu). Dla parametrów testowanych w ramach PSA, za autorami modelu globalnego, błąd standardowy (SE, ang. *standard error*) przyjęto na poziomie 10% od wartości średniej.

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) przyjęto rozkład normalny, rozkład ten pozwala na określenie niepewności dla zmiennych przyjmujących wartości skupione symetrycznie wokół wartości średniej;

- dla odsetków (np. odsetka mężczyzn, odsetka pacjentów, u których wystąpią zdarzenia niepożądane), przyjęto rozkład beta na odcinku [0; 1]; rozkład beta pozwala na określenie niepewności dla zmiennych przyjmujących wartości w ograniczonym przedziale; wymienione zmienne przyjmują wartości od 0 do 1;
- dla parametrów określających strukturę (np. rozkład pacjentów pomiędzy podtypy AdvSM, udziały poszczególnych schematów terapii), z których każdy mieści się w przedziale od 0 do 1 i wszystkie sumują się do 1 przyjęto rozkład Dirichleta na odcinku [0; 1]; rozkład Dirichleta jest wielowymiarowym uogólnieniem rozkładu beta i posiada tę własność, że liczby wylosowane z tego rozkładu będą sumowały się do 1
- dla parametrów krzywych PFS, OS oraz ToT wykorzystano rozkład Choleskiego, rozkład ten uwzględnia korelacje między parametrami opisującymi daną krzywą,
- dla parametrów ilorazu szans przyjęto rozkład log-normalny; przy obliczaniu przedziałów ufności dla tych parametrów w badaniach klinicznych korzysta się z transformacji logarytmicznej, wobec czego analogiczne założenie przyjmuje się do modelowania niepewności w analizach ekonomicznych, tj. że logarytm naturalny z wymienionych parametrów ma rozkład normalny;
- dla parametrów wyznaczających użyteczności stanów zdrowia, spadek użyteczności związany z wiekiem oraz spadki użyteczności związanych z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych przyjęto rozkład beta;
- dla parametrów kosztowych oraz średniego czasu trwania AE 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;
- dla parametrów wyznaczających użyteczności przyjęto rozkład normalny.

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

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

W jednokierunkowej analizie wrażliwości zbadano wpływ na wyniki założeń dotyczących:

- stóp dyskontowych,
- horyzontu czasowego analizy,
- perspektywy analizy,
- źródła efektów zdrowotnych,
- parametrów określających charakterystykę początkową pacjentów,
- skuteczności AVA i ST (ekstrapolacja krzywych OS i PFS),
- czasu trwania leczenia AVA i ST (ekstrapolacja krzywej ToT),
- przeżycia po allo-HSCT,
- odpowiedzi na leczenie AVA,

- odsetka pacjentów kwalifikujących się do allo-HSCT,
- użyteczności stanów zdrowia,
- dawkowania AVA,
- średniego czasu trwania leczenia KLAD,
- składu terapii ST,
- kosztów podania leków.

Opis scenariuszy rozważanych w jednokierunkowych analizach wrażliwości, zakres zmienności poszczególnych parametrów oraz uzyskane wyniki przedstawiono w rozdziale 5.

3. Dane źródłowe

3.1. Charakterystyka populacji

W analizie uwzględniono następujące charakterystyki początkowe pacjentów:

- wiek, odsetek mężczyzn (w celu określenia śmiertelności naturalnej pacjentów),
- masę ciała (w celu określenia wielkości dawki kladrybiny),
- rozkład pacjentów według podtypu choroby (w celu określenia odsetka pacjentów, u których możliwe jest wykonanie allo-HSCT – udział pacjentów, u których zostanie wykonane allo-HSCT może się różnić między nimi).

Mając na uwadze populację uwzględnioną w analizie (por. rozdz. 2.3 oraz rozdz. 2.7) dane odnośnie wymienionych powyżej charakterystyk początkowych w scenariuszu podstawowym określono w oparciu o badanie PATHFINDER w populacji pacjentów SP stosujących AVA w dawce 200 mg. W celu określenia wpływu przyjętych założeń w zakresie zmiany masy ciała na wyniki analizy, w ramach analizy wrażliwości testowano alternatywne wartości dla tego parametru. W obliczeniach przyjęto zakres zmienności równy $\pm 10\%$.

W analizie istnieje dodatkowo możliwość wyboru efektywności AVA na podstawie danych z badania PATHFINDER w populacji pacjentów RE stosujących AVA w dawce 200 mg. W celu zachowania spójności między charakterystykami początkowymi pacjentów, a uzyskanymi efektami zdrowotnymi, w przypadku zmiany źródła danych dotyczących skuteczności terapii w modelu następuje również zmiana wartości parametrów określających charakterystykę początkową pacjentów w oparciu o odpowiednie źródło danych.

Wartości uwzględnione w analizie zaczerpnięto z modelu oryginalnego [6]. Zestawienie parametrów uwzględnionych w poszczególnych scenariuszach zaprezentowano poniżej (Tabela 3).

Tabela 3.
Charakterystyka początkowa populacji

| Scenariusz | Wiek [lata] | Odsetek mężczyzn | Masa ciała [kg] | Rozkład pacjentów według podtypu choroby | Źródło |
|--------------------------------------|-------------|------------------|-----------------|--|---|
| Analiza podstawowa | ■ | ■ | ■ | ■ | PATHFINDER, populacja pacjentów SP stosujących AVA w dawce 200 mg |
| Analiza wrażliwości (scenariusz MC1) | ■ | ■ | ■ | ■ | -10% od wartości z analizy podstawowej |

| Scenariusz | Wiek [lata] | Odsetek mężczyzn | Masa ciała [kg] | Rozkład pacjentów według podtypu choroby | Źródło |
|--------------------------------------|-------------|------------------|-----------------|--|---|
| Analiza wrażliwości (scenariusz MC2) | I | I | ■ | I | +10% od wartości z analizy podstawowej |
| Analiza wrażliwości (scenariusz P1) | ■ | ■ | ■ | ■ | PATHFINDER, populacja pacjentów RE stosujących AVA w dawce 200 mg |

3.2. Efektywność interwencji

Efektywność AVA oraz komparatora w zakresie krzywych OS, PFS i ToT zaczerpnięto z modelu globalnego [6]. Metodyka zastosowana w celu oszacowania skuteczności porównywanych interwencji została dokładnie opisana w ramach raportu technicznego dołączonego do modelu globalnego [8]. Dane wejściowe dotyczące skuteczności AVA oparto na najbardziej aktualnych danych z badania PATHFINDER [7] dla daty odcięcia z września 2022 r. W przypadku ST w ramach modelu globalnego dane dotyczące skuteczności leczenia zostały oszacowane na podstawie obserwacyjnego badania retrospektywnego dotyczącego stosowania ST u pacjentów z AdvSM w populacji wszystkich pacjentów, którzy otrzymali ST w ramach drugiej lub kolejnej linii terapii. Porównanie AVA z ST w zakresie OS i ToT zostało przeprowadzone w formie porównania pośredniego przy zastosowaniu metody odwrotnego prawdopodobieństwa ważenia leczenia (IPTW, ang. *inverse probability of treatment weighting*). Metoda IPTW służy dopasowaniu populacji z badania do populacji docelowej poprzez dobór wag dla kluczowych czynników prognostycznych (wieku, płci, regionu, stanu sprawności według klasyfikacji ECOG (ang. *Eastern Cooperative Oncology Group*), wystąpienia niedokrwistości lub małopłytkowości, podtypu AdvSM, zajęcia skóry, wysokiej liczby leukocytów, wysokiego stężenia tryptazy w surowicy, liczby zmutowanych genów w panelu SRSF2/ASXL1/RUNX1, liczby wcześniejszych linii leczenia oraz wcześniejsze stosowanie inhibitora kinazy tyrozynowej) i umożliwia zastosowanie możliwie najlepiej porównywalnych zbiorów danych dla porównywanych interwencji. Uzyskane w ten sposób krzywe Kaplana-Meiera pozwoliły na określenie parametryzacji dla ekstrapolowanych krzywych w ramieniu AVA i ST [8]. Kryteria oceny progresji choroby w badaniu obserwacyjnym dotyczącym stosowania ST u pacjentów z AdvSM nie były zgodne z kryteriami zastosowanymi w badaniu PATHFINDER [8, 11]. Wobec tego nie przeprowadzono porównania pośredniego odnośnie PFS. Krzywą PFS dla AVA wyznaczono w oparciu o dane z badania PATHFINDER dla populacji RE (populacji spełniającej określone kryteria oceny odpowiedzi na leczenie), natomiast dla ST przyjęto, że krzywa PFS jest tożsama z krzywą ToT dla komparatora (szczegóły w rozdz. 3.2.2.2).

Zgodnie z podejściem przyjętym w analizie w scenariuszu podstawowym uwzględniono skuteczność terapii AVA w oparciu o dane z badania PATHFINDER w populacji pacjentów SP stosujących AVA w dawce 200 mg. Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości przetestowano scenariusz, w którym

efektywność i charakterystyki początkowe pacjentów leczonych AVA określono na podstawie badania PATHFINDER w populacji pacjentów RE stosujących AVA w dawce 200 mg (scenariusz P1).

Krzywe OS, PFS i ToT modelowano poprzez dopasowanie ciągłych rozkładów prawdopodobieństwa do krzywych Kaplana-Meiera (K-M). Podczas modelowania testowano 7 rozkładów parametrycznych:

- wykładniczy,
- Weibulla,
- log-normalny,
- log-logistyczny,
- Gompertza,
- uogólniony gamma,
- gamma.

W celu wybrania najlepiej dopasowanych krzywych przeprowadzono ocenę dopasowania modelu za pomocą kryterium informacyjnego Akaike (AIC, ang. *Akaike Information Criterion*) i Bayesowskiego kryterium informacyjnego (BIC, ang. *Bayesian Information Criterion*). Jako najlepiej dopasowany do danych w oparciu o kryteria AIC oraz BIC wybierano ten rozkład, dla którego suma parametrów AIC oraz BIC była najniższa. Dodatkowo dokonano wizualnej oceny wiarygodności dopasowania. W analizie, analogicznie jak w modelu globalnym, rozważano krzywe dopasowane niezależnie.

W modelu, oprócz modelowania krzywych w oparciu o dopasowany rozkład parametryczny od początku horyzontu czasowego analizy, jest możliwość wyboru fragmentarycznego modelowania krzywych OS, PFS i ToT – na początku horyzontu czasowego analizy uwzględniane są odpowiednie krzywe K-M, natomiast wybrany rozkład parametryczny uwzględniany jest od momentu, w którym dane dla krzywej K-M nie są dostępne. Podejście to jest zgodne z wytycznymi NICE (*NICE DSU Technical Support Document 21: Flexible Methods for Survival Analysis* [12]) i zostało uwzględnione w analizie wrażliwości.

Ze względu na fakt, że w modelu obliczeniowym istnieje możliwość wyboru dowolnych krzywych parametrycznych modelujących PFS oraz OS w obliczeniach uwzględniono korektę krzywych przeżycia zgodnie z którą krzywa PFS nie może znajdować się nad krzywą OS. W obliczeniach przyjęto, że leczenie trwa do chwili przerwania terapii (określonej przez krzywą ToT) lub do momentu wystąpienia progresji choroby, w zależności od tego jakie zdarzenie nastąpi wcześniej.

W dalszej części przedstawiony zostanie schemat przeprowadzonego wnioskowania oraz jego główne założenia. W kolejnych rozdziałach opisane zostaną modele finalnie wybrane do analizy podstawowej oraz analizy wrażliwości.

3.2.1. Przeżycie całkowite (OS)

3.2.1.1. AVA

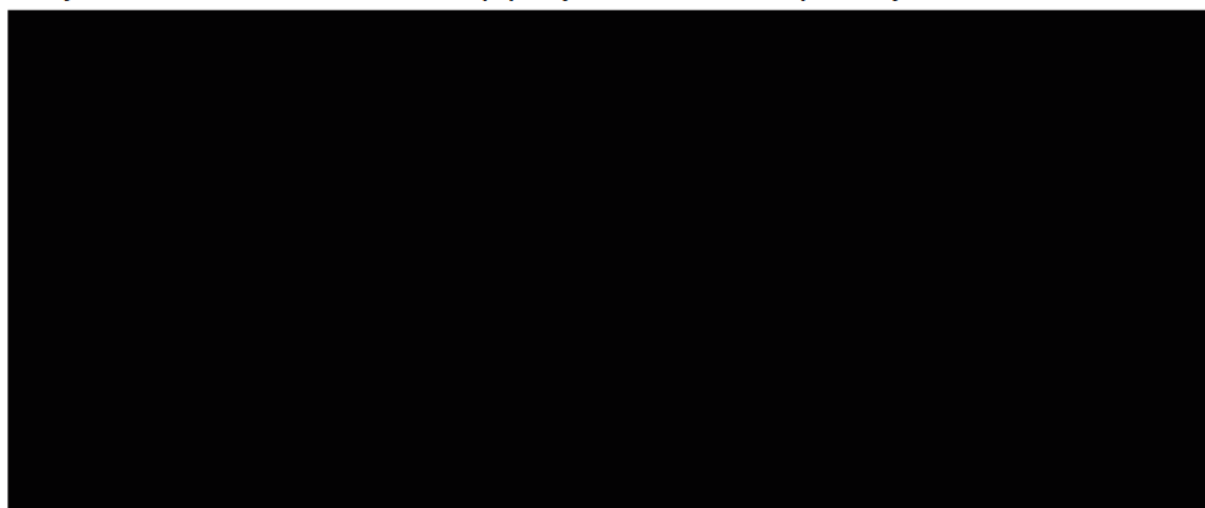
Krzywe K-M dla OS zostały wygenerowane na podstawie czasu od rozpoczęcia leczenia AVA w badaniach klinicznych do chwili zgonu. W tabeli poniżej (Tabela 4) zestawiono wartości AIC oraz BIC dla każdej z funkcji parametrycznych w populacjach rozważanych w analizie podstawowej oraz analizach wrażliwości.

Tabela 4.
Statystyki ekstrapolacji OS dla AVA – AIC, BIC

| Kryterium | Wykładniczy | Weibulla | Log-normalny | Log-logistyczny | Gompertza | Uogólniony Gamma | Gamma |
|---------------------|-------------|----------|--------------|-----------------|-----------|------------------|-------|
| Populacja SP | | | | | | | |
| AIC | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ |
| BIC | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ |
| AIC + BIC | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ |
| Populacja RE | | | | | | | |
| AIC | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ |
| BIC | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ |
| AIC + BIC | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ |

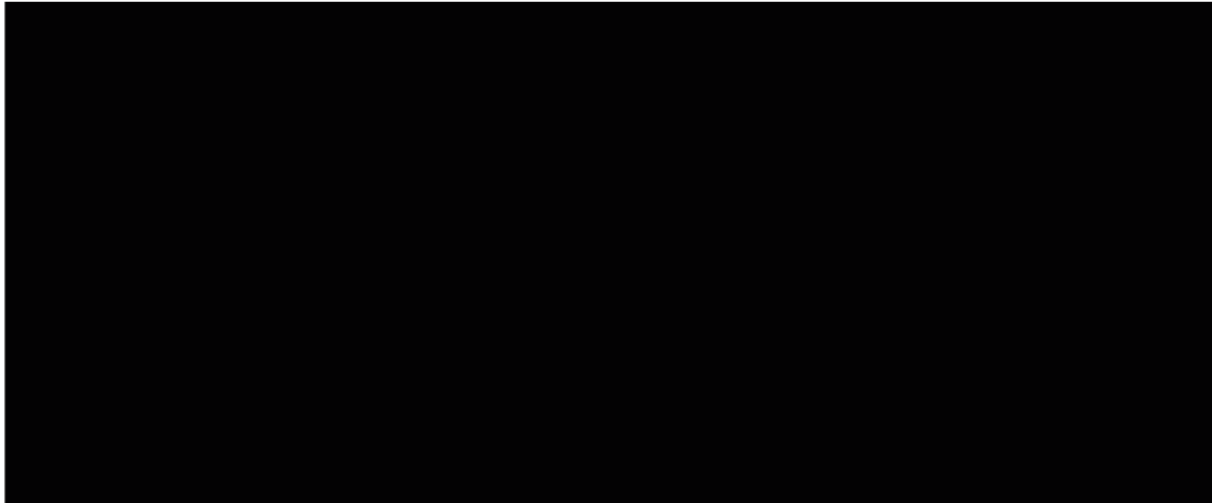
Na wykresach (Wykres 1, Wykres 2) poniżej zestawiono dopasowane krzywe parametryczne.

Wykres 1.
Przeżycie całkowite z badania PATHFINDER w populacji SP dla AVA wraz z dopasowanymi rozkładami



Wykres 2.

Przeżycie całkowite z badania PATHFINDER w populacji RE dla AVA wraz z dopasowanymi rozkładami



[Redacted text block]

[Redacted text block]

W tabeli poniżej (Tabela 5) zestawiono założenia przyjęte w analizie podstawowej w zakresie ekstrapolacji krzywej OS oraz scenariusze testowane w ramach analizy wrażliwości dla AVA (również scenariusze uwzględniające modelowanie fragmentaryczne).

Tabela 5.
Podsumowanie scenariuszy rozważanych w analizie dla krzywej OS dla AVA

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

3.2.1.2. ST

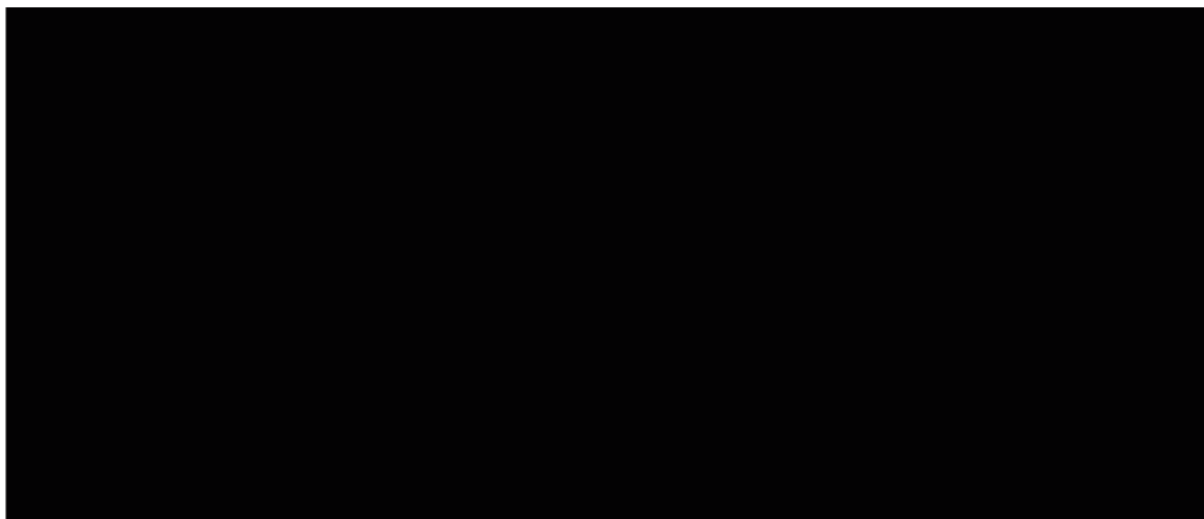
Krzywe K-M dla OS zostały wygenerowane na podstawie czasu od rozpoczęcia leczenia ST w badaniach klinicznych do chwili zgonu. W tabeli poniżej (Tabela 6) zestawiono wartości AIC oraz BIC dla każdej z funkcji parametrycznych w populacjach rozważanych w analizie podstawowej oraz analizach wrażliwości.

Tabela 6.
Statystyki ekstrapolacji OS dla ST – AIC, BIC

| Kryterium | Wykładniczy | Weibulla | Log-normalny | Log-logistyczny | Gompertza | Uogólniony Gamma | Gamma |
|---|-------------|----------|--------------|-----------------|-----------|------------------|-------|
| Populacja dostosowana do populacji SP z badania PATHFINDER | | | | | | | |
| AIC | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ |
| BIC | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ |
| AIC + BIC | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ |
| Populacja dostosowana do populacji RE z badania PATHFINDER | | | | | | | |
| AIC | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ |
| BIC | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ |
| AIC + BIC | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ |

Na wykresach (Wykres 3, Wykres 4) poniżej zestawiono dopasowane krzywe parametryczne.

Wykres 3.
Przeżycie całkowite dla ST w populacji dostosowanej do populacji SP z badania PATHFINDER wraz z dopasowanymi rozkładami



3.2.1.3. ALLO-HSCT

W celu zidentyfikowania źródeł danych, na podstawie których możliwe jest określenie efektywności związanej z wykonaniem u pacjentów allo-HSCT, autorzy oryginalnego modelu przeprowadzili przeszukanie literatury. W jego wyniku zidentyfikowano badanie Ustun 2014 [13]. Szczegóły dotyczące przeprowadzone przeszukania zamieszczono w raporcie technicznych dołączonym do pliku obliczeniowego [8].

Wyniki badania Ustun 2014 wskazują, że progresja AdvSM po wykonaniu allo-HSCT w większości przypadków wiązała się ze śmiercią pacjenta (11 z 14 pacjentów zmarło, natomiast w grupie pozostałych 3 pacjentów, u których nie odnotowano zgonu choroby, leczenie progresji choroby polegało na wykonaniu ponownego allo-HSCT) [13]. W związku z tym autorzy modelu oryginalnego założyli, że po allo-HSCT pacjent może albo pozostać w stanie post-HSCT (stan definiowany jako brak progresji po wykonaniu allo-HSCT) albo bezpośrednio przejść do stanu zgon (nie ma możliwości, aby pacjent po allo-HSCT przeszedł do stanu związanego z progresją choroby). Zatem w niniejszym modelu efektywność związana z allo-HSCT została wyznaczona wyłącznie w oparciu o krzywą OS.

W modelu zostały uwzględnione następujące krzywe K-M z badania Ustun 2014:

- krzywa dla całej populacji z badania (uwzględnia również pacjentów, u których przed allo-HSCT zastosowano kondycjonowanie o zredukowanej intensywności),
- krzywa wyznaczona na podstawie górnego przedziału ufności dla całej populacji z badania Ustun 2014,
- krzywa dla pacjentów, u których zastosowano wyłącznie pełne kondycjonowanie mieloablacyjne (MAC, ang. *myeloablative conditioning*).

Kondycjonowanie o zmniejszonej intensywności jest zarezerwowane dla bardziej wrażliwych pacjentów

Biorąc pod uwagę fakt, iż allo-HSCT jest terapią raczej nową wśród pacjentów z AdvSM założono, że tylko pacjenci w odpowiednim stanie zdrowia będą kwalifikować się do przeszczepienia.

Wobec powyższego w obliczeniach przyjęto, że u pacjentów zakwalifikowanych do allo-HSCT wykonywane jest pełne kondycjonowanie mieloablacyjne. Przeżycie całkowite z uwzględnieniem danych dla całej populacji z badania Ustun 2014 (czyli również z uwzględnieniem danych dla pacjentów, u których zastosowano kondycjonowanie o zredukowanej intensywności) przetestowano w ramach analizy wrażliwości.

W celu uwzględnienia efektywności w oparciu o dane z badania Ustun 2014, autorzy modelu globalnego dokonali digitalizacji krzywych K-M prezentowanych w badaniu, a następnie w oparciu o

algorytm zaprezentowany w Guyot 2012 [14] wygenerowali dane pacjentów. Tak otrzymane dane zostały wykorzystane do dopasowania odpowiednich ciągłych rozkładów prawdopodobieństwa (analogicznie jak to zrobiono dla pozostałych krzywych uwzględnionych w analizie).

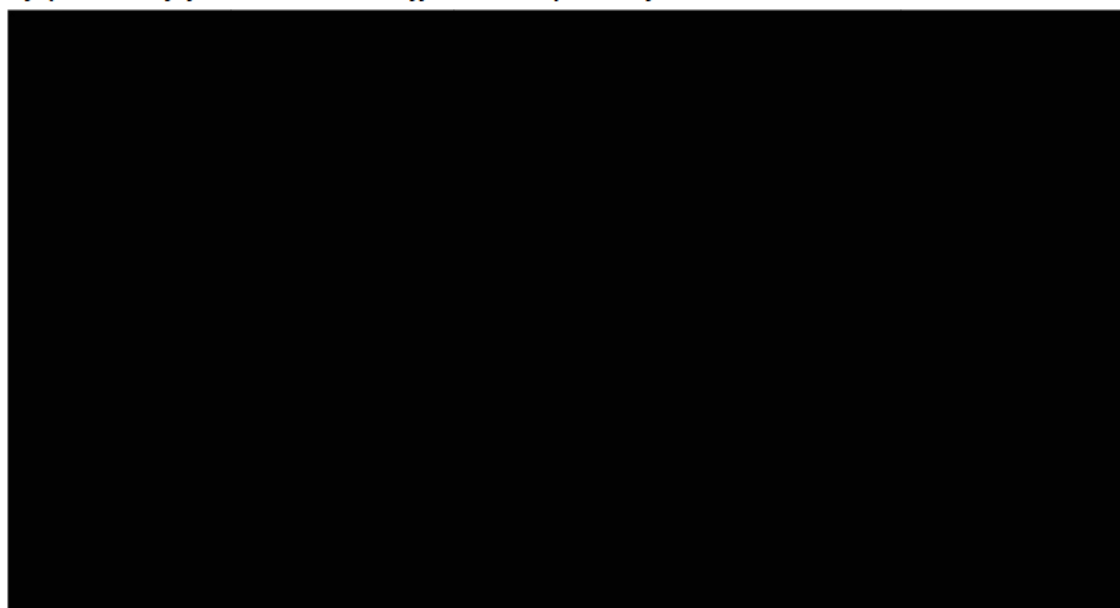
W tabeli poniżej (Tabela 8) zestawiono wartości AIC oraz BIC dla każdej z funkcji parametrycznych w populacjach rozważanych scenariuszach analizy.

Tabela 8.
Statystyki ekstrapolacji OS po allo-HSCT – AIC, BIC

| Kryterium | Wykładniczy | Weibulla | Log-normalny | Log-logistyczny | Gompertza | Gamma |
|--|-------------|----------|--------------|-----------------|-----------|-------|
| Populacja pacjentów, u których zastosowano kondycjonowanie mieloablacyjne | | | | | | |
| AIC | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ |
| BIC | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ |
| AIC + BIC | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ |
| Cała populacja | | | | | | |
| AIC | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ |
| BIC | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ |
| AIC + BIC | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ |

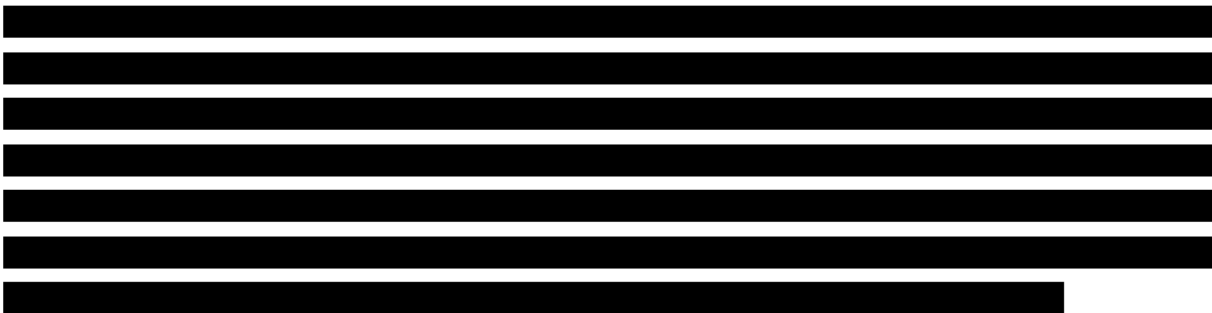
Na wykresach (Wykres 5, Wykres 6) poniżej zestawiono dopasowane krzywe parametryczne.

Wykres 5.
Przeżycie całkowite z badania Ustun 2014 dla pacjentów po allo-HSCT w populacji pacjentów, u których zastosowano wyłącznie kondycjonowanie mieloablacyjne wraz z dopasowanymi rozkładami



Wykres 6.

Przeżycie całkowite z badania Ustun 2014 dla pacjentów po allo-HSCT w całej badanej populacji wraz z dopasowanymi rozkładami



Zestawienie założeń przyjętych w poszczególnych scenariuszach analizy zaprezentowano poniżej (Tabela 9).

Tabela 9.

Podsumowanie scenariuszy rozważanych w analizie dla krzywej OS w populacji pacjentów po allo-HSCT

W wyniku analizy wykresów zaobserwowano, że większość krzywych K-M zaprezentowanych w publikacji Ustun 2014 po roku od allo-HSCT wypłaszcza się, co świadczy o znacznym zmniejszeniu śmiertelności pacjentów po tym czasie. W związku z tym w modelu przyjęto, że pacjenci, którzy przeżyli

1 rok po allo-HSCT, osiągnęli tym samym punkt wyleczenia. Po tym czasie w obliczeniach, jak w modelu globalnym, uwzględnione jest średnie ryzyko zgonu uzyskane na podstawie danych między pierwszym a czwartym rokiem po allo-HSCT dla ekstrapolowanej krzywej przeżycia (lub śmiertelność naturalną, w zależności od tego, która śmiertelność jest wyższa) – Tabela 10.

Tabela 10.
Prawdopodobieństwo zgonu po 1. roku od allo-HSCT – wartość uwzględniona w analizie podstawowej

| Parametr | Wartość |
|--|---------|
| Prawdopodobieństwo zgonu na cykl po 1. roku od allo-HSCT | ■ |

3.2.1.4. ŚMIERTELNOŚĆ NATURALNA

W modelu uwzględniono dane dotyczące śmiertelności naturalnej. Prawdopodobieństwa zgonu są w każdym cyklu porównywane z prawdopodobieństwami zgonu wynikającymi z przyjętej krzywej OS dla AVA i ST, a następnie w obliczeniach uwzględniana jest wyższa z porównywanych wartości.

W celu określenia śmiertelności naturalnej skorzystano z danych Głównego Urzędu Statystycznego (GUS) dotyczących śmiertelności w populacji ogólnej Polski w 2022 roku [15] (Tabela 11).

Tabela 11.
Śmiertelność naturalna – roczne prawdopodobieństwo zgonu (dane GUS)

| Wiek | Prawdopodobieństwo zgonu | | Wiek | Prawdopodobieństwo zgonu | |
|------|--------------------------|---------|------|--------------------------|---------|
| | Mężczyźni | Kobiety | | Mężczyźni | Kobiety |
| 65 | 0,0250 | 0,0108 | 83 | 0,1020 | 0,0691 |
| 66 | 0,0271 | 0,0118 | 84 | 0,1126 | 0,0787 |
| 67 | 0,0292 | 0,0129 | 85 | 0,1242 | 0,0895 |
| 68 | 0,0314 | 0,0141 | 86 | 0,1365 | 0,1015 |
| 69 | 0,0336 | 0,0154 | 87 | 0,1495 | 0,1145 |
| 70 | 0,0359 | 0,0169 | 88 | 0,1627 | 0,1283 |
| 71 | 0,0384 | 0,0186 | 89 | 0,1763 | 0,1429 |
| 72 | 0,0410 | 0,0205 | 90 | 0,1903 | 0,1583 |
| 73 | 0,0439 | 0,0227 | 91 | 0,2045 | 0,1744 |
| 74 | 0,0472 | 0,0250 | 92 | 0,2191 | 0,1913 |
| 75 | 0,0508 | 0,0277 | 93 | 0,2342 | 0,2089 |
| 76 | 0,0548 | 0,0307 | 94 | 0,2495 | 0,2272 |
| 77 | 0,0593 | 0,0340 | 95 | 0,2652 | 0,2460 |
| 78 | 0,0644 | 0,0379 | 96 | 0,2810 | 0,2651 |
| 79 | 0,0701 | 0,0423 | 97 | 0,2969 | 0,2843 |
| 80 | 0,0766 | 0,0475 | 98 | 0,3128 | 0,3036 |
| 81 | 0,0840 | 0,0536 | 99 | 0,3286 | 0,3226 |

| Wiek | Prawdopodobieństwo zgonu | | Wiek | Prawdopodobieństwo zgonu | |
|------|--------------------------|---------|------|--------------------------|---------|
| | Mężczyźni | Kobiety | | Mężczyźni | Kobiety |
| 82 | 0,0924 | 0,0607 | 100 | 0,3442 | 0,3413 |

3.2.2. Przeżycie wolne od progresji (PFS)

3.2.2.1. AVA

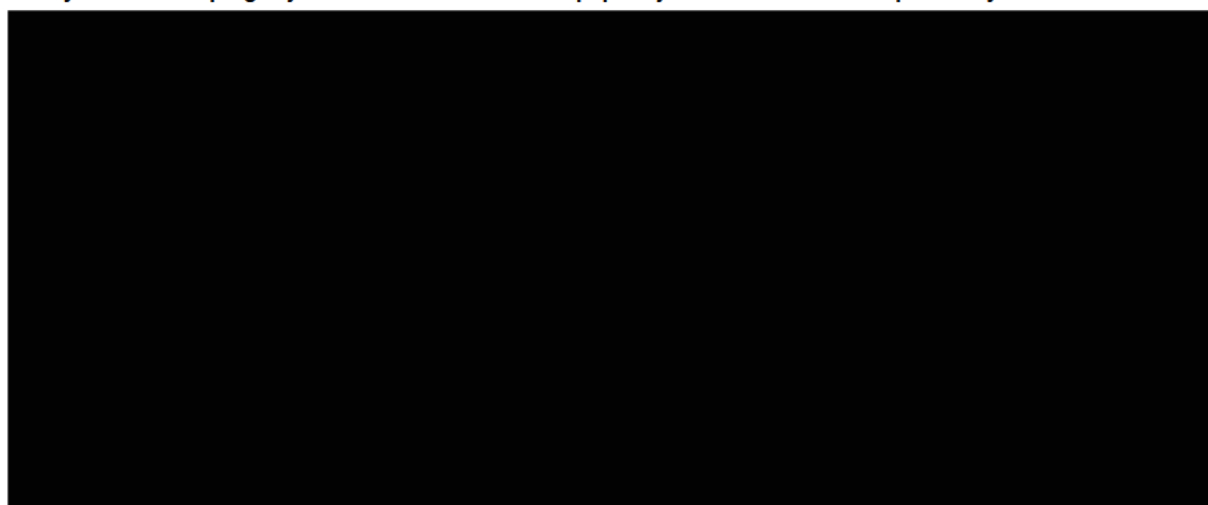
Krzywe K-M dla PFS zostały wygenerowane na podstawie czasu od rozpoczęcia leczenia AVA w badaniach klinicznych do wystąpienia progresji choroby. Możliwość oceny progresji choroby w przypadku AdvSM zgodnie z protokołem badania PATHFINDER wymaga, aby pacjenci kwalifikowali się do oceny za pomocą kryteriów mIWG-MRT-ECNM (populacja RE) [8, 11], dlatego do wygenerowania ekstrapolowanych krzywych PFS wykorzystano wyniki PFS uzyskane w populacji RE. W tabeli poniżej (Tabela 12) zestawiono wartości AIC oraz BIC dla każdej z funkcji parametrycznych.

Tabela 12.
Statystyki ekstrapolacji PFS – AIC, BIC

| Kryterium | Wykładniczy | Weibulla | Log-normalny | Log-logistyczny | Gompertza | Uogólniony Gamma | Gamma |
|-----------------------------------|-------------|----------|--------------|-----------------|-----------|------------------|-------|
| Badanie PATHFINDER w populacji RE | | | | | | | |
| AIC | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ |
| BIC | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ |
| AIC + BIC | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ |

Na wykresach poniżej (Wykres 7) zestawiono dopasowane krzywe parametryczne.

Wykres 7.
Przeżycie wolne od progresji z badania PATHFINDER w populacji RE dla AVA wraz z dopasowanymi rozkładami



[REDACTED]

W tabeli poniżej (Tabela 13.) zestawiono założenia przyjęte w analizie podstawowej w zakresie ekstrapolacji krzywej PFS oraz scenariusze testowane w ramach analizy wrażliwości dla AVA.

Tabela 13.
Podsumowanie scenariuszy rozważanych w analizie dla krzywej PFS dla AVA

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

3.2.2.2. ST

Kryteria oceny progresji choroby w badaniu obserwacyjnym dotyczącym stosowania ST u pacjentów z AdvSM nie były zgodne z kryteriami zastosowanymi w badaniu PATHFINDER [8, 11]. Wobec tego nie przeprowadzono porównania pośredniego odnośnie PFS, a na potrzeby obliczeń konieczne było przyjęcie założeń. W opcji podstawowej przyjęto, iż krzywą PFS w ramieniu ST wyznacza krzywa ToT (rozd. 3.2.3.2), a zatem wszyscy pacjenci stosujący ST znajdują się w stanie przed progresją choroby (por. rozdz. 2.2). W scenariuszu alternatywnym analizy (scenariusz PFS3) przyjęto, że efekt względny (współczynnik hazardu, HR, ang. *hazard ratio*) w odniesieniu do PFS dla AVA w porównaniu z ST będzie taki sam jak w przypadku przeżycia całkowitego. Uwzględniony w analizie wrażliwości HR, wyznaczony przez autorów modelu globalnego w oparciu o dane dla OS w populacji SP, wyniósł [REDACTED]. W tabeli poniżej zestawiono założenia odnośnie PFS w ramieniu komparatora uwzględnione w scenariuszach analizy (Tabela 14).

Tabela 14.
Założenia dotyczące krzywej PFS dla ST uwzględnione w analizie

| Scenariusz | Modelowanie | AVA vs ST HR [95% CI] |
|--------------------|---|--------------------------|
| Analiza podstawowa | Jako krzywa ToT | - |
| Scenariusz PFS3 | Uwzględnienie efektu względnego w porównaniu z AVA jak dla OS | [REDACTED] |

3.2.3. Czas trwania terapii (ToT)

3.2.3.1. AVA

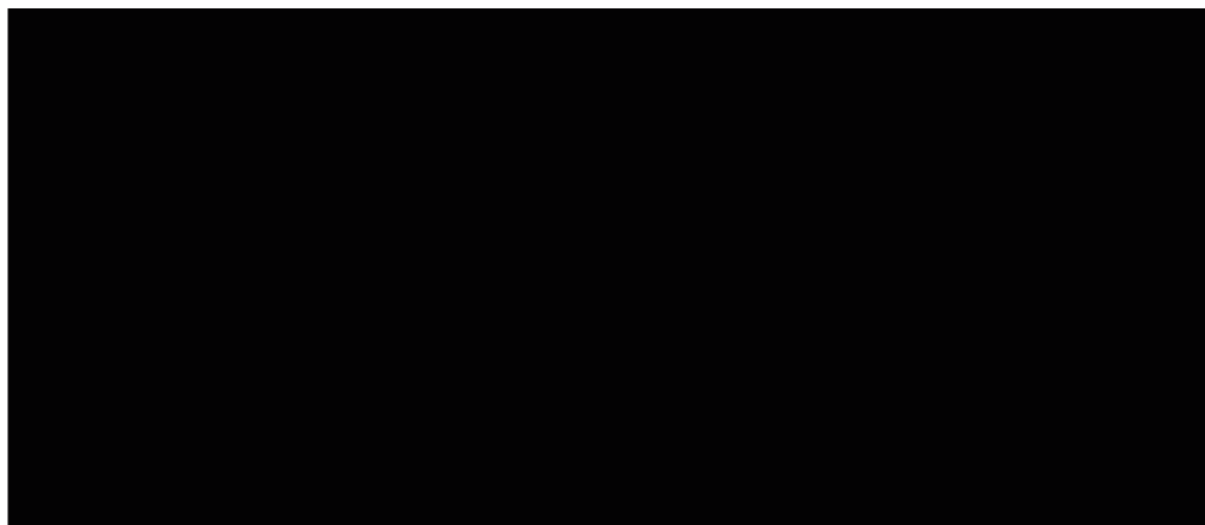
Krzywe K-M dla ToT zostały wygenerowane na podstawie czasu od rozpoczęcia leczenia AVA w badaniach klinicznych do momentu przerwania leczenia przez pacjentów. W tabeli poniżej (Tabela 15) zaprezentowano wartości AIC oraz BIC dla każdej z funkcji parametrycznych w populacjach rozważanych w analizie podstawowej oraz analizach wrażliwości.

Tabela 15.
Statystyki ekstrapolacji ToT dla AVA – AIC, BIC

| Kryterium | Wykładniczy | Weibulla | Log-normalny | Log-logistyczny | Gompertza | Uogólniony Gamma | Gamma |
|--|-------------|----------|--------------|-----------------|-----------|------------------|-------|
| Badanie PATHFINDER w populacji SP | | | | | | | |
| AIC | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ |
| BIC | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ |
| AIC + BIC | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ |
| Badanie PATHFINDER w populacji RE | | | | | | | |
| AIC | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ |
| BIC | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ |
| AIC + BIC | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ |

Na wykresach (Wykres 8, Wykres 9) poniżej zestawiono dopasowane krzywe parametryczne.

Wykres 8.
Czas trwania terapii z badania PATHFINDER w populacji SP dla AVA wraz z dopasowanymi rozkładami



Wykres 9.
Czas trwania terapii z badania PATHFINDER w populacji RE dla AVA wraz z dopasowanymi rozkładami



[Redacted text block]

[Redacted text block]

W tabeli poniżej (Tabela 16) zestawiono założenia przyjęte w poszczególnych scenariuszach niniejszej analizy.

Tabela 16.
Podsumowanie scenariuszy rozważanych w analizie dla krzywej ToT dla AVA

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

| | | | |
|--|--|--|--|
| | | | |
| | | | |

3.2.3.2. ST

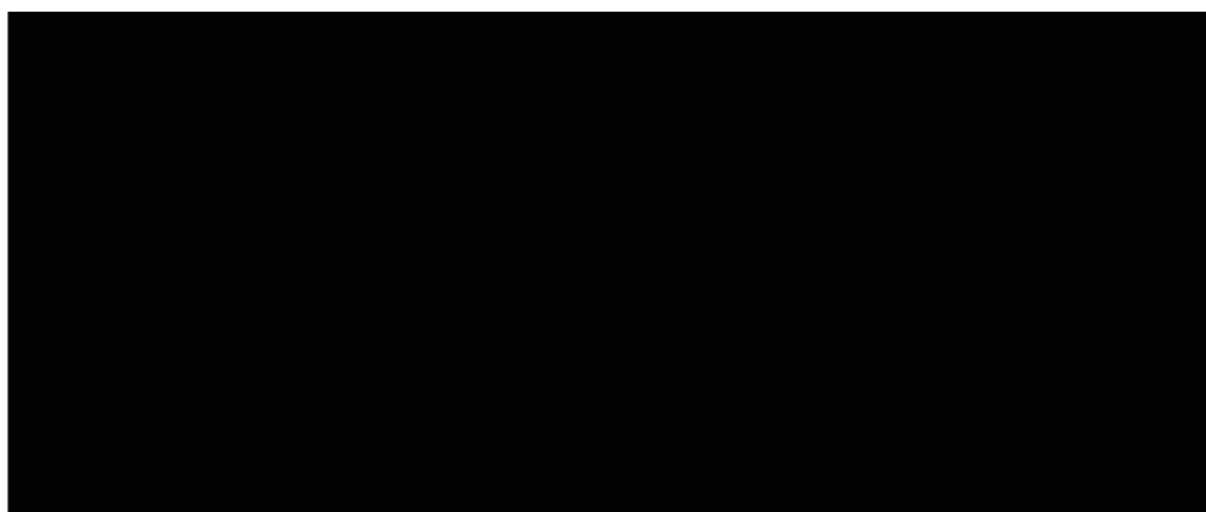
Krzywe K-M dla ToT zostały wygenerowane na podstawie czasu od rozpoczęcia leczenia ST w badaniach klinicznych do momentu przerwania leczenia przez pacjentów. W tabeli poniżej (Tabela 17) zaprezentowano wartości AIC oraz BIC dla każdej z funkcji parametrycznych w populacjach rozważanych w analizie podstawowej oraz analizach wrażliwości.

Tabela 17.
Statystyki ekstrapolacji ToT dla ST – AIC, BIC

| Kryterium | Wykładniczy | Weibulla | Log-normalny | Log-logistyczny | Gompertza | Uogólniony Gamma | Gamma |
|--|-------------|----------|--------------|-----------------|-----------|------------------|-------|
| Populacja dostosowana do populacji SP z badania PATHFINDER | | | | | | | |
| AIC | | | | | | | |
| BIC | | | | | | | |
| AIC + BIC | | | | | | | |
| Populacja dostosowana do populacji RE z badania PATHFINDER | | | | | | | |
| AIC | | | | | | | |
| BIC | | | | | | | |
| AIC + BIC | | | | | | | |

Na wykresach (Wykres 10, Wykres 11) poniżej zestawiono dopasowane krzywe parametryczne.

Wykres 10.
Czas trwania terapii dla ST w populacji dostosowanej do populacji SP z badania PATHFINDER wraz z dopasowanymi rozkładami



3.3. Parametry związane z allo-HSCT

Wejście do stanu zdrowia przed allo-HSCT ma miejsce na początku symulacji. Odsetek pacjentów, którzy wchodzi do stanu zdrowia przed allo-HSCT, zależy od następujących parametrów:

- odpowiedzi na leczenie (rozdz. 3.3.1),
- stanu zdrowia pacjenta (rozdz. 3.3.2),
- obecności nowotworu układu krwiotwórczego (podtypy: SM-AHN i MCL) (rozdz. 3.3.3) oraz
- dostępności dawcy (rozdz. 3.3.4).

3.3.1. Odpowiedź na leczenie

Jednym z parametrów określającym odsetek pacjentów wchodzących do stanu przed allo-HSCT na początku symulacji jest wskaźnik odpowiedzi na leczenie. W modelu przyjęto, że zarówno pacjenci, u których uzyskano całkowitą odpowiedź na leczenie (CR, ang. *complete remission*) jak i pacjentów, u których uzyskano wyłącznie częściową odpowiedź na leczenie (pacjenci z ogólną odpowiedzią na leczenie (ORR, ang. *overall response rate*) z wyłączeniem pacjentów z CR [REDACTED]). Poniżej opisano wartości uwzględnione w ramieniu AVA oraz ST.

AVA

W modelu oryginalnym odpowiedź na leczenie (ORR oraz CR) zostały przyjęte w oparciu o dane dla populacji RE, w której w celu umożliwienia porównania z midostauryną (patrz rozdział poniżej) ocenę odpowiedzi na leczenie przeprowadzono z zastosowaniem kryteriów IWG-MRT-ECNM (zamiast kryteriów mIWG-MRT-ECNM przyjętych w definicji populacji RE). Wartości wskaźników określających odpowiedź na leczenie (ORR i CR) uwzględnione w obliczeniach zostały zaczerpnięte z modelu oryginalnego (Tabela 19).

Tabela 19.
Odpowiedź na leczenie na podstawie kryteriów IWG-MRT-ECNM – wartości uwzględnione w analizie

| Punkt końcowy | ASM | SM-AHN | MCL |
|---------------|------------|------------|------------|
| ORR | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| CR | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

W analizie wrażliwości przetestowano wartości dla populacji RE z badania PATHFINDER (ocena odpowiedzi z uwzględnieniem kryteriów mIWG-MRT-ECNM, jak w przypadku progresji choroby) raportowane w analizie klinicznej (Tabela 20) – scenariusz OL1.

Tabela 20.
Odpowiedź na leczenie na podstawie kryteriów mIWG-MRT-ECNM z badania PATHFINDER raportowana w analizie klinicznej – wartości uwzględnione w scenariuszu OL1

| Punkt końcowy | ASM n/N (%) | SM-AHN n/N (%) | MCL n/N (%) |
|---------------|----------------|-------------------|----------------|
| ORR | 5/8 (62,5%) | 19/29 (65,5%) | 4/10 (40,0%) |
| CR | 0/8 (0,0%) | 1/29 (3,4%) | 0/10 (0,0%) |

ST

[Redacted text block]

Odpowiedź na leczenie w ramieniu midostauryny oszacowano w oparciu o iloraz szans (OR, ang. *odds ratio*) wyznaczony na podstawie porównania pośredniego wyników badań po korekcie o różnice w charakterystyce populacji (MAIC, ang. *matching adjusted indirect comparison*). Porównanie MAIC zostało przeprowadzone w całej populacji (bez podziału na podtypy choroby). Wyniki porównania MAIC w odniesieniu do odpowiedzi na leczenie zaczerpnięte z modelu oryginalnego zaprezentowano poniżej (Tabela 21).

Tabela 21.
Wyniki porównania pośredniego typu MAIC awaprytynibu z midostauryną w odniesieniu do odpowiedzi na leczenie

| Populacja w analizie (populacja dla której określono parametr) | OR [95% CI] | |
|--|-------------|------------|
| | ORR | CR |
| Badanie PATHFINDER, populacja SP (RE) | [Redacted] | [Redacted] |

[Redacted text block]

Tabela 22.
Wartość OR dla porównania awaprytynibu z midostauryną uwzględniona w analizie wrażliwości – scenariusz OL2

| Scenariusz | OR | |
|----------------|------------|------------|
| | ORR | CR |
| Scenariusz OL2 | [Redacted] | [Redacted] |

PODSUMOWANIE

Poniżej zestawiono wartości uwzględnione w poszczególnych scenariuszach analizy (Tabela 23).

Tabela 23.
Odpowiedź na leczenie - wartości uwzględnione w poszczególnych scenariuszach analizy

| Scenariusz | Populacja | Zmiany parametr | Odpowiedź na leczenie dla AVA | | | AVA vs midostauryna OR [95%CI] |
|---------------------------|--|--|-------------------------------|------------------------|------------------------|--------------------------------|
| | | | ASM | SM-AHN | MCL | |
| Analiza podstawowa | Dane z badania PATHFINDER dla populacji SP | - | ████████ | ████████ | ████████ | ████████ |
| Scenariusz OL1 | Dane z badania PATHFINDER dla populacji SP | Odpowiedź na leczenie dla AVA na podstawie kryteriów mIWG-MRT-ECNM | ORR: 62,5% CR: 0,0% | ORR: 65,5% CR: 3,4% | ORR: 40,0% CR: 0,0% | ████████ |
| Scenariusz OL2 | Dane z badania PATHFINDER dla populacji SP | Brak różnic pomiędzy AVA i midostauryną | ████████ | ████████ | ████████ | ████████ |
| Scenariusz P1 | Dane z badania PATHFINDER dla populacji RE | Dane dla populacji RE | ████████ | ████████ | ████████ | ████████ |

3.3.2. Odsetek pacjentów kwalifikujących się do allo-HSCT

W modelu globalnym istnieje możliwość określenia odsetka pacjentów, którzy będą się kwalifikowali do allo-HSCT w zależności od rodzaju uzyskanej odpowiedzi (odpowiedź całkowita lub odpowiedź ogólna z wyłączeniem pacjentów z odpowiedzią całkowitą). ██████████

Tabela 24.
Odsetek pacjentów kwalifikujących się do allo-HSCT ze względu na typ uzyskanej odpowiedzi na zastosowane leczenie

| Rodzaj uzyskanej odpowiedzi na leczenie | Wartość |
|---|----------|
| CR | ████████ |
| ORR (z wyłączeniem CR) | ████████ |

Pomimo uzyskania wystarczającej odpowiedzi na leczenie (co najmniej odpowiedzi częściowej) nie wszyscy pacjenci kwalifikują się do allo-HSCT (np. ze względu na występowanie chorób współtowarzyszących czy stan sprawności). Odsetek pacjentów kwalifikujących się do leczenia allo-HSCT po uzyskaniu wystarczającej odpowiedzi na zastosowane wcześniej leczenie określono w oparciu o wyniki badania ankietowego przeprowadzonego wśród ekspertów klinicznych (Tabela 25).

Tabela 25.
Odsetek pacjentów kwalifikujących się do allo-HSCT w zależności od podtypu AdvSM – wyniki ankiet

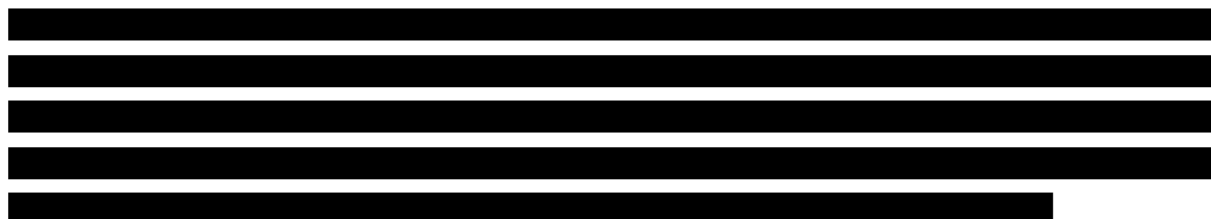
| Podtyp AdvSM | Ekspert 1 | Ekspert 2 | Ekspert 3 | Średnia |
|--------------|-----------|-----------|-----------|----------|
| ASM | ████████ | ████████ | ████████ | ████████ |

| Podtyp AdvSM | Ekspert 1 | Ekspert 2 | Ekspert 3 | Średnia |
|--------------|-----------|-----------|-----------|---------|
| SM-AHN | ■ | ■ | ■ | ■ |
| MCL | ■ | ■ | ■ | ■ |

W modelu odsetek pacjentów kwalifikujących się do allo-HSCT jest wspólny dla wszystkich pacjentów z AdvSM, zatem uzyskane udziały dla poszczególnych podtypów choroby zostały zważone liczbą pacjentów leczonych w roku (w obliczeniach wykorzystano liczbę pacjentów z populacji docelowej leczonych w 2023 r.) (Tabela 26).

Tabela 26.
Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie kwalifikujących się do allo-HSCT – dane z badania ankietowego

| Podtyp AdvSM | Liczba pacjentów z populacji docelowej w 2023 r. | Odsetek pacjentów kwalifikujących się do allo-HSCT |
|----------------|--|--|
| ASM | ■ | ■ |
| SM-AHN | ■ | ■ |
| MCL | ■ | ■ |
| Średnia ważona | | ■ |



W analizie wrażliwości przetestowano odsetki pacjentów kwalifikujących się do allo-HSCT spośród pacjentów odpowiadających na leczenie w oparciu o skrajne wartości podane przez ankietowanych ekspertów (Tabela 27).

Tabela 27.
Odsetek pacjentów kwalifikujących się do allo-HSCT spośród pacjentów z odpowiedzią na leczenie

| Podtyp AdvSM | Liczba pacjentów z populacji docelowej w 2023 r. | Wartość minimalna | Wartość maksymalna |
|----------------|--|-------------------|--------------------|
| ASM | ■ | ■ | ■ |
| SM-AHN | ■ | ■ | ■ |
| MCL | ■ | ■ | ■ |
| Średnia ważona | | ■ | ■ |

Wartości uwzględnione w poszczególnych scenariuszach analizy zestawiono w tabeli poniżej (Tabela 28).

Tabela 28.
Odsetek pacjentów kwalifikujących się do allo-HSCT spośród pacjentów z odpowiedzią na leczenie

| Scenariusz | Wartość |
|--------------------|---------|
| Analiza podstawowa | ■ |
| Scenariusz HSCT-K1 | ■ |
| Scenariusz HSCT-K2 | ■ |

3.3.3. Obecność nowotworu hematologicznego

W modelu istnieje możliwość przyjęcia założenia, iż kryterium wymaganym do kwalifikacji allo-HSCT jest obecność nowotworu układu krwiotwórczego. ■

3.3.4. Dostępność dawcy

Oprócz czynników opisanych w rozdziałach powyżej, ważnym kryterium wykonania u pacjenta allo-HSCT jest dostępność dawcy. W oparciu o dostępne dane dla Polski nie jest możliwe określenie odsetka pacjentów, dla których odpowiedni dawca zostanie znaleziony, dlatego w obliczeniach uwzględniono wartości przyjęte przez autorów oryginalnego modelu [8, 11].

W celu zidentyfikowania źródeł danych pozwalających na określenie dostępności dawcy dla pacjentów z populacji docelowej niniejszej analizy autorzy modelu globalnego przeprowadzili przegląd literatury [8, 11]. Poszukiwano badań opublikowanych w ciągu ostatnich 10 lat. Do analizy kwalifikowano publikacje, w których populację stanowili pacjenci dorośli, a przedmiotem analizy była dostępność dawców w kontekście allo-HSCT. W ramach przeszukania odnaleziono 38 publikacji, z czego do analizy włączono trzy (Tabela 29).

Tabela 29.
Odsetek pacjentów, dla których odnaleziono dawcę – wyniki przeglądu literatury [8, 11]

| Publikacja | Państwo | Metodyka badania | Jednostka chorobowa | n | Odsetek pacjentów, dla których odnaleziono dawcę |
|------------------------------|---------|--|---------------------|-------|--|
| Dawcy spokrewnieni | | | | | |
| Lafarge 2017 | Francja | Przegląd narracyjny | - | - | 25% |
| Tomblyn 2011 | USA | Randomizowane kontrolowane badanie kliniczne | FL | 30 | 27% |
| Dawcy niespokrewnieni | | | | | |
| Milone 2018 | Włochy | Badanie obserwacyjne | AML, ALL | 2 747 | 65–70% |

ALL – ostra białaczka limfoblastyczna (ang. *acute lymphoblastic leukemia*), AML – ostra białaczka szpikowa (ang. *acute myleoid leukemia*), FL – chłoniak grudkowy (ang. *follicular lymphoma*)

Wyniki przeprowadzonego przeglądu literatury wskazują, że dawcę spokrewnionego komórek krwiotwórczych można znaleźć dla około 25–27% pacjentów, natomiast dawcę niespokrewnionego dla 65–70% pacjentów. Mając na uwadze powyższe wyniki w obliczeniach uwzględniono wartości środkowe z prezentowanych przedziałów (Tabela 30).

Tabela 30.
Odsetek pacjentów, dla których odnaleziono dawcę – wartości uwzględnione w analizie

| Rodzaj dawcy | Odsetek pacjentów, dla których odnaleziono dawcę |
|-----------------------|--|
| Dawca spokrewniony | 26% |
| Dawca niespokrewniony | 67% |

3.4. Bezpieczeństwo

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w ramieniu AVA przyjęto za autorami modelu na podstawie danych z badania PATHFINDER. Prawdopodobieństwo występowania zdarzeń niepożądanych w ramieniu ST wyznaczono jako średnią ważoną liczbą pacjentów w badaniach częstości występowania zdarzeń w przypadku stosowania midostauryny oraz częstości występowania zdarzeń niepożądanych w przypadku stosowania pozostałych terapii wchodzących w skład ST. Bezpieczeństwo dla midostauryny w modelu zostało określone na podstawie informacji zawartych w ChPL dla leku Rydapt [18], natomiast dla pozostałych terapii rozważanych w ramach ST na podstawie badania oceniającego skuteczność kladrybiny w populacji dorosłych pacjentów z mastocytozą [19] oraz ChPL dla leku Litak [20]. W obliczeniach uwzględniono zdarzenia niepożądane stopnia co najmniej 3 występujące u co najmniej 2% pacjentów, a częstości występowania zdarzeń niepożądanych zostały przeliczone na jeden cykl. Część zdarzeń niepożądanych została zgrupowana w większe zestawy zdarzeń niepożądanych – dla nich częstość występowania na cykl wyznaczono jako średnią z częstości poszczególnych zdarzeń wchodzących w skład danej grupy. Wartości zaczerpnięte z modelu oryginalnego zaprezentowano poniżej (Tabela 31).

Tabela 31.
Częstości występowania zdarzeń niepożądanych dla AVA i ST

| Zdarzenie niepożądane | AVA | | Midostauryna | | Pozostałe terapie w ramach ST | | |
|--------------------------------|-------------------------|-----------|--------------|-----------|-------------------------------|-----------|-------|
| | % | % na cykl | % | % na cykl | % | % na cykl | |
| Trombocytopenia | ██████ | ██████ | 0,00% | 0,00% | 50,00% | 1,43% | |
| Anemia | ██████ | ██████ | 0,00% | 0,00% | 54,84% | 1,64% | |
| Inne zaburzenia hematologiczne | Gorączka neutropeniczna | ██████ | ██████ | 7,00% | 0,07% | 0,00% | 0,00% |
| | Neutropenia | ██████ | ██████ | 0,00% | 0,00% | 47,06% | 0,57% |
| | Hipokaliemia | ██████ | ██████ | 0,00% | 0,00% | 0,00% | 0,00% |

| Zdarzenie niepożądane | AVA | | Midostauryna | | Pozostałe terapie w ramach ST | |
|---|---------------------------------|-----------|--------------|-----------|-------------------------------|-----------|
| | % | % na cykl | % | % na cykl | % | % na cykl |
| Zmniejszenie liczby neutrofilii | █ | █ | 26,80% | 0,31% | 0,00% | 0,00% |
| Zmniejszenie liczby płytek krwi | █ | █ | 0,00% | 0,00% | 0,00% | 0,00% |
| Zwiększona aktywność fosfatazy zasadowej | █ | █ | 0,00% | 0,00% | 0,00% | 0,00% |
| Spadek liczby białych krwinek | █ | █ | 0,00% | 0,00% | 0,00% | 0,00% |
| Zmniejszenie liczby limfocytów | █ | █ | 45,80% | 0,61% | 82,35% | 1,55% |
| Zwiększona aktywność AspAT | █ | █ | 2,60% | 0,03% | 0,00% | 0,00% |
| Hiperglikemia | █ | █ | 19,00% | 0,21% | 0,00% | 0,00% |
| Średnia | █ | █ | - | 0,12% | - | 0,21% |
| Krwawienie z przewodu pokarmowego | █ | █ | 3,50% | 0,04% | 0,00% | 0,00% |
| Niezdolności choroby przewodu pokarmowego | Mdłości | █ | 5,60% | 0,06% | 0,00% | 0,00% |
| | Wymioty | █ | 5,60% | 0,06% | 0,00% | 0,00% |
| | Biegunka | █ | 6,30% | 0,06% | 0,00% | 0,00% |
| | Średnia | █ | - | 0,06% | - | 0,00% |
| Niezdolności zaburzenia wątroby, dróg żółciowych i trzustki | Zwiększona aktywność GGTP | █ | 0,00% | 0,00% | 0,00% | 0,00% |
| | Zwiększona aktywność amylazy | █ | 7,00% | 0,07% | 0,00% | 0,00% |
| | Zwiększona lipaza | █ | 17,60% | 0,19% | 0,00% | 0,00% |
| | Zmniejszona aktywność ALT | █ | 3,50% | 0,04% | 0,00% | 0,00% |
| | Zwiększona bilirubina całkowita | █ | 4,90% | 0,05% | 0,00% | 0,00% |
| | Średnia | █ | - | 0,07% | - | 0,00% |
| Zapalenie płuc | █ | █ | 7,00% | 0,07% | 0,00% | 0,00% |
| Wysięk opłucnowy | █ | █ | 4,20% | 0,04% | 0,00% | 0,00% |
| Nadciśnienie | █ | █ | 0,00% | 0,00% | 0,00% | 0,00% |
| Nieokreślony obrzęk | Obrzęk obwodowy | █ | 3,50% | 0,04% | 0,00% | 0,00% |
| | Obrzęk oczodołowy | █ | 0,00% | 0,00% | 0,00% | 0,00% |
| | Średnia | █ | - | 0,02% | - | 0,00% |
| Gorączka | █ | █ | 4,20% | 0,04% | 5,88% | 0,05% |

| Zdarzenie niepożądane | | AVA | | Midostauryna | | Pozostałe terapie w ramach ST | |
|------------------------------------|---------------------------------|------|-----------|--------------|-----------|-------------------------------|-----------|
| | | % | % na cykl | % | % na cykl | % | % na cykl |
| Zaburzenia mięśni | Zmęczenie | ████ | ████ | 8,50% | 0,09% | 0,00% | 0,00% |
| Inne zaburzenia układu oddechowego | Duszność | ████ | ████ | 5,60% | 0,06% | 0,00% | 0,00% |
| | Sepsa | ████ | ████ | 7,70% | 0,08% | 10,29% | 0,10% |
| Zaburzenia naczyń obwodowych | Niedociśnienie | ████ | ████ | 2,10% | 0,02% | 0,00% | 0,00% |
| | Krwawienie z nosa | ████ | ████ | 2,80% | 0,03% | 0,00% | 0,00% |
| | Wzrost masy ciała | ████ | ████ | 2,80% | 0,03% | 0,00% | 0,00% |
| | Zapalenie wyrostka robaczkowego | ████ | ████ | 0,00% | 0,00% | 0,00% | 0,00% |
| | Przewlekła choroba nerek | ████ | ████ | 0,00% | 0,00% | 0,00% | 0,00% |
| | Zaburzenia poznawcze | ████ | ████ | 0,00% | 0,00% | 0,00% | 0,00% |
| | Niewydolność nerek | ████ | ████ | 0,00% | 0,00% | 0,00% | 0,00% |

GGTP – gamma-glutamylotransferaza

3.5. Użyteczności stanów zdrowia

3.5.1. Użyteczności stanów zdrowia

3.5.1.1. PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY DONIESIEŃ NAUKOWYCH

W celu zidentyfikowania opublikowanych danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia związanych AdvSM przeprowadzono systematyczne przeszukanie doniesień naukowych. W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie zidentyfikowano publikacji na podstawie których możliwe było określenie wartości użyteczności dla stanów zdrowia wyszczególnionych w modelu.

3.5.1.2. DANE UWZGLĘDNIONE W MODELU ORYGINALNYM

Stan przed progresją choroby

Wartości użyteczności w modelu w stanie przed progresją choroby (PF) zostały wyznaczone w oparciu o dane z badania PATHFINDER zebrane za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30 i przeliczone na wartości użyteczności EQ-5D-3L.

W celu identyfikacji odpowiedniego algorytmu mapowania danych zebranych za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30 do odpowiednich wartości użyteczności, autorzy modelu globalnego wykonali przeszukanie literatury. W wyniki przeprowadzonego przeszukania

odnaleziono 98 tytułów, z czego finalnie do analizy włączono 7 publikacji. W wyniku analizy algorytmów opisanych w odnalezionych publikacjach autorzy modelu globalnego za najlepiej dopasowany do analizowanej populacji wybrali ten opisany w publikacji Young 2015 [21]. Szczegółowy opis odnalezionych badań wraz ze schematem ich selekcji zamieszczono w raporcie technicznym dołączonym do modelu [8].

Wartość użyteczności określoną w oparciu o dane zebrane w ramach badania PATHFINDER, obliczoną z zastosowaniem algorytmu zaprezentowanym w publikacji Young 2015 [21] zaprezentowano poniżej (Tabela 32).

Tabela 32.
Wartość użyteczności w stanie PF

| Stan zdrowia | Użyteczność | Źródło |
|-------------------------|-------------|--------------------|
| Przed progresją choroby | ■ | Badanie PATHFINDER |

Stan zdrowia po progresji choroby

Wyznaczenie jakości życia dla stanu zdrowia po progresji choroby (PD) z badania PATHFINDER nie było możliwe. W związku z powyższym autorzy modelu globalnego przeprowadzili przeszukanie literatury w celu wyznaczenia zależności między jakością życia dla stanu zdrowia PF i PD. Do analizy zostały włączone 4 badania: Stein 2018 [22], Joshi 2019 [23], Leunis 2014 [24] oraz Mamolo 2019 [25]. Wszystkie artykuły były badaniami przekrojowymi uwzględniającymi dane dla pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną. Średnią współczynnika PF/PD autorzy wyznaczyli w dwóch wariantach: jako średnią arytmetyczną współczynników wyznaczonych na podstawie poszczególnych badań oraz jakoś średnią ważoną liczbą pacjentów w danym badaniu (Tabela 33). Szczegóły odnośnie przeprowadzonego przeszukania wraz z jego wynikami szczegółowo zaprezentowano w raporcie technicznym dołączonym do modelu globalnego [8, 11].

Tabela 33.
Kalkulacja zależności między jakością życia dla stanu zdrowia PF i PD

| Publikacja | Joshi 2019 | Leunis 2014 | Stein 2018 | Mamolo 2019 |
|----------------------------------|------------|-------------|------------|-------------|
| Liczba pacjentów w badaniu | 210 | 92 | 300 | 389 |
| Użyteczność w stanie PF | 0,89 | 0,83 | 0,87 | 0,74 |
| Użyteczność w stanie PD | 0,51 | 0,78 | 0,355 | 0,73 |
| Współczynnik PF/PD | 0,57 | 0,94 | 0,41 | 0,99 |
| Średni współczynnik PF/PD | 0,73 | | | |
| Średni ważony współczynnik PF/PD | 0,72 | | | |

W niniejszej analizie podstawowej do określenia użyteczności w stanie PD wykorzystano średnią ważoną współczynnika PF/PD (0,72). W analizie wrażliwości przetestowano współczynnik

wyznaczony na podstawie średniej arytmetycznej (0,73). Wartości użyteczności w stanie PD zaprezentowano w poniższej tabeli (Tabela 34).

Tabela 34.
Wartość użyteczności w stanie PD

| Scenariusz | Analiza podstawowa |
|--------------------|--------------------|
| Analiza podstawowa | ■ |
| Scenariusz U | ■ |

Stan po allo-HSCT

W celu zidentyfikowania wartości użyteczności w stanie po allo-HSCT przez autorów modelu globalnego został wykonany systematyczny przegląd doniesień naukowych. W wyniku przeprowadzonego przeglądu zidentyfikowano 598 tytułów, z czego do analizy zakwalifikowano cztery (Tabela 35). Szczegółowy opis przeszukania przeprowadzonego przez autorów modelu wraz z wynikami zaprezentowano w raporcie technicznym dołączonym do modelu globalnego [8].

Tabela 35.
Publikacje odnalezione w ramach przeszukania literatury przeprowadzonego w celu identyfikacji wartości użyteczności w stanie po allo-HSCT [8, 11]

| Publikacja | Metodyka badania | Jednostka chorobowa | N | Horyzont czasowy | Kwestionariusz |
|----------------|-----------------------------------|--------------------------|-------|------------------|----------------|
| Frödin 2015 | Prospektywne badania obserwacyjne | Nowotwory hematologiczne | 94 | 3 lata po HSCT | EORTC QLQ-C30 |
| Anderson 2011 | Prospektywne badania obserwacyjne | Nowotwory | 202 | 1 rok po HSCT | EORTC QLQ-C30 |
| Gulke 2012 | Przegląd | Nowotwory | 2 800 | 3 lata po HSCT | EORTC QLQ-C30 |
| Abasaheed 2018 | Prospektywne badania obserwacyjne | Nowotwory hematologiczne | 23 | 80 dni po HSCT | EORTC QLQ-C30 |

Spośród odnalezionych publikacji za najlepsze źródło danych uznano publikację Gulke 2012 [26], gdyż:

- ma strukturę przeglądu systematycznego i uwzględnia dane z 33 publikacji, co daje wielkość próby znacznie większą niż w przypadku pozostałych publikacji,
- publikacja Gulke 2012 posłużyła do określenia użyteczności po allo-HSCT w raporcie NICE dla midostauryny w leczeniu ostrej białaczki szpikowej [27] a wykorzystane na jej podstawie wartości nie budziły zastrzeżeń.

W oparciu o dane dostępne w Gulke 2012 oraz algorytm mapowania zaprezentowany w Young 2015 (wykorzystany również przy wyznaczeniu wartości użyteczności dla stanu bez progresji choroby) obliczono wartości użyteczności dla stanu po allo-HSCT w zależności od czasu jaki upłynął od allo-HSCT (Tabela 36).

Tabela 36.

Wartości użyteczności po allo-HSCT w zależności od czasu jaki upłynął od zabiegu wyznaczone w oparciu o dane z publikacji Grulke 2012

| Stan zdrowia, czas od allo-HSCT | Wartość użyteczności |
|--|----------------------|
| Stan po allo-HSCT, pierwszy miesiąc | 0,620 |
| Stan po allo-HSCT, od 1 do 6 miesięcy | 0,760 |
| Stan po allo-HSCT, od 7 do 12 miesięcy | 0,796 |
| Stan po allo-HSCT, > 12 miesięcy | 0,796 |

3.5.2. Zmiana jakości życia związana z wiekiem

W modelu globalnym uwzględniono wartości użyteczności skorygowane o wiek pacjenta. Powodem takiego postępowania jest rosnąca wraz z wiekiem częstość występowania chorób towarzyszących wpływających na jakość życia. Wartości użyteczności w każdym cyklu porównywane są z wartościami użyteczności dla odpowiedniego stanu zdrowia, a następnie w obliczeniach uwzględniana jest niższa z porównywanych wartości.

W modelu globalnym wartości użyteczności skorygowano o normy brytyjskie zmierzone w populacji ogólnej w badaniu Ara 2010 [28]. W ramach dostosowania modelu do warunków polskich oryginalne wartości zastąpiono danymi z publikacji Golicki 2021 [29], która dostarcza polskich danych dotyczących wartości użyteczności w populacji ogólnej dla poszczególnych grup wiekowych oraz w podziale na płeć, uzyskanych na podstawie kwestionariusza EQ-5D-5L. Na podstawie wartości raportowanych w publikacji Golicki 2021 oraz rozkładu na płeć uwzględnionego w modelu (rozdz. 3.1) wyznaczono średnią wartość użyteczności dla każdej z grup wiekowych. Wartości z publikacji Golicki 2021 oraz wyznaczone na jej podstawie wartości średnie zaprezentowano poniżej (Tabela 37).

Tabela 37.

Polskie normy użyteczności EQ-5D na podstawie Golicki 2021 [29]

| Wiek | Mężczyźni | | Kobiety | | Wartość w analizie | |
|-------|-----------------|-------|-----------------|-------|--------------------|-------|
| | Wartość indeksu | SE | Wartość indeksu | SE | Wartość indeksu | SE |
| 18-24 | 0,985 | 0,002 | 0,981 | 0,003 | 0,983 | 0,002 |
| 25-34 | 0,978 | 0,004 | 0,973 | 0,004 | 0,976 | 0,003 |
| 35-44 | 0,969 | 0,004 | 0,966 | 0,003 | 0,968 | 0,003 |
| 45-54 | 0,947 | 0,007 | 0,924 | 0,009 | 0,938 | 0,006 |
| 55-64 | 0,890 | 0,008 | 0,908 | 0,006 | 0,897 | 0,005 |
| 65-74 | 0,880 | 0,011 | 0,845 | 0,012 | 0,866 | 0,008 |
| ≥75 | 0,780 | 0,022 | 0,749 | 0,016 | 0,768 | 0,014 |

3.5.3. Spadki użyteczności związane ze zdarzeniami niepożądanymi

W analizie zostały uwzględnione wartości spadków użyteczności związane ze zdarzeniami niepożądanymi, które przyjęto zgodnie z modelem globalnym na podstawie analiz NICE w chorobach nowotworowych (NICE TA604 [30] oraz NICE TA627 [31]), systematycznego przeglądu zmiany użyteczności w związku z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych dla pacjentów leczonych z zastosowaniem chemioterapii (badanie Shabaruddin 2013 [32]) oraz badania użyteczności w populacji Wielkiej Brytanii (publikacja Sullivan 2011 [33]). Niektóre zdarzenia niepożądane zostały zgrupowane w ramach jednej definicji – w tym przypadku wartości spadków użyteczności zostały wyznaczone jako średnia z częstości poszczególnych zdarzeń wchodzących w skład danej grupy. Wartości uwzględnione w obliczeniach zaprezentowano poniżej (Tabela 38). W modelu przyjęto, że każde z uwzględnionych zdarzeń niepożądanych trwa 14 dni.

Tabela 38.
Spadki użyteczności związane ze zdarzeniami niepożądanymi

| Zdarzenie niepożądane | Zmiana użyteczności | Źródło | |
|---|----------------------------------|--------------------|--------------------|
| Trombocytopenia | -0,108 | NICE TA627 [31] | |
| Anemia | -0,119 | NICE TA627 [31] | |
| Gorączka neutropeniczna | -0,150 | NICE TA627 [31] | |
| Neutropenia | -0,090 | NICE TA627 [31] | |
| Hipokaliemia | -0,124 | NICE TA627 [31] | |
| Zmniejszenie liczby neutrofilii | -0,072 | Sullivan 2011 [33] | |
| Zmniejszenie liczby płytek krwi | -0,072 | Sullivan 2011 [33] | |
| Inne zaburzenia hematologiczne | | | |
| Zwiększona aktywność fosfatazy zasadowej | -0,072 | Sullivan 2011 [33] | |
| Spadek liczby białych krwinek | -0,100 | NICE TA627 [31] | |
| Zmniejszenie liczby limfocytów | -0,100 | NICE TA627 [31] | |
| Zwiększona aktywność AspAT | -0,072 | Sullivan 2011 [33] | |
| Hiperglikemia | -0,072 | Sullivan 2011 [33] | |
| Średnia | -0,093 | - | |
| Krwawienie z przewodu pokarmowego | -0,051 | Sullivan 2011 [33] | |
| Niezłośliwe choroby przewodu pokarmowego | | | |
| Mdłości | -0,048 | NICE TA627 [31] | |
| Wymioty | -0,051 | Sullivan 2011 [33] | |
| Biegunka | -0,048 | NICE TA627 [31] | |
| Średnia | -0,049 | - | |
| Niezłośliwe zaburzenia wątroby i dróg żółciowych i | Zwiększona aktywność GGTP | -0,038 | Sullivan 2011 [33] |

| Zdarzenie niepożądane | | Zmiana użyteczności | Źródło |
|------------------------------------|---------------------------------|---------------------|---|
| trzustki | Zwiększona aktywność amylazy | -0,038 | Sullivan 2011 [33] |
| | Zwiększona lipaza | -0,038 | Sullivan 2011 [33] |
| | Zmniejszona aktywność ALT | -0,038 | Sullivan 2011 [33] |
| | Zwiększona bilirubina całkowita | -0,038 | Sullivan 2011 [33] |
| | Średnia | -0,038 | - |
| Zapalenie płuc | | -0,200 | NICE TA627 [31] |
| Wysięk opłucnowy | | -0,078 | Sullivan 2011 [33] |
| Nadciśnienie | | -0,038 | Sullivan 2011 [33] |
| Nieokreślony obrzęk | Obrzęk obwodowy | -0,060 | Shabaruddin 2013 [32] |
| | Obrzęk oczodołowy | -0,060 | Założenie – wartość jak dla obrzęku obwodowego (pozostałego zdarzenia uwzględnionego w ramach nieokreślonego obrzęku) |
| | Średnia | -0,060 | - |
| Gorączka | | -0,110 | NICE TA604 [30] |
| Zaburzenia mięśni | Zmęczenie | -0,073 | NICE TA627 [31] |
| Inne zaburzenia układu oddechowego | Duszność | -0,050 | NICE TA604 [30] |
| Sepsa | | -0,267 | NICE TA627 [31] |
| Zaburzenia naczyń obwodowych | Niedociśnienie | -0,057 | NICE TA627 [31] |
| Krwawienie z nosa | | -0,010 | Sullivan 2011 [33] |
| Wzrost masy ciała | | -0,073 | Założenie – wartość jak dla zmęczenia |
| Zapalenie wyrostka robaczkowego | | -0,051 | Wartość maksymalna dla niezłośliwych chorób przewodu pokarmowego |
| Przewlekła choroba nerek | | -0,270 | Założenie – wartość jak dla niewydolności nerek |
| Zaburzenia poznawcze | | -0,560 | Revicki 1997 [34] (wartość dla depresji) |
| Niewydolność nerek | | -0,270 | NICE TA627 [31] |

3.6. Dawkowanie

AVA

Zalecana dawka początkowa AVA w leczeniu pacjentów z AdvSM przedstawiona w charakterystyce produktu leczniczego [3] wynosi 200 mg doustnie raz na dobę na czczo. Jest to jednocześnie maksymalna zalecana dawka leku, której nie należy przekraczać. Leczenie należy kontynuować aż do wystąpienia progresji choroby albo niemożliwych do zaakceptowania działań toksycznych. Dawka

początkowa AVA określona w badaniu PATHFINDER oraz w proponowanym programie lekowym odpowiada dawkowaniu przedstawionemu w ChPL.

Zalecana dawka początkowa leku to 200 mg na dzień, jednak w przypadku wystąpienia działań niepożądanych możliwe jest zmniejszenie dawki leku [3] (Tabela 39).

Tabela 39.
Zalecane zmniejszenie dawki AVA w przypadku działań niepożądanych

| Zmniejszenie dawki | Dawka |
|--------------------|--------------------|
| Pierwsze | 100 mg raz na dobę |
| Drugie | 50 mg raz na dobę |
| Trzecie | 25 mg raz na dobę |

W celu możliwie najlepszego odzwierciedlenia zależności między dawką AVA przyjmowaną przez pacjentów, a uzyskiwanymi efektami zdrowotnymi średnie udziały poszczególnych dawek leku określono w oparciu o dane z protokołu do badania PATHFINDER [35] odnośnie dawek leków przyjmowanych przez pacjentów w kolejnych tygodniach leczenia. W analizie uwzględniono dane dla 60 pacjentów rozpoczynających leczenie od dawki AVA 200 mg. Liczbę pacjentów stosujących poszczególne dawki AVA w kolejnych tygodniach terapii zaczerpniętą z protokołu do badania PATHFINDER zaprezentowano poniżej (Tabela 40).

Tabela 40.
Liczba pacjentów stosujących poszczególne dawki AVA w kolejnych tygodniach terapii – dane z protokołu do badania PATHFINDER

| Tydzień leczenia | 25 mg | 50 mg | 100 mg | 150 mg | 200 mg | 300 mg | Razem |
|------------------|-------|-------|--------|--------|--------|--------|-------|
| 1 | █ | █ | █ | █ | █ | █ | █ |
| 5 | █ | █ | █ | █ | █ | █ | █ |
| 9 | █ | █ | █ | █ | █ | █ | █ |
| 13 | █ | █ | █ | █ | █ | █ | █ |
| 17 | █ | █ | █ | █ | █ | █ | █ |
| 21 | █ | █ | █ | █ | █ | █ | █ |
| 25 | █ | █ | █ | █ | █ | █ | █ |
| 29 | █ | █ | █ | █ | █ | █ | █ |
| 33 | █ | █ | █ | █ | █ | █ | █ |
| 37 | █ | █ | █ | █ | █ | █ | █ |
| 41 | █ | █ | █ | █ | █ | █ | █ |
| 45 | █ | █ | █ | █ | █ | █ | █ |
| 49 | █ | █ | █ | █ | █ | █ | █ |
| 53 | █ | █ | █ | █ | █ | █ | █ |
| 57 | █ | █ | █ | █ | █ | █ | █ |

| Tydzień leczenia | 25 mg | 50 mg | 100 mg | 150 mg | 200 mg | 300 mg | Razem |
|------------------|-------|-------|--------|--------|--------|--------|-------|
| 61 | █ | █ | █ | █ | █ | █ | █ |
| 65 | █ | █ | █ | █ | █ | █ | █ |
| 69 | █ | █ | █ | █ | █ | █ | █ |
| 73 | █ | █ | █ | █ | █ | █ | █ |
| 77 | █ | █ | █ | █ | █ | █ | █ |

Wyznaczone na podstawie powyższych danych rozkład dawek AVA stosowanych w kolejnych tygodniach oraz średni ważony liczbą pacjentów leczonych w kolejnych tygodniach rozkład dawek leku zaprezentowano poniżej (Tabela 41).

Tabela 41.
Odsetek pacjentów stosujących poszczególne dawki AVA w kolejnych tygodniach terapii – dane z protokołu do badania PATHFINDER

| Tydzień leczenia | 25 mg | 50 mg | 100 mg | 150 mg | 200 mg | 300 mg |
|-----------------------|-------|-------|--------|--------|--------|--------|
| 1 | █ | █ | █ | █ | █ | █ |
| 5 | █ | █ | █ | █ | █ | █ |
| 9 | █ | █ | █ | █ | █ | █ |
| 13 | █ | █ | █ | █ | █ | █ |
| 17 | █ | █ | █ | █ | █ | █ |
| 21 | █ | █ | █ | █ | █ | █ |
| 25 | █ | █ | █ | █ | █ | █ |
| 29 | █ | █ | █ | █ | █ | █ |
| 33 | █ | █ | █ | █ | █ | █ |
| 37 | █ | █ | █ | █ | █ | █ |
| 41 | █ | █ | █ | █ | █ | █ |
| 45 | █ | █ | █ | █ | █ | █ |
| 49 | █ | █ | █ | █ | █ | █ |
| 53 | █ | █ | █ | █ | █ | █ |
| 57 | █ | █ | █ | █ | █ | █ |
| 61 | █ | █ | █ | █ | █ | █ |
| 65 | █ | █ | █ | █ | █ | █ |
| 69 | █ | █ | █ | █ | █ | █ |
| 73 | █ | █ | █ | █ | █ | █ |
| 77 | █ | █ | █ | █ | █ | █ |
| Średnia ważona | █ | █ | █ | █ | █ | █ |

ST

W badaniu prezentującym wyniki porównania pośredniego AVA z komparatorem nie odnaleziono danych odnośnie dawkowania dla schematów uwzględnionych w ramach ST. [REDACTED]

[REDACTED] Poniżej zaprezentowano dawkowanie uwzględnione w obliczeniach (Tabela 44). Zestawienie informacji zebranych w ramach przeprowadzonych ankiet zamieszczono w aneksie (rozdz. A.3).

Tabela 44.
Dawkowanie schematów uwzględnionych w ramach ST przyjęte w analizie

| Schemat leczenia | Dawka | Długość cyklu [dni] | Liczba podań w cyklu |
|------------------|-------------------------|---------------------|----------------------|
| MIDO | 2 x 100 mg na dobę | [REDACTED] | [REDACTED] |
| KLAD | 0,12 mg/kg m.c. na dobę | [REDACTED] | [REDACTED] |
| IFN | 180 µg raz w tygodniu | [REDACTED] | [REDACTED] |
| HU | 2 x 500 mg na dobę | [REDACTED] | [REDACTED] |

a) dla leków stosowanych do progresji choroby przyjęto długość cyklu zgodną z długością cyklu w modelu (1 miesiąc).

b) liczba podań na cykl została określona na podstawie informacji uzyskanych od ekspertów i przeliczona dla długości cyklu w modelu (1 miesiąc)

3.7. Koszty

3.7.1. Koszty leków

3.7.1.1. KOSZT PREPARATU AYVAKYT®

W analizie przyjęto, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji preparatu Ayvakyt® produkt ten będzie finansowany w ramach programu lekowego.

Cenę zbytu netto preparatu Ayvakyt® otrzymano od Podmiotu Odpowiedzialnego. [REDACTED]

Tabela 45.
Koszt preparatu Ayvakyt®

| Substancja czynna | Opakowanie | Cena zbytu netto | Cena hurtowa ^a | Cena hurtowa brutto ^b | Limit finansowania |
|-------------------|------------|------------------|---------------------------|----------------------------------|--------------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

3.7.1.2. KOSZTY SCHEMATÓW UWZGLĘDNIONYCH W RAMACH ST

Skład ST ustalono w oparciu o informacje uzyskane w ramach przeprowadzonych ankiet. Zgodnie z opiniami ekspertów, w analizie w ramieniu komparatora oprócz midostauryny (MIDO) oraz kladrybiny (KLAD) uwzględniono również INF (peginterferon alfa-2a) oraz HU (hydroksymocznik). INF nie jest refundowany w analizowanej populacji docelowej, natomiast HU jest refundowany wyłącznie w grupie pacjentów z rozpoznaniem MCL. Zatem koszty INF i HU (poza refundowanym wskazaniem) ponoszą pacjenci. W związku z powyższym w analizie przyjęto następujące założenia:

- założono, że płatnik publiczny nie ponosi kosztu INF w analizowanej populacji docelowej, koszt INF został uwzględniony w scenariuszu analizy wrażliwości uwzględniającym koszt z perspektywy PP + P (wariant PER),
- przyjęto, że koszt HU jest ponoszony przez płatnika publicznego w całej populacji docelowej niniejszej analizy, a w ramach analizy wrażliwości przetestowano wariant, w którym PP nie ponosi kosztów związanych z refundacją HU (wariant K-HU).

Skład ST

W celu wyznaczenia średniego kosztu leczenia w ramach ST konieczne było określenie udziałów poszczególnych terapii. Aby możliwie najlepiej odzwierciedlić koszty poniesione na uzyskane efekty zdrowotne, udziały terapii wchodzących w skład ST zostały wyznaczone w oparciu o skład ST uwzględniony w porównaniu pośrednim i zaprezentowany w analizie klinicznej [1]. Wśród substancji czynnych wchodzących w skład ST uwzględniony w porównaniu pośrednim znalazły się substancje czynne nieobjęte w Polsce refundacją we wskazaniu AdvSM. Zgodnie z metodyką przyjętą w niniejszej analizie, przy wyznaczaniu udziałów terapii wchodzących w skład ST uwzględniono wyłącznie substancje czynne wskazane przez ekspertów klinicznych, tj. MIDO, KLAD, INF oraz HU. W obliczeniach wykorzystano dane z analizy klinicznej odnoszące się do terapii stosowanych w co najmniej drugiej linii leczenia. Dane zaczerpnięte z analizy klinicznej odnośnie udziałów leków w 2 i ≥3 linii leczenia wraz z wyznaczonymi na ich podstawie średnimi ważonymi liczbą pacjentów leczonych na poszczególnych liniach terapii zaprezentowano poniżej (Tabela 46).

Tabela 46.
Udziały substancji czynnych wchodzących w skład ST wyznaczone w oparciu o dane z analizy klinicznej

| Parametr | 2L | ≥3L | Średnia ważona | |
|--------------------------------|-------|-----|----------------|-----|
| Liczba pacjentów | 69 | 35 | - | |
| Odsetek pacjentów stosujących: | MIDO | 49% | 40% | 46% |
| | KLAD | 31% | 37% | 33% |
| | IFN | 7% | 3% | 6% |
| | HU | 8% | 7% | 8% |
| | Razem | 95% | 87% | 92% |

2L – 2. linia leczenia, ≥3L – co najmniej 3. linia leczenia

Wyznaczone powyżej udziały leków nie sumują się do 100%, zatem na potrzeby analizy zostały one przeskalowane (Tabela 47).

Tabela 47.
Udziały substancji czynnych wchodzących w skład ST uwzględnione w analizie podstawowej

| Substancja czynna | Udział |
|-------------------|--------|
| MIDO | 50% |
| KLAD | 36% |
| IFN | 6% |
| HU | 8% |
| Razem | 100% |

Udziały określone w oparciu o dane z analizy klinicznej mogą nie odzwierciedlać faktycznego rozkładu terapii stosowanych w ramach ST w warunkach polskich. W związku z tym w analizie wrażliwości (scenariusz K-ST) przetestowano wartości z analizy wpływu na budżet [37] określone w oparciu o zebrane opinie ekspertów (Tabela 48). Jednocześnie należy podkreślić, że zmiana udziałów terapii stosowanych w ramach ST wpływa jedynie na koszty leczenia oraz wielkość kohorty, która w ramieniu komparatora otrzyma allo-HSCT (w analizie przyjęto, że wyłącznie terapia MIDO pozwala na uzyskanie efektów leczenia pozwalających na przeprowadzenie przeszczepienia, patrz rozdz. 3.3.1). Zmiana omawianych udziałów nie wpływa na skuteczność terapii ST uwzględnioną na podstawie OS oraz ToT.

Tabela 48.
Udziały substancji czynnych wchodzących w skład ST uwzględnione w analizie wrażliwości (scenariusz K-ST)

| Substancja czynna | Udział |
|-------------------|--------|
| MIDO | ■ |
| KLAD | ■ |
| IFN | ■ |
| HU | ■ |

| Substancja czynna | Udział |
|-------------------|--------|
| Razem | ■ |

Koszty jednostkowe leków dostępnych w ramach programu lekowego - midostauryna

Produkt Rydapt® jest refundowany w ramach programu lekowego B.114. „Leczenie chorych na ostrą białaczkę szpikową” oraz B.115. „Leczenie agresywnej mastocytozy układowej, mastocytozy układowej z współistniejącym nowotworem układu krwiotwórczego oraz białaczki mastocytarnej” [38]. W tabeli poniżej zaprezentowano cenę leku Rydapt® zgodną z aktualnie obowiązującym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia (MZ) z dnia 17 czerwca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2024 r. [38] (Tabela 49). Ze względu na sposób finansowania pacjenci nie ponoszą kosztu zakupu tego leku.

Tabela 49.

Cena preparatu Rydapt® – Obwieszczenie MZ

| Substancja czynna | Opakowanie | Urzędowa cena zbytu | Cena hurtowa | Limit finansowania | Koszt za 1 mg |
|-------------------|-----------------|---------------------|--------------|--------------------|---------------|
| Midostaurinum | 25 mg, 112 szt. | 56 190,48 zł | 58 350,48 zł | 58 350,48 zł | 20,84 zł |
| | 25 mg, 56 szt. | 28 095,24 zł | 29 780,96 zł | 29 780,96 zł | 21,27 zł |

W serwisie IKARpro [39] 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 na poziomie 11,07 zł w oparciu o dane dla marca 2024 r. (Tabela 50).

Tabela 50.

Realna cena 1 mg MIDO – dane NFZ prezentowane w serwisie IkarPro

| Opakowanie | Koszt za 1 mg |
|-----------------|---------------|
| 25 mg, 112 szt. | 11,07 zł |
| 25 mg, 56 szt. | 11,07 zł |
| Średnia | 11,07 zł |

Dodatkowo zebrano informacje z zakończonych przetargów na zakup MIDO przeprowadzonych przez szpitale (informacje z przetargów dostępne w raporcie dotyczącym substancji czynnych w programach lekowych w serwisie IkarPro [39]). Ze względu na fakt, iż do marca 2024 r. dostępne są dane NFZ odnośnie realnej ceny MIDO w analizie ograniczono się do przetargów od kwietnia 2024 r. (względem daty otwarcia oferty) (Tabela 51).

Tabela 51.
Dane z przetargów na zakup MIDO

| Zamawiający | Data otwarcia oferty | Wartość przetargu | Wielkość przetargu [mg] | Koszt za 1 mg |
|---|----------------------|-------------------|-------------------------|-----------------|
| Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Poznaniu [40] | 22.04.2024 | 495 936,00 zł | 44 800 | 11,07 zł |
| Średnia ważona | | | | 11,07 zł |

Koszt MIDO wyznaczono również na podstawie danych dotyczących realizacji świadczeń w ramach programu lekowego B.115 prezentowanych w serwisie IkarPro [39]. Koszt 1 mg substancji czynnej został oszacowany jako iloraz całkowitych kosztów poniesionych na finansowanie MIDO (kod świadczenia 5.08.09.0000199) i liczby rozliczonych jednostek (Tabela 52).

Tabela 52.
Dane dotyczące realizacji świadczeń w programie lekowym B.115 – 2023 r.

| Kod świadczenia | Nazwa świadczenia | Koszty świadczeń | Liczba rozliczonych jednostek | Koszt za 1 mg |
|-----------------|--|------------------|-------------------------------|---------------|
| 5.08.09.0000199 | Midostaurinum – O – dosutne (oral, per mouth) – 1 mg | 12 007 229,52 zł | 1 087 450,00 | 11,04 zł |

W tabeli poniżej zestawiono koszt 1 mg MIDO określony w oparciu o dostępne źródła danych MIDO (Tabela 53). W analizie uwzględniono najniższą cenę 1 mg substancji czynnej uzyskanej na podstawie wymienionych źródeł, tj. koszt 1 mg MIDO na poziomie 11,04 zł.

Tabela 53.
Koszt MIDO – porównanie wartości z dostępnych źródeł danych

| Substancja czynna | Cena realna | Przetargi | Realizacja programu lekowego B.115 | Limit finansowania | Wartość w analizie |
|-------------------|-------------|-----------|------------------------------------|----------------------------------|--------------------|
| MIDO | 11,07 zł | 11,07 zł | 11,04 zł | 21,27 zł / 20,84 zł ^a | 11,04 zł |

a) opakowanie zawierające 56 kapsulek / opakowanie zawierające 112 kapsulek

W tabeli poniżej zestawiono uwzględniony w analizie koszt MIDO dla opakowania zawierającego 56 tabletek w dawce 25 mg (Tabela 54).

Tabela 54.
Koszt MIDO – dane uwzględnione w analizie

| Parametr | Wartość | Źródło |
|------------------------------------|--------------|---|
| Koszt 1 mg | 11,04 zł | Dane z realizacji programu lekowego za 2023 r. [39] |
| Koszt opakowania 56 tabl. po 25 mg | 15 458,29 zł | |

Koszty jednostkowe leków dostępnych w ramach katalogu chemioterapii

W celu określenia kosztów leków dostępnych w ramach katalogu 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,
- w drugim kroku zebrano dane odnośnie cen realnych dla rozważanych substancji czynnych przekazanych przez NFZ i raportowanych w serwisie IkarPro [39],
- w trzecim kroku (jeżeli nie odnaleziono danych w kroku pierwszym) dla leków zawierających daną substancję czynną poszukiwano przetargów na zakup leków (ze względu na fakt, iż w serwisie IkarPro dostępne są dane do marca 2024 r. poszukiwano przetargów od kwietnia 2024 r.,
- w ostatnim kroku sprawdzono, czy ceny jednostkowe leków z odnalezionych przetargów zawierających daną substancję czynną nie są wyższe niż obowiązujący limit finansowania.

W opublikowanym przez NFZ komunikacie [41] odnaleziono dane odnośnie średniego kosztu rozliczenia HU. W obliczeniach wykorzystano dostępną wartość, tj. koszt 1 mg substancji raportowany dla 04.2024 r. (Tabela 55).

Tabela 55.
Koszt HU raportowany w komunikacie NFZ

| Substancja czynna | Koszt 1 mg |
|-------------------|------------|
| HU | 0,0014 zł |

W serwisie IKARpro [39] raportowane są informacje udostępniane przez NFZ dotyczące realnych cen substancji czynnych dostępnych w katalogu chemioterapii. W analizie uwzględniono ostatnią dostępną wartość, tj. średni koszt za 1 mg danej substancji czynnej w oparciu o dane dla marca 2024 r. (Tabela 56).

Tabela 56.
Realna cena substancji czynnych dostępnych w katalogu chemioterapii i uwzględnionych w niniejszej analizie – dane NFZ prezentowane w serwisie IkarPro

| Nazwa leku | Kod EAN | Opakowanie | Koszt za 1 mg |
|-----------------------------|---------------|------------------------|---------------|
| KLAD | | | |
| BIODRIBIN | 5909990713417 | 1 fiolka 10 ml (10 mg) | 26,16 zł |
| HU | | | |
| Hydroxycarbamid Teva | 5909990836758 | 100 kapsulek po 500 mg | 0,0014 zł |
| Hydroxyurea medac | 5909990836758 | 100 kapsulek po 500 mg | 0,0014 zł |
| Średnia | | | 0,0014 zł |

| Nazwa leku | Kod EAN | Opakowanie | Koszt za 1 mg |
|----------------|---------------|-------------------------|--------------------|
| IFN | | | |
| Pegasys | 5909990984718 | 1 amp.-strz. 270 mcg/ml | 3 946,56 zł |
| Pegasys | 5909990984817 | 1 amp.-strz. 360 mcg/ml | 3 947,20 zł |
| Pegasys | 5902768001013 | 1 amp.-strz. 90 mcg/ml | 4 025,83 zł |
| Średnia | | | 3 973,20 zł |

W związku z brakiem wyceny KLAD oraz IFN na podstawie komunikatu NFZ przeanalizowano dane z przetargów. W analizie ograniczono się do przetargów od kwietnia 2024 r. (ceny realne przekazane przez NFZ i prezentowane w serwisie IkarPro są dostępne do marca 2024 r.). Na podstawie odnalezionych przetargów średnia cena za 1 mg substancji czynnej wyniosła 38,40 zł dla KLAD. Nie odnaleziono przetargów spełniających powyższe kryteria dla IFN (Tabela 57).

Tabela 57.
Dane dotyczące przetargów na zakup KLAD oraz IFN

| Zamawiający | Data otwarcia oferty | Wartość przetargu (brutto) | Wielkość przetargu [mg] | Koszt za jednostkę |
|--|----------------------|----------------------------|-------------------------|--------------------|
| KLAD (mg) | | | | |
| Pleszewskie Centrum Medyczne w Pleszewie Sp. z o.o. [42] | 7.05.2024 | 10 372,80 zł | 300 | 34,58 zł |
| 10 Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką [43] | 8.05.2024 | 6 904,87 zł | 200 | 34,52 zł |
| Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc [44] | 10.05.2024 | 59 529,60 zł | 1 500 | 39,69 zł |
| Średnia ważona – 1 mg | | | | 38,40 zł |

W tabeli poniżej zestawiono dane odnośnie limitu finansowania [38] poszczególnych substancji czynnych dla leków dostępnych w ramach katalogu chemioterapii (Tabela 58).

Tabela 58.
Limit finansowania leków dostępnych w ramach katalogu chemioterapii

| Substancja czynna | Nazwa handlowa | Dawka | Opakowanie | Limit finansowania | Koszt za 1 mg |
|-------------------|----------------------|--------|---------------|--------------------|------------------|
| KLAD | | | | | |
| KLAD | BIODRIBIN | 10 mg | 1 fiole 10 ml | 805,31 zł | 80,53 zł |
| Średnia | | | | | 80,53 zł |
| HU | | | | | |
| HU | Hydroxycarbamid Teva | 500 mg | 100 kapsulek | 91,28 zł | 0,0018 zł |
| HU | Hydroxyurea medac | 500 mg | 100 kapsulek | 91,28 zł | 0,0018 zł |
| Średnia | | | | | 0,0018 zł |

| Substancja czynna | Nazwa handlowa | Dawka | Opakowanie | Limit finansowania | Koszt za 1 mg |
|-------------------|----------------|-----------|-------------------------------|--------------------|--------------------|
| IFN | | | | | |
| IFN | Pegasys | 270 µg/ml | 1 amp.-strz. a 0,5 ml (+igła) | 553,83 zł | 4 102,44 zł |
| IFN | Pegasys | 360 µg/ml | 1 amp.-strz. a 0,5 ml (+igła) | 738,44 zł | 4 102,44 zł |
| IFN | Pegasys | 90 µg/ml | 1 amp.-strz. a 0,5 ml (+igła) | 369,22 zł | 4 102,44 zł |
| Średnia | | | | | 4 102,44 zł |

Zgodnie z przyjętą metodyką w obliczeniach dla każdej substancji czynnej uwzględniono najniższy z odnalezionych kosztów. Zestawienie wartości otrzymanych w oparciu o dostępne źródła danych wraz z kosztem uwzględnionym w analizie zaprezentowano poniżej (Tabela 59).

Tabela 59.
Koszty substancji czynnych dostępnych w ramach katalogu chemioterapii – porównanie wartości z dostępnych źródeł danych

| Substancja czynna | Komunikat NFZ | Cena realna | Przetargi | Limit finansowania | Koszt w analizie |
|-------------------|---------------|-------------|-----------|--------------------|------------------|
| KLAD | - | 26,16 zł | 38,40 zł | 80,53 zł | 26,16 zł |
| IFN | - | 3 973,20 zł | - | 4 102,44 zł | 3 973,20 zł |
| HU | 0,0014 zł | 0,0014 zł | - | 0,0018 zł | 0,0014 zł |

Koszty leków uwzględnione w analizie podstawowej oraz analizach wrażliwości zestawiono w tabeli poniżej (Tabela 60).

Tabela 60.
Koszt substancji czynnych dostępnych w ramach katalogu chemioterapii – wartości uwzględnione w scenariuszach analizy

| Substancja czynna | Analiza podstawowa | Scenariusz PER | Scenariusz K-HU |
|-------------------|--------------------|----------------|-----------------|
| KLAD | 26,16 zł | 26,16 zł | 26,16 zł |
| IFN | 0,00 zł | 3 973,20 zł | 0,00 zł |
| HU | 0,0014 zł | 0,0014 zł | 0,00 zł |

Koszty całkowite leków uwzględnionych w ramach ST

W modelu w zależności od tego czy dany schemat terapii stosowany jest do progresji choroby czy przez określoną liczbę cykli leczenia koszty poszczególnych schematów naliczane są zgodnie z krzywą czasu trwania terapii (ToT) lub jednorazowo na początku symulacji.

Spośród schematów uwzględnionych w ramach ST (MIDO, KLAD, IFN oraz HU) tylko KLAD podawana jest przez określoną liczbę cykli leczenia. W scenariuszu podstawowym, za autorami

modelu globalnego, liczbę cykli leczenia KLAD przyjęto w oparciu o dane z badania Barete 2015 [19] oceniającego skuteczność kladrybiny w populacji dorosłych pacjentów z mastocytozą, w którym mediana liczby cykli leczenia KLAD wyniosła 3,68. Parametr ten przetestowano w analizie wrażliwości, w której uwzględniono maksymalną liczbę cykli leczenia KLAD wskazaną przez ekspertów, tj. █ cykli leczenia.

Tabela 61.
Długość leczenia z zastosowaniem KLAD – scenariusze analizy

| Scenariusz | Liczba cykli leczenia KLAD | Źródło |
|--------------------|----------------------------|-------------------------------|
| Analiza podstawowa | 3,68 | Barete 2015 [19] |
| Scenariusz K-CK | █ | Opinie ekspertów (rozdz. A.3) |

Koszty leczenia na cykl oraz całkowity koszt leczenia (dla KLAD) w oparciu o przyjęte dawkowanie (rozdz. 3.6), koszty jednostkowe leków (rozdz. 3.7.1.2) oraz czas trwania leczenia w przypadku KLAD (Tabela 61) dla scenariusza podstawowego analizy zaprezentowano poniżej (Tabela 62).

Tabela 62.
Koszt leczenia lekami uwzględnionymi w ramach ST

| Schemat leczenia | Koszt 1 mg | Dawka na cykl | Koszt na cykl | Czas trwania terapii | Koszt jednorazowy |
|------------------|------------|---------------|---------------|----------------------|-------------------|
| MIDO | 11,04 zł | █ | █ | - | - |
| KLAD | 26,16 zł | █ | █ | 3,68 | █ |
| IFN | 0,00 zł | █ | █ | - | - |
| HU | 0,0014 zł | █ | █ | - | - |

a) dawka wyznaczona dla średniej masy ciała równej 72,01 kg

W tabeli poniżej zaprezentowano średni koszt leków stosowanych w ramach ST z uwzględnieniem udziałów uwzględnionych substancji czynnych w podziale na leki stosowane jednorazowo (KLAD) oraz leki stosowane zgodnie z krzywą ToT (MIDO, IFN, HU).

Tabela 63.
Koszty leków stosowanych w ramach ST z uwzględnieniem udziałów

| Substancja czynna | Całkowity koszt leków | | Udział | Średni koszt leków z uwzględnieniem udziału w ST | |
|--|-----------------------|-------------------|--------|--|-------------------|
| | Koszt na cykl | Koszt jednorazowy | | Koszt na cykl | Koszt jednorazowy |
| Leki, dla których koszty naliczane są zgodnie z krzywą ToT | | | | | |
| MIDO | █ | | █ | █ | |
| IFN | █ | | █ | █ | |
| HU | █ | | █ | █ | |
| Razem | | | | █ | |
| Leki, dla których koszty naliczane są jednorazowo | | | | | |
| KLAD | | █ | █ | | █ |

3.7.2. Koszty podania leków

PODANIE LEKÓW W PROGRAMIE LEKOWYM

Zgodnie z charakterystyką produktów leczniczych AVA i MIDO oba leki podawane są w formie tabletek. W analizie przyjęto, iż wydawanie leków doustnych nie generuje dodatkowych kosztów – założono, że wydanie tych leków odbywa się w czasie standardowych wizyt w ramach monitorowania terapii.

W scenariuszu alternatywnym uwzględniono wariant, w którym koszt podania AVA oraz MIDO rozliczany jest w ramach wizyty ambulatoryjnej odbywającej się raz na 3 miesiące. Wycenę świadczenia przyjęto zgodnie z Zarządzeniem Nr 175/2023/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia 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, Nr 7/2024/DGL oraz Nr 49/2024/DGL) [45, 46]. W poniższej tabeli zaprezentowano wartość punktową świadczenia *Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu* (Tabela 64). Wycena punktu została określona na podstawie Informatora o zawartych umowach NFZ dla kodu produktu kontraktowanego 03.0000.415.02 *Program lekowy – leczenie agresywnej mastocytozy układowej, mastocytozy układowej z współistniejącym nowotworem układu krwiotwórczego oraz białaczki mastocytarnej* na 2024 r [47].

Tabela 64.
Wycena świadczenia Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związanym z wykonaniem programu

| Nazwa świadczenia | Kod świadczenia | Wartość punktową | Wycena punktu ^a | Koszt świadczenia |
|---|-----------------|------------------|----------------------------|-------------------|
| Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu | 5.08.07.0000004 | 108,16 | 1,64 zł | 177,38 zł |

a) liczba zakontraktowanych jednostek rozliczeniowych: 129 775, sumaryczna wartość kontraktów: 212 830 (dane z dnia 26.06.2024 r.)

Średni koszt na cykl podania leków doustnych uwzględniony w analizie wrażliwości wynosi 59,13 zł. Koszty podania leków uwzględnione w analizie zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 65).

Tabela 65.
Koszt podania AVA i MIDO – dane uwzględnione w analizie

| Wariant | Koszt podania na cykl | Źródło |
|--------------------|-----------------------|--|
| Analiza podstawowa | 0 zł | Założenie |
| Scenariusz K-P | 59,13 zł | Zarządzenie Nr 175/2023/DGL wraz z aktami zmieniającymi [45, 46] |

PODANIE LEKÓW W RAMACH KATALOGU CHEMIOTERAPII

KLAD, IFN oraz HU dostępne są w ramach katalogu chemioterapii. Zatem koszt podania tych substancji czynnych został ustalony na podstawie Zarządzenia Nr 10/2024/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 26 stycznia 2024 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji

umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii (wraz z aktem zmieniającym Nr 35/2024/DGL) [48, 49].

KLAD jest podawana przez 5 kolejnych dni w postaci 2-godzinnych infuzji. Zatem koszt podania leku ustalono w oparciu o wycenę świadczeń: *Hospitalizacja onkologiczna u dorosłych / zakwaterowanie(dni 1–3) oraz Hospitalizacja onkologiczna u dorosłych / zakwaterowanie (dzień 4 i kolejne)* (kod 5.08.05.0000171). Wycena punktu została określona na podstawie Informatora o zawartych umowach NFZ dla kodu produktu kontraktowanego 03.0000.113.02 *Chemioterapia – hospitalizacja z zakresem skojarzonym* na 2024 r.

Tabela 66.
Wycena świadczenia *Hospitalizacja onkologiczna u dorosłych*

| Nazwa świadczenia | Kod świadczenia | Wartość punktowa | Wycena punktu ^a | Koszt świadczenia |
|--|-----------------|------------------|----------------------------|-------------------|
| Hospitalizacja onkologiczna u dorosłych / zakwaterowanie (dni 1-3) | 5.08.05.0000171 | 557,00 | 1,64 zł | 913,48 zł |
| Hospitalizacja onkologiczna u dorosłych / zakwaterowanie (dzień 4 i kolejne) | 5.08.05.0000171 | 501,32 | 1,64 zł | 822,16 zł |

a) liczba zakontraktowanych jednostek rozliczeniowych: 412 357 575, sumaryczna wartość kontraktów: 676 265 573 (dane z dnia 26.06.2024 r.)

Koszt podania KLAD przypadający na jeden cykl leczenia zaprezentowano poniżej (Tabela 67).

Tabela 67.
Koszt podania KLAD – dane uwzględnione w analizie

| Wariant | Koszt podania na cykl | Źródło |
|--------------------|-----------------------|---|
| Analiza podstawowa | 4 384,76 zł | Zarządzenie Nr 10/2024/DGL wraz z aktami zmieniającymi [48, 49] |

IFN podawany jest podskórnie, zatem koszt podania leku określono w oparciu o wycenę świadczenia *Kompleksowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii*. Wycena punktu została określona na podstawie Informatora o zawartych umowach NFZ dla kodu produktu kontraktowanego 03.0000.111.02 *Chemioterapia w warunkach ambulatoryjnych z zakresem skojarzonym* na 2024 r. (Tabela 68)

Tabela 68.
Wycena świadczenia *Kompleksowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii*

| Nazwa świadczenia | Kod świadczenia | Wartość punktowa | Wycena punktu ^a | Koszt świadczenia |
|--|-----------------|------------------|----------------------------|-------------------|
| Kompleksowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii | 5.08.05.0000172 | 313,00 | 1,64 zł | 513,29 zł |

a) liczba zakontraktowanych jednostek rozliczeniowych: 89 398 969, sumaryczna wartość kontraktów: 146 605 753 (dane z dnia 26.06.2024 r.)

Koszt podania IFN przypadający na 1 cykl leczenia (podanie leku raz na tydzień) zaprezentowano poniżej (Tabela 69).

Tabela 69.
Koszt podania IFN – dane uwzględnione w analizie

| Wariant | Koszt podania na cykl | Źródło |
|--------------------|-----------------------|---|
| Analiza podstawowa | 2 231,90 zł | Zarządzenie Nr 10/2024/DGL wraz z aktami zmieniającymi [48, 49] |

HU dostępny jest w postaci tabletek, zatem analogicznie jak w przypadku leków podawanych w ramach programu lekowego przyjęto, że wydawanie leków doustnych nie generuje dodatkowych kosztów – założono, że wydanie tych leków odbywa się w czasie standardowych wizyt w ramach monitorowania terapii. W scenariuszu alternatywnym uwzględniono wariant, w którym koszt podania HU rozliczany jest w ramach wizyty ambulatoryjnej odbywającej się raz na 3 miesiące. Wycenę podania określono w oparciu o dane dla świadczenia *Podstawowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii*. Wycena punktu została określona na podstawie Informatora o zawartych umowach NFZ dla kodu produktu kontraktowanego 03.0000.111.02 *Chemioterapia w warunkach ambulatoryjnych z zakresem skojarzonym* na 2024 r. [47] (Tabela 70).

Tabela 70.
Wycena świadczenia *Podstawowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii*

| Nazwa świadczenia | Kod świadczenia | Wartość punktowa | Wycena punktu ^a | Koszt świadczenia |
|---|-----------------|------------------|----------------------------|-------------------|
| Podstawowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii | 5.08.05.0000173 | 181,00 | 1,64 zł | 296,82 zł |

a) liczba zakontraktowanych jednostek rozliczeniowych: 89 398 969, sumaryczna wartość kontraktów: 146 605 753 (dane z dnia 26.06.2024 r.)

Koszt podania HU przypadający na 1 cykl leczenia w rozważanych scenariuszach zaprezentowano poniżej (Tabela 71).

Tabela 71.
Koszt podania HU – dane uwzględnione w analizie

| Wariant | Koszt podania na cykl | Źródło |
|--------------------|-----------------------|---|
| Analiza podstawowa | 0,00 zł | Założenie |
| Scenariusz K-P | 98,94 zł | Zarządzenie Nr 10/2024/DGL wraz z aktami zmieniającymi [48, 49] |

PODSUMOWANIE

W tabelach poniżej zestawiono koszty podania uwzględnione w analizie podstawowej dla poszczególnych schematów. Dla schematów stosowanych do progresji choroby zaprezentowano koszt jednego cyklu terapii (jednego miesiąca terapii), natomiast dla schematów stosowanych przez określony czas koszt całkowity leków naliczany na początku symulacji (Tabela 72).

Tabela 72.
Koszt podania leków uwzględnionych w analizie

| Schemat leczenia | Koszt na cykl | Koszt jednorazowy |
|------------------|---------------|-------------------|
| AVA | 0,00 zł | - |
| MIDO | 0,00 zł | - |
| KLAD | 4 384,76 zł | 16 135,93 zł |
| IFN | 2 231,90 zł | - |
| HU | 0,00 zł | - |

W tabeli poniżej (Tabela 73) zaprezentowano średni koszt podania leków stosowanych w ramach ST z uwzględnieniem udziałów uwzględnionych substancji czynnych w podziale na leki stosowane jednorazowo (KLAD) oraz leki stosowane zgodnie z krzywą ToT (MIDO, IFN, HU).

Tabela 73.
Koszty podania leków stosowanych w ramach ST z uwzględnieniem udziałów

| Substancja czynna | Całkowity koszt podania leków | | Udział | Średni koszt podania leków z uwzględnieniem udziału w ST | |
|---|-------------------------------|-------------------|--------|--|-------------------|
| | Koszt na cykl | Koszt jednorazowy | | Koszt na cykl | Koszt jednorazowy |
| Leki, dla których koszty naliczane są zgodnie z krzywą ToT | | | | | |
| MIDO | 0,00 zł | - | █ | █ | █ |
| IFN | 2 231,90 zł | - | █ | █ | █ |
| HU | 0,00 zł | - | █ | █ | █ |
| Razem | - | - | █ | █ | █ |
| Leki, dla których koszty naliczane są jednorazowo | | | | | |
| KLAD | 4 384,76 zł | 16 135,93 zł | █ | █ | █ |

3.7.3. Koszty monitorowania

MONITOROWANIE LECZENIA W RAMACH PROGRAMU LEKOWEGO

Koszt diagnostyki w ramach programu lekowego B.115 wyceniono zgodnie z Zarządzeniem Nr 175/2023/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia 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, Nr 7/2024/DGL oraz Nr 49/2024/DGL) [45, 46]. Koszty diagnostyki w programie lekowym B.115 są zróżnicowane w pierwszym roku terapii i w kolejnych latach (Tabela 74). Wycena punktu została określona na podstawie Informatora o zawartych umowach NFZ dla kodu produktu kontraktowanego 03.0000.415.02 *Program lekowy – leczenie agresywnej mastocytozy układowej, mastocytozy układowej z współistniejącym nowotworem układu krwiotwórczego oraz białaczki mastocytarnej* na 2024 r [47].

Tabela 74.
Koszt monitorowania terapii MIDO w programie lekowym B.115

| Nazwa świadczenia | Kod świadczenia | Wartość punktowa | Wycena punktu ^a | Koszt świadczenia (ryczałt roczny) |
|---|-----------------|------------------|----------------------------|------------------------------------|
| Diagnostyka w programie leczenia agresywnej mastocytozy układowej, mastocytozy układowej z współistniejącym nowotworem układu krwiotwórczego oraz białaczki mastocytarnej – 1 rok terapii | 5.08.08.0000146 | 3 331,51 | 1,64 zł | 5 463,68 zł |
| Diagnostyka w programie leczenia agresywnej mastocytozy układowej, mastocytozy układowej z współistniejącym nowotworem układu krwiotwórczego oraz białaczki mastocytarnej – 2 i kolejny rok terapii | 5.08.08.0000147 | 1 410,00 | 1,64 zł | 2 312,40 zł |

a) liczba zakontraktowanych jednostek rozliczeniowych: 129 775, sumaryczna wartość kontraktów: 212 830 (dane z dnia 26.06.2024 r.)

Zgodnie z zapisami obowiązującego programu lekowego B.115 [38] i proponowanego programu lekowego dotyczących leczenia AdvSM kwalifikacja do programu oraz monitorowanie leczenia obejmuje podobny zakres badań. Zatem w analizie przyjęto, że koszt kwalifikacji do proponowanego programu lekowego i koszt monitorowania terapii AVA będzie tożsamy z kosztem kwalifikacji do leczenia i monitorowania terapii z zastosowaniem MIDO. Wartości uwzględnione w analizie i przeliczone na 1 cykl leczenia zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 75).

Tabela 75.
Koszt kwalifikacji do programu oraz monitorowania terapii AVA i MIDO – dane uwzględnione w analizie

| Wariant | Koszt monitorowania na cykl | Koszt monitorowania na cykl | Źródło |
|---------------------------|-----------------------------|-----------------------------|--|
| | I rok terapii | Kolejne lata terapii | |
| Analiza podstawowa | 455,31 zł | 192,70 zł | Zarządzenie Nr 175/2023/DGL wraz z aktami zmieniającymi [45, 46] |

MONITOROWANIE LECZENIA W RAMACH CHEMIOTERAPII

Koszt monitorowania terapii lekami dostępnymi w ramach katalogu chemioterapii przyjęto w oparciu o wycenę świadczenia *okresowa ocena skuteczności chemioterapii* (kod 5.08.05.0000008) na podstawie informacji zawartych w Zarządzeniu Nr 10/2024/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 26 stycznia 2024 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia (wraz z aktem zmieniającym Nr 35/2024/DGL) [48, 49]. Wycena punktu została określona na podstawie Informatora o zawartych umowach NFZ dla kodu produktu kontraktowanego 03.0000.111.02 *Chemioterapia w warunkach ambulatoryjnych z zakresem skojarzonym* na 2024 r [47].

Zgodnie z Zarządzeniem świadczenie to rozliczane jest nie częściej niż raz w miesiącu i nie rzadziej niż raz na trzy miesiące. W związku z tym, w analizie przyjęto, że wizyta monitorująca będzie odbywać się raz na 2 miesiące. Na potrzeby analizy oszacowano średni koszt monitorowania przypadający na jeden cykl (1 miesiąc).

Tabela 76.
Koszt monitorowania terapii z zastosowaniem leków stosowanych w ramach katalogu chemioterapii

| Nazwa świadczenia | Kod świadczenia | Wartość punktowa | Wycena punktu ^a | Koszt świadczenia | Koszt na cykl (1 miesiąc) |
|---|-----------------|------------------|----------------------------|-------------------|---------------------------|
| Okresowa ocena skuteczności chemioterapii | 5.08.05.0000008 | 270,4 | 1,64 zł | 443,43 zł | 221,72 zł |

a) liczba zakontraktowanych jednostek rozliczeniowych: 89 398 969, sumaryczna wartość kontraktów: 146 605 753 (dane z dnia 26.06.2024 r.)

W analizie przyjęto, że w przypadku leczenia z zastosowaniem KLAD pacjent nie odbywa dodatkowych wizyt monitorujących leczenie – monitorowanie stanu zdrowia odbywa się w ramach 5-dniowych hospitalizacji związanych z podaniem leku (rozdz. 3.7.2). Zatem w obliczeniach w scenariuszu podstawowym przyjęto zerowy koszt monitorowania terapii KLAD. Koszt monitorowania leczenia z zastosowaniem KLAD równy wycenie monitorowania dla pozostałych leków dostępnych w ramach chemioterapii przetestowano w ramach analizy wrażliwości.

W poniższej tabeli zestawiono koszty monitorowania leczenia uwzględnione w niniejszej analizie dla KLAD, INF oraz HU (Tabela 77).

Tabela 77.
Koszt monitorowania KLAD – wartości uwzględnione w analizie

| Schemat leczenia | Wariant | Koszt monitorowania na cykl | Źródło |
|------------------|--------------------|-----------------------------|---|
| KLAD | Analiza podstawowa | 0 zł | Założenie |
| | K-MK | 221,72 zł | |
| INF | Analiza podstawowa | 221,72 zł | Zarządzenia Nr 10/2024/DGL wraz z aktami zmieniającymi [48, 49] |
| HU | Analiza podstawowa | 221,72 zł | |

PODSUMOWANIE

W tabelach poniżej zestawiono koszty monitorowania leczenia uwzględnione w analizie podstawowej dla poszczególnych schematów. Dla schematów stosowanych do progresji choroby zaprezentowano koszt jednego cyklu terapii (jednego miesiąca terapii), natomiast dla schematów stosowanych przez określony czas koszt całkowity leków naliczany na początku symulacji (Tabela 78).

Tabela 78.
Koszt monitorowania leczenia uwzględniony w analizie podstawowej

| Schemat leczenia | Koszt na cykl | Koszt jednorazowy |
|------------------|------------------------------------|-------------------|
| AVA | 455,31 zł / 192,70 zł ^a | - |
| MIDO | 455,31 zł / 192,70 zł ^a | - |
| KLAD | 0,00 zł | 0,00 zł |
| IFN | 221,72 zł | - |
| HU | 221,72 zł | - |

a) I rok / kolejne lata

W tabeli poniżej (Tabela 79) zaprezentowano średni koszt monitorowania leczenia stosowanego w ramach ST z uwzględnieniem udziałów uwzględnionych substancji czynnych w podziale na leki stosowane jednorazowo (KLAD) oraz leki stosowane zgodnie z krzywą ToT (MIDO, IFN, HU).

Tabela 79.
Koszty monitorowania leczenia stosowanego w ramach ST z uwzględnieniem udziałów

| Substancja czynna | Całkowity koszt monitorowania leczenia | | Udział | Średni koszt monitorowania leczenia z uwzględnieniem udziału w ST | |
|---|--|-------------------|--------|---|-------------------|
| | Koszt na cykl | Koszt jednorazowy | | Koszt na cykl | Koszt jednorazowy |
| Leki, dla których koszty naliczane są zgodnie z krzywą ToT | | | | | |
| MIDO | 455,31 zł / 192,70 zł ^a | - | ██████ | ██████████████ | █ |
| IFN | 221,72 zł | - | ██████ | ██████ | █ |
| HU | 221,72 zł | - | ██████ | ██████ | █ |
| Razem | - | - | █ | ██████████████ | █ |
| Leki, dla których koszty naliczane są jednorazowo | | | | | |
| KLAD | 0,00 zł | 0,00 zł | ██████ | ██████ | ██████ |

a) I rok / kolejne lata

MONITOROWANIE PRZED PROGRESJĄ CHOROBY BEZ AKTYWNEGO LECZENIA

Czas trwania leczenia w modelu określony jest przez krzywą ToT, zgodnie z którą pacjenci mogą przerwać leczenie przed wystąpieniem progresji choroby (rozdz. 3.2.3). Tej grupie pacjentów – bez progresji choroby oraz bez aktywnego leczenia – w analizie naliczono wyłącznie koszt monitorowania stanu zdrowia, który został przyjęty zgodnie z kosztem monitorowania leczenia z zastosowaniem leków dostępnych w ramach katalogu chemioterapii (Tabela 80).

Tabela 80.
Koszt monitorowania stanu zdrowia przed progresją choroby bez aktywnego leczenia – wartość uwzględniona w analizie

| Parametr | Koszt na cykl |
|--|---------------|
| Koszt monitorowania stanu zdrowia pacjenta w stanie bez progresji choroby i bez aktywnego leczenia | 221,72 zł |

3.7.4. Koszty kolejnej linii

W modelu uwzględniono koszty kolejnej linii leczenia po niepowodzeniu terapii porównywanymi schematami leczenia.

Odsetek pacjentów otrzymujących kolejną linię leczenia po progresji choroby określono na podstawie wyników przeprowadzonych ankiet (por. rozdz. A.3). W obliczeniach wykorzystano wartości średnie z otrzymanych odpowiedzi. Zgodnie z opinią ankietowanych ekspertów (wartości średnie) niezależnie od podtypu AdvSM po ST około ██████████ pacjentów otrzyma aktywne leczenie w ramach

kolejnej linii terapii. Tymczasem po AVA aktywne leczenie w kolejnej linii otrzyma od [REDACTED] (w przypadku MCL) do [REDACTED] (w przypadku ASM) pacjentów. W celu uzyskania średniego odsetka pacjentów stosujących kolejną linię leczenia po niepowodzeniu AVA lub ST odsetki uzyskane dla poszczególnych podtypów AdvSM zważono liczbą pacjentów z danym podtypem AdvSM z populacji docelowej w 2023 r. Liczbę pacjentów z populacji docelowej zaczerpnięto z analizy wpływu na budżet [37], w której przyjęto analogiczne podejście przy wyznaczaniu średnich wartości parametrów określanych w oparciu o przeprowadzone ankiety.

Tabela 81.
Odsetek pacjentów leczonych po progresji choroby – wyniki ankiet

| Podtyp AdvSM | Liczba pacjentów z AdvSM | I linia leczenia | |
|----------------|--------------------------|------------------|------------|
| | | AVA | ST |
| ASM | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| SM-AHN | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| MCL | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| Średnia ważona | | [REDACTED] | [REDACTED] |

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 82.
Odsetek pacjentów leczonych po progresji choroby – wartości uwzględnione w analizie

| Wariant | AVA | ST |
|--------------------|------------|------------|
| Analiza podstawowa | [REDACTED] | [REDACTED] |
| Scenariusz K-OL | [REDACTED] | [REDACTED] |

W ramach aktywnego leczenia po progresji choroby uwzględniono te same schematy wchodzące w skład terapii ST. Szczegóły zostały zaprezentowane w rozdziałach: 3.7.1.2, 3.7.2 oraz 3.7.3. Koszty kolejnej linii leczenia naliczane są pacjentom jednorazowo w pierwszym cyklu po wystąpieniu progresji choroby. Koszt ten uwzględnia średni czas leczenia w kolejnej linii terapii [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W tabeli poniżej zamieszczono koszty kolejnej linii leczenia uwzględnione w analizie (Tabela 83).

Tabela 83.
Koszt kolejnej linii aktywnego leczenia po progresji choroby – analiza podstawowa

| Schemat leczenia | Udział | Koszt na cykl leczenia | | | Długość leczenia | Koszt całkowity |
|------------------|--------|------------------------|---------------|------------------------|------------------|-----------------|
| | | Leki | Podanie leków | Monitorowanie leczenia | | |
| MIDO | | | | | | |
| KLAD | | | | | | |
| IFN | | | | | | |
| HU | | | | | | |
| Średnia ważona | | | | | | |

b) wartość dla 1 roku

W ramach analizy przetestowano dwa sposoby naliczania kosztów kolejnej linii leczenia. W ramach analizy podstawowej koszty całkowite kolejnej linii naliczane są pacjentom wypadającym ze stanu bez progresji choroby (PF). Założenie to ma ograniczenia, pacjenci wypadający ze stanu PF to nie tylko pacjenci przechodzący do stanu z progresją choroby (PD), ale również pacjenci umierający w stanie PF. W konsekwencji przyjęte podejście może zawyżać koszty leczenia kolejnej linii. Ze względu na strukturę modelu nie ma możliwości wyróżnienia pacjentów przechodzących do stanu PD. Ze względu na niepewność przyjętej metodyki, w ramach analizy wrażliwości przetestowano alternatywne podejście, w którym koszty kolejnej linii naliczane są dla różnicy między pacjentami w stanie PD w cyklu n, a pacjentami w stanie PD w cyklu n-1 (scenariusz K-KL). Taki sposób obliczeń prowadzi do ewentualnego niedoszacowania kosztów kolejnej linii (różnica liczby pacjentów z progresją w cyklu n i n-1 nie uwzględnia wszystkich pacjentów, u których progresja wystąpiła między cyklem n-1 a n, gdyż część pacjentów z progresją choroby mogła umrzeć w rozważanym czasie, a zatem realnie liczba pacjentów z nowo występującą progresją może być większa).

3.7.5. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

W niniejszej analizie uwzględniono następujące zdarzenia niepożądane:

- trombocytopenia
- anemia
- inne zaburzenia hematologiczne (gorączka neutropeniczna, neutropenia, hipokaliemia, zmniejszenie liczby neutrofilii, zmniejszenie liczby płytek krwi, zwiększona aktywność fosfatazy zasadowej, spadek liczby białych krwinek, zmniejszenie liczby limfocytów, zwiększona aktywność AspAT, hiperglikemia),
- krwawienie z przewodu pokarmowego,
- niezłośliwe choroby przewodu pokarmowego (mdłości, wymioty, biegunka),

- niezłośliwe zaburzenia wątroby, dróg żółciowych i trzustki (zwiększona aktywność GGTP, zwiększona aktywność amylazy, zwiększona lipaza, zmniejszona aktywność ALT, zwiększona bilirubina całkowita),
- zapalenie płuc,
- wysięk opłucnowy,
- nadciśnienie
- nieokreślony obrzęk (obrzęk obwodowy, obrzęk oczodołowy),
- gorączka,
- zaburzenia mięśniowe (zmęczenie),
- inne zaburzenia układu oddechowego (duszność),
- sepsa,
- zaburzenia naczyń obwodowych (niedociśnienie),
- krwawienie z nosa,
- wzrost masy ciała,
- zapalenie wyrostka robaczkowego,
- przewlekła choroba nerek,
- niewydolność nerek,
- zaburzenia poznawcze.

Dane dotyczące częstości występowania zdarzeń niepożądanych przedstawiono w rozdziale 3.4. Przyjęto, że leczenie zdarzeń niepożądanych wiąże się z hospitalizacją.

Koszt leczenia trombocytopenii, anemii, zmniejszenia liczby neutrofilii, zmniejszenia liczby płytek krwi, spadku liczby białych krwinek, leukocytozy, hipofosfatemii, zwiększonej aktywności AspAT, zwiększonej aktywności GGTP, zmniejszonej aktywności ALT, zwiększonej bilirubiny całkowitej, ostrej białaczki szpikowej, krwawienia z przewodu pokarmowego, zawału serca, zwiększonej aktywności amylazy, zwiększonej lipazy, zapalenia płuc, wysięku opłucnowego, obrzęków, gorączki, duszności, kaszlu, zakażenia górnych dróg oddechowych, sepsy, szoku anafilaktycznego, bólu głowy, zapalenia zatok, krwaka, niedociśnienia oraz róży wyznaczono na podstawie średnich wartości jednostek hospitalizacji dla Jednorodnych Grup Pacjentów (JGP) raportowanych w ramach statystyk JGP (dane za rok 2023). Podane wartości ważono liczbą hospitalizacji w 2023 roku. W obliczeniach uwzględniono wycenę punktu na podstawie Informatora o zawartych umowach NFZ na 2024 r. [47] dla odpowiednich produktów kontraktowych. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 84).

Tabela 84.
Koszt leczenia trombocytopenii i anemii

| Grupa JGP | Liczba hospitalizacji w 2023 r. | Średnia wartość jednostek hospitalizacji (pkt) w 2023 r. | Wycena punktu | Koszt hospitalizacji |
|---|---------------------------------|--|----------------------|----------------------|
| Trombocytopenia, anemia, zmniejszenie liczby neutrofilii, zmniejszenie liczby płytek krwi, spadek liczby białych krwinek | | | | |
| S05 – Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 10 dni | 5 077 | 11 611,79 | 1,63 zł ^a | 18 965,37 zł |
| S06 – Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia | 67 076 | 4 062,34 | 1,63 zł ^a | 6 634,96 zł |
| S07 – Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni | 19 489 | 797,66 | 1,63 zł ^a | 1 302,81 zł |
| Średnia ważona | | | | 10 695,93 zł |
| Hipokaliemia | | | | |
| K26 – Zaburzenia wodno-elektrolitowe | 7 910* | 1 934,16 | 1,66 zł ^b | 3 213,88 zł |
| Zwiększona aktywność AspAT, zwiększona aktywność GGTP, zmniejszona aktywność ALT, zwiększona bilirubina całkowita | | | | |
| G16 – Ostre choroby wątroby | 7 773 | 4 076,07 | 1,66 zł ^b | 6 772,97 zł |
| Krwawienie z przewodu pokarmowego | | | | |
| F61 – Kompleksowe zabiegi w krwawieniach z przewodu pokarmowego | 186 | 24 562,92 | 1,66 zł ^c | 40 774,45 zł |
| F62 – duże i endoskopowe lecznicze zabiegi w krwawieniach z przewodu pokarmowego | 12 185 | 5 588,46 | 1,66 zł ^c | 9 276,84 zł |
| F66 Krwawienia z przewodu pokarmowego – leczenie zachowawcze | 10 713 | 2 866,83 | 1,66 zł ^c | 4 758,94 zł |
| Średnia ważona | | | | 7 433,93 zł |
| Zwiększona aktywność amylazy, zwiększona lipaza | | | | |
| G37 – Ostre zapalenie trzustki | 16 729 | 5 238,83 | 1,66 zł ^b | 8 705,06 zł |
| Zapalenie płuc | | | | |
| D48 – zapalenie płuc bez pw | 25 467 | 2 616,58 | 1,66 zł ^b | 4 347,82 zł |
| Wysięk opłucnowy | | | | |
| D26 – wysiękowe zapalenie opłucnej | 7 694 | 3 658,56 | 1,66 zł ^b | 6 079,22 zł |
| Obrzęk obwodowy | | | | |
| J39 – Duże choroby dermatologiczne | 27 555 | 1 739,74 | 1,66 zł ^d | 2 887,97 zł |
| Obrzęk oczodołowy | | | | |
| B98A – Leczenie zachowawcze okulistyczne > 17 r.ż. | 10 212 | 1 950,14 | 1,59 zł ^e | 3 104,39 zł |
| Gorączka | | | | |
| S55E – Gorączka niejasnego pochodzenia > 65 r.ż. | 318 | 2 686,28 | 1,66 zł ^b | 4 463,63 zł |
| S55F – Gorączka niejasnego pochodzenia <66 r.ż. | 1 593 | 1 481,47 | 1,66 zł ^b | 2 461,67 zł |
| Średnia ważona | | | | 2 794,81 zł |

| Grupa JGP | Liczba hospitalizacji w 2023 r. | Średnia wartość jednostek hospitalizacji (pkt) w 2023 r. | Wycena punktu | Koszt hospitalizacji |
|--|---------------------------------|--|----------------------|----------------------|
| Duszność | | | | |
| D37E – Inne choroby układu oddechowego > 65 r.ż. | 5 542 | 2 735,20 | 1,63 zł ^f | 4 461,23 zł |
| D37F – Inne choroby układu oddechowego < 66 r.ż. | 8 660 | 1 969,82 | 1,63 zł ^f | 3 212,86 zł |
| Średnia ważona | | | | 3 750,08 zł |
| Sepsa | | | | |
| S56 – Posocznica o ciężkim przebiegu | 26 205 | 10 486,50 | 1,66 zł ^b | 17 424,80 zł |
| Niedociśnienie | | | | |
| E77 – Inne choroby układu krążenia > 17 r.ż. | 17 200 | 3 877,89 | 1,66 zł ^a | 6 438,38 zł |
| Nadciśnienie | | | | |
| E86 – Nadciśnienie tętnicze odporne i wtórne | 773 | 6 074,25 | 1,66 zł ^a | 10 084,0995 zł |
| E87 – Ciężkie nadciśnienie tętnicze > 17 r.ż. | 1 019 | 3 851,35 | 1,66 zł ^a | 6 394,31 zł |
| Średnia ważona | | | | 7 986,31 zł |
| Zapalenie wyrostka robaczkowego | | | | |
| F83 – Wycięcie wyrostka robaczkowego | 14 768 | 3 388,96 | 1,66 zł ^c | 5 625,67 zł |
| F86E – Choroby wyrostka robaczkowego > 65 r.ż. | 300 | 2 975,91 | 1,66 zł ^c | 4 940,01 |
| F86F – Choroby wyrostka robaczkowego < 66 r.ż. | 613 | 1 887,08 | 1,66 zł ^c | 3 132,55 zł |
| Średnia ważona | | | | 5 515,10 zł |
| Przewlekła choroba nerek | | | | |
| L84E - Inne choroby nerek > 65 r.ż. | 46 494 | 4 790,46 | 1,66 zł ^b | 7 960,03 zł |
| L84F - Inne choroby nerek <66 r.ż. | 42 755 | 3 249,67 | 1,66 zł ^b | 5 399,79 zł |
| Średnia ważona | | | | 6 733,54 |
| Niewydolność nerek | | | | |
| L82 - Ostra niewydolność nerek | 44 007 | 6 254,37 | 1,66 zł ^b | 10 392,52 zł |
| L83 - Przewlekła niewydolność nerek | 11 479 | 2 534,08 | 1,66 zł ^b | 4 210,73 zł |
| Średnia ważona | | | | 9 113,63 zł |

Dane z dnia 26.06.2024 r.
*dane dla 2022 r.

a) wycena punktu na podstawie Informatora o zawartych umowach NFZ na 2024 r. dla kodu produktu kontraktowanego 03.4240.030.02 *Onkologia kliniczna – hospitalizacja* rozliczanego w wymienionych grupach JGP, liczba zakontraktowanych jednostek: 8 471 071, sumaryczna wartość kontraktów: 13 835 680

b) wycena punktu na podstawie Informatora o zawartych umowach NFZ na 2024 r. dla kodu produktu kontraktowanego 03.4000.030.02 *Choroby wewnętrzne – hospitalizacja* rozliczanego w wymienionych grupach JGP, liczba zakontraktowanych jednostek: 22 227 294, sumaryczna wartość kontraktów: 36 933 794

c) wycena punktu na podstawie Informatora o zawartych umowach NFZ na 2024 r. dla kodu produktu kontraktowanego 03.4500.030.02 *Chirurgia ogólna – hospitalizacja* rozliczanego w wymienionych grupach JGP, liczba zakontraktowanych jednostek: 6 059 791, sumaryczna wartość kontraktów: 10 059 253

d) wycena punktu na podstawie Informatora o zawartych umowach NFZ na 2024 r. dla kodu produktu kontraktowanego 03.4200.030.02 *Dermatologia i wenerologia – hospitalizacja* rozliczanego w wymienionych grupach JGP, liczba zakontraktowanych jednostek: 1 410 784, sumaryczna wartość kontraktów: 2 341 901

e) wycena punktu na podstawie Informatora o zawartych umowach NFZ na 2024 r. dla kodu produktu kontraktowanego 03.4600.030.02 *Okulistyka – hospitalizacja* rozliczanego w wymienionych grupach JGP, liczba zakontraktowanych jednostek: 5 232 969, sumaryczna wartość kontraktów: 8 330 250

f) wycena punktu na podstawie Informatora o zawartych umowach NFZ na 2024 r. dla kodu produktu kontraktowanego 03.4272.030.02 *Choroby płuc – hospitalizacja* rozliczanego w wymienionych grupach JGP, liczba zakontraktowanych jednostek: 4 061 891, sumaryczna wartość kontraktów: 6 625 118

g) wycena punktu na podstawie Informatora o zawartych umowach NFZ na 2024 r. dla kodu produktu kontraktowanego 03.4100.030.02 *Kardiologia – hospitalizacja* rozliczanego w wymienionych grupach JGP, liczba zakontraktowanych jednostek: 201 500 017, sumaryczna wartość kontraktów: 334 546 188

Koszt leczenia neutropenii oraz biegunki oszacowano na podstawie publikacji Ługowska 2012 [50]. Dane w publikacji oszacowano w 2012 roku. W związku z tym zostały one skorygowane o wartość wskaźnika cen towarów i usług konsumpcyjnych (CPI) za lata 2013–2024 (dane do maja 2024r.) [51]. W analizie przyjęto, że koszty leczenia gorączki neutropenicznej są takie same jak koszty neutropenii, natomiast koszty leczenia mdłości oraz wymiotów takie same jak biegunki. Szczegółowe dane zostały przedstawione w poniższej tabeli (Tabela 85).

Tabela 85.
Koszty leczenia biegunki, neutropenii, gorączki neutropenicznej, mdłości oraz wymiotów

| Zdarzenie niepożądane | Ługowska 2012 | Wartość przyjęta w analizie |
|-------------------------|---------------|-----------------------------|
| Biegunka | 2 860,00 zł | 4 018,09 zł |
| Neutropenia | 5 771,29 zł | 8 108,25 zł |
| Gorączka neutropeniczna | - | 7 658,67 zł |
| Mdłości | - | 4 018,09 zł |
| Wymioty | - | 4 018,09 zł |

Dla zwiększonej aktywności fosfatazy zasadowej, zmniejszonej liczby limfocytów, zmęczenia, wzrostu masy ciała oraz zaburzeń poznawczych w obliczeniach przyjęto, że są one równe kosztowi świadczenia specjalistycznego 1-typu W11. Koszt leczenia hiperglikemii ustalono jako koszt świadczenia specjalistycznego 2-typu W12. W obliczeniach uwzględniono wycenę punktu na podstawie Informatora o zawartych umowach NFZ na 2024 r. [47] dla produktu kontraktowego 02.1240.001.02 – *Świadczenia w zakresie onkologii*. Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli. Szczegółowe dane zostały przedstawione w poniższej tabeli (Tabela 86).

Tabela 86.
Koszty leczenia zwiększonej aktywności fosfatazy zasadowej, zmniejszonej liczby limfocytów, zmęczenia, zaparcia, astenii oraz krwawienia z nosa

| Kod grupy | Kod produktu | Nazwa grupy świadczeń | Wycena punktowa | Wartość punktu ^a | Koszt NFZ |
|-----------|-----------------|---|-----------------|-----------------------------|-----------|
| W11 | 5.30.00.0000011 | W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu | 44 | 1,70 zł | 74,66 zł |
| W12 | 5.30.00.0000012 | W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu | 75 | 1,70 zł | 127,26 zł |

a) liczba zakontraktowanych jednostek rozliczeniowych: 164 411 415, sumaryczna wartość kontraktów: 278 975 585 (dane z dnia 26.06.2024 r)

Jak zostało odnotowane w rozdziale 3.4 część zdarzeń niepożądanych została zgrupowana w większe zestawy zdarzeń niepożądanych – dla nich częstość występowania na cykl wyznaczono jako średnią z częstości poszczególnych zdarzeń wchodzących w skład danej grupy. Analogicznie

podejście dla tych grup zdarzeń uwzględniono przy wyznaczaniu kosztów leczenia – koszt leczenia dla danej grupy zdarzeń niepożądanych wyznaczono jako średnią z kosztów leczenia wchodzących w skład tej grupy. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych uwzględnione w analizie zaprezentowano poniżej (Tabela 87).

Tabela 87.
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych uwzględnione w analizie

| Zdarzenie niepożądane | Koszt leczenia | |
|---|---|--------------------|
| Trombocytopenia | 10 695,93 zł | |
| Anemia | 10 695,93 zł | |
| Inne zaburzenia hematologiczne | Gorączka neutropeniczna | 8 108,25 zł |
| | Neutropenia | 8 108,25 zł |
| | Hipokaliemia | 3 213,88 zł |
| | Zmniejszenie liczby neutrofilii | 10 695,93 zł |
| | Zmniejszenie liczby płytek krwi | 10 695,93 zł |
| | Zwiększona aktywność fosfatazy zasadowej | 74,66 zł |
| | Spadek liczby białych krwinek | 10 695,93 zł |
| | Zmniejszenie liczby limfocytów | 74,66 zł |
| | Zwiększona aktywność AspAT | 6 772,97 zł |
| | Hiperglikemia | 127,26 zł |
| | Średnia | 5 856,77 zł |
| Krwawienie z przewodu pokarmowego | 7 433,93 zł | |
| Niezłośliwe choroby przewodu pokarmowego | Mdłości | 4 018,09 zł |
| | Wymioty | 4 018,09 zł |
| | Biegunka | 4 018,09 zł |
| | Średnia | 4 018,09 zł |
| Niezłośliwe zaburzenia wątroby, dróg żółciowych i trzustki | Zwiększona aktywność GGTP | 6 772,97 zł |
| | Zwiększona aktywność amylazy | 8 705,06 zł |
| | Zwiększona lipaza | 8 705,06 zł |
| | Zmniejszona aktywność ALT | 6 772,97 zł |
| | Zwiększona bilirubina całkowita | 6 772,97 zł |
| Średnia | 7 545,80 zł | |
| Zapalenie płuc | 4 347,82 zł | |
| Wysięk opłucnowy | 6 079,22 zł | |
| Nadciśnienie | 7 986,31 zł | |
| Nieokreślony obrzęk | Obrzęk obwodowy | 2 887,97 zł |
| | Obrzęk oczodołowy | 3 104,39 zł |
| | Średnia | 2 996,18 zł |

| Zdarzenie niepożądane | | Koszt leczenia |
|------------------------------------|----------------|----------------|
| Gorączka | | 2 794,81 zł |
| Zaburzenia mięśni | Zmęczenie | 74,66 zł |
| Inne zaburzenia układu oddechowego | Duszność | 3 750,08 zł |
| Sepsa | | 17 424,80 zł |
| Zaburzenia naczyń obwodowych | Niedociśnienie | 6 438,38 zł |
| Krwawienie z nosa | | 74,66 zł |
| Wzrost masy ciała | | 74,66 zł |
| Zapalenie wyrostka robaczkowego | | 5 515,10 zł |
| Przewlekła choroba nerek | | 6 733,54 zł |
| Zaburzenia poznawcze | | 74,66 zł |
| Niewydolność nerek | | 9 113,63 zł |

3.7.6. Koszt allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT)

3.7.6.1. KOSZTY BEZPOŚREDNIO ZWIĄZANE Z ALLO-HSCT

W celu oszacowania średniego kosztu allo-HSCT przeanalizowano dane NFZ [52] oraz dane Poltransplantu [53].

Przyjęto, że ma koszty bezpośrednio związane z allo-HSCT składają się:

- koszt diagnostyki potencjalnego dawcy,
- koszt procedury transplantacji.

Koszty jednostkowe poszczególnych świadczeń oraz oszacowany średni koszt związany allo-HSCT przedstawiono poniżej.

Diagnostyka potencjalnego dawcy

Koszty diagnostyki potencjalnego dawcy w ramach procedury przeprowadzenia allo-HSCT wyznaczono na podstawie Zarządzenia Nr 37/2024/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 marca 2024 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wyskospecjalistyczne (wraz z aktem zmieniającym Nr 53/2024/DSOZ) [54]. Wycena punktu została określona na podstawie Informatora o zawartych umowach NFZ dla kodu produktu kontraktowanego 02.1650.001.02 Świadczenia w zakresie transplantologii na 2024 r [47].

Tabela 88.
Koszt wstępnej diagnostyki potencjalnego dawcy w ramach procedury przeprowadzenia allo-HSCT

| Kod | Nazwa świadczenia | Wartość punktowa | Wycena punktu ^a | Koszt płatnika |
|-----------------|---|------------------|----------------------------|----------------|
| 5.53.01.0001483 | Diagnostyka potencjalnego dawcy narządów bez pobrania - kategoria I | 1 986 | 1,69 zł | 3 365,89 zł |

a) liczba zakontraktowanych jednostek rozliczeniowych: 17 700 715, sumaryczna wartość kontraktów: 29 999 329 (dane z dnia 26.06.2024 r.)

Procedura transplantacji

W katalogu świadczeń gwarantowanych publikowanym w Zarządzeniach Prezesa NFZ występują trzy zależne od rodzaju dawcy procedury wyceny przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych, z czego dwie procedury dotyczą allo-HSCT [54]. Koszty związane z allo-HSCT dla każdej z procedur określono w oparciu o średnią wartość jednostek hospitalizacji prezentowaną na portalu Statystyki NFZ [52]. Koszt jednego punktu oszacowano na podstawie Informatora o zawartych umowach NFZ na 2024 r. dla produktu kontraktowego 03.4650.230.02 – *Transplantologia kliniczna – hospitalizacja S21, S22, S23*. Procedury w ramach których rozliczane są allo-HSCT wraz z kosztem uwzględnionym w analizie zaprezentowano w tabeli poniżej (Tabela 89).

Tabela 89.
Wycena procedur dla allo-HSCT

| Grupa JGP | Kod | Nazwa świadczenia | Średnia wartość jednostek hospitalizacji (pkt) w 2023 r. | Wycena punktu ^a | Koszt hospitalizacji |
|------------|-----------------|--|--|----------------------------|----------------------|
| S22 | 5.51.01.0016022 | Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od rodzeństwa identycznego w HLA | 167 129,74 | 1,56 zł | 260 722,39 zł |
| S23 | 5.51.01.0016023 | Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od dawcy alternatywnego | 333 211,55 | 1,56 zł | 519 810,02 zł |

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

a) liczba zakontraktowanych jednostek rozliczeniowych: 114 080 323, sumaryczna wartość kontraktów: 177 965 305 (dane z dnia 26.06.2024 r.)

Struktura allo-HSCT

Koszt przeszczepienia allogenicznego różni się w zależności od rodzaju dawcy (dawca rodzinny, niespokrewniony, haploidentyczny). W związku z tym niezbędne było oszacowanie rozkładu przeszczepień allogenicznych w zależności od dawcy.

W biuletynie na rok 2023 opublikowanym na stronie Poltransplantu [53] odnaleziono dane dotyczące podziału transplantacji wykonywanych ze względu na rodzaj dawcy. W obliczeniach uwzględniono dane dotyczące transplantacji z powodu: ostrej białaczki szpikowej (AML), przewlekłej białaczki szpikowej (CML), zespołów mielodysplastycznych (MDS), przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL), chłoniaków nieziarniczych, szpiczaka plazmocytozowego (Tabela 90).

Tabela 90.
Podział przeszczepień ze względu na rodzaj dawcy – dane dla 2022 r.

| Wskazanie | Dawca rodzinny | Dawca niespokrewniony | Dawca haploidentyczny |
|----------------------------------|----------------|-----------------------|-----------------------|
| Ostra białaczka szpikowa | 65 | 212 | 54 |
| Przewlekła białaczka szpikowa | 6 | 13 | 0 |
| Zespoły mielodysplastyczne | 16 | 44 | 4 |
| Przewlekła białaczka limfocytowa | 1 | 1 | 0 |
| Chłoniaki nieziarnicze | 11 | 27 | 3 |
| Szpiczak plazmocytowy | 10 | 15 | 6 |
| Razem | 109 | 312 | 67 |

Na podstawie powyższych wartości oszacowano odsetki pacjentów, którzy otrzymali przeszczepienie szpiku od dawcy rodzinnego, niespokrewnionego oraz haploidentycznego (Tabela 91).

Tabela 91.
Podział przeszczepień ze względu na rodzaj dawcy – rozkład procentowy

| Rodzaj dawcy | Odsetek pacjentów |
|-----------------------|-------------------|
| Dawca rodzinny | 22% |
| Dawca niespokrewniony | 64% |
| Dawca haploidentyczny | 14% |

Podsumowanie

Poniżej zaprezentowano średni, ponoszony przez płatnika publicznego (NFZ + MZ), koszt allo-HSCT uwzględniony w analizie (Tabela 92).

Tabela 92.
Średni koszt allo-HSCT – wartość uwzględniona w analizie

| Kategoria kosztowa | Koszt |
|---------------------------------------|----------------------|
| Koszt diagnostyki potencjalnego dawcy | 3 365,89 zł |
| Procedura przeszczepienia | 296 115,41 zł |
| Razem | 299 481,30 zł |

3.7.6.2. STAN PO ALLO-HSCT

Na koszty postępowania terapeutycznego po allo-HSCT składają się:

- koszty wizyt ambulatoryjnych,
- koszty leków immunosupresyjnych,

- koszty hospitalizacji związanej z chorobą przeszczep przeciw gospodarzowi (GvHD, ang. *graft-versus-host disease*).

Wizyty ambulatoryjne

Monitorowanie pacjentów, u których przeprowadzone zostanie allo-HSCT można rozliczyć w ramach świadczenia *Monitorowanie skutków leczenia u chorego po przeszczepie szpiku lub wątroby lub serca i/lub płuca lub trzustki*. Koszt powyższego świadczenia oszacowano w oparciu o zarządzenie Nr 57/2023/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 30 marca 2023 r. w sprawie określania warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna (wraz z aktami zmieniającymi Nr 103/2023/DSOZ oraz Nr 2/2024/DSOZ) [55, 56]. Koszt jednego punktu oszacowano na podstawie Informatora o zawartych umowach NFZ na 2024 r. dla produktu kontraktowego 02.1650.001.02 – *Świadczenia w zakresie transplantologii*. (Tabela 93).

Tabela 93.
Koszt monitorowania pacjentów po allo-HSCT

| Kod | Nazwa świadczenia | Wartość punktowa | Cena punktu ^a | Koszt wizyty diagnostycznej |
|-----------------|--|------------------|--------------------------|-----------------------------|
| 5.05.00.0000048 | Monitorowanie skutków leczenia u chorego po przeszczepie szpiku lub wątroby lub serca i/lub płuca lub trzustki | 287 | 1,69 zł | 486,41 zł |

a) liczba zakontraktowanych jednostek rozliczeniowych: 17 700 715, sumaryczna wartość kontraktów: 29 999 329 zł (dane z dnia 26.06.2024 r.)

Częstość wizyt w kolejnych latach po allo-HSCT określono na podstawie publikacji „Zasady opieki potransplantacyjnej” [57] (Tabela 94).

Tabela 94.
Liczba wizyt ambulatoryjnych u pacjenta po allo-HSCT

| Parametr | 1. rok | 2. rok | Kolejne lata |
|----------------------------------|--------|--------|------------------|
| Roczna liczba wizyt po allo-HSCT | 17 | 4 | 1,5 ^a |

a) przyjęto średnią z 1–2 wizyt rocznie

W celu oszacowania średniej liczby wizyt ambulatoryjnych jakie będą odbywać pacjenci z populacji docelowej w 1. roku oraz w latach kolejnych po allo-HSCT wykorzystano średnie przeżycie całkowite pacjentów leczonych po allo-HSCT uzyskane z modelu obliczeniowego dla AVA ██████████. Oszacowane liczby wizyt ambulatoryjnych w 1. oraz w kolejnych latach zaprezentowano poniżej (Tabela 95).

Tabela 95.
Liczba wizyt ambulatoryjnych u pacjenta po allo-HSCT – wartości uwzględnione w analizie

| Parametr | 1. rok | Kolejne lata |
|----------------------------------|--------|--------------|
| Roczna liczba wizyt po allo-HSCT | 17,00 | ██████ |

Średni koszt wizyt ambulatoryjnych w pierwszych dwóch latach po allo-HSCT oszacowany na podstawie powyższych danych zaprezentowano poniżej (Tabela 96).

Tabela 96.
Koszty wizyt ambulatoryjnych w kolejnych latach po allo-HSCT

| Parametr | 1. rok po allo-HSCT | Kolejne lata |
|------------------------------------|---------------------|--------------|
| Koszt jednej wizyty diagnostycznej | 486,41 zł | 486,41 zł |
| Roczna liczba wizyt | 17,00 | ■ |
| Koszt roczny wizyt ambulatoryjnych | 8 268,97 zł | ■ |

Leki immunosupresyjne

Oprócz badań diagnostycznych monitorujących stan pacjenta po allo-HSCT, aby zapobiec odrzuceniu przeszczepu pacjent po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych musi przyjmować leki immunosupresyjne. Koszty terapii immunosupresyjnej oszacowano w oparciu o informacje odnośnie substancji stosowanych w ramach immunoterapii oraz ich dawkowania zamieszczone w analizie ekonomicznej „*Ponatinib (Iclusig®) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową, u których występuje oporność na leczenie innymi inhibitorami kinazy tyrozynowej lub zastosowanie innego niż ponatinib inhibitora kinazy tyrozynowej nie jest właściwe z powodów klinicznych*” (Iclusig 2015 [58]), a także na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 17 czerwca 2024 r. [38]. Analiza ekonomiczna Iclusig 2015 dotyczy przewlekłej białaczki szpikowej, jednak postępowanie po allo-HSCT nie powinno się znacząco różnić mimo różnych wskazań do allo-HSCT, a przewlekła białaczka szpikowa została wskazana jako choroba współistniejąca w SM-AHN przez ekspertów w analizie Rydapt 2019 [59]. W związku z powyższym na etapie analizy danych uznano za właściwe wykorzystanie danych z analizy ekonomicznej Iclusig 2015 odnośnie opieki nad pacjentem po allo-HSCT. Poniżej zaprezentowano koszty leków uwzględnione w niniejszej analizie (Tabela 97). Wszystkie wymienione leki znajdują się na liście 65+, co oznacza że całkowity koszt leków w tej grupie pacjentów ponoszony jest przez NFZ. W analizie początkowy wiek pacjentów wynosi 66,55 lat (rozdz. 3.1), zatem założono, że pacjenci nie ponoszą kosztu zakupu leków immunosupresyjnych.

Tabela 97.
Ceny leków immunosupresyjnych uwzględnionych w analizie

| Nazwa leku | Postać | Dawka | Opakowanie | Cena za opakowanie | Cena za mg |
|---------------------|----------|--------|--------------------------------|--------------------|------------|
| Cyklosporyna | | | | | |
| Cyclaid | Kapsułki | 25 mg | 50 kaps. | 68,57 zł | 0,05 zł |
| Cyclaid | Kapsułki | 50 mg | 50 kaps. | 135,93 zł | 0,05 zł |
| Cyclaid | Kapsułki | 100 mg | 50 kaps. | 271,44 zł | 0,05 zł |
| Equoral | Kapsułki | 50 mg | 50 kaps. (5 blist. po 10 szt.) | 135,93 zł | 0,05 zł |
| Equoral | Kapsułki | 100 mg | 50 kaps. (5 blist. po 10 szt.) | 271,44 zł | 0,05 zł |

| Nazwa leku | Postać | Dawka | Opakowanie | Cena za opakowanie | Cena za mg |
|--|-----------------------------------|-------------|--------------------------------|--------------------|------------|
| Equoral | Kapsułki | 25 mg | 50 kaps. (5 blist. po 10 szt.) | 68,57 zł | 0,05 zł |
| Sandimmun Neoral | Kapsułki | 25 mg | 50 kaps. | 76,24 zł | 0,06 zł |
| Sandimmun Neoral | Kapsułki | 50 mg | 50 kaps. | 144,89 zł | 0,06 zł |
| Sandimmun Neoral | Kapsułki | 100 mg | 50 kaps. | 279,29 zł | 0,06 zł |
| Sandimmun Neoral | Kapsułki | 10 mg | 60 kaps. | 57,22 zł | 0,10 zł |
| Equoral | Roztwór doustny | 100 mg/ml | 50 ml | 305,51 zł | 0,06 zł |
| Equoral | Roztwór doustny | 100 mg / ml | 50 ml | 314,67 zł | 0,06 zł |
| Equoral | Roztwór doustny | 100 mg/ml | 50 ml | 305,50 zł | 0,06 zł |
| Sandimmun Neoral | Roztwór doustny | 100 mg / ml | 50 ml | 346,77 zł | 0,07 zł |
| Mykofenolan mofetylu | | | | | |
| CellCept | Tabletki | 500 mg | 50 tabl. | 126,18 zł | 0,005 zł |
| CellCept | Kapsułki | 250 mg | 100 kaps. | 126,18 zł | 0,005 zł |
| CellCept | Proszek do sporządzania zawiesiny | 1 g / 5 ml | 110 g (175 ml) | 235,83 zł | 6,738 zł |
| Mycofit (Mycophenolate Mofetil Accord) | Tabletki | 500 mg | 50 szt. | 79,02 zł | 0,003 zł |
| Mycofit (Mycophenolate Mofetil Accord) | Kapsułki | 250 mg | 100 szt. | 79,02 zł | 0,003 zł |
| Mycophenolate mofetil Sandoz 250 | Kapsułki | 250 mg | 100 kaps. (10 blist. po 10) | 78,45 zł | 0,003 zł |
| Mycophenolate mofetil Sandoz 500 | Tabletki | 500 mg | 50 tabl. (5 blist. po 10 szt.) | 86,46 zł | 0,003 zł |
| Myfenax | Kapsułki | 250 mg | 100 kaps. | 82,85 zł | 0,003 zł |
| Myfenax | Tabletki | 500 mg | 50 tabl. | 82,85 zł | 0,003 zł |

W tabeli poniżej zaprezentowano średni koszt 1 mg cyklosporyny oraz mykofenolanu mofetylu uwzględniony w obliczeniach (Tabela 98). Średni koszt substancji wyznaczono jako średnią ważoną liczbą sprzedanych jednostek w okresie 04.2023 r. – 03.2024 r. (rozdz. A.2).

Tabela 98.
Średni koszt leków immunosupresyjnych uwzględnionych w analizie – koszt 1 mg

| Substancja czynna | Wartość |
|----------------------|----------|
| Cyklosporyna | 0,055 zł |
| Mykofenolan mofetylu | 0,004 zł |

Oszacowany koszt leczenia z zastosowaniem leków immunosupresyjnych zaprezentowano w tabeli poniżej (Tabela 99).

Tabela 99.
Koszt leków immunosupresyjnych stosowanych po allo-HSCT

| Substancja czynna | Dawka dzienna | Czas leczenia [dni] | Koszt za 1 mg | Całkowity koszt terapii |
|----------------------|--|------------------------|---------------|-------------------------|
| Cyklosporyna | 2 x150-175 mg ^a | 150 – 180 ^a | 0,055 zł | 2 948,90 zł |
| Mykofenolan mofetylu | 3 x 360 mg lub 2 x 720 mg ^b | 60 | 0,004 zł | 295,54 zł |
| Suma | - | - | - | 3 244,44 zł |

a) na podstawie AE CML Inclusig 2015 [58], przyjęto średnią dawkę 325 mg/dzień, b) przyjęto średnią dawkę 1260 mg/dzień, c) przyjęto średni czas leczenia 165 dni

Koszty hospitalizacji związanej z GvHD

Poniżej oszacowano koszty hospitalizacji w kolejnych latach związane z ostrą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi (aGvHD, ang. *acute graft-versus-host disease*), przewlekłą GvHD (cGvHD, ang. *chronic graft-versus-host disease*) oraz innymi infekcjami, w tym infekcją cytomegalowirusem (CMV, ang. *cytomegalovirus*).

Średni odsetek pacjentów po allo-HSCT, u których rozwinęła się GvHD wyznaczono na podstawie danych literaturowych odnalezionych w ramach niesystematycznego przeszukania zasobów sieci Internet. W analizie uwzględniono wyłącznie badania odnoszące się do dorosłych pacjentów po allo-HSCT bez ograniczenia populacji do określonego wskazania do allo-HSCT. Odnalezione wyniki zaprezentowano w tabeli poniżej (Tabela 100).

Tabela 100.
Odsetek pacjentów, u których po allo-HSCT wystąpiła GvHD

| Publikacja | Opis badania | N | Odsetek pacjentów | |
|---------------------------------|---|-----|-------------------|---------------|
| | | | aGvHD | cGvHD |
| Axt 2019 [60] | Retrospektywna analiza danych dla 721 pacjentów po allo-HSCT. Dane z jednego szpitala. | 721 | 28,02% | 39,10% |
| Kraft 2019 [61] | Retrospektywna analiza danych dla 660 pacjentów po allo-HSCT. Dane z jednego szpitala. | 660 | 52,12% | - |
| Kharfan-Dabaja 2018 [62] | Analiza danych dla dorosłych (≥18 lat) pacjentów po allo-HSCT. | 681 | 62,70% | - |
| Calmettes 2015 [63] | Retrospektywne badanie obejmujące dorosłych (≥18 lat) pacjentów, u których wykonano allo-HSCT od zgodnego spokrewnionego lub niespokrewnionego dawcy w okresie od 1.01.2000 do 21.12.2012 w szpitalu uniwersyteckim w Bordeaux. | 630 | 35,08% | - |
| Wang 2014 [64] | Pacjenci, u których wykonano allo-HSCT. | 500 | - | 28,40% |
| Średnia ważona | | | 44,35% | 34,72% |

Odsetek pacjentów, u których występują inne infekcje, w tym infekcja CMV (40%), zaczerpnięto z analizy Iclusig 2015 [58], gdzie został oszacowany na podstawie opinii ekspertów zebranych w ramach ankiety.

Tabela 104.
Koszty świadczeń hospitalizacyjnych po allo-HSCT

| Przyczyna | Kod produktu | Nazwa świadczenia | Średnia wartość jednostek hospitalizacji [pkt] | Koszt hospitalizacji [zł] ^a | Udział ^b | Średni koszt [zł] |
|------------------------------------|-----------------|---|--|--|---------------------|-------------------|
| cGvHD | 5.52.01.0001006 | Przewlekłe odrzucanie przeszczepu lub przewlekła choroba przeszczep przeciw gospodarzowi - diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia po wykonaniu przeszczepu) | 3 745,04 | 6 347,13 zł | - | 6 347,13 zł |
| | 5.52.01.0001460 | Ostre odrzucanie przeszczepu lub ostra choroba przeszczep przeciw gospodarzowi - diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia od wykonania przeszczepu | 23 156,38 | 39 245,64 zł | 92% | 40 298,68 zł |
| aGvHD | 5.52.01.0001461 | Ostre sterydooporne odrzucanie przeszczepu lub ostra choroba przeszczep przeciw gospodarzowi - diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia od wykonania przeszczepu | 30 545,18 | 51 768,24 zł | 8% | |
| Inne infekcje (w tym infekcja CMV) | 5.52.01.0001462 | Powikłania infekcyjne u chorego po przeszczepieniu narządu lub szpiku - diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia po wykonaniu przeszczepu) > 3 dni | 15 192,15 | 25 747,79 zł | 59% | 32 631,3 zł |
| | 5.52.01.0001463 | Ciężkie powikłania infekcyjne u chorego po przeszczepieniu narządu lub szpiku, wymagające intensywnego leczenia przeciwgrzybiczego i/lub przeciwwirusowego - diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia po wykonaniu przeszczepu > 3 dni | 37 943,81 | 64 307,51 zł | 24% | |
| | 5.52.01.0001493 | Powikłania infekcyjne u chorego po przeszczepieniu narządu lub szpiku - diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia po wykonaniu przeszczepu) < 4 dni | 6 964,06 | 11 802,75 zł | 17% | |

a) na podstawie wartości punktowej jednostek hospitalizacji, koszt jednego punktu oszacowano na podstawie Informatora o zawartych umowach NFZ na 2024 r. dla produktu kontraktowego 03.4650.030.02 – Transplantologia kliniczna - hospitalizacja. – koszt punktu: 1,69 zł

b) na podstawie liczby hospitalizacji raportowanych na portalu Statystyki NFZ

Oszacowane koszty hospitalizacji związane z leczeniem GvHD oraz innych infekcji (w tym CMV) w kolejnych latach po allo-HSCT zaprezentowano poniżej (Tabela 105).

Tabela 105.
Średnie koszty hospitalizacji w kolejnych latach po allo-HSCT

| Przyczyna | Odsetek pacjentów | Liczba hospitalizacji | | Koszt pojedynczej hospitalizacji [zł] | Koszty hospitalizacji [zł] | |
|-------------|-------------------|-----------------------|--------------|---------------------------------------|----------------------------|--------------|
| | | 1.rok | Kolejne lata | | 1. rok po HSCT | Kolejne lata |
| aGvHD | 44,35% | 3,00 | ■ | ■ | 53 621,79 zł | ■ |
| cGvHD | 34,72% | 2,00 | ■ | ■ | 4 407,24 zł | ■ |
| Inne | 40,00% | 1,00 | ■ | ■ | 13 052,53 zł | ■ |
| Suma | | | ■ | ■ | 71 081,56 zł | ■ |

Podsumowanie

Zestawienie rocznych (Tabela 106.) oraz przeliczonych na 1 cykl leczenia (Tabela 107.) kosztów monitorowana w pierwszym roku i kolejnych latach po allo-HSCT zawierające koszt wizyt ambulatoryjnych, leków immunosupresyjnych oraz hospitalizacji związanych z GvHD i innymi infekcjami zaprezentowano poniżej.

Tabela 106.
Roczne koszty monitorowania po allo-HSCT

| Kategoria | 1. rok | Kolejne lata |
|-----------------------|---------------------|--------------|
| Leki immunosupresyjne | 3 244,44 zł | ■ |
| Wizyty ambulatoryjne | 8 268,97 zł | ■ |
| Hospitalizacje | 71 081,56 zł | ■ |
| Suma | 82 594,96 zł | ■ |

Tabela 107.
Miesięczne koszty monitorowania po allo-HSCT

| Kategoria | 1. rok | Kolejne lata |
|-----------------------|--------------------|--------------|
| Leki immunosupresyjne | 270,37 zł | ■ |
| Wizyty ambulatoryjne | 689,08 zł | ■ |
| Hospitalizacje | 5 923,46 zł | ■ |
| Suma | 6 882,91 zł | ■ |

3.7.7. Koszty opieki terminalnej

W analizie przyjęto, że u pacjentów, u których w analizowanym horyzoncie czasowym wystąpi zgon, naliczany będzie jednorazowo koszt opieki terminalnej prowadzonej w ostatnim etapie życia. Założono, że okres tej opieki wynosi 1 miesiąc (1 cykl).

Na podstawie danych zawartych w informatorze o umowach NFZ [47] oraz Zarządzenia Nr 54/2024/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 29 maja 2024 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna [65] oszacowano koszt osobodnia na oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym oraz osobodnia w hospicjum domowym (Tabela 108).

Tabela 108.
Koszt opieki terminalnej

| Nazwa produktu rozliczeniowego | Kod produktu rozliczeniowego | Średnia wartość punktu ważona wielkością kontraktu (2023 r.) | Taryfa |
|---|------------------------------|--|--------|
| Osobodzień w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym | 5.15.00.0000146 | 102,32 zł | 7,19 |
| Osobodzień w hospicjum domowym | 5.15.00.0000149 | 100,41 zł | 1,08 |

Świadczenia mogą być przeprowadzone w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym lub hospicjum domowym, w związku z czym do określenia kosztu jednostkowego konieczne było określenie także częstości wykonywania poszczególnych typów świadczeń. Na podstawie danych z umów pomiędzy płatnikiem publicznym a świadczeniodawcami na 2024 rok oszacowano odsetek pacjentów leczonych w ramach świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym oraz w ramach świadczenia w hospicjum domowym. W poniższej tabeli przedstawiono wartość jednostkową, sumaryczny koszt świadczeń oraz odsetek pacjentów korzystających z danego świadczenia w ramach opieki terminalnej (Tabela 109).

Tabela 109.
Koszt opieki terminalnej uwzględniony w analizie

| Świadczenie | Wycena osobodnia | Sumaryczna liczba kontraktu (2023 r.) | Odsetek pacjentów | Liczba dni | Koszt |
|---|------------------|---------------------------------------|-------------------|------------|---------------------|
| Osobodzień w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym | 735,71 zł | 8 922 820 | 58,9% | 30,44 | 22 393,22 zł |
| Osobodzień w hospicjum domowym | 108,44 zł | 6 214 926 | 41,1% | 30,44 | 3 300,75 zł |
| Średni koszt opieki terminalnej | | | | | 14 554,65 zł |

4. Wyniki

4.1. Wyniki zdrowotne

[Redacted content]

Tabela 110.
Wyniki oceny klinicznej

| Parametr | AVA | ST | AVA vs ST |
|----------|-----|----|-----------|
| LY | ■ | ■ | ■ |
| QALY | ■ | ■ | ■ |

4.2. Wyniki ekonomiczne

[Redacted content]

Tabela 111.
Wyniki ekonomiczne [zł]– perspektywa płatnika publicznego

| Kategoria kosztowa | AVA | ST | AVA vs ST |
|---|-----|----|-----------|
| Leki | ■ | ■ | ■ |
| w tym AVA | ■ | | ■ |
| Podanie leków | ■ | ■ | ■ |
| Monitorowanie leczenia oraz kolejna linia terapii | ■ | ■ | ■ |
| Allo-HSCT | ■ | ■ | ■ |
| Leczenie zdarzeń niepożądanych | ■ | ■ | ■ |
| Opieka terminalna | ■ | ■ | ■ |
| Razem | ■ | ■ | ■ |

[Redacted text block]

Tabela 112.
Współczynniki CUR, CER, ICUR oraz ICER – perspektywa płatnika publicznego

| Parametr | AVA | ST | AVA vs ST |
|--------------------------------|------------|------------|------------|
| CER [zł/LY] / ICER [zł/LY] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| CUR [zł/QALY] / ICUR [zł/QALY] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

[Redacted text block]

Tabela 113.
Ceny progowe (ceny zbytu netto) [zł] –perspektywa płatnika publicznego

| Opakowanie | Cena progowa zbytu netto względem | | | |
|------------|-----------------------------------|------------|------------|------------|
| | CER | CUR | ICER | ICUR |
| 200 mg | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| 100 mg | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| 50 mg | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| 25 mg | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

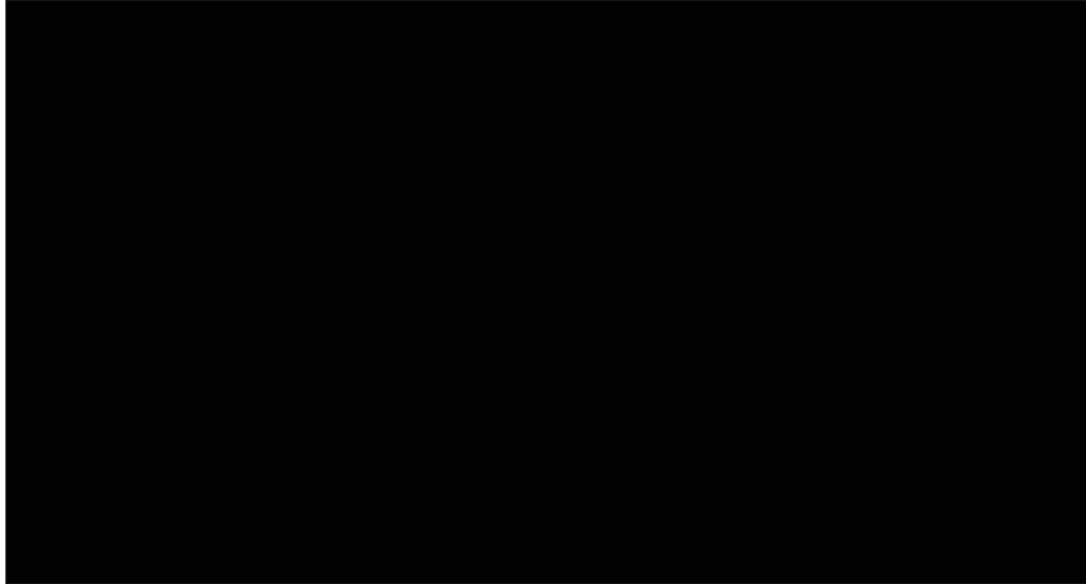
4.3. Probabilistyczna analiza wrażliwości

QALY

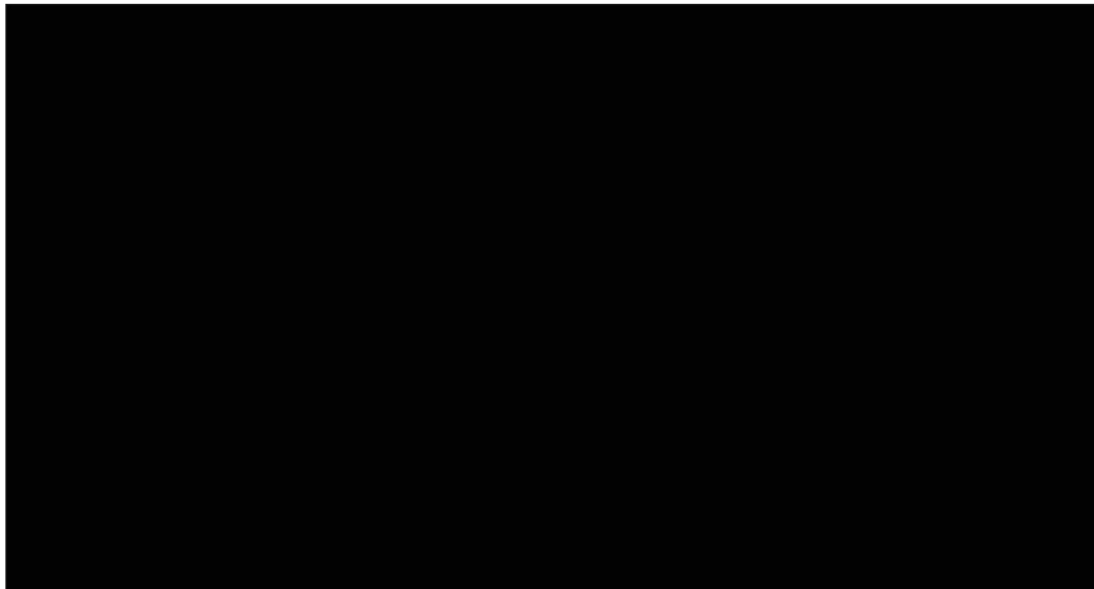
[Redacted text block]



Wykres 12.
Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości względem QALY – AVA vs ST



Wykres 13.
Krzywa opłacalności względem QALY – AVA vs ST

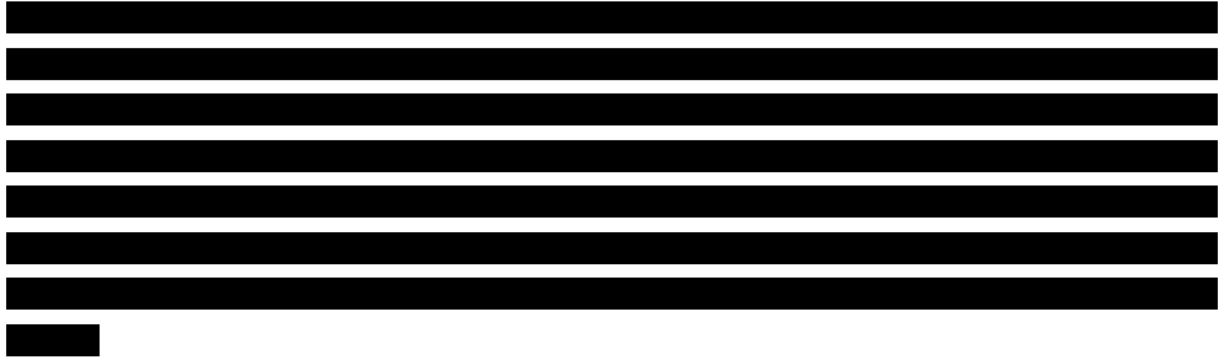


W tabeli poniżej zestawiono rozkład rezultatów probabilistycznej analizy wrażliwości na płaszczyźnie opłacalności.

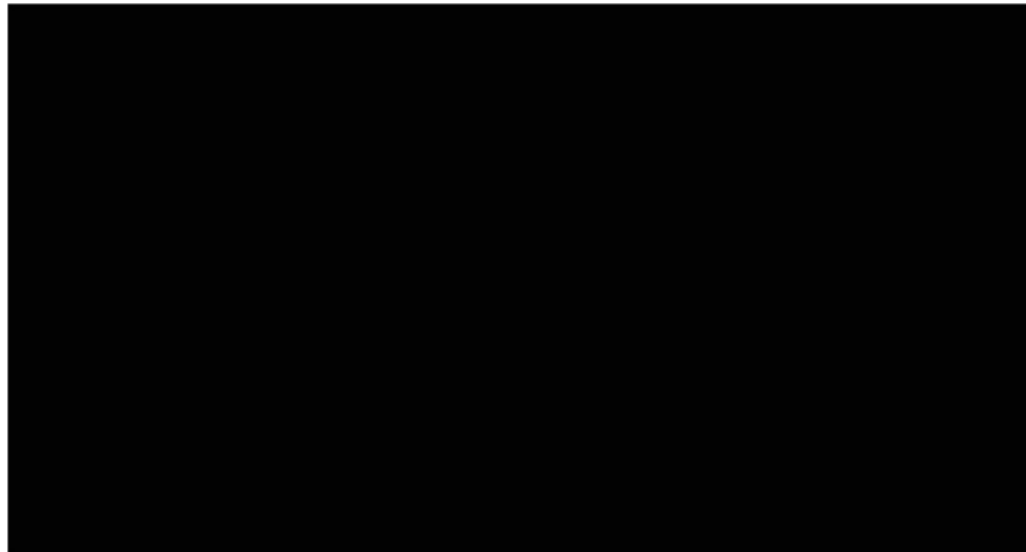
Tabela 114.
Rozkład ICUR w poszczególnych ćwiartkach płaszczyzny opłacalności – AVA vs ST

| Porównanie | Ćwiartka I | Ćwiartka II | Ćwiartka III | Ćwiartka IV |
|------------|------------|-------------|--------------|-------------|
| AVA vs ST | ■ | ■ | ■ | ■ |

LY



Wykres 14.
Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości względem LY – AVA vs ST



Wykres 15.
Krzywa opłacalności względem LY – AVA vs ST



W tabeli poniżej zestawiono rozkład rezultatów probabilistycznej analizy wrażliwości na płaszczyźnie opłacalności.

Tabela 115.
Rozkład ICER w poszczególnych ćwiartkach płaszczyzny opłacalności – AVA vs ST

| Porównanie | Ćwiartka I | Ćwiartka II | Ćwiartka III | Ćwiartka IV |
|------------|------------|-------------|--------------|-------------|
| AVA vs ST | ■ | ■ | ■ | ■ |

5. Analiza wrażliwości

5.1. Scenariusze analizy wrażliwości

Wartości parametrów podlegające zmianom w poszczególnych scenariuszach jednokierunkowej analizy wrażliwości zestawiono w poniższej tabeli. W obrębie każdego scenariusza parametry nieprzedstawione w poniższym zestawieniu przyjmują takie wartości, jak w analizie podstawowej (Tabela 116).

Tabela 116.
Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości

| Scenariusz | Zmieniany parametr (domyślna wartość) | Wartość w analizie wrażliwości | Uzasadnienie zakresu zmienności | Opcja w arkuszu kalkulacyjnym |
|------------|---|---|---|--|
| H | Horyzont █████ | 10 lat | Zgodnie z wytycznymi AOTMiT i minimalnymi wymaganiami dot. analizy ekonomicznej | Arkusz <i>Settings</i> Komórka E26 |
| D | Dyskontowanie (5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych) | 0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych | Zgodnie z wytycznymi AOTMiT i minimalnymi wymaganiami dot. analizy ekonomicznej | Arkusz <i>Settings</i> Komórki E11, E12 |
| PER | Perspektywa NFZ | Perspektywa NFZ + pacjent | Rozdz. 2.5 | Arkusz <i>Settings</i> Komórka E28 |
| P1 | Skuteczność terapii AVA, charakterystyka początkowa pacjentów (populacja SP z badania PATHFINDER) | Populacja RE z badania PATHFINDER | Rozdz. 2.3, Rozdz. 3.1, Rozdz. 3.2 | Arkusz <i>Settings</i> Komórka E32 |
| MC1 | Masa ciała (█████) | █████ | Rozdz. 3.1 | Arkusz <i>Clinical</i> Komórka J10 |
| MC2 | | █████ | | |
| OS1 | Rozkład prawdopodobieństwa dla OS w ramieniu AVA (wykładniczy) | Log-logistyczny | Rozdz. 3.2.1.1 | Arkusz <i>Settings</i> Komórka E40 |
| OS2 | Sposób dopasowania krzywej OS w ramieniu AVA do danych (modelowanie na podstawie zadanego rozkładu od początku horyzontu czasowego) | Modelowanie fragmentaryczne | Rozdz. 3.2.1.1 | Arkusz <i>Settings</i> Komórka E42 |
| OS3 | Rozkład prawdopodobieństwa dla OS w ramieniu ST (Weibulla) | Log-logistyczny | Rozdz. 3.2.1.2 | Arkusz <i>Settings</i> Komórka E45 |
| OS4 | Sposób dopasowania krzywej OS w ramieniu ST do danych (modelowanie na podstawie zadanego rozkładu od początku horyzontu czasowego) | Modelowanie fragmentaryczne | Rozdz. 3.2.1.2 | Arkusz <i>Settings</i> Komórka E47 |
| HSCT1 | Rozkład prawdopodobieństwa dla OS u pacjentów po allo-HSCT (Gamma) | Log-normalny | | Arkusz <i>Settings</i> Komórka E69 |
| HSCT2 | Sposób dopasowania krzywej OS w populacji pacjentów po allo-HSCT do danych (modelowanie na podstawie zadanego rozkładu od początku horyzontu czasowego) | Modelowanie fragmentaryczne | Rozdz. 3.2.1.3 | Arkusz <i>Clinical</i> Komórka D162 |
| HSCT3 | Efektywność OS w populacji pacjentów po allo-HSCT (dane dla populacji pacjentów, u których zastosowano kondycjonowanie mieloablacyjne) | Dane dla całej populacji z badania | | Arkusz <i>Settings</i> Komórka E67 |

| Scenariusz | Zmieniany parametr (domyślna wartość) | Wartość w analizie wrażliwości | Uzasadnienie zakresu zmienności | Opcja w arkuszu kalkulacyjnym |
|------------|--|---|---------------------------------|-------------------------------------|
| PFS1 | Rozkład prawdopodobieństwa dla PFS w ramieniu AVA (log-normalny) | Log-logistyczny | | Arkusz <i>Settings</i> Komórka E52 |
| PFS2 | Sposób dopasowania krzywej PFS w ramieniu AVA do danych (modelowanie na podstawie zadanego rozkładu od początku horyzontu czasowego) | Modelowanie fragmentaryczne | Rozdz. 3.2.2.1 | Arkusz <i>Settings</i> Komórka E54 |
| PFS3 | Afektywność ST w odniesieniu do PFS (efektywność przyjęta jak dla ToT w ramieniu ST) | Efekt względny AVA vs ST dla PFS przyjęty jak dla OS (██████) | Rozdz. 3.2.2.2 | Arkusz <i>Settings</i> Komórka E56 |
| ToT1 | Rozkład prawdopodobieństwa dla ToT w ramieniu AVA (log-normalny) | Log-logistyczny | | Arkusz <i>Settings</i> Komórka E79 |
| ToT2 | Sposób dopasowania krzywej ToT w ramieniu AVA do danych (modelowanie na podstawie zadanego rozkładu od początku horyzontu czasowego) | Modelowanie fragmentaryczne | Rozdz. 3.2.3.1 | Arkusz <i>Settings</i> Komórka E81 |
| ToT3 | Rozkład prawdopodobieństwa dla ToT w ramieniu ST (log-normalny) | Log-logistyczny | Rozdz. 3.2.3.2 | Arkusz <i>Settings</i> Komórka E86 |
| ToT4 | Sposób dopasowania krzywej ToT w ramieniu ST do danych (modelowanie na podstawie zadanego rozkładu od początku horyzontu czasowego) | Modelowanie fragmentaryczne | Rozdz. 3.2.3.2 | Arkusz <i>Settings</i> Komórka E88 |
| OL1 | Odpowiedź ogólna na leczenie (wartości z modelu globalnego) | Wartości prezentowane w analizie klinicznej | | Arkusz <i>Clinical</i> Komórka K98 |
| OL2 | Iloraz szans AVA vs ST w odniesieniu do odpowiedzi na leczenie (██████) | ██████ | Rozdz. 3.3.1 | Arkusz <i>Clinical</i> Komórka D100 |
| HSCT-K1 | Odsetek pacjentów kwalifikujących się do allo-HSCT (██████) | ██████ | Rozdz. 3.3.2 | Arkusz <i>Clinical</i> Komórka M140 |
| HSCT-K2 | | ██████ | | |
| U | Wartość użyteczności dla stanu po progresji choroby (██████) | ██████ | Rozdz. 3.5.1.2 | Arkusz <i>HRQL</i> Komórka G21 |
| D-A1 | Odsetek pacjentów stosujących niższe dawki AVA (██████) | 0% | Rozdz. 3.6 | Arkusz <i>Costs</i> Komórka R21 |
| D-A2 | | 100% (100% 100 mg) | | |
| K-HU | Koszt HU (Uwzględniony) | Nieuwzględniony | Rozdz. 3.7.1.2 | Arkusz <i>Costs</i> Komórka R37 |

| Scenariusz | Zmieniany parametr (domyślna wartość) | Wartość w analizie wrażliwości | Uzasadnienie zakresu zmienności | Opcja w arkuszu kalkulacyjnym |
|------------|---|---|---------------------------------|-------------------------------|
| K-ST | Udział substancji czynnych wchodzących w skład ST (na podstawie danych z analizy klinicznej) | Wartości z analizy wpływu na budżet | Rozdz. 3.7.1.2 | Arkusz Costs Komórka R9 |
| K-P | Koszt podania leków doustnych (koszt na cykl: 0 zł) | Leki w programie lekowym: 59,13 zł Leki z katalogu chemioterapii: 98,94 zł | Rozdz. 3.7.2 | Arkusz Costs Komórka R43 |
| K-MK | Koszt monitorowania terapii z zastosowaniem KLAD (koszt na cykl: 0 zł) | 221,72 zł | Rozdz. 3.7.3 | Arkusz Costs Komórka R58 |
| K-CK | Czas leczenia KLAD (3,68 cykli) | ■ | Rozdz. 3.7.1.2 | Arkusz Costs Komórka R35 |
| K-OL | Odsetek pacjentów leczonych po progresji choroby w ramieniu AVA (■) | ■ | Rozdz. 3.7.4 | Arkusz Costs Komórka S68 |
| K-KL | Naliczanie kosztów kolejnej linii (naliczanie kosztów kolejnej linii pacjentom wypadającym ze stanu PF) | Naliczanie kosztów kolejnej linii dla różnicy między pacjentami w stanie PD w cyklu n, a pacjentami w stanie PD w cyklu n-1 | Rozdz. 3.7.4 | Arkusz Costs Komórka E154 |

5.2. Wyniki

Tabela 117.
Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości – AVA vs ST z perspektywy płatnika publicznego

| Scenariusz | AVA | | | | | | ST | | | | | | AVA vs ST | | | |
|------------|-------------|--------------------|----|------|----------|----------|-------------|----|------|----------|----------|-------------|-----------|------|-----------|-----------|
| | Koszty [zł] | w tym Ayvakyt [zł] | LY | QALY | CER [zł] | CUR [zł] | Koszty [zł] | LY | QALY | CER [zł] | CUR [zł] | Koszty [zł] | LY | QALY | ICER [zł] | ICUR [zł] |
| Podst. | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| H | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| D | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| PER | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| P1 | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |

| Scenariusz | AVA | | | | | | ST | | | | AVA vs ST | | | | | |
|------------|-------------|--------------------|----|------|----------|----------|-------------|----|------|----------|-----------|-------------|----|------|-----------|-----------|
| | Koszty [zł] | w tym Ayvakyt [zł] | LY | QALY | CER [zł] | CUR [zł] | Koszty [zł] | LY | QALY | CER [zł] | CUR [zł] | Koszty [zł] | LY | QALY | ICER [zł] | ICUR [zł] |
| MC1 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| MC2 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| OS1 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| OS2 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| OS3 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| OS4 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| HSCT1 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| HSCT2 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| HSCT3 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| PFS1 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| PFS2 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| PFS3 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ToT1 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ToT2 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ToT3 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ToT4 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| OL1 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| OL2 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| HSCT-K1 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| HSCT-K2 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| U | | | | | | | | | | | | | | | | |
| D-A1 | | | | | | | | | | | | | | | | |

| Scenariusz | AVA | | | | | | ST | | | | AVA vs ST | | | | | |
|------------|-------------|--------------------|----|------|----------|----------|-------------|----|------|----------|-----------|-------------|----|------|-----------|-----------|
| | Koszty [zł] | w tym Ayvakyt [zł] | LY | QALY | CER [zł] | CUR [zł] | Koszty [zł] | LY | QALY | CER [zł] | CUR [zł] | Koszty [zł] | LY | QALY | ICER [zł] | ICUR [zł] |
| D-A2 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| K-HU | | | | | | | | | | | | | | | | |
| K-ST | | | | | | | | | | | | | | | | |
| K-P | | | | | | | | | | | | | | | | |
| K-MK | | | | | | | | | | | | | | | | |
| K-CK | | | | | | | | | | | | | | | | |
| K-OL | | | | | | | | | | | | | | | | |
| K-KL | | | | | | | | | | | | | | | | |

Tabela 118.
Ceny progowe (ceny zbytu netto) [zł] względem ICER/ICUR scenariuszach analizy wrażliwości – perspektywa płatnika publicznego

| Scenariusz | Cena progowa względem ICER dla opakowania: | | | | Cena progowa względem ICUR dla opakowania: | | | |
|------------|--|-------|------|------|--|-------|------|------|
| | 200mg | 100mg | 50mg | 25mg | 200mg | 100mg | 50mg | 25mg |
| Podst. | | | | | | | | |
| H | | | | | | | | |
| D | | | | | | | | |
| PER | | | | | | | | |
| P1 | | | | | | | | |
| MC1 | | | | | | | | |
| MC2 | | | | | | | | |
| OS1 | | | | | | | | |
| OS2 | | | | | | | | |

| Scenariusz | Cena progowa względem ICER dla opakowania: | | | | Cena progowa względem ICUR dla opakowania: | | | |
|------------|--|-------|------|------|--|-------|------|------|
| | 200mg | 100mg | 50mg | 25mg | 200mg | 100mg | 50mg | 25mg |
| OS3 | | | | | | | | |
| OS4 | | | | | | | | |
| HSCT1 | | | | | | | | |
| HSCT2 | | | | | | | | |
| HSCT3 | | | | | | | | |
| PFS1 | | | | | | | | |
| PFS2 | | | | | | | | |
| PFS3 | | | | | | | | |
| ToT1 | | | | | | | | |
| ToT2 | | | | | | | | |
| ToT3 | | | | | | | | |
| ToT4 | | | | | | | | |
| OL1 | | | | | | | | |
| OL2 | | | | | | | | |
| HSCT-K1 | | | | | | | | |
| HSCT-K2 | | | | | | | | |
| U | | | | | | | | |
| D-A1 | | | | | | | | |
| D-A2 | | | | | | | | |
| K-HU | | | | | | | | |
| K-ST | | | | | | | | |
| K-P | | | | | | | | |

| Scenariusz | Cena progowa względem ICER dla opakowania: | | | | Cena progowa względem ICUR dla opakowania: | | | |
|------------|--|--------|--------|--------|--|--------|--------|--------|
| | 200mg | 100mg | 50mg | 25mg | 200mg | 100mg | 50mg | 25mg |
| K-MK | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ |
| K-CK | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ |
| K-OL | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ |
| K-KL | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ |

Tabela 119.
Ceny progowe (ceny zbytu netto) [zł] względem CER/CUR w scenariuszach analizy wrażliwości – perspektywa płatnika publicznego

| Scenariusz | Cena progowa względem CER dla opakowania: | | | | Cena progowa względem CUR dla opakowania: | | | |
|------------|---|--------|--------|--------|---|--------|--------|--------|
| | 200mg | 100mg | 50mg | 25mg | 200mg | 100mg | 50mg | 25mg |
| Podst. | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ |
| H | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ |
| D | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ |
| PER | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ |
| P1 | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ |
| MC1 | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ |
| MC2 | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ |
| OS1 | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ |
| OS2 | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ |
| OS3 | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ |
| OS4 | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ |
| HSCT1 | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ |
| HSCT2 | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ |

| Scenariusz | Cena progowa względem CER dla opakowania: | | | | Cena progowa względem CUR dla opakowania: | | | |
|------------|---|-------|------|------|---|-------|------|------|
| | 200mg | 100mg | 50mg | 25mg | 200mg | 100mg | 50mg | 25mg |
| HSCT3 | | | | | | | | |
| PFS1 | | | | | | | | |
| PFS2 | | | | | | | | |
| PFS3 | | | | | | | | |
| ToT1 | | | | | | | | |
| ToT2 | | | | | | | | |
| ToT3 | | | | | | | | |
| ToT4 | | | | | | | | |
| OL1 | | | | | | | | |
| OL2 | | | | | | | | |
| HSCT-K1 | | | | | | | | |
| HSCT-K2 | | | | | | | | |
| U | | | | | | | | |
| D-A1 | | | | | | | | |
| D-A2 | | | | | | | | |
| K-HU | | | | | | | | |
| K-ST | | | | | | | | |
| K-P | | | | | | | | |
| K-MK | | | | | | | | |
| K-CK | | | | | | | | |
| K-OL | | | | | | | | |
| K-KL | | | | | | | | |

5.3. Podsumowanie

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

W ramach przeprowadzonego przeszukania (szczegóły w rozdz. A.1.1) nie zidentyfikowano analiz ekonomicznych, których wyniki mogłyby zostać porównane z wynikami niniejszej analizy.

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 przeprowadzonej analizy zidentyfikowano jedno wieloośrodkowe retrospektywne badanie obserwacyjne opublikowane w postaci doniesienia konferencyjnego Saunders 2022 [36]. W badaniu oceniano skuteczność oraz bezpieczeństwo AVA dostępnego w ramach realizowanego w Wielkiej Brytanii programu poszerzonego dostępu do leczenia (ang. *compassionate use*). W dokumencie źródłowym nie podano okresu obserwacji, czasu trwania badania oraz daty odcięcia danych. W ramach badania obserwacyjnego u 77% osób AVA stosowano jako 1L, natomiast pozostali pacjenci przebyli wcześniejszą terapię. W dokumencie nie zaprezentowano wyników, które mogłyby zostać porównane w wynikami niniejszej analizy.

7. Podsumowanie i wnioski

WYNIKI W ZAKRESIE EFEKTÓW ZDROWOTNYCH

[Redacted text block]

[Redacted text block]

WYNIKI EKONOMICZNE

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

WNIOSKI KOŃCOWE

[Redacted text block]

8. Ograniczenia

- Analizę przeprowadzono w oparciu o model dostarczony przez Zamawiającego. Ograniczenia oryginalnego modelu stanowią jednocześnie ograniczenia niniejszej analizy.
- Do modelowania efektów zdrowotnych w zakresie krzywych przeżycia AVA w analizie wykorzystano dane z badania PATHFINDER. W tym celu wykorzystano krzywe przeżycia wyznaczone przez autorów modelu oryginalnego.
- Do modelowania efektów zdrowotnych w zakresie krzywych przeżycia ST w analizie wykorzystano dane porównania pośredniego. W tym celu wykorzystano krzywe przeżycia wyznaczone przez autorów modelu oryginalnego.
- W celu odzwierciedlenia naturalnego przebiegu leczenia pacjentów z populacji docelowej analizy przyjęto, że pacjenci po początkowym leczeniu z zastosowaniem porównywanych schematów mogą mieć wykonany allo-HSCT. W modelu parametry definiujące wielkość populacji, u której zostanie wykonane allo-HSCT określono w oparciu o dane z odpowiednich badań klinicznych (odsetek pacjentów, u których uzyskano odpowiedź na leczenie), opublikowanej literatury (dostępność dawcy) oraz opinii ekspertów klinicznych (odsetek pacjentów kwalifikujących się do allo-HSCT). Przeprowadzono w tym zakresie odpowiednie analizy wrażliwości.
- W analizie przyjęto, że u pacjentów zakwalifikowanych do allo-HSCT wykonywane jest pełne kondycjonowanie mieloablacyjne. W związku z tym efekty zdrowotne po allo-HSCT określono w oparciu o dane dla populacji pacjentów, u których zastosowano wyłącznie pełne kondycjonowanie mieloablacyjne. Przeprowadzono analizę wrażliwości w tym zakresie.
- Ze względu na zbyt duże różnice w zakresie kryteriów oceny PFS pomiędzy badaniami uwzględnionymi w ramach porównania pośredniego nie dokonano porównania pośredniego w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby dla AVA vs ST. Za autorami modelu globalnego przyjęto, że krzywą PFS dla ST wyznacza krzywa ToT, a zatem wszyscy pacjenci stosujący ST znajdują się w stanie PFS. Przeprowadzono w tym zakresie analizę wrażliwości przyjmując dla PFS taki sam efekt względny jak dla OS.
- Bezpieczeństwo stosowania porównywanych interwencji określono w oparciu o dane pochodzące z modelu dostarczonego przez Zamawiającego. Sposób wyznaczenia częstości występowania zdarzeń niepożądanych przyjęto zgodnie z metodyką z modelu globalnego.
- W analizie uwzględniono wyłącznie zdarzenia niepożądane co najmniej 3 stopnia, które wystąpiły u co najmniej 2% pacjentów w co najmniej jednej z grup. Nie uwzględniono zdarzeń niepożądanych, mogących mieć potencjalny wpływ na spadek jakości życia lub dodatkowe koszty związane z ich leczeniem.
- Ze względu na brak możliwości wyznaczenia jakości życia dla stanu PD z badania PATHFINDER, użyteczność dla tego stanu zdrowia wyznaczono w oparciu o wartość dla stanu

PFS oraz zależność między tymi stanami w oparciu o współczynnik określony na podstawie odnalezionej literatury.

- Udział poszczególnych dawek AVA przyjęto w oparciu o dane z protokołu do badania PATHFINDER [35]. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Przeprowadzono analizy wrażliwości w tym zakresie.

- W analizie, zgodnie z metodyką oryginalnego modelu, przyjęto jednorazowe naliczanie kosztu leczenia KLAD. Koszt leczenia KLAD określono w oparciu o średnią liczbę cykli leczenia KLAD na podstawie badania Barete 2015 [19].
- Koszty całkowite kolejnej linii leczenia są naliczane jednorazowo pacjentom wypadającym ze stanu PF. Pacjenci wypadający z tego stanu to nie tylko pacjenci przechodzący do stanu PD, ale również pacjenci umierający w stanie PF. W konsekwencji przyjęte podejście może zawyżać koszty leczenia w kolejnej linii. Przeprowadzono w tym zakresie analizę wrażliwości.
- W analizie do wyznaczenia wartości części parametrów (np. odsetka pacjentów kwalifikujących się do allo-HSCT) wykorzystano liczebność populacji oszacowaną w analizie wpływu na budżet [37]. W związku z tym ograniczenia analizy wpływu na budżet w zakresie liczebności populacji docelowej są również ograniczeniami niniejszej analizy.

9. Dyskusja

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności awaprytynibu (AVA, Ayvakyt®) w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania u dorosłych pacjentów z zaawansowaną mastocytozą układową (AdvSM, ang. *advanced systemic mastocytosis*) po co najmniej jednej terapii ogólnoustrojowej, którzy spełniają kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego.

Do oceny opłacalności interwencji zastosowano model globalny dostarczony przez Zamawiającego. Każdy model stanowi uproszczenie rzeczywistości, a jego rzetelność zależy w głównej mierze od danych, na podstawie których został zbudowany. W celu zapewnienia jak najwyższej wiarygodności parametry uwzględnione w modelu zostały określone na podstawie systematycznych przeszukań baz informacji medycznej (przeprowadzonych przez autorów niniejszej analizy lub autorów modelu oryginalnego).

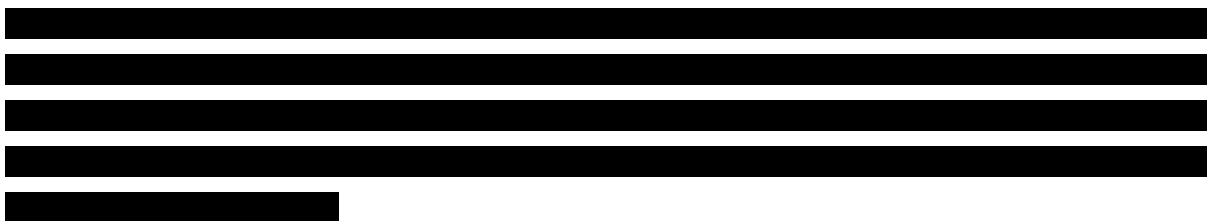
AVA w analizie został porównany z terapią standardową (ST), tj. zbiorem różnych terapii i schematów leczenia refundowanych w Polsce w populacji docelowej, które stanowią aktualną praktykę postępowania w Polsce. Skład ST ustalono w oparciu o informacje uzyskane w ramach przeprowadzonego badania ankietowego. Zgodnie z uzyskanymi opiniami ekspertów, w analizie w ramieniu komparatora oprócz midostauryny (MIDO) oraz kladrybiny (KLAD) uwzględniono również INF (peginterferon alfa-2a) oraz HU (hydroksymocznik). IFN nie jest refundowany w analizowanej populacji docelowej, natomiast HU jest refundowany wyłącznie w grupie pacjentów z rozpoznaniem MCL. Zatem koszty INF i HU (poza refundowanym wskazaniem) ponoszą pacjenci. W analizie założono, że płatnik publiczny nie ponosi kosztu IFN w analizowanej populacji docelowej, a koszt IFN został uwzględniony w scenariuszu analizy wrażliwości uwzględniającym koszt z perspektywy płatnika publicznego i pacjenta. W przypadku HU przyjęto, że koszt tego leku jest ponoszony przez płatnika publicznego w całej populacji docelowej niniejszej analizy, a w ramach analizy wrażliwości przetestowano wariant, w którym płatnik publiczny nie ponosi kosztów związanych z refundacją HU.

Udziały terapii wchodzących w skład ST zostały wyznaczone w oparciu o skład ST uwzględniony w porównaniu pośrednim prezentowany w analizie klinicznej [1]. Wśród substancji czynnych wchodzących w skład ST uwzględniony w porównaniu pośrednim znalazły się substancje czynne nieobjęte w Polsce refundacją we wskazaniu AdvSM. Zgodnie z metodyką przyjętą w niniejszej analizie, przy wyznaczaniu udziałów terapii wchodzących w skład ST uwzględniono wyłącznie substancje czynne wskazane przez ekspertów klinicznych, tj. MIDO, KLAD, IFN oraz HU. Mając na uwadze, że udziały określone w oparciu o dane z analizy klinicznej mogą nie odzwierciedlać faktycznego rozkładu terapii stosowanych w ramach ST w warunkach polskich, w analizie wrażliwości przetestowano wartości z analizy wpływu na budżet określone w oparciu o dane z przeprowadzonego badania ankietowego.

W celu możliwie najlepszego odzwierciedlenia zależności między dawką AVA przyjmowaną przez pacjentów a uzyskiwanymi efektami zdrowotnymi, średnie udziały poszczególnych dawek leku określono w oparciu o dane z protokołu do badania PATHFINDER [35] odnośnie dawek leków przyjmowanych przez pacjentów w kolejnych tygodniach leczenia. [REDACTED]

Kryteria oceny progresji choroby w badaniu obserwacyjnym dotyczącym stosowania ST u pacjentów z AdvSM nie były zgodne z kryteriami zastosowanymi w badaniach PATHFINDER oraz EXPLORER [8, 11]. Wobec tego porównanie pośrednie odnośnie PFS pomiędzy badaniami nie było możliwe, a na potrzeby obliczeń konieczne było przyjęcie założeń. W opcji podstawowej za autorami modelu globalnego przyjęto, iż krzywą PFS wyznacza krzywa ToT, a zatem wszyscy pacjenci stosujący ST znajdują się w stanie przed progresją choroby. W scenariuszu alternatywnym analizy przyjęto, że efekt względny (HR) w odniesieniu do PFS dla AVA w porównaniu z ST będzie taki sam jak w przypadku przeżycia całkowitego. Uwzględniony w analizie wrażliwości HR, wyznaczony przez autorów modelu globalnego w oparciu o dane dla OS w populacji SP, wyniósł [REDACTED]

Ważnym czynnikiem wpływającym na wyniki analizy jest skuteczność po allo-HSCT uwzględniona w analizie. Biorąc pod uwagę fakt, iż allo-HSCT jest terapią raczej nową wśród pacjentów z AdvSM założono, że tylko pacjenci w odpowiednim stanie zdrowia będą kwalifikować się do przeszczepienia. Potwierdzają to opinie ankietowanych ekspertów klinicznych, zgodnie z którymi do allo-HSCT kwalifikować się będzie tylko około [REDACTED] spośród pacjentów, u których odnotowano odpowiedź na zastosowane leczenie. Wobec powyższego w obliczeniach przyjęto, że u pacjentów zakwalifikowanych do allo-HSCT wykonywane jest pełne kondycjonowanie mieloablacyjne. Przeżycie całkowite z uwzględnieniem danych dla całej populacji z badania Ustun 2014 (czyli również z uwzględnieniem danych dla pacjentów, u których zastosowano kondycjonowanie o zredukowanej intensywności) przetestowano w ramach analizy wrażliwości.



10. Bibliografia

1. ██████████ Analiza kliniczna. Awaprytynib (Ayvakyt®) w zaawansowanej mastocytocie układowej. HTA Consulting 2023.
2. ██████████ Analiza problemu decyzyjnego. Awaprytynib (Ayvakyt®) w zaawansowanej mastocytocie układowej. HTA Consulting 2023.
3. Charakterystyka produktu leczniczego Ayvakyt (Awaprytynib). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ayvakyt-epar-product-information_pl.pdf.
4. Wytoczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment). AOTMiT Dostęp: https://www.aotm.gov.pl/media/2020/07/20160913_Wytoczne_AOTMiT.pdf.
5. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dostęp: <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20230002345>.
6. Avapritinib in advSM_CEM_UK v13.2_2Lplus vs BAT - Core Cost-Effectiveness Model of Avapritinib in Advanced Systemic Mastocytosis (advSM).
7. Gotlib J, Reiter A, Radia DH, Deininger MW, George TI, Panse J, Vannucchi AM, Platzbecker U, Alvarez-Twose I, Mital A, Hermine O, Dybedal I, Hexner EO, Hicks LK, Span L, i in. (2021) Efficacy and safety of avapritinib in advanced systemic mastocytosis: interim analysis of the phase 2 PATHFINDER trial. *Nat Med* 27(12):2192–2199.
8. (2023) Core cost-Effectiveness Model. Avapritinib AYVAKYT in adult patients with advanced Systemic Mastocytosis, after at least one systemic therapy. Technical report.
9. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dostęp: <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20230000826/U/D20230826Lj.pdf>.
10. 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-pozymie-makroregionow-nuts-1-regionow-nuts-2-i-podregionow-nuts-3,281,10.html>.
11. Avapritinib for the Treatment of Patients with Advanced Systemic Mastocytosis (AdvSM). GVD.
12. Rutherford MJ, Lambert PC, Sweeting MJ, Pennington B, Crowther MJ, Abrams KR, Latimer NR. (2020) NICE DSU Technical Support Document 21: Flexible Methods for Survival Analysis. Dostęp: <https://www.sheffield.ac.uk/nice-dsu/tsds/flexible-methods-survival-analysis>.
13. Ustun C, Reiter A, Scott BL, Nakamura R, Damaj G, Kreil S, Shanley R, Hogan WJ, Perales M-A, Shore T, Baurmann H, Stuart R, Gruhn B, Doubek M, Hsu JW, i in. (2014) Hematopoietic stem-cell transplantation for advanced systemic mastocytosis. *J Clin Oncol* 32(29):3264–3274.
14. Guyot P, Ades AE, Ouwens MJNM, Welton NJ. (2012) Enhanced secondary analysis of survival data: reconstructing the data from published Kaplan-Meier survival curves. *BMC Med Res Methodol* 12:9.
15. GUS. Trwanie życia w 2022 roku. Dostęp: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2022-roku,2,17.html> (27.7.2023).
16. Moskowitz AJ, Hamlin PA, Perales M-A, Gerecitano J, Horwitz SM, Matasar MJ, Noy A, Palomba ML, Portlock CS, Straus DJ, Graustein T, Zelenetz AD, Moskowitz CH. (2013) Phase II Study of Bendamustine in Relapsed and Refractory Hodgkin Lymphoma. *JCO* 31(4):456–460.
17. Pidala J, Craig BM, Lee SJ, Majhail N, Quinn G, Anasetti C. (2013) Practice variation in physician referral for allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 48(1):63–67.
18. Charakterystyka produktu leczniczego Rydapt (Midostauryna). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rydapt-epar-product-information_pl.pdf.
19. Barete S, Lortholary O, Damaj G, Hirsch I, Chandesris MO, Elie C, Hamidou M, Durieu I, Suarez F, Grosbois B, Limal N, Gyan E, Larroche C, Guillet G, Kahn JE, i in. (2015) Long-term efficacy and safety of cladribine (2-CdA) in adult patients with mastocytosis. *Blood* 126(8):1009–1016.

20. Charakterystyka produktu leczniczego - Litak (kladrybina). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/litak-epar-product-information_pl.pdf (27.7.2023).
21. Young TA, Mukuria C, Rowen D, Brazier JE, Longworth L. (2015) Mapping Functions in Health-Related Quality of Life: Mapping from Two Cancer-Specific Health-Related Quality-of-Life Instruments to EQ-5D-3L. *Med Decis Making* 35(7):912–926.
22. 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.
23. Joshi N, Hensen M, Patel S, Xu W, Lasch K, Stolk E. (2019) Health State Utilities for Acute Myeloid Leukaemia: A Time Trade-off Study. *Pharmacoeconomics* 37(1):85–92.
24. Leunis A, Redekop WK, Uyl-de Groot CA, Löwenberg B. (2014) Impaired health-related quality of life in acute myeloid leukemia survivors: a single-center study. *Eur J Haematol* 93(3):198–206.
25. Mamolo CM, Cappelleri JC, Hoang CJ, Kim R, Hadfield A, Middleton C, Rider A, Walter RB. (2019) A real-world, cross-sectional, community survey of symptoms and health-related quality of life of adults with acute myeloid leukemia. *Future Oncol* 15(16):1895–1909.
26. Grulke N, Albani C, Bailer H. (2012) Quality of life in patients before and after haematopoietic stem cell transplantation measured with the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Core Questionnaire QLQ-C30. *Bone Marrow Transplant* 47(4):473–482.
27. Single Technology Appraisal. Midostaurin for untreated acute myeloid leukaemia. Committee Papers (TA523). Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta523/documents/committee-papers-2>.
28. Ara R, Brazier JE. (2010) Populating an economic model with health state utility values: moving toward better practice. *Value Health* 13(5):509–518.
29. Golicki D. (2021) General population reference values for the EQ-5D-5L index in Poland: estimations using a Polish directly measured value set. *Polish Archives of Internal Medicine*.
30. Single Technology Appraisal. Idelalisib for treating follicular lymphoma refractory to 2 treatments [ID1379]. Committee Papers (TA604). Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta604/evidence/appraisal-consultation-committee-papers-pdf-6906724813> (27.7.2023).
31. Single Technology Appraisal. Lenalidomide for treated follicular lymphoma and marginal zone lymphoma [ID1374]. Committee Papers (TA627). Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta627/documents/committee-papers> (27.7.2023).
32. Shabaruddin FH, Chen L-C, Elliott RA, Payne K. (2013) A Systematic Review of Utility Values for Chemotherapy-Related Adverse Events. *Pharmacoeconomics* 31(4):277–288.
33. Sullivan PW, Slejko JF, Sculpher MJ, Ghushchyan V. (2011) Catalogue of EQ-5D Scores for the United Kingdom. *Med Decis Making* 31(6):800–804.
34. Revicki D. (1998) Patient-assigned health state utilities for depression-related outcomes: differences by depression severity and antidepressant medications. *Journal of Affective Disorders* 48(1):25–36.
35. BLU-285-2202. Clinical study report an open-label, single-arm, phase 2 study to evaluate efficacy and safety of avapritinib (blu-285), a selective kit mutation-targeted tyrosine kinase inhibitor, in patients with advanced systemic mastocytosis.
36. Saunders CJ, Saha C, Sriskandarajah P, Cashman H, Wilson AJ, Lambert J, Lawes M, Tucker D, Green S, Jain M, Stables V, Addada J, Yin T, Roddie H, Psaila B, i in. (2022) The Use of Avapritinib in Advanced Systemic Mastocytosis: Report of an Open-Label Compassionate Use Program in the United Kingdom. *Blood* 140(Supplement 1):3976–3977.
37. ██████████ Analiza wpływu na budżet. Awaprytynib (Ayvakyt®) w zaawansowanej mastocytocie układowej. HTA Consulting 2023.
38. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2024 r. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-17-czerwca-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-lipca-2024-r> (1.7.2024).
39. IKAR pro. Dostęp: <https://ikarpro.pl/pl/#/>.
40. DZP/37/2024 - Dostawa produktów leczniczych w ramach programów lekowych i Chemioterapii. Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Poznaniu. Dostęp: <https://e-propublico.pl/Ogloszenia/Details/2f292706-1aa7-46ad-a0d1-e15e2e10051c>.
41. Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do kwietnia 2024 r. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,8631.html>.
42. Dostawa leków onkologicznych i wspomagających. Numer postępowania: Te 2300-09/2024. Pleszewskie Centrum Medyczne w Pleszewie Sp. z o.o. Dostęp: <https://szpitalpleszew.ezamawiajacy.pl/pn/CMPLESZEW/demand/notice/public/126414/details>.

43. 28/2024 - Dostawy sukcesywne produktów leczniczych w szpitalnych programach lekowych oraz chemioterapii na okres 24 miesięcy. 10 Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką. Dostęp: <https://e-propublico.pl/Ogloszenia/Details/c8a311f2-d053-4401-8a75-e6e2e90eab14>.
44. Dostawa produktów leczniczych rozliczanych z pakietu chemioterapii określonych w 14 pakietach. Numer postępowania: AP.26.29.2024. Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc. Dostęp: <https://igichp.ezamawiajacy.pl/pn/igichp/demand/notice/public/127902/details>.
45. Zarządzenie nr 175/2023/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 listopada 2023 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe. Dostęp: https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/2095/Zarzadzenie-175_2023_DGL.
46. Zarządzenie nr 49/2024/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 8 maja 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/43239/Zarzadzenie-49_2024_DGL.
47. Informator o zawartych umowach przez Oddziały Wojewódzkie NFZ. Dostęp: <https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/Provider/Search?Branch=01>.
48. Zarządzenie nr 10/2024/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia 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/Zarzadzenie-10_2024_DGL.
49. Zarządzenie nr 35/2024/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 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/Zarzadzenie-35_2024_DGL.
50. Lugowska I, Niewada M, Jakubczyk M, Barszcz E, Wysocki P, Ziobro M, Szkultecka-Dębek M. (2012) Stage III/IV Melanoma in Poland: epidemiology, standard of care and treatment related costs. *Journal of Health Policy & Outcomes Research* (2):41–47.
51. Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych w maju 2024 roku. Dostęp: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ceny-handel/wskazniki-cen/wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-w-maju-2024-roku,2,151.html>.
52. NFZ. Statystyki. Świadczenia JGP. Dostęp: <https://statystyki.nfz.gov.pl/Benefits/1a>.
53. Biuletyn Informacyjny Centrum Organizacyjno-Koordynacyjnego ds. Transplantacji „Poltransplant”. Dostęp: https://files.poltransplant.org.pl/Biuletyn_2023_www.pdf (10.8.2023).
54. Zarządzenie Nr 37/2024/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 marca 2024 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne. Dostęp: https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43217/Zarzadzenie-37_2024_DSOZ.
55. Zarządzenie Nr 57/2023/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia 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://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/1753/Zarzadzenie-57_2023_DSOZ (17.10.2023).
56. Zarządzenie Nr 2/2024/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 11 stycznia 2024 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia 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.
57. Czyż A. Zasady opieki potransplantacyjnej.
58. Ponatynib (Iclusig®) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową, u których występuje oporność na leczenie innymi inhibitorami kinazy tyrozynowej lub zastosowanie innego niż ponatynib inhibitora kinazy tyrozynowej nie jest właściwe z powodów klinicznych. Analiza ekonomiczna ukierunkowana na uzasadnienie ceny. Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/134/AW/134_AW_OT_4351_21_ICLUSIG_CML_AE_2016.07.22.pdf (10.8.2023).
59. Midostauryna (Rydapt) w leczeniu dorosłych pacjentów z agresywną mastocytozą układową, mastocytozą układową z nowotworem układu krwiotwórczego lub białaczką mastocytarną. Analiza problemu decyzyjnego. Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/223/AW/223_AW_1_OT.4331.55.2019_Rydapt_AP D.pdf (10.8.2023).
60. Axt L, Naumann A, Toennies J, Haen SP, Vogel W, Schneidawind D, Wirths S, Moehle R, Faul C, Kanz L, Axt S, Bethge WA. (2019) Retrospective single center analysis of outcome, risk factors and therapy in steroid refractory graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 54(11):1805–1814.
61. Kraft S, Bollinger N, Bodenmann B, Heim D, Bucher C, Lengerke C, Kleber M, Tsakiris DA, Passweg J, Tzankov A, Medinger M. (2019) High mortality in hematopoietic stem cell transplant-associated thrombotic microangiopathy with and without concomitant acute graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant* 54(4):540–548.

62. Kharfan-Dabaja MA, Sheets K, Kumar A, Murthy HS, Nishihori T, Tsalatsanis A, Mina A, Mathews J, Ayala E, Chavez J, Perez LE, Betts BC, Anasetti C, Pidala J. (2018) Hypoalbuminaemia segregates different prognostic subgroups within the refined standard risk acute graft-versus-host disease score. *Br J Haematol* 180(6):854–862.
63. Calmettes C, Vigouroux S, Labopin M, Tabrizi R, Turlure P, Lafarge X, Marit G, Pigneux A, Leguay T, Bouabdallah K, Dilhuydy M-S, Duclos C, Mohr C, Lascaux A, Dumas P-Y, i in. (2015) Risk Factors for Steroid-Refractory Acute Graft-versus-Host Disease after Allogeneic Stem Cell Transplantation from Matched Related or Unrelated Donors. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 21(5):860–865.
64. Wang M, Wang W, Abeywardane A, Adikarama M, McLornan D, Raj K, Lavallade H de, Devereux S, Mufti GJ, Pagliuca A, Potter VT, Mijovic A. (2015) Autoimmune Hemolytic Anemia after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Analysis of 533 Adult Patients Who Underwent Transplantation at King's College Hospital. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 21(1):60–66.
65. Zarządzenie Nr 54/2024/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 maja 2024 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna. Dostęp: https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43256/Zarzadzenie-54_2024_DSOZ.
66. PubMed. Dostęp: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/> (11.9.2020).
67. Cochrane Library. Dostęp: <http://www.cochranelibrary.com/>.
68. ISPOR (International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research). Dostęp: <https://www.ispor.org/>.
69. NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence). Dostęp: <https://www.nice.org.uk/>.
70. AOTMiT (Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji). Dostęp: <https://www.aotm.gov.pl/>.
71. PBAC (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee). Dostęp: <https://www.pbs.gov.au/pbs/home>.
72. CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health). Dostęp: <https://www.cadth.ca/>.
73. SMC (Scottish Medicines Consortium). Dostęp: <https://www.scottishmedicines.org.uk/>.
74. CEAR (The Cost-Effectiveness Analysis Registry). Dostęp: <https://cear.tuftsmedicalcenter.org/>.
75. DARE (The Database of Abstracts of Reviews of Effects). Dostęp: <https://www.crd.york.ac.uk/crdweb/ShowRecord.asp?ID=32004000332&ID=32004000332>.
76. PubMed. Dostęp: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>.
77. Strona internetowa CRD (Centre of Reviews and Dissemination). Dostęp: <https://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/>.

11. Spis tabel, wykresów i rysunków

SPIS TABEL

| | | |
|------------|---|----|
| Tabela 1. | Charakterystyka stanów zdrowia wyszczególnionych w części modelowanej z zastosowaniem techniki PartSA | 16 |
| Tabela 2. | Podsumowanie źródeł efektywności AVA uwzględnionych w poszczególnych scenariuszach analizy | 20 |
| Tabela 3. | Charakterystyka początkowa populacji..... | 25 |
| Tabela 4. | Statystyki ekstrapolacji OS dla AVA – AIC, BIC | 28 |
| Tabela 5. | Podsumowanie scenariuszy rozważanych w analizie dla krzywej OS dla AVA..... | 29 |
| Tabela 6. | Statystyki ekstrapolacji OS dla ST – AIC, BIC..... | 30 |
| Tabela 7. | Podsumowanie scenariuszy rozważanych w analizie dla krzywej OS dla ST | 31 |
| Tabela 8. | Statystyki ekstrapolacji OS po allo-HSCT – AIC, BIC..... | 33 |
| Tabela 9. | Podsumowanie scenariuszy rozważanych w analizie dla krzywej OS w populacji pacjentów po allo-HSCT | 34 |
| Tabela 10. | Prawdopodobieństwo zgonu po 1. roku od allo-HSCT – wartość uwzględniona w analizie podstawowej | 35 |
| Tabela 11. | Śmiertelność naturalna – roczne prawdopodobieństwo zgonu (dane GUS)..... | 35 |
| Tabela 12. | Statystyki ekstrapolacji PFS – AIC, BIC | 36 |
| Tabela 13. | Podsumowanie scenariuszy rozważanych w analizie dla krzywej PFS dla AVA..... | 37 |
| Tabela 14. | Założenia dotyczące krzywej PFS dla ST uwzględnione w analizie | 37 |
| Tabela 15. | Statystyki ekstrapolacji ToT dla AVA – AIC, BIC | 38 |
| Tabela 16. | Podsumowanie scenariuszy rozważanych w analizie dla krzywej ToT dla AVA..... | 39 |
| Tabela 17. | Statystyki ekstrapolacji ToT dla ST – AIC, BIC..... | 40 |
| Tabela 18. | Podsumowanie scenariuszy rozważanych w analizie dla krzywej ToT dla ST | 41 |
| Tabela 19. | Odpowiedź na leczenie na podstawie kryteriów IWG-MRT-ECNM – wartości uwzględnione w analizie | 42 |
| Tabela 20. | Odpowiedź na leczenie na podstawie kryteriów mIWG-MRT-ECNM z badania PATHFINDER raportowana w analizie klinicznej – wartości uwzględnione w scenariuszu OL1 | 43 |
| Tabela 21. | Wyniki porównania pośredniego typu MAIC awaprytynibu z midostauryną w odniesieniu do odpowiedzi na leczenie | 43 |
| Tabela 22. | Wartość OR dla porównania awaprytynibu z midostauryną uwzględniona w analizie wrażliwości – scenariusz OL2 | 43 |
| Tabela 23. | Odpowiedź na leczenie - wartości uwzględnione w poszczególnych scenariuszach analizy | 44 |
| Tabela 24. | Odsetek pacjentów kwalifikujących się do allo-HSCT ze względu na typ uzyskanej odpowiedzi na zastosowane leczenie | 44 |
| Tabela 25. | Odsetek pacjentów kwalifikujących się do allo-HSCT w zależności od podtypu AdvSM – wyniki ankiet..... | 44 |
| Tabela 26. | Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie kwalifikujących się do allo-HSCT – dane z badania ankietowego | 45 |
| Tabela 27. | Odsetek pacjentów kwalifikujących się do allo-HSCT spośród pacjentów z odpowiedzią na leczenie | 45 |
| Tabela 28. | Odsetek pacjentów kwalifikujących się do allo-HSCT spośród pacjentów z odpowiedzią na leczenie | 46 |
| Tabela 29. | Odsetek pacjentów, dla których odnaleziono dawcę – wyniki przeglądu literatury [8, 11] | 46 |
| Tabela 30. | Odsetek pacjentów, dla których odnaleziono dawcę – wartości uwzględnione w analizie | 47 |
| Tabela 31. | Częstości występowania zdarzeń niepożądanych dla AVA i ST | 47 |
| Tabela 32. | Wartość użyteczności w stanie PF | 50 |

| | | |
|------------|--|----|
| Tabela 33. | Kalkulacja zależności między jakością życia dla stanu zdrowia PF i PD..... | 50 |
| Tabela 34. | Wartość użyteczności w stanie PD..... | 51 |
| Tabela 35. | Publikacje odnalezione w ramach przeszukania literatury przeprowadzonego w celu identyfikacji wartości użyteczności w stanie po allo-HSCT [8, 11]..... | 51 |
| Tabela 36. | Wartości użyteczności po allo-HSCT w zależności od czasu jaki upłynął od zabiegu wyznaczone w oparciu o dane z publikacji Grukke 2012..... | 52 |
| Tabela 37. | Polskie normy użyteczności EQ-5D na podstawie Golicki 2021 [29]..... | 52 |
| Tabela 38. | Spadki użyteczności związane ze zdarzeniami niepożądanymi..... | 53 |
| Tabela 39. | Zalecane zmniejszenie dawki AVA w przypadku działań niepożądanych..... | 55 |
| Tabela 40. | Liczba pacjentów stosujących poszczególne dawki AVA w kolejnych tygodniach terapii – dane z protokołu do badania PATHFINDER..... | 55 |
| Tabela 41. | Odsetek pacjentów stosujących poszczególne dawki AVA w kolejnych tygodniach terapii – dane z protokołu do badania PATHFINDER..... | 56 |
| Tabela 42. | Rozkład dawek AVA uwzględniony w obliczeniach – analiza podstawowa..... | 57 |
| Tabela 43. | Odsetek pacjentów stosujących niższe dawki AVA – wartości przyjęte w analizie..... | 57 |
| Tabela 44. | Dawkowanie schematów uwzględnionych w ramach ST przyjęte w analizie..... | 58 |
| Tabela 45. | Koszt preparatu Ayvakyt®..... | 59 |
| Tabela 46. | Udziały substancji czynnych wchodzących w skład ST wyznaczone w oparciu o dane z analizy klinicznej..... | 60 |
| Tabela 47. | Udziały substancji czynnych wchodzących w skład ST uwzględnione w analizie podstawowej..... | 60 |
| Tabela 48. | Udziały substancji czynnych wchodzących w skład ST uwzględnione w analizie wrażliwości (scenariusz K-ST)..... | 60 |
| Tabela 49. | Cena preparatu Rydapt® – Obwieszczenie MZ..... | 61 |
| Tabela 50. | Realna cena 1 mg MIDO – dane NFZ prezentowane w serwisie IkarPro..... | 61 |
| Tabela 51. | Dane z przetargów na zakup MIDO..... | 62 |
| Tabela 52. | Dane dotyczące realizacji świadczeń w programie lekowym B.115 – 2023 r..... | 62 |
| Tabela 53. | Koszt MIDO – porównanie wartości z dostępnych źródeł danych..... | 62 |
| Tabela 54. | Koszt MIDO – dane uwzględnione w analizie..... | 62 |
| Tabela 55. | Koszt HU raportowany w komunikacie NFZ..... | 63 |
| Tabela 56. | Realna cena substancji czynnych dostępnych w katalogu chemioterapii i uwzględnionych w niniejszej analizie – dane NFZ prezentowane w serwisie IkarPro..... | 63 |
| Tabela 57. | Dane dotyczące przetargów na zakup KLAD oraz IFN..... | 64 |
| Tabela 58. | Limit finansowania leków dostępnych w ramach katalogu chemioterapii..... | 64 |
| Tabela 59. | Koszty substancji czynnych dostępnych w ramach katalogu chemioterapii – porównanie wartości z dostępnych źródeł danych..... | 65 |
| Tabela 60. | Koszt substancji czynnych dostępnych w ramach katalogu chemioterapii – wartości uwzględnione w scenariuszach analizy..... | 65 |
| Tabela 61. | Długość leczenia z zastosowaniem KLAD – scenariusze analizy..... | 66 |
| Tabela 62. | Koszt leczenia lekami uwzględnionymi w ramach ST..... | 66 |
| Tabela 63. | Koszty leków stosowanych w ramach ST z uwzględnieniem udziałów..... | 66 |
| Tabela 64. | Wycena świadczenia <i>Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związanym z wykonaniem programu</i> | 67 |
| Tabela 65. | Koszt podania AVA i MIDO – dane uwzględnione w analizie..... | 67 |
| Tabela 66. | Wycena świadczenia <i>Hospitalizacja onkologiczna u dorosłych</i> | 68 |
| Tabela 67. | Koszt podania KLAD – dane uwzględnione w analizie..... | 68 |
| Tabela 68. | Wycena świadczenia <i>Kompleksowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii</i> | 68 |
| Tabela 69. | Koszt podania IFN – dane uwzględnione w analizie..... | 69 |
| Tabela 70. | Wycena świadczenia <i>Podstawowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii</i> | 69 |
| Tabela 71. | Koszt podania HU – dane uwzględnione w analizie..... | 69 |
| Tabela 72. | Koszt podania leków uwzględnionych w analizie..... | 70 |
| Tabela 73. | Koszty podania leków stosowanych w ramach ST z uwzględnieniem udziałów..... | 70 |
| Tabela 74. | Koszt monitorowania terapii MIDO w programie lekowym B.115..... | 71 |
| Tabela 75. | Koszt kwalifikacji do programu oraz monitorowania terapii AVA i MIDO – dane uwzględnione w analizie..... | 71 |

| | | |
|-------------|---|-----|
| Tabela 76. | Koszt monitorowania terapii z zastosowaniem leków stosowanych w ramach katalogu chemioterapii..... | 72 |
| Tabela 77. | Koszt monitorowania KLAD – wartości uwzględnione w analizie | 72 |
| Tabela 78. | Koszt monitorowania leczenia uwzględniony w analizie podstawowej | 72 |
| Tabela 79. | Koszty monitorowania leczenia stosowanego w ramach ST z uwzględnieniem udziałów | 73 |
| Tabela 80. | Koszt monitorowania stanu zdrowia przed progresją choroby bez aktywnego leczenia – wartość uwzględniona w analizie | 73 |
| Tabela 81. | Odsetek pacjentów leczonych po progresji choroby – wyniki ankiet | 74 |
| Tabela 82. | Odsetek pacjentów leczonych po progresji choroby – wartości uwzględnione w analizie | 74 |
| Tabela 83. | Koszt kolejnej linii aktywnego leczenia po progresji choroby – analiza podstawowa | 75 |
| Tabela 84. | Koszt leczenia trombocytopenii i anemii..... | 77 |
| Tabela 85. | Koszty leczenia biegunki, neutropenii, gorączki neutropenicznej, mdłości oraz wymiotów | 79 |
| Tabela 86. | Koszty leczenia zwiększonej aktywności fosfatazy zasadowej, zmniejszonej liczby limfocytów, zmęczenia, zaparcia, astenii oraz krwawienia z nosa | 79 |
| Tabela 87. | Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych uwzględnione w analizie | 80 |
| Tabela 88. | Koszt wstępnej diagnostyki potencjalnego dawcy w ramach procedury przeprowadzenia allo-HSCT..... | 82 |
| Tabela 89. | Wycena procedur dla allo-HSCT | 82 |
| Tabela 90. | Podział przeszczepień ze względu na rodzaj dawcy – dane dla 2022 r. | 83 |
| Tabela 91. | Podział przeszczepień ze względu na rodzaj dawcy – rozkład procentowy | 83 |
| Tabela 92. | Średni koszt allo-HSCT – wartość uwzględniona w analizie | 83 |
| Tabela 93. | Koszt monitorowania pacjentów po allo-HSCT..... | 84 |
| Tabela 94. | Liczba wizyt ambulatoryjnych u pacjenta po allo-HSCT | 84 |
| Tabela 95. | Liczba wizyt ambulatoryjnych u pacjenta po allo-HSCT – wartości uwzględnione w analizie..... | 84 |
| Tabela 96. | Koszty wizyt ambulatoryjnych w kolejnych latach po allo-HSCT | 85 |
| Tabela 97. | Ceny leków immunosupresyjnych uwzględnionych w analizie | 85 |
| Tabela 98. | Średni koszt leków immunosupresyjnych uwzględnionych w analizie – koszt 1 mg..... | 86 |
| Tabela 99. | Koszt leków immunosupresyjnych stosowanych po allo-HSCT..... | 87 |
| Tabela 100. | Odsetek pacjentów, u których po allo-HSCT wystąpiła GvHD..... | 87 |
| Tabela 101. | Odsetek pacjentów z GvHD oraz innymi infekcjami, w tym infekcją CMV po allo-HSCT – wartości uwzględnione w analizie | 88 |
| Tabela 102. | Liczba hospitalizacji w kolejnych latach po allo-HSCT – dane z analizy ekonomicznej Iclusig 2015..... | 88 |
| Tabela 103. | Liczba hospitalizacji w kolejnych latach po allo-HSCT – wartości uwzględnione w analizie..... | 88 |
| Tabela 104. | Koszty świadczeń hospitalizacyjnych po allo-HSCT..... | 89 |
| Tabela 105. | Średnie koszty hospitalizacji w kolejnych latach po allo-HSCT | 90 |
| Tabela 106. | Roczne koszty monitorowania po allo-HSCT | 90 |
| Tabela 107. | Miesięczne koszty monitorowania po allo-HSCT..... | 90 |
| Tabela 108. | Koszt opieki terminalnej..... | 91 |
| Tabela 109. | Koszt opieki terminalnej uwzględniony w analizie | 91 |
| Tabela 110. | Wyniki oceny klinicznej..... | 92 |
| Tabela 111. | Wyniki ekonomiczne [zł]– perspektywa płatnika publicznego..... | 92 |
| Tabela 112. | Współczynniki CUR, CER, ICUR oraz ICER – perspektywa płatnika publicznego..... | 93 |
| Tabela 113. | Ceny progowe (ceny zbytu netto) [zł] –perspektywa płatnika publicznego..... | 93 |
| Tabela 114. | Rozkład ICUR w poszczególnych ćwiartkach płaszczyzny opłacalności – AVA vs ST..... | 95 |
| Tabela 115. | Rozkład ICER w poszczególnych ćwiartkach płaszczyzny opłacalności – AVA vs ST..... | 96 |
| Tabela 116. | Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości | 98 |
| Tabela 117. | Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości – AVA vs ST z perspektywy płatnika publicznego..... | 100 |
| Tabela 118. | Ceny progowe (ceny zbytu netto) [zł] względem ICER/ICUR scenariuszach analizy wrażliwości – perspektywa płatnika publicznego..... | 102 |
| Tabela 119. | Ceny progowe (ceny zbytu netto) [zł] względem CER/CUR w scenariuszach analizy wrażliwości – perspektywa płatnika publicznego..... | 104 |

| | |
|---|-----|
| Tabela 120. Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 roku..... | 123 |
| Tabela 121. Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych dotyczących badanej interwencji..... | 126 |
| Tabela 122. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie PubMed..... | 126 |
| Tabela 123. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane..... | 127 |
| Tabela 124. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w pozostałych bazach informacji medycznej (ISPOR, AOTMiT, NICE, CADTH, PBAC, SMC, GEAR, DARE)..... | 128 |
| Tabela 125. Kryteria włączenia i wykluczenia przeglądów systematycznych raportujących użyteczności stanów zdrowia dla pacjentów z AdvSM..... | 130 |
| Tabela 126. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie PubMed..... | 130 |
| Tabela 127. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie Cochrane..... | 131 |
| Tabela 128. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie CRD..... | 131 |
| Tabela 129. Sprzedaż cyklosporyny w okresie 04.2023 r. – 03.2024 r. | 133 |
| Tabela 130. Sprzedaż mykofenolanu mofetylu w okresie 04.2023 r. – 03.2024 r. | 133 |
| | 134 |
| | 135 |
| | 135 |

SPIS WYKRESÓW

| | |
|---|----|
| Wykres 1. Przeżycie całkowite z badania PATHFINDER w populacji SP dla AVA wraz z dopasowanymi rozkładami..... | 28 |
| Wykres 2. Przeżycie całkowite z badania PATHFINDER w populacji RE dla AVA wraz z dopasowanymi rozkładami..... | 29 |
| Wykres 3. Przeżycie całkowite dla ST w populacji dostosowanej do populacji SP z badania PATHFINDER wraz z dopasowanymi rozkładami..... | 30 |
| Wykres 4. Przeżycie całkowite dla ST w populacji dostosowanej do populacji RE z badania PATHFINDER wraz z dopasowanymi rozkładami..... | 31 |
| Wykres 5. Przeżycie całkowite z badania Ustun 2014 dla pacjentów po allo-HSCT w populacji pacjentów, u których zastosowano wyłącznie kondycjonowanie mieloablacyjne wraz z dopasowanymi rozkładami..... | 33 |
| Wykres 6. Przeżycie całkowite z badania Ustun 2014 dla pacjentów po allo-HSCT w całej badanej populacji wraz z dopasowanymi rozkładami..... | 34 |
| Wykres 7. Przeżycie wolne od progresji z badania PATHFINDER w populacji RE dla AVA wraz z dopasowanymi rozkładami..... | 36 |
| Wykres 8. Czas trwania terapii z badania PATHFINDER w populacji SP dla AVA wraz z dopasowanymi rozkładami..... | 38 |
| Wykres 9. Czas trwania terapii z badania PATHFINDER w populacji RE dla AVA wraz z dopasowanymi rozkładami..... | 39 |
| Wykres 10. Czas trwania terapii dla ST w populacji dostosowanej do populacji SP z badania PATHFINDER wraz z dopasowanymi rozkładami..... | 40 |
| Wykres 11. Czas trwania terapii dla ST w populacji dostosowanej do populacji RE z badania PATHFINDER wraz z dopasowanymi rozkładami..... | 41 |
| Wykres 12. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości względem QALY – AVA vs ST..... | 94 |
| Wykres 13. Krzywa opłacalności względem QALY – AVA vs ST..... | 94 |
| Wykres 14. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości względem LY – AVA vs ST..... | 95 |
| Wykres 15. Krzywa opłacalności względem LY – AVA vs ST..... | 96 |

SPIS RYSUNKÓW

| | |
|---|-----|
| Rysunek 1. Struktura modelu | 18 |
| Rysunek 2. Schemat selekcji analiz ekonomicznych..... | 129 |
| Rysunek 3. Schemat selekcji badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia | 132 |

12. Zgodność z minimalnymi wymaganiami

Tabela 120.

Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 roku

| Wymaganie | Rozdział |
|---|----------------------|
| § 3. | |
| Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych. | Rozdz. 3 |
| § 5.1 Analiza ekonomiczna zawiera: | |
| 1. analizę podstawową | Rozdz. 4 |
| 2. analizę wrażliwości | Rozdz. 5 |
| 3. przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (...) | Rozdz. A.1.1 |
| § 5.2 Analiza podstawowa zawiera: | |
| 1. zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych (...) | Rozdz. 4 |
| 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; | |
| 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. 3 |
| 7. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań (...) | Załącznik do 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 | |
|--|--|-------------|
| § 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 | Nie dotyczy |
| | 2. bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka | Rozdz. 4 |
| § 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. 2.9 | |
| § 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 | |
| 2. uzasadnienie zakresów zmienności | | |
| 3. oszacowania (...) uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (...) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej | | |
| § 5.10 Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach: | | |
| 1. z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych | Rozdz. 4 | |
| 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 |
|---|-----------|
| § 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; | Rozdz. 10 |
| 2. wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii. | |

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 [66],
- Cochrane [67],
- ISPOR (MEDLINE wyszukiwanie przeprowadzone poprzez PubMed) [68],
- NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) [69],
- AOTMiT [70],
- PBAC (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee) [71],
- CADTH (Canada's Drug and Health Technology Agency) [72],
- SMC (Scottish Medicines Consortium) [73],
- CEAR (Cost-Effectiveness Analysis Registry) [74],
- DARE (Database of Abstracts of Reviews of Effects) [75].

Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych zaprezentowano w poniższej tabeli (Tabela 121). W kolejnych tabelach zamieszczono strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie PubMed i Cochrane (Tabela 122, Tabela 123).

Tabela 121.
Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych dotyczących badanej interwencji

| Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Analizy ekonomiczne; • Interwencja – awaprytynib; • Populacja z zaawansowaną mastocytozą układową; • Raportowane wielkości efektów zdrowotnych – QALY, LY. | <ul style="list-style-type: none"> • Inny typ publikacji (nie analiza ekonomiczna); • Interwencja inna niż awaprytynib; • Brak danych dotyczących efektów zdrowotnych; • Wyłącznie dane dotyczące kosztów leczenia. |

Tabela 122.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie PubMed

| L.p. | Zapytanie / słowo klucz | PubMed |
|------|-------------------------|--------|
| #1 | Ayvakyt | 0 |
| #2 | Ayvakit | 152 |

| L.p. | Zapytanie / słowo klucz | PubMed |
|---|--|-----------|
| #3 | avapritinib | 151 |
| #4 | avapritinibum | 0 |
| #5 | "avapritinib" [Supplementary Concept] | 49 |
| 6 | BLU-285 | 155 |
| #7 | BLU285 | 18 |
| #8 | "BLU 285" | 22 |
| #9 | 513P80B4YJ | 49 |
| #10 | 1703793-34-3 | 0 |
| #11 | (1S)-1-(4-fluorophenyl)-1-[2-[4-[6-(1-methylpyrazol-4-yl)pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl]piperazin-1-yl]pyrimidin-5-yl]ethanamine | 1 |
| #12 | „C-366" | 8 |
| #13 | C366 | 22 |
| #14 | „C 366" | 8 |
| #15 | #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 | 186 |
| #16 | economic* OR economical OR economics OR economic OR cost-benefit OR "cost benefit" OR cost-consequences OR "cost consequences" OR cost-minimisation OR "cost minimisation" OR cost-minimization OR "cost minimization" OR cost-effectiveness OR "cost effectiveness" OR cost-utility OR "cost utility" OR "decision tree" OR "Markov model" OR "DES" OR "discrete event simulation" OR "discrete-event simulation" OR "economic review" OR "cost analysis" OR "costs analysis" OR "pharmacoeconomic evaluation" OR "pharmacoeconomic model" OR "pharmacoeconomic models" | 1 865 866 |
| #17 | #15 AND #16 | 7 |
| Data przeszukania: 11.10.2023 r. | | |

Tabela 123.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane

| L.p. | Zapytanie / słowo klucz | Cochrane |
|------|---|----------|
| #1 | Ayvakyt | 0 |
| #2 | Ayvakit | 0 |
| #3 | Avapritinib* | 30 |
| #4 | avapritinibum | 0 |
| #5 | "BLU-285" | 8 |
| 6 | BLU285 | 0 |
| #7 | "BLU 285" | 8 |
| #8 | 513P80B4YJ | 0 |
| #9 | "1703793-34-3" | 0 |
| #10 | "(1S)-1-(4-fluorophenyl)-1-(2-(4-(6-(1-methylpyrazol-4-yl)pyrrolo(2,1-f)(1,2,4)triazin-4-yl)piperazin-1-yl)pyrimidin-5-yl)ethanamine" | 0 |
| #11 | "c-366" | 0 |
| #12 | C366 | 4 |

| L.p. | Zapytanie / słowo klucz | Cochrane |
|---|--|----------|
| #13 | "c 366" | 222 |
| #14 | #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 | 250 |
| #15 | economic* OR economical OR economics OR economic OR cost-benefit OR "cost benefit" OR cost-consequences OR "cost consequences" OR cost-minimisation OR "cost minimisation" OR cost-minimization OR "cost minimization" OR cost-effectiveness OR "cost effectiveness" OR cost-utility OR "cost utility" OR "decision tree" OR "Markov model" OR "DES" OR "discrete event simulation" OR "discrete-event simulation" OR "economic review" OR "cost analysis" OR "costs analysis" OR "pharmacoeconomic evaluation" OR "pharmacoeconomic model" OR "pharmacoeconomic models" | 73 371 |
| #16 | #14 AND #15 | 116 |
| Data przeszukania: 11.10.2023 r. | | |

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 124).

Tabela 124.

Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w pozostałych bazach informacji medycznej (ISPOR, AOTMiT, NICE, CADTH, PBAC, SMC, CEAR, DARE)

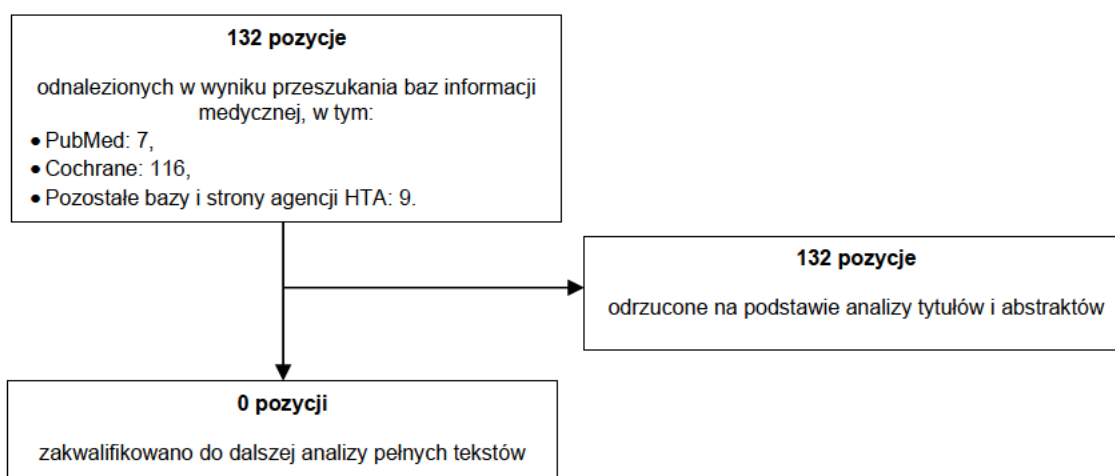
| Baza danych | Słowo klucz | Filtr | Liczba rekordów | |
|-------------|-----------------------------|---------------------|-----------------|---------------------------------------|
| | | | Odnalezionych | Włączonych do analizy pełnych tekstów |
| ISPOR | Ayvakyt | - | 0 | 0 |
| | Ayvakit | | 1 | 0 |
| | awaprytynib / avapritinib | | 6 | 0 |
| | Łącznie niepowtarzające się | | 5 | 0 |
| AOTMiT | Ayvakyt | - | 1 | 0 |
| | Ayvakit | | 0 | 0 |
| | awaprytynib / avapritinib | | 1 | 0 |
| | Łącznie niepowtarzające się | | 1 | 0 |
| NICE | Ayvakyt | Economic evaluation | 1 | 0 |
| | Ayvakit | | 1 | 0 |
| | awaprytynib / avapritinib | | 2 | 0 |
| | Łącznie niepowtarzające się | | 2 | 0 |
| CADTH | Ayvakyt | - | 0 | 0 |
| | Ayvakit | | 0 | 0 |
| | awaprytynib / avapritinib | | 0 | 0 |
| | Łącznie niepowtarzające się | | 0 | 0 |
| PBAC | Ayvakyt | - | 0 | 0 |
| | Ayvakit | | 0 | 0 |
| | awaprytynib / avapritinib | | 0 | 0 |
| | Łącznie niepowtarzające się | | 0 | 0 |

| Baza danych | Słowo klucz | Filtr | Liczba rekordów | |
|--------------------------------------|-----------------------------|-------|-----------------|---------------------------------------|
| | | | Odnalezionych | Włączonych do analizy pełnych tekstów |
| SMC | Ayvakyt | - | 1 | 0 |
| | Ayvakit | | 1 | 0 |
| | awaprytynib / avapritinib | | 1 | 0 |
| | Łącznie niepowtarzające się | | 1 | 0 |
| CEAR | Ayvakyt | - | 0 | 0 |
| | Ayvakit | | 0 | 0 |
| | awaprytynib / avapritinib | | 0 | 0 |
| | Łącznie niepowtarzające się | | 0 | 0 |
| DARE | Ayvakyt | - | 0 | 0 |
| | Ayvakit | | 0 | 0 |
| | awaprytynib / avapritinib | | 0 | 0 |
| | Łącznie niepowtarzające się | | 0 | 0 |
| Łącznie (niepowtarzające się) | | | 9 | 0 |

Data przeszukania: 11.10.2023 r.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 132 pozycje: 7 oraz 116 pozycji zostało odnalezionych odpowiednio w PubMed i Cochrane, zaś 9 pozycji w pozostałych bazach informacji medycznych oraz na stronach agencji HTA. Do analizy pełnych tekstów nie włączono żadnej ze znalezionych publikacji. W związku z tym, ostatecznie do analizy nie włączono żadnej publikacji. Na poniższym diagramie przedstawiono proces selekcji badań na poszczególnych etapach przeglądu (Rysunek 2).

Rysunek 2.
Schemat selekcji analiz ekonomicznych



A.1.2. Użyteczności

W celu odnalezienia danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia wśród pacjentów z zaawansowaną mastocytozą układową przeprowadzono systematyczne przeszukanie bazy PubMed [76] (w tym MEDLINE), bazy Cocharane [67] oraz bazy CRD (Centre of Reviews and Dissemination) [77]. Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia odnalezionych doniesień naukowych, a także wykorzystaną strategię wyszukiwania zaprezentowano w poniższych tabelach (Tabela 125, Tabela 126, Tabela 127, Tabela 128).

Tabela 125.

Kryteria włączenia i wykluczenia przeglądów systematycznych raportujących użyteczności stanów zdrowia dla pacjentów z AdvSM

| Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Populacja pacjentów z zaawansowaną mastocytozą układową; • Użyteczności stanów zdrowia uzyskane przy wykorzystaniu kwestionariusza EQ-5D lub standardowo przyjętych metod handlowania czasem lub metodą loterii; • Badania zawierające przeglądy systematyczne; • 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 126.

Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie PubMed

| L.p. | Zapytanie / słowo klucz | PubMed |
|------|---|---------|
| #1 | systemic | 640 648 |
| #2 | mastocytosis OR mastocitosis OR mastocytoses OR mastocitoses OR (((mast cell) OR mast-cell) AND ((activation syndrome) OR (activation disease) OR disease OR diseases)) | 25 008 |
| #3 | #1 AND #2 | 4 155 |
| #4 | "Mastocytosis, Systemic"[Mesh] | 1 324 |
| #5 | #3 OR #4 | 4 288 |
| #6 | ASM | 10 034 |
| #7 | #2 AND #6 | 120 |
| #8 | SM-AHN OR SM-AHNMD | 105 |
| #9 | AHNMD[Title/Abstract] OR AHN[Title/Abstract] | 733 |
| #10 | #8 OR #9 | 733 |
| #11 | leukemia OR leukem* OR leucaemia OR leucaem* OR leukaemia OR leukaem* OR leukaemica | 387 566 |
| #12 | (mast AND (cell OR cells)) OR MC | 215 423 |
| #13 | #11 AND #12 | 5 037 |
| #14 | MCL | 13 775 |
| #15 | #11 AND #14 | 5 037 |
| #16 | "Leukemia, Mast-Cell"[Mesh] | 242 |
| #17 | #13 OR #15 OR #16 | 9 491 |

| L.p. | Zapytanie / słowo klucz | PubMed |
|---|--|---------|
| #18 | #5 OR #7 OR #10 OR #17 | 13 784 |
| #19 | SG OR "Standard Gamble" OR HUI OR "health utility index" OR "Time trade off" OR TTO OR EQ 5D OR EQ-5D OR EQ5D OR Euroqol OR SF 36 OR SF-36 OR SF36 OR SF6D OR SF 6D OR SF-6D OR SF6 OR SF 6 OR "quality-adjusted life years" OR QALY OR QOL OR QLY OR "health utility" OR "health utilities" OR cost-utility | 224 425 |
| #20 | #18 AND #19 | 102 |
| Data przeszukania: 11.10.2023 r. | | |

Tabela 127.
Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie Cochrane

| L.p. | Zapytanie / słowo klucz | PubMed |
|---|--|---------|
| #1 | systemic | 62 846 |
| #2 | mastocytosis OR mastocitosis OR mastocytoses OR mastocitoses OR (((mast cell) OR mast-cell) AND ((activation syndrome) OR (activation disease) OR disease OR diseases)) | 615 |
| #3 | #1 AND #2 | 196 |
| #4 | ASM | 645 |
| #5 | #2 AND #4 | 12 |
| #6 | SM-AHN OR SM-AHNMD | 22 |
| #7 | AHNMD OR AHN:ti,ab,kw | 76 |
| #8 | #6 OR #7 | 92 |
| #9 | leukemia OR leukem* OR leucaemia OR leucaem* OR leukaemia OR leukaem* OR leukaemica | 17 723 |
| #10 | (mast AND (cell OR cells)) OR MC | 110 660 |
| #11 | #9 AND #10 | 1 267 |
| #12 | MCL | 839 |
| #13 | #9 AND #12 | 119 |
| #14 | #11 OR #13 | 1 370 |
| #15 | #3 OR #5 OR #8 OR #14 | 1 631 |
| #16 | SG OR "Standard Gamble" OR HUI OR "health utility index" OR "Time trade off" OR TTO OR EQ 5D OR EQ-5D OR EQ5D OR Euroqol OR SF 36 OR SF-36 OR SF36 OR SF6D OR SF 6D OR SF-6D OR SF6 OR SF 6 OR "quality-adjusted life years" OR QALY OR QOL OR QLY OR "health utility" OR "health utilities" OR cost-utility | 74 128 |
| #17 | #15 AND #16 | 188 |
| Data przeszukania: 11.10.2023 r. | | |

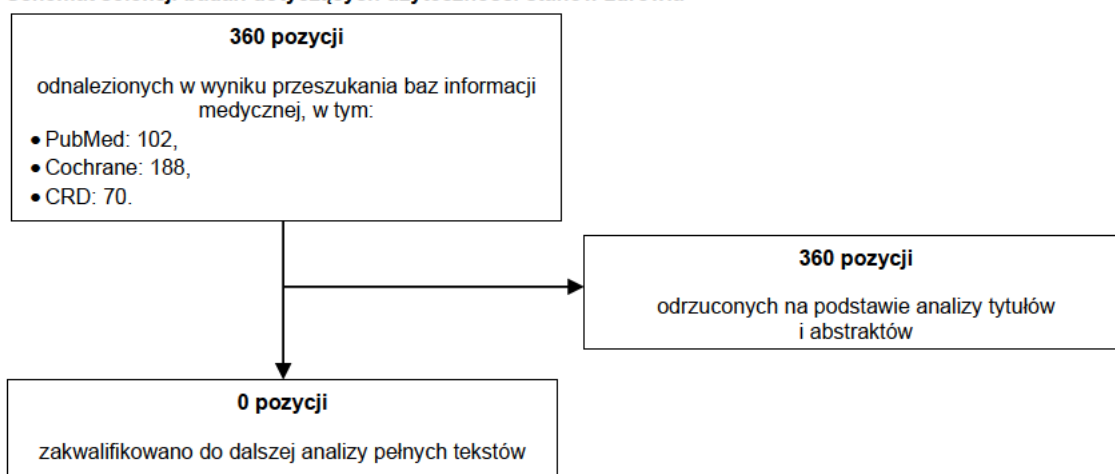
Tabela 128.
Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie CRD

| L.p. | Zapytanie / słowo klucz | PubMed |
|------|---|--------|
| #1 | (systemic) | 1 421 |
| #2 | mastocytosis OR mastocitosis OR mastocytoses OR mastocitoses OR (((mast cell) OR mast-cell) AND ((activation syndrome) OR (activation disease) OR disease OR diseases)) | 7 |
| #3 | #1 AND #2 | 0 |

| L.p. | Zapytanie / słowo klucz | PubMed |
|---|---|--------|
| #4 | MeSH DESCRIPTOR Mastocytosis, Systemic EXPLODE ALL TREES | 0 |
| #5 | #3 OR #4 | 0 |
| #6 | (ASM) | 18 |
| #7 | #2 AND #6 | 0 |
| #8 | SM-AHN OR SM-AHNMD | 1 |
| #9 | AHNMD OR AHN | 61 |
| #10 | #8 OR #9 | 61 |
| #11 | leukemia OR leukem* OR leucaemia OR leucaem* OR leukaemia OR leukaem* OR leukaemica | 616 |
| #12 | (mast AND (cell OR cells)) OR MC | 703 |
| #13 | #11 AND #12 | 8 |
| #14 | MCL | 5 |
| #15 | #11 AND #14 | 1 |
| #16 | MeSH DESCRIPTOR Leukemia, Mast-Cell EXPLODE ALL TREES | 0 |
| #17 | #13 OR #15 OR #16 | 9 |
| #18 | #5 OR #7 OR #10 OR #17 | 70 |
| Data przeszukania: 11.10.2023 r. | | |

W wyniku przeprowadzonego przeszukania odnaleziono 360 publikacji. W kolejnym etapie na podstawie tytułów i abstraktów odrzucono wszystkie odnalezione publikacje. W związku z czym, do dalszej analizy nie zakwalifikowano żadnej publikacji. Schemat publikacji włączonych do analizy zaprezentowano poniżej (Rysunek 3).

Rysunek 3.
Schemat selekcji badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia



A.2. Sprzedaż leków immunosupresyjnych

W tabeli poniżej zaprezentowano sprzedaż cyklosporyny i mykofenalanu mofetylu z okresu 04.2023 r – 03.2024 r. [39] (Tabela 129, Tabela 130).

Tabela 129.
Sprzedaż cyklosporyny w okresie 04.2023 r. – 03.2024 r.

| Nazwa leku | Dawka | Zawartość opakowania | Sprzedaż [mg] | Udział |
|------------------|-------------|--------------------------------|---------------|--------|
| Cyclaid | 25 mg | 50 kaps. | 10 442 500 | 1,89% |
| Cyclaid | 50 mg | 50 kaps. | 30 992 500 | 5,61% |
| Cyclaid | 100 mg | 50 kaps. | 78 630 000 | 14,23% |
| Equoral | 50 mg | 50 kaps. (5 blist. po 10 szt.) | 119 727 500 | 21,66% |
| Equoral | 100 mg | 50 kaps. (5 blist. po 10 szt.) | 225 385 000 | 40,78% |
| Equoral | 25 mg | 50 kaps. (5 blist. po 10 szt.) | 27 787 500 | 5,03% |
| Sandimmun Neoral | 25 mg | 50 kaps. | 5 416 250 | 0,98% |
| Sandimmun Neoral | 50 mg | 50 kaps. | 16 832 500 | 3,05% |
| Sandimmun Neoral | 100 mg | 50 kaps. | 15 710 000 | 2,84% |
| Sandimmun Neoral | 10 mg | 60 kaps. | 656 400 | 0,12% |
| Equoral | 100 mg/ml | 50 ml | 2 270 000 | 0,41% |
| Equoral | 100 mg / ml | 50 ml | 14 465 000 | 2,62% |
| Equoral | 100 mg/ml | 50 ml | 135 000 | 0,02% |
| Sandimmun Neoral | 100 mg / ml | 50 ml | 4 185 000 | 0,76% |

Tabela 130.
Sprzedaż mykofenalanu mofetylu w okresie 04.2023 r. – 03.2024 r.

| Nazwa leku | Dawka | Zawartość opakowania | Sprzedaż [mg] | Udział |
|--|------------|--------------------------------|---------------|--------|
| CellCept | 500 mg | 50 tabl. | 1 943 000 000 | 27,54% |
| CellCept | 250 mg | 100 kaps. | 431 975 000 | 6,12% |
| CellCept | 1 g / 5 ml | 110 g (175 ml) | 66 290 | 0,001% |
| Mycofit (Mycophenolate Mofetil Accord) | 500 mg | 50 szt. | 2 383 025 000 | 33,77% |
| Mycofit (Mycophenolate Mofetil Accord) | 250 mg | 100 szt. | 329 500 000 | 4,67% |
| Mycophenolate mofetil Sandoz 250 | 250 mg | 100 kaps. (10 blist. po 10) | 25 025 000 | 0,35% |
| Mycophenolate mofetil Sandoz 500 | 500 mg | 50 tabl. (5 blist. po 10 szt.) | 394 800 000 | 5,60% |
| Myfenax | 250 mg | 100 kaps. | 237 400 000 | 3,36% |
| Myfenax | 500 mg | 50 tabl. | 1 310 825 000 | 18,58% |

A.3. Badanie ankietowe

[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]

