



IGNORANTIA NOCET

Erwinase<sup>®</sup> (kryzantaspaza) w leczeniu chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną, u których wystąpiła nadwrażliwość (alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”) na pegylowaną asparaginazę pochodzącą z *E.coli*

Analiza ekonomiczna  
Wersja 1.1

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

Przygotowano dla:  
Clinigen Healthcare Limited

Warszawa, 22.01.2025 r.

Osoby do kontaktu:

**Cezary Pruszko**

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

**Michał Jachimowicz**

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

**MAHTA Intl. Sp. z o.o.**

Warszawa 02-661  
ul. Modra 90/111

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

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

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

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

W dniu 22 stycznia 2025 r. *Analiza ekonomiczna* została zaktualizowana w związku z uwagami zawartymi w Piśmie OT.423.2.1.2024.2.PB. Pierwotnie analiza została zakończona 14 września 2023 r.

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

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

#### **Konflikt interesów:**

Raport wykonano na zlecenie firmy Clinigen Healthcare Limited, która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

---

## Spis treści

<b>Indeks skrótów .....</b>	<b>6</b>
<b>Streszczenie .....</b>	<b>8</b>
<b>1. Cel i zakres analizy ekonomicznej.....</b>	<b>12</b>
<b>2. Strategia analityczna.....</b>	<b>13</b>
<b>3. Perspektywa .....</b>	<b>13</b>
<b>4. Technika analityczna.....</b>	<b>14</b>
<b>5. Modelowanie.....</b>	<b>15</b>
5.1. Struktura modelu.....	15
5.2. Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu .....	18
5.3. Jakość życia w modelu.....	25
5.4. Horyzont czasowy w modelu .....	27
5.5. Dyskontowanie.....	28
<b>6. Analiza kosztów.....</b>	<b>28</b>
6.1. Koszt leków.....	29
6.1.1. Dawkowanie leków.....	30
6.1.2. Ceny leków .....	34
6.2. Koszt podania leku.....	34
6.3. Koszt monitorowania aktywności asparaginazy.....	35
6.4. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.....	36
6.5. Koszty po nawrocie choroby.....	37

---



---

6.6. Podsumowanie kosztów różniący.....	39
<b>7. Założenia i dane wejściowe .....</b>	<b>39</b>
<b>8. Wyniki analizy .....</b>	<b>45</b>
8.1. Analiza kosztów-użyteczności .....	45
8.2. Analiza CUR .....	46
<b>9. Jednokierunkowa analiza wrażliwości .....</b>	<b>47</b>
9.1. Analiza wartości skrajnych i analiza scenariuszy .....	47
<b>10. Wielokierunkowa analiza wrażliwości .....</b>	<b>52</b>
10.1. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie ilościowej.....	53
10.2. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie jakościowej (graficznej) .....	53
<b>11. Walidacja modelu .....</b>	<b>55</b>
11.1. Walidacja wewnętrzna.....	55
11.2. Walidacja konwergencji.....	58
11.3. Walidacja zewnętrzna .....	58
<b>12. Ograniczenia.....</b>	<b>59</b>
<b>13. Podsumowanie i wnioski końcowe .....</b>	<b>61</b>
<b>14. Dyskusja .....</b>	<b>62</b>
<b>15. Załączniki .....</b>	<b>64</b>
15.1. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych .....	64
15.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych .....	64
15.1.2. Strategia wyszukiwania .....	64

---



---

15.1.3. Selekcja badań.....	65
15.1.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy .....	67
15.1.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych .....	67
15.2. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą .....	68
15.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych.....	69
15.2.2. Strategia wyszukiwania .....	69
15.2.3. Selekcja badań.....	70
15.2.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy .....	72
15.2.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych.....	72
15.3. Przegląd systematyczny literatury dla kluczowych danych wejściowych modelu .....	73
15.3.1. Standaryzowany współczynnik umieralności .....	73
15.4. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i> .....	75
<b>16. Spis tabel .....</b>	<b>78</b>
<b>17. Spis rysunków .....</b>	<b>81</b>
<b>18. Bibliografia.....</b>	<b>82</b>

---

## Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
AE	ang. <i>adverse events</i> – zdarzenia niepożądane
AKL	analiza kliniczna
ALL	ang. <i>acute lymphoblastic leukemia</i> – ostra białaczka limfoblastyczna
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ASP	asparaginaza
AspAT	ang. <i>asparagine aminotransferase</i> – aminotransferaza asparaginowa
AWA	analiza weryfikacyjna AOTMiT
b.d.	brak danych
BSA	ang. <i>body surface area</i> – parametr wskazujący odsetek powierzchni skóry zajętej chorobą
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
DDD	ang. <i>defined daily dose</i> – dobowy dawka leku
DFS	ang. <i>disease-free survival</i> – wskaźnik przeżycia wolnego od choroby
EAN	ang. <i>European Article Number</i> – Europejski Kod Towarowy
EFS	ang. <i>event free survival</i> – wskaźnik przeżycia wolnego od zdarzeń
EHA	ang. <i>The European Hematology Association</i> – Europejskie Towarzystwo Hematologiczne
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków, dawniej używanym skrótem jest EMEA
HR	ang. <i>high risk</i> – wysokie ryzyko
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
i.v.	łac. <i>intravenous</i> – dożylnie
JGP	Jednolite Grupy Pacjentów
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
L-ASP	L-asparaginaza
m.c.	masa ciała
MRD	ang. <i>minimal residual disease</i> – minimalna choroba resztkowa
MZ	Minister Zdrowia
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
n/d	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – Brytyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans

Skrót	Rozwinięcie
OS	ang. <i>overall survival</i> – czas przeżycia całkowitego
p.c.	powierzchnia ciała
p.o.	łac. <i>per os</i> – doustnie
PD / PROG	ang. <i>progressive disease</i> – progresja choroby
PEG	glikol polietylenowy
PFS	ang. <i>progression free survival</i> – czas przeżycia wolny od progresji choroby
PL	program lekowy
PLC	placebo
PLN	polski złoty
R&D	ang. <i>research and development</i> – badanie i rozwój
s.c.	łac. <i>sub cutem</i> – podskórnice
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
SMR	ang. <i>standardized mortality ratio</i> – standaryzowany współczynnik umieralności
SR	ang. <i>standard risk</i> – standardowe ryzyko
TK	tomografia komputerowa
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia



---

## Streszczenie

### CEL I ZAKRES ANALIZY

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce produktu leczniczego Erwinase® (kryzantaspaza) w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami w leczeniu dzieci na ostrą białaczkę limfoblastyczną z nadwrażliwością (alergią kliniczną lub „cichą inaktywacją”) na pegylowaną asparaginazę pozyskiwaną z *E.coli*. Populację docelową analizy stanowią pacjenci pediatryczni z ostrą białaczką limfoblastyczną (ang. *acute lymphoblastic leukemia*, ALL), u których wystąpiła reakcja nadwrażliwości na PEG-asparaginazę (definiowaną jako alergię kliniczną lub „cichą inaktywację”) produkowaną przez *E.coli*.

Wskazana populacja chorych odznacza się szczególnie niekorzystnym rokowaniem. Istnieje duża niezaspokojona potrzeba chorych na dostęp do refundowanej kryzantaspazy w leczeniu pacjentów pediatrycznych z ostrą białaczką limfoblastyczną, u których wystąpiła nadwrażliwość na pegylowaną L-asparaginazę pochodzącą z *E. coli*, która pozwala chorym na kontynuację lub zakończenie leczenia L-asparaginazami, dając szansę na wyleczenie ponad 80% dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną. Obecnie dostęp do refundacji kryzantaspazy jest ograniczony, finansowanie przez płatnika publicznego kryzantaspazy w Polsce odbywa się w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Lek Erwinase® do 1 września 2021 r. był objęty refundacją w omawianym wskazaniu w ramach katalogu chemioterapii. Przyczyną braku dalszej refundacji leku Erwinase® było skrócenie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu leku w Polsce.

### METODYKA

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

Biorąc pod uwagę obecną praktykę kliniczną, w analizie kryzantaspazę porównano z komparatorem wskazanym w *Analizie problemu decyzyjnego*, tj. brakiem kontynuacji leczenia L-asparaginazą w polichemioterapii.

---



Do oceny opłacalności stosowania kryzantaspazy względem powyższego komparatora wykonano analizę użyteczności kosztów. Jej wynikiem jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności, w którym miarą efektu zdrowotnego są lata życia skorygowane jego jakością. Oszacowanie efektów zdrowotnych badanych interwencji oparto na wynikach przeglądu systematycznego, przeprowadzonego w ramach *Analizy klinicznej*, tj. przede wszystkim na wynikach badania klinicznego: *Gupta 2020*, przy pomocy którego bezpośrednio porównano wnioskowaną technologię z komparatorem.

Dodatkowo, zgodnie z art. 13. ust. 3. i 4. *Ustawy o refundacji* oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, ponieważ w ramach *Analizy klinicznej* nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych wykazujących wyższą skuteczność technologii wnioskowanej od technologii dotychczas refundowanych w danym wskazaniu, obliczono wartości współczynników kosztów-użyteczności.

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych opracowano model podzielonego przeżycia z elementami modelu Markowa dostarczony przez Wnioskodawcę. W modelu uwzględniono dane kosztowe oraz komparator odpowiednie dla warunków polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia. W modelu tym, w celu oceny obciążenia finansowego związanego z chorobą, uwzględniono wszystkie istotne kategorie kosztów (uwzględniono wyłącznie kategorie kosztów różniących): koszty wnioskowanego leku, koszty podania leku, koszty związane z monitorowaniem aktywności L-asparaginazy, koszt po progresji choroby oraz koszty leczenia działań niepożądanych.

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

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

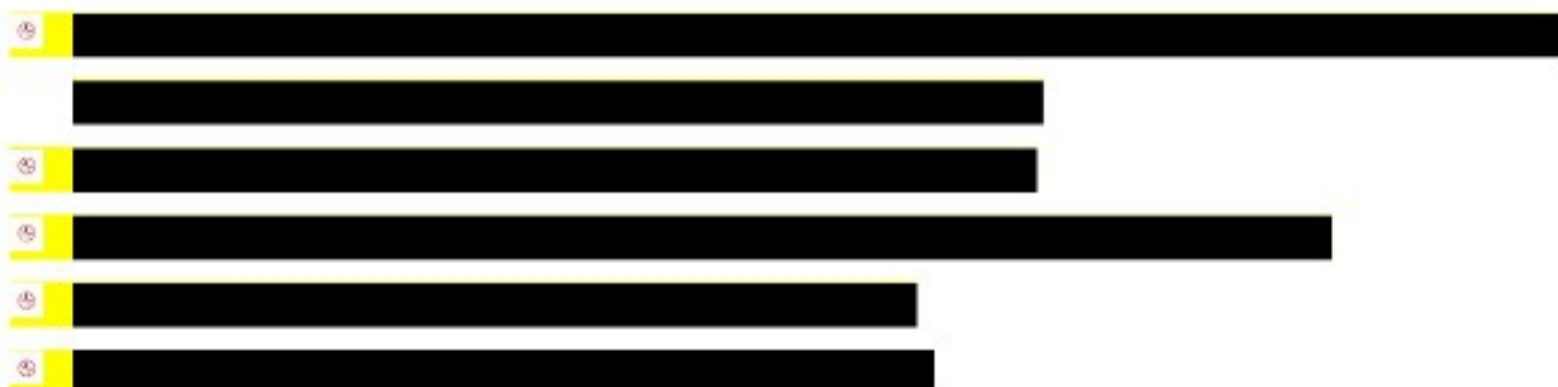
## WYNIKI

### Podstawowe wyniki analizy ekonomicznej (CUA) dla Erwinase vs brak kontynuacji L-asparaginazy

Kategoria wynikowa	Erwinase®	Brak kontynuacji L-asparaginazy	Wartość inkrementalna
<b>Wynik zdrowotny</b>			

Kategoria wynikowa	Erwinase®	Brak kontynuacji L-asparaginazy	Wartość inkrementalna
Całkowita wartość QALY	██████	██████	██████
<b>Koszty różniące (PLN)</b>			
Całkowity koszt różniący w perspektywie płatnika publicznego i w perspektywie wspólnej	██████	██████	██████
<b>ICUR</b>			
Inkrementalny współczynnik kosztów do wyników zdrowotnych w perspektywie płatnika publicznego i w perspektywie wspólnej	508 727,34		
<b>Cena progowa (PLN)</b>			
Progowa cena zbytu netto leku Erwinase® w perspektywie płatnika publicznego i w perspektywie wspólnej	██████		

Wyniki przeprowadzonej jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy wskazują, że największy wpływ na wyniki porównania Erwinase® vs brak kontynuacji L-asparaginazy mają następujące parametry / scenariusze (niepowodujące zmiany wniosku w zakresie opłacalności):



Uwzględnienie pozostałych alternatywnych scenariuszy analizy i zmiany wartości pojedynczych parametrów nie powodują zmiany wniosku w zakresie opłacalności.

Wyniki analizy probabilistycznej wskazują, że prawdopodobieństwo opłacalności kosztowej wynosi ██████



---

## PODSUMOWANIE I WNIOSKI

Erwinase® jest jedynym zarejestrowanym lekiem dla pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL), u których wystąpiła nadwrażliwość na leczenie pegylowaną L-asparaginazą uzyskiwaną z *E. coli*. W analizie wykazano, że koszty dodatkowego roku życia skorygowanego jakością uzyskane przy zastosowaniu kryzantaspazy zamiast braku kontynuacji leczenia L-asparaginazą są wyższe od obowiązującego progu opłacalności (ustalonego na poziomie 217 641 PLN).

[REDAKTOWANE]

Biorąc pod uwagę rzadkie wskazanie do stosowania leku Erwinase®, wagę problemu zdrowotnego, udowodnioną skuteczność leczenia produktem oraz brak alternatywnego leczenia, finansowanie kryzantaspazy z budżetu płatnika publicznego należy uznać za zasadne.

Pacjenci we wnioskowanym wskazaniu nie mają obecnie dostępu do innej skutecznej terapii pozwalającej na uzyskanie całkowitej remisji choroby poza kryzantaspazą. Finansowanie leku przez płatnika publicznego powinno być zatem konieczne w celu ustanowienia standardu postępowania terapeutycznego w leczeniu populacji pediatrycznej z ALL, u których wystąpiła nadwrażliwość na leczenie pegylowaną L-asparaginazą uzyskiwaną z *E. coli* oraz przyczynić się do poprawy zależnej od zdrowia jakości życia chorych z nowotworem złośliwym, co jest jednym z priorytetów zdrowotnych Ministerstwa Zdrowia.

---

## 1. Cel i zakres analizy ekonomicznej

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce kryzantaspazy (Erwinase®) w leczeniu dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną (*acute lymphoblastic leukemia, ALL*), u których wystąpiła reakcja nadwrażliwości na PEG-asparaginazę (definiowaną jako alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”) produkowaną przez *E.coli*.

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

POPULACJA	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną (ang. <i>acute lymphoblastic leukemia, ALL</i>), u których wystąpiła reakcja nadwrażliwości na PEG-asparaginazę (definiowaną jako alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”) produkowaną przez <i>E.coli</i></li> </ul>
INTERWENCJA	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ kryzantaspaza (Erwinase®) - Asparaginaza pochodząca z <i>Erwinia chrysantemii</i></li> </ul>
KOMPARATOR	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ brak kontynuacji leczenia z zastosowaniem L-asparaginazy</li> </ul>
WYNIKI	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ koszty interwencji medycznych wyrażone w polskich złotych (PLN)</li> <li>⊗ efekty zdrowotne mierzono za pomocą             <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ lata życia skorygowane o jakość.</li> </ul> </li> </ul>

Analiza ekonomiczna została oparta na wynikach przeglądu systematycznego, dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych interwencji w leczeniu dzieci z ostrą białaczką



---

limfoblastyczną, u których wystąpiła nadwrażliwość (alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”) na pegylowaną asparaginazę pozyskiwaną z *E. coli* [*Analiza kliniczna*].

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

## 2. Strategia analityczna

Analiza ekonomiczna opiera się na dostosowanym do warunków polskich modelu otrzymanym od Wnioskodawcy, w którym uwzględniono wyniki porównania bezpośredniego dla kryzantaspazy względem braku kontynuacji leczenia L-asparaginazą w leczeniu dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną, u których wystąpiła nadwrażliwość (alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”) na pegylowaną asparaginazę pozyskiwaną z *E. coli*. Za miarę korzyści zdrowotnych w modelu przyjęto: czas przeżycia wolnego od zdarzeń (ang. *event-free survival*, EFS) oraz lata życia skorygowane jakością (QALY). Obliczenia oparto na badaniach odnalezionych w ramach *Analizy klinicznej* oraz badaniach odnalezionych w przeglądzie do jakości życia.

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

## 3. Perspektywa

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

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



---

## 4. Technika analityczna

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

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

Ze względu na brak bezpośredniego modelowania różnic w przeżyciu pomiędzy porównywanymi interwencjami nie przeprowadzono analizy kosztów-efektywności (CEA) z uwzględnieniem lat życia (LYG) jako wyniku zdrowotnego.

Zgodnie z art. 13. ust. 3. i 4. *Ustawy o refundacji* oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, ponieważ w ramach *Analizy klinicznej* nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych wykazujących wyższą skuteczność technologii wnioskowanej nad komparatorem w danym wskazaniu, obliczono wartości współczynników kosztów-użyteczności (CUR), tj. koszty uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (PLN/QALY) dla wnioskowanej technologii oraz komparatora / komparatorów, a także skalkulowano urzędową cenę zbytu technologii wnioskowanej w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Wybór techniki analitycznej determinuje sposób kalkulacji ceny progowej. W przypadku analizy CUA cena progowa oznacza taką cenę zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w wyniku zastąpienia technologii opcjonalnych wnioskowaną, jest równy wysokości progu określonego na podstawie *Ustawy o refundacji*. Próg ten (nazywany dalej zamiennie progiem opłacalności) zdefiniowano jako trzykrotność Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca (w rozumieniu *Ustawy*

---

o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto). Określono, że zgodnie z Obwieszczeniem Prezesa GUS PKB per capita wyniosło w Polsce 72 547 PLN, a tym samym wysokość progu opłacalności wynosi w Polsce obecnie **217 641 PLN**.

## 5. Modelowanie

W celu porównania opłacalności stosowania kryzantaspazy vs brak kontynuacji leczenia L-asparaginazą w rozpatrywanym wskazaniu wykorzystano dostosowany do warunków polskich model otrzymany od Wnioskodawcy, w którym uwzględniono wszystkie najistotniejsze z punktu widzenia klinicznego i ekonomicznego stany zdrowia, w których mogą znaleźć się pacjenci.

### 5.1. Struktura modelu

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

[Redacted text block]

Do wykonania modelu wykorzystano program MS Excel.

[Redacted text block]

<sup>1</sup> [Redacted footnote text]



[Redacted text block]

[Redacted] Początkową charakterystykę chorych w modelu przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 1.**  
**Początkowa charakterystyka chorych w modelu**

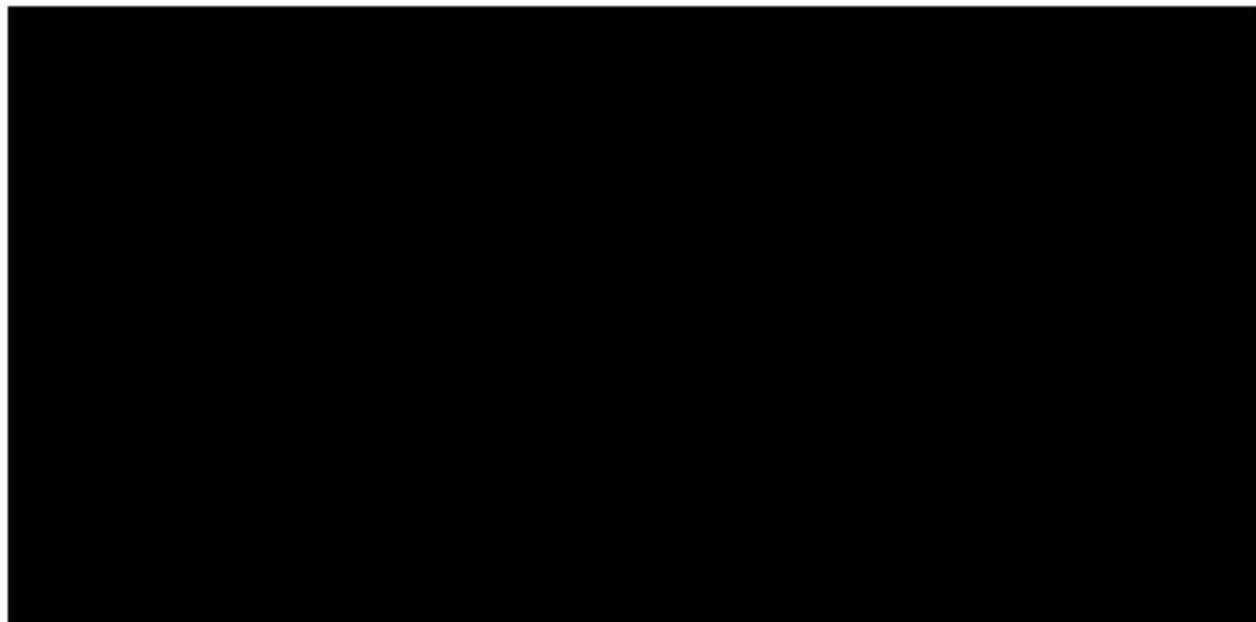
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Możliwe przejścia chorych pomiędzy stanami prezentuje rysunek poniżej.

[Redacted text block]



Poniżej przedstawiono opis poszczególnych stanów uwzględnionych w modelu.

[Redacted text block]



[REDACTED]

W analizie uwzględniono, że miarą efektu zdrowotnego są lata życia skorygowane o jakość (QALY). Jakość życia chorych w poszczególnych stanach przedstawiono w rozdziale 5.3.

Poniżej opisano sposób obliczenia prawdopodobieństw przejścia pomiędzy uwzględnionymi stanami.

## **5.2. Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu**

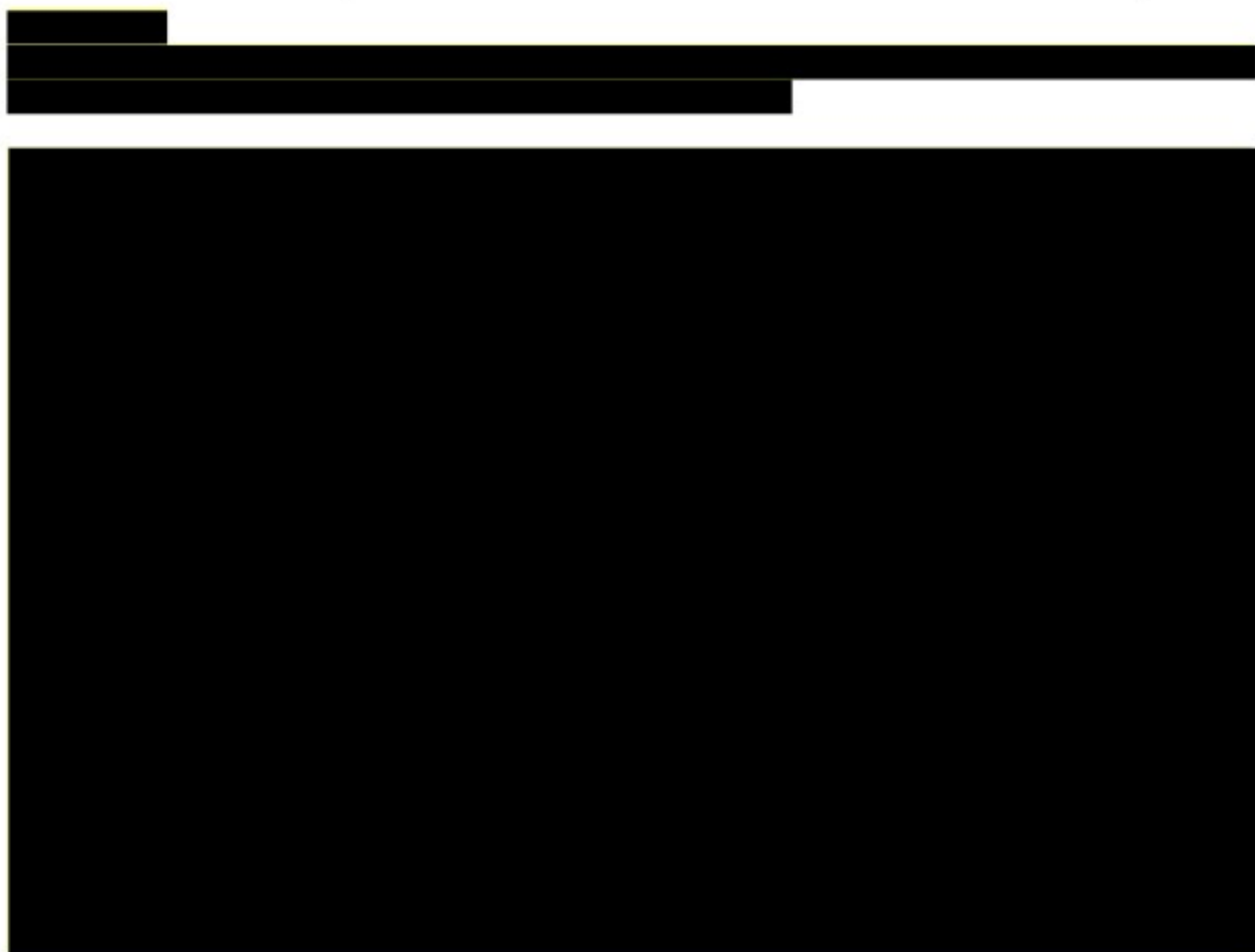
### **EFS I NAWRÓT**

[REDACTED]

[REDACTED]







[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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





ciężkie problemy. Stan zdrowia definiowany jest jako kombinacja wyników uzyskanych w poszczególnych kategoriach.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]





---

## 5.5. Dyskontowanie

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

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

## 6. Analiza kosztów

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

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

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

- ⊗ koszt leku (kryzantaspaza);
- ⊗ koszt podania leku;
- ⊗ koszt monitorowania aktywności asparaginazy;
- ⊗ koszt po nawrocie choroby;
- ⊗ koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Wymienione kategorie kosztowe stanowią całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne.

Pozostałe kategorie kosztów bezpośrednich: koszty innych składników polichemioterapii oraz koszty diagnostyki i monitorowania w trakcie przyjmowania protokołu leczenia ALL uznano za

---

nieróżniące, zaliczając je do kategorii kosztów wspólnych. Koszty te (jako koszty wspólne dla technologii wnioskowanej i komparatora) nie mają wpływu na wyniki analizy. Nie były zatem ostatecznie brane pod uwagę w obliczeniach. W poniższej tabeli (Tabela 6.) wyszczególniono poszczególne koszty nieróżniące oraz przedstawiono zasadność kwalifikacji do kategorii kosztów nieróżniących.

**Tabela 6.**  
**Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne**

Kategoria kosztowa	Uzasadnienie kwalifikacji
Koszt pozostałych składników polichemioterapii	Dotyczy wszystkich chorych leczonych technologią ocenianą i komparatorem w tej samej wysokości
Koszt monitorowania i oceny skuteczności leczenia	Dotyczy wszystkich chorych leczonych technologią ocenianą i komparatorem w tej samej wysokości

Zużycie zasobów opieki zdrowotnej przypadające na przeciętnego pacjenta w cyklu uwzględnionym w modelu (tj. średni koszt leczenia chorego) oszacowano na podstawie *Danych refundacyjnych NFZ, Wykazu leków refundowanych* i danych pochodzących z odpowiednich Zarządzeń Prezesa NFZ [*Zarządzenie leczenie szpitalne, Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna, Zarządzenie chemioterapia*]

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

## 6.1. Koszt leków

Do obliczenia kosztu stosowania uwzględnianej technologii medycznej konieczne było określenie zużycia zasobów (dawkowania) oraz ceny jednostkowej leku.



---

### 6.1.1. Dawkowanie leków

#### KRYZANTASPAZA

Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Erwinase®* określono, że zalecana dawka wynosi 25 000 j.m./m<sup>2</sup> p.c. podawanych domięśniowo albo dożylnie trzy razy w tygodniu (poniedziałek, środa, piątek) przez dwa tygodnie w celu zastąpienia każdej dawki pegaspargazy albo każdego cyklu leczenia asparaginazą. Leczenie można dodatkowo dostosować do protokołu lokalnego. Ze względu na znaczne różnice średniej aktywności asparaginazy obserwowane u dzieci optymalna dawka kryzantaspazy może się różnić w zależności od chorego. Zaleca się więc monitorowanie aktywności asparaginazy w celu indywidualnego dostosowania dawki.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

---













## 6.1.2. Ceny leków

### KRYZANTASPAZA

W analizie zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie w katalogu leków stosowanych w chemioterapii i wydawany będzie świadczeniobiorcy bezpłatnie. Uwzględniono ponadto finansowanie leku w oddzielnej grupie limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w *Analizie wpływu na system ochrony zdrowia*.

Cenę zbytu netto leku Erwinase® otrzymano od Wnioskodawcy, wynosi ona [Dane dostarczone przez Wnioskodawcę]. Zgodnie z zapisami *Ustawy o refundacji* wyznaczono urzędową cenę zbytu oraz cenę hurtową brutto.

Wartości poszczególnych cen leku prezentuje poniższa tabela (Tabela 11.).

**Tabela 11.**  
**Ceny leku Erwinase® uwzględnione w analizie (PLN)**

Substancja	Prezentacja	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto
Erwinase®	10 000 j.m., 5 fioł.			

## 6.2. Koszt podania leku

W niniejszej analizie uwzględniono, iż podanie leku odbywa się w warunkach pobytu szpitalnego, trwającego dwa tygodnie na jeden cykl podania leku (trzy razy w tygodniu (poniedziałek, środa, piątek) przez dwa tygodnie w celu zastąpienia każdej dawki PEG-asparaginazy albo każdego cyklu leczenia asparaginazą. Wycenę przeprowadzono na podstawie *Zarządzenia leczenie szpitalne* przyporządkowując grupę JGP S02 Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego > 10 dni z wartością punktową 18 399 pkt. Cenę za 1 punkt zaczerpnięto z Informatora o umowach NFZ.



[Redacted text]

**Tabela 12.**  
**Koszt podania Erwinase®**

Kategoria kosztowa	Koszt podania – grupa SR	Koszt podania – grupa HR
Erwinase®	[Redacted]	[Redacted]

W analizie wrażliwości testowano wycenę na podstawie *Zarządzenia leczenie szpitalne* przyporządkowując grupę JGP S01 Intensywne leczenie ostrych białaczek > 17 r.ż. z wartością punktową 36 153 pkt (wariant maksymalny) oraz S03 Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego > 1 dnia z wartością punktową 3 825 pkt (wariant minimalny).

### 6.3. Koszt monitorowania aktywności asparaginazy

Monitorowanie aktywności asparaginazy rozliczane jest na podstawie świadczenia 5.08.05.0000046 *monitorowanie aktywności asparaginazy u osób z chorobami limfoproliferacyjnymi w przypadku pacjentów z grupy wysokiego ryzyka [Zarządzenie chemioterapia]* - wycena punktowa 780 pkt. Cenę za 1 punkt zaczerpnięto z Informatora o umowach NFZ.

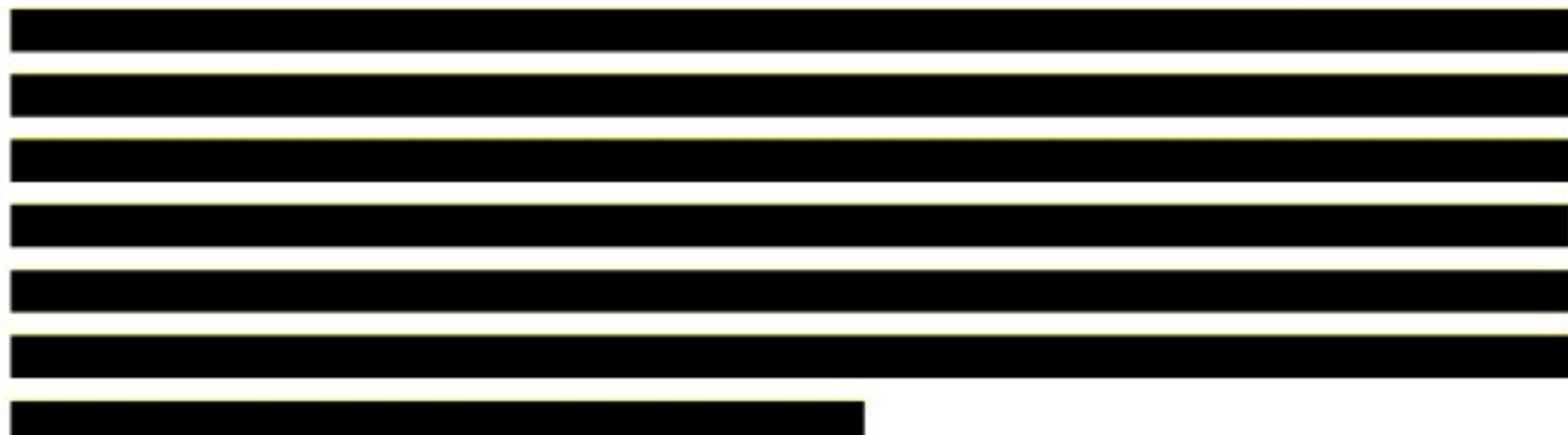
[Redacted text]

**Tabela 13.**  
**Koszt monitorowania aktywności asparaginazy**

Kategoria kosztowa	Koszt monitorowania aktywności ASP – grupa SR	Koszt monitorowania aktywności ASP – grupa HR
Monitorowanie aktywności ASP	[Redacted]	[Redacted]



## 6.4. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych



Wycenę pojedynczego kosztu uwzględnionych w niniejszej analizie zdarzeń niepożądanych przeprowadzono na podstawie *Zarządzenia leczenie szpitalne*, przypisując do danego AE średnią wycenę świadczeń z grupy JGP S03 choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego > 1 dnia (wartość punktowa 3 825 pkt) oraz S04 choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego < 2 dni (wartość punktowa 1 195 pkt). Cenę za 1 punkt zaczerpnięto z Informatora o umowach NFZ.

**Tabela 14.**  
**Koszt AE**

AE	Częstość występowania AE – Erwinase®	Częstość występowania AE – Brak leczenia	Wycena kosztu (PLN)
Neurotoksyczność ośrodkowa	████	████	████
Zakrzepica ośrodkowego układu nerwowego	████	████	████
Koagulopatia	████	████	████
Neutropenia gorączkowa	████	████	████
Hiperamonemia	████	████	████
Hiperbilirubinemia	████	████	████
Hipercholesterolemia	████	████	████
Hiperglikemia	████	████	████
Hiper-trójglicydemia	████	████	████
Zapalenie trzustki	████	████	████
Zakrzepica	████	████	████
Zapalenie transaminaz	████	████	████



AE	Częstość występowania AE – Erwinase®	Częstość występowania AE – Brak leczenia	Wycena kosztu (PLN)
Średni ważony koszt (PLN)	■	■	■

## 6.5. Koszty po nawrocie choroby

■ Leczenie jest zróżnicowane w zależności od grupy ryzyka, w której znajduje się chory.

**Tabela 15.**  
Leczenie chorych po nawrocie choroby

Leczenie	Chorzy HR	Chorzy SR
Hospitalizacja	■	■
Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych	■	■
Schemat leczenia z zastosowaniem blinatumomabu	■	■

Koszt hospitalizacji określono na podstawie wyceny punktowej grupy JGP P48 (P48 Intensywne leczenie ostrych białaczek < 18 r.ż.), mediany czasu hospitalizacji i przeciętnego kosztu świadczenia w zakresie hematologii.

Koszt przeszczepienia allogenicznych komórek krwiotwórczych określono na podstawie wyceny punktowej dwóch grup JGP: PZS02 Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od rodzeństwa identycznego w HLA < 18 r.ż. oraz PZS03 Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od dawcy alternatywnego < 18 r.ż., mediany czasu hospitalizacji chorych podczas realizacji tych świadczeń oraz przeciętnego kosztu świadczeń w zakresie hematologii, onkologii i hematologii dziecięcej oraz transplantologii klinicznej dziecięcej. Finalny koszt przeszczepienia wyznaczono jako średnią ważoną kosztu dwóch grup JGP, gdzie jako wagi przyjęto częstości realizacji obu świadczeń o chorych z rozpoznaniem ostrej białaczki limfoblastycznej (C91.0).

**Tabela 16.**  
**Koszt świadczeń realizowanych u chorych z nawrotem choroby**

Leczenie	Świadczenie JGP*	Różnica mediany czasu hospitalizacji i limitu dni finansowania grupą	Koszt (PLN)	Źródło
Hospitalizacja	P48	1	65 863,64	Statystyki NFZ, Zarządzenie leczenie szpitalne
Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych	PZS02	19	253 286,25	
	PZS03	17	476 247,03	

\*Wybór świadczeń dla hospitalizacji i przeszczepienia wykonano na podstawie statystyk NFZ, weryfikując czy w rozliczeniu historycznym obecni są chorzy pediatryczni z rozpoznaniem C91.0

Na podstawie Statystyk NFZ określono, że 40% przeszczepień u chorych z rozpoznaniem C91.0 odbywa się w ramach grupy PZS02, a 60% u chorych z rozpoznaniem PZS03.

Średni koszt leczenia przy zastosowaniu blinatumomabu został obliczony poprzez mnożenie liczba mikrogramów na dobę w cyklu<sup>4</sup>, cenę leku za mikrogram<sup>5</sup> oraz wartość oczekiwaną liczby cykli na pacjenta<sup>6</sup>.

**Tabela 17.**  
**Łączny koszt leczenia nawrotów choroby (PLN)**

Łączny koszt	SR	HR
Hospitalizacja	65 863,64	65 863,64
Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych	193 952,04	387 904,08
blinatumomab	107 046,10	214 092,20
łącznie	366 861,78	667 859,92

<sup>4</sup> liczba mikrogramów na osobę w cyklu to dawka na dzień \* ilość dni w cyklu \* średnia powierzchnia ciała pacjenta (ważona o proporcję płci w badaniu oraz proporcję wieku), statystyki dotyczące powierzchni ciała w podziale na wiek, oraz płeć pochodzą z publikacji *Georgiev 2023*

<sup>5</sup> cena leku za mikrogram wynika z ilorazu ceny opakowania oraz liczby mikrogramów w tym opakowaniu

<sup>6</sup> Wartość oczekiwana liczby cykli na pacjenta została obliczona jako suma procentowego udziału liczby pacjentów dla każdej liczby ukończonych cykli leczenia z badania *Locatelli 2021*



## 6.6. Podsumowanie kosztów różniący

Koszty różniące oceniane technologie medyczne zostały podsumowane w poniższej tabeli. Należy wziąć pod uwagę orientacyjny charakter poniższych wartości, który wynika z faktu, że w różnych cyklach modelu oraz w zależności od stanów, w jakich przebywa chory, koszty te mogą się od siebie różnić.

Tabela 18.

Koszty stosowania porównywanych technologii w przeliczeniu na cykl modelu (PLN)

Kategoria kosztowa	Erwinase®	Brak leczenia
Perspektywa płatnika publicznego i perspektywa wspólna		
Grupa standardowego ryzyka (SR)		
Różniący koszt leku	██████████	████
Różniący koszt podania	██████████	████
Różniący koszt monitorowania aktywności ASP	██████████	████
Różniący koszt AE	██████████	████
Różniący koszt po nawrocie*	██████████	██████████
Grupa wysokiego ryzyka (HR)		
Różniący koszt leku	██████████	████
Różniący koszt podania	██████████	████
Różniący koszt monitorowania aktywności ASP	██████████	████
Różniący koszt AE	██████████	████
Różniący koszt po nawrocie*	██████████	██████████

## 7. Założenia i dane wejściowe

W modelu wykorzystano najlepsze dostępne dane. Dla kluczowych parametrów przeprowadzono analizę wrażliwości. Dane wejściowe do modelu oraz przyjęte założenia zebrano w poniższej tabeli.





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

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



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



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

## 8. Wyniki analizy

### 8.1. Analiza kosztów-użyteczności

Podstawowymi wynikami analizy kosztów-użyteczności są inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR) oraz cena progowa wnioskowanej technologii medycznej. Koszty i wyniki zdrowotne generowane przez porównywane technologie medyczne, które uwzględniono w kalkulacjach tych wartości wynikowych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 21.**

**Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej oraz komparatora**

Kategoria wynikowa	Erwinase®	Brak kontynuacji leczenia
<b>Wynik zdrowotny</b>		
Całkowita wartość QALY	[Redacted]	[Redacted]
QALY w okresie EFS	[Redacted]	[Redacted]
QALY w okresie po progresji	[Redacted]	[Redacted]
<b>Koszty różniące w perspektywie płatnika publicznego i w perspektywie wspólnej (PLN)</b>		
Całkowity koszt różniący terapii	[Redacted]	[Redacted]
Koszt leku	[Redacted]	[Redacted]
Koszt podania leku	[Redacted]	[Redacted]
Koszt monitorowania aktywności asparaginazy	[Redacted]	[Redacted]
Koszt leczenia po progresji	[Redacted]	[Redacted]
Koszt działań niepożądanych	[Redacted]	[Redacted]

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



**Tabela 22.**  
**Inkrementalne wartości QALY, kosztów oraz wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności i cena progowa leku**

Kategoria wynikowa	Perspektywa płatnika publicznego i perspektywa wspólna
<b>Inkrementalny wynik zdrowotny</b>	
Inkrementalna całkowita wartość QALY	■
<b>Koszty inkrementalne (PLN)</b>	
Inkrementalny całkowity koszt różniący porównywanych terapii	■
<b>ICUR (PLN/QALY)</b>	
ICUR	508 727,34
<b>Cena progowa leku Erwinase® (PLN)</b>	
Progowa CZN	■

## 8.2. Analiza CUR

Zgodnie z art. 13. ust. 3. i 4. *Ustawy o refundacji* oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, ponieważ w ramach *Analizy klinicznej* nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych wykazujących wyższą skuteczność technologii wnioskowanej od technologii dotychczas refundowanych w danym wskazaniu, obliczono współczynniki kosztów-użyteczności (CUR) dla porównywanych schematów. Na tej podstawie oszacowano urzędową cenę zbytu technologii wnioskowanej, przy której koszt stosowania nie jest wyższy od kosztu technologii dotychczas refundowanej w analizowanym wskazaniu o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Wyniki analizy dla wyników wariantu podstawowego analizy ekonomicznej przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 23.**  
**Wyniki analizy CUR**

Parametr	Erwinase®	Brak kontynuacji leczenia
<b>Perspektywa płatnika publicznego i perspektywa wspólna</b>		
CUR	■	■
Urzędowa cena zbytu leku Erwinase® zgodna z art. 13 (PLN)	■	

---

## 9. Jednokierunkowa analiza wrażliwości

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

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

Parametry użyte w analizie wrażliwości, wraz z zakresem zmienności, źródłem danych oraz uzasadnieniem zakresów zmienności wskazano w rozdziale 0.

### 9.1. Analiza wartości skrajnych i analiza scenariuszy

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości i analizy scenariuszy, przeprowadzonej dla wyników analizy kosztów-użyteczności zebrano w poniższych tabelach.

---















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

### 10.1. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie ilościowej

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

Tabela 26.

Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości

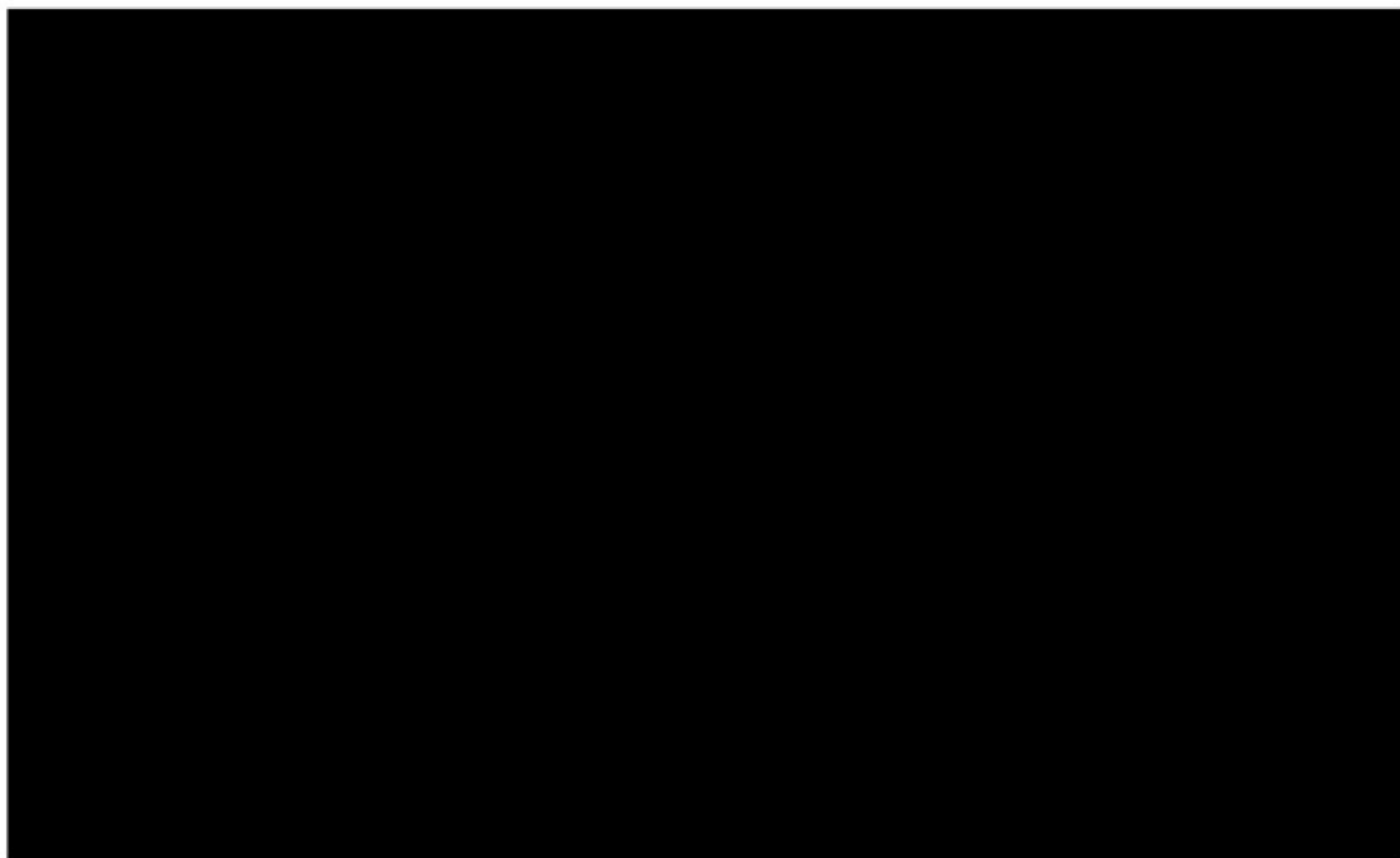
	ICUR (PLN/QALY)	Inkrementalne QALY	Inkrementalny koszt (PLN)
Wartość z analizy podstawowej	508 727,34		
Średnia wartość z AWW	503 859,94		

### 10.2. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie jakościowej (graficznej)

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

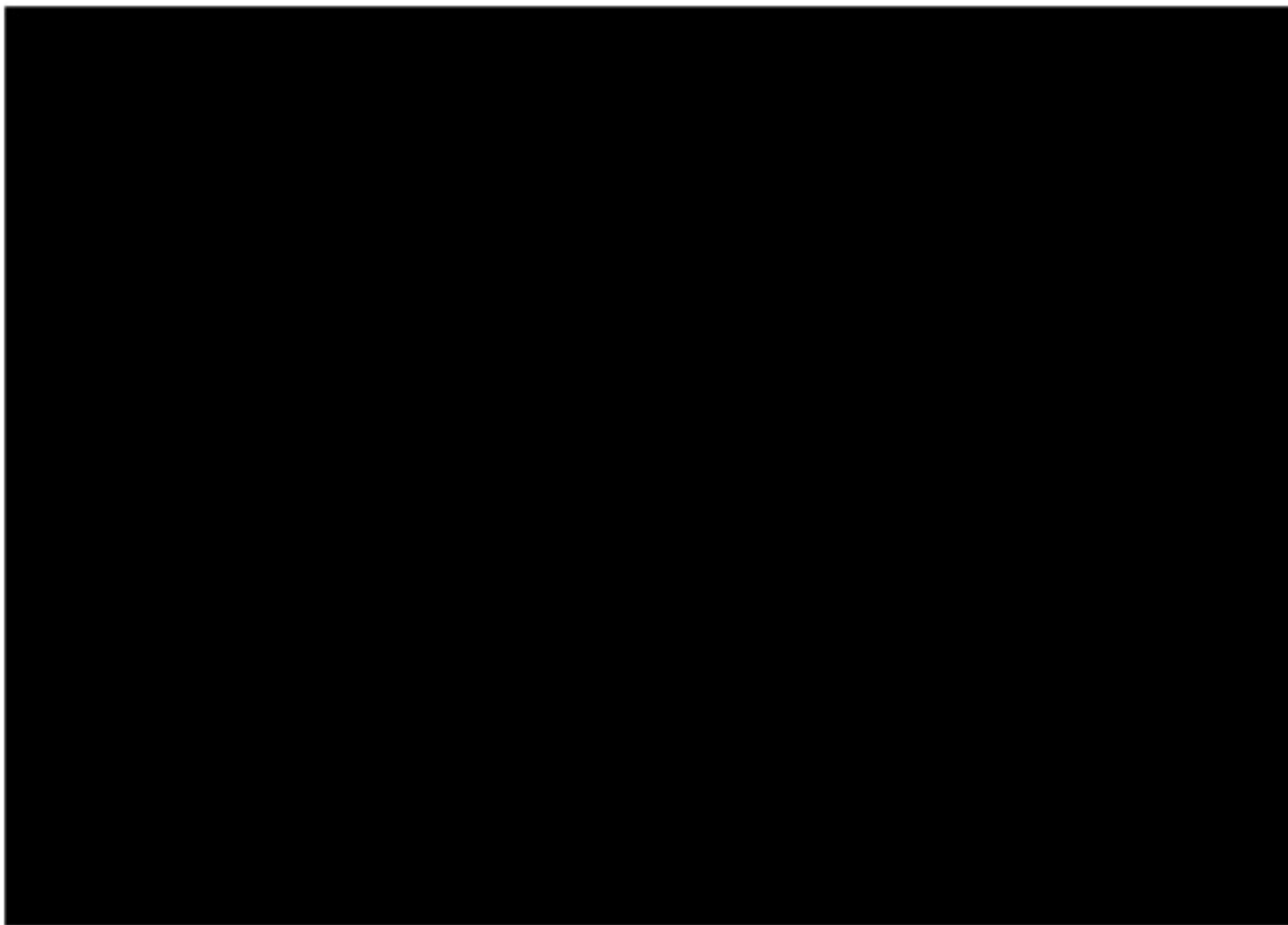
Na powyższym wykresie przedstawiono rozkład możliwych wyników dla parametru ICUR, będących rezultatem analizy probabilistycznej wykonanej dla 1 000 symulacji.

[REDACTED]



Na poniższych rysunkach przedstawiono krzywe opłacalności (CEAC), określające z jakim prawdopodobieństwem technologia będzie technologią efektywną kosztowo. Prawdopodobieństwo tego, że technologia będzie kosztowo efektywna (poniżej progu opłacalności 217 641 PLN/QALY) dla technologii wnioskowanej wynosi ok. [REDACTED]





## 11. Walidacja modelu

W celu ujawnienia ewentualnych błędów przeprowadzono walidację modelu. Jednym z jej elementów była analiza scenariuszy oraz analiza wrażliwości, której wyniki przedstawiono w rozdziale 8.2.

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

### 11.1. Walidacja wewnętrzna

W celu ujawnienia ewentualnych błędów związanych z wprowadzaniem danych do modelu dokonano walidacji wewnętrznej. Jednym z jej elementów było testowanie wartości kluczowych parametrów wprowadzanych do modelu. Sprawdzone, czy użycie wartości

---

zerowych bądź skrajnych dla poszczególnych parametrów (rozpatrywano parametry niewymagające testowania w analizie wrażliwości i scenariuszy lub nierealne wartości tych parametrów) przynosi oczekiwane skutki w ostatecznych wynikach modelu (zwłaszcza w całkowitych kosztach różniących / wyniku QALY). Podsumowanie tej części walidacji przedstawiono w poniższej tabeli.

---





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

- ⊗ odsetek chorych w stanie EFS + odsetek chorych w stanie Nawrót + skumulowany odsetek zgonów = 1;
- ⊗ odsetek chorych w stanie EFS + odsetek chorych w stanie Nawrót = odsetek chorych żyjących (OS)

W ramach walidacji wszystkie powyższe równania zostały spełnione.

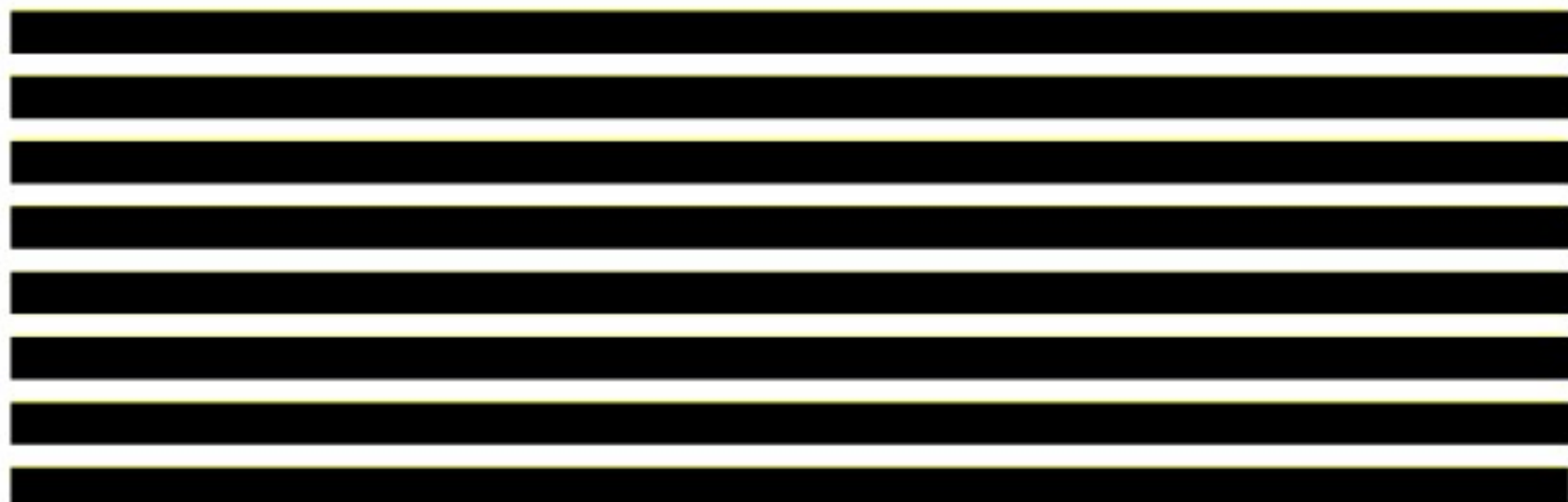
Ponadto w ramach walidacji wewnętrznej oceniono dopasowanie wizualne parametrycznych krzywych przeżycia do surowych danych KM. Poziom dopasowania opisano w rozdziale 5.2.

## 11.2. Walidacja konwergencji

W ramach walidacji konwergencji dokonano porównania modelu opisanego w niniejszej analizie ekonomicznej z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. W wyniku przeglądu systematycznego wykonanego w ramach analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie odnaleziono żadnej analizy ekonomicznej, w omawianym problemie zdrowotnym dla zastosowania wnioskowanej interwencji.

## 11.3. Walidacja zewnętrzna

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



[Redacted text block]

## 12. Ograniczenia

Ponieważ protokół leczenia ALL jest jednym z najbardziej złożonych i intensywnych programów leczenia nowotworów, istnieje kilka aspektów związanych z ALL, które zostały uproszczone do celów oceny opłacalności i mogą być uważane za ograniczenia modelu.

Po pierwsze należy zauważyć, że terapia asparaginazą jest również stosowana u pacjentów z nawrotem ALL w rzeczywistych warunkach klinicznych. Możliwe jest, że pacjenci w stanie nawrotu otrzymają wysoce skuteczne leczenie, które często obejmuje asparaginazę, co może pozwolić im na powrót do stanu przeżycia wolnego od progresji. Do celów uproszczonego modelowania ekonomicznego model odzwierciedla jedynie stosowanie asparaginazy w stanie zdrowia EFS i nie uwzględnia możliwości powrotu ze stanu aktywnej choroby do stanu remisji.

[Redacted text block]

Po drugie, w analizie nie rozpatrywano różnic w częstości występowania nadwrażliwości lub występowaniem działań niepożądanych pomiędzy lekiem Erwinase® podawanym metodą dożylną lub domięśniowym stosowaniem asparaginazy. Leczenie można rozpocząć dożylnie

lub domięśniowo, a u chorych może dojść do zmiany metody podawania, jeśli nie są w stanie tolerować związanych z tym działań niepożądanych. Ponieważ grupa porównawcza bez kontynuacji leczenia reprezentuje chorych, którzy przedwcześnie przerwali leczenie asparaginazą, zakłada się, że pacjenci otrzymujący Erwinase® stosują pełny cykl leczenia i nie dochodzi do konieczności zaprzestania stosowania kryzantaspazy. Zakłada się, że ewentualne reakcje nadwrażliwości i zdarzenia niepożądane (w tym związane z drogą podania) można opanować za pomocą premedykacji lub leczenia szpitalnego bez przerywania terapii asparaginazą.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



## 13. Podsumowanie i wnioski końcowe

W niniejszym raporcie wykonano ocenę opłacalności stosowania w Polsce produktu leczniczego Erwinase<sup>®</sup> (kryzantaspaza) w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami w leczeniu dzieci na ostrą białaczkę limfoblastyczną z nadwrażliwością (alergią kliniczną lub „cichą inaktywacją”) na pegylowaną asparaginazę pozyskiwaną z *E.coli*. Wykorzystano technikę użyteczności kosztów, której wynikiem jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności.

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych wykorzystano model będący połączeniem modelu podzielonego przeżycia (ang. *partitioned survival model*, PSM) i modelu Markowa, dostarczony przez Wnioskodawcę. Oszacowanie efektów zdrowotnych badanych interwencji oparto na wynikach przeglądu systematycznego, przeprowadzonego w ramach *Analizy klinicznej*. Koszty jednostkowe oszacowano na podstawie *danych refundacyjnych NFZ, Wykazu leków refundowanych* oraz odpowiednich zarządzeń Prezesa NFZ. Cenę jednostkową wnioskowanej technologii uzyskano od Wnioskodawcy.

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

W przeprowadzonej analizie wykazano, że koszt dodatkowego roku życia skorygowanego jakością uzyskany przy zastosowaniu leku Erwinase<sup>®</sup> zamiast braku kontynuacji leczenia asparaginazą jest wyższy od obowiązującego obecnie progu opłacalności. Zastosowanie kryzantaspazy zamiast braku kontynuacji leczenia asparaginazą jest opcją terapeutyczną przynoszącą wyższe korzyści zdrowotne w zakresie wydłużenia przeżycia skorygowanego o jakość.

Chorzy z ALL z nadwrażliwością na pegylowaną asparaginazę (definiowaną jako alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”) produkowaną przez *E.coli* nie mają obecnie dostępu do innej skutecznej terapii pozwalającej na uzyskanie całkowitej remisji poza kryzantaspazą. Ponadto, finansowanie leku Erwinase<sup>®</sup> wpłynie na wydłużenie przeżycia oraz przyczyni się do poprawy



zależnej od zdrowia jakości życia pacjentów z nowotworem złośliwym, co jest jednym z priorytetów zdrowotnych Ministerstwa Zdrowia (zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 sierpnia 2009 r.*).

## 14. Dyskusja

Asparaginaza jest kluczowym komponentem obecnie stosowanych protokołów leczenia ALL. Dane literaturowe wskazują, że zmniejszenie odpowiedzi na leczenie asparaginazą lub przedwczesne odstawienie asparaginazy z powodu reakcji nadwrażliwości i nietolerancji wiąże się ze znacznie gorszym EFS i OS u chorych [*Dos Santos 2021, Silverman 2001, Burke 2022, Schmidt 2021, Gupta 2020*]. W związku z tym kluczowe znaczenie ma zapewnienie, że pacjenci otrzymają pełny cykl leczenia asparaginazą w celu właściwego leczenia ALL oraz zapobiegania nawrotom choroby i przedwczesnemu zgonowi.

Lek Erwinase®, asparaginaza pochodząca z *Erwinia chrysanthemi*, a nie *Escherichia coli*, jest w stanie zaspokoić tę kluczową potrzebę, umożliwiając pacjentom, którzy doświadczają reakcji nadwrażliwości lub cichej inaktywacji natywnych lub pegylowanych asparaginaz. Przeciwciała powstałe przeciwko natywnej lub pegylowanej asparaginazie pochodzącej z *E. coli* nie reagują krzyżowo z Erwinase®, a pacjenci, którzy przechodzą na równoważną dawkę Erwinase® jako terapię zastępczą dla tych terapii, nie wykazują znaczących różnic w EFS lub OS w porównaniu z pacjentami, którzy są w stanie ukończyć pierwotny kurs leczenia [*Vrooman 2010, Ko 2015, Woo 2000, Gupta 2020*]. Jako kluczowy dowód równoważności leczenia, badanie *Gupta 2020* wykazało, że przejście na Erwinase® z pegylowanej asparaginazy nie miało istotnego wpływu na DFS lub OS w dużych kohortach pacjentów pediatrycznych standardowego ryzyka i wysokiego ryzyka. W przeciwieństwie do tego, przedwczesne przerwanie leczenia asparaginazą przed otrzymaniem wszystkich przepisanych dawek było istotnie związane z gorszym DFS w analizach jednowymiarowych lub wielowymiarowych zarówno w populacjach standardowego ryzyka, jak i wysokiego ryzyka, i było istotnie związane z gorszym OS w analizach jednowymiarowych dla pacjentów wysokiego ryzyka [*Gupta 2020*].

W związku z tym, biorąc pod uwagę, że pacjenci, którzy nie są leczeni pełnym kursem asparaginazy, wykazują gorsze wyniki niż ci, którzy ukończyli kurs leczenia, zapewnienie dostępności Erwinase® jako możliwej opcji terapeutycznej dla pacjentów, którzy nie są w stanie tolerować natywnych lub pegylowanych preparatów asparaginazy, ma zasadnicze znaczenie dla właściwego postępowania w leczeniu ALL. Erwinase® zapewnia możliwość utrzymania

---

lepszego DFS i OS w populacji pacjentów z ALL i pozwala tym pacjentom bezpiecznie ukończyć pełny cykl leczenia asparaginazą.

W analizie przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu oraz analizę wrażliwości, których wyniki wskazują na poprawność generowanych wyników oraz na ich stabilność w zależności od uwzględnianych wartości parametrów w modelowaniu (dotyczy to zarówno wskaźnika opłacalności jakim jest ICUR jak i cen progowych wnioskowanej technologii medycznej).

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Finansowanie Erwinase® poprawi wyniki leczenia i zmniejszy wykorzystanie drogich terapii w przypadku nawrotu choroby, zapobiegając nawrotom białaczki i zapewniając oszczędności dla systemu opieki zdrowotnej.

---



---

## 15. Załączniki

### 15.1. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych

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

#### 15.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych

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

##### Kryteria włączenia badań:

- ⊗ **populacja:** chorzy na ostrą białaczką limfoblastyczną, u których wystąpiła nadwrażliwość na pegylowaną L-asparaginazę pochodzącą z *E.coli*;
- ⊗ **metodyka:** badania pierwotne lub wtórne, w których dokonano oceny jakości życia chorych, z uwzględnieniem stanów przyjętych w modelu oraz punktów końcowych, określonych w badaniach, włączonych do *Analizy klinicznej*.

##### Kryteria wykluczenia badań:

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

#### 15.1.2. Strategia wyszukiwania

W celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych w bazie Medline (poprzez wyszukiwarkę PubMed) zastosowano strategię wyszukiwania, zaprezentowaną w tabeli

---



poniżej). Strategia zawiera terminy odnoszące się do wyżej zdefiniowanych kryteriów włączenia badań.

**Tabela 28.**

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

Nr	Zapytanie	Liczba trafień
#1	QALY OR Euroqol OR "standard gamble" OR "time trade-off" OR SG OR TTO OR EQ5D OR EQ-5D	99 623
#2	Acute lymphoblastic leukemia	49 124
#3	#1 AND #2	160

Data ostatniego wyszukiwania: 12.06.2023

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

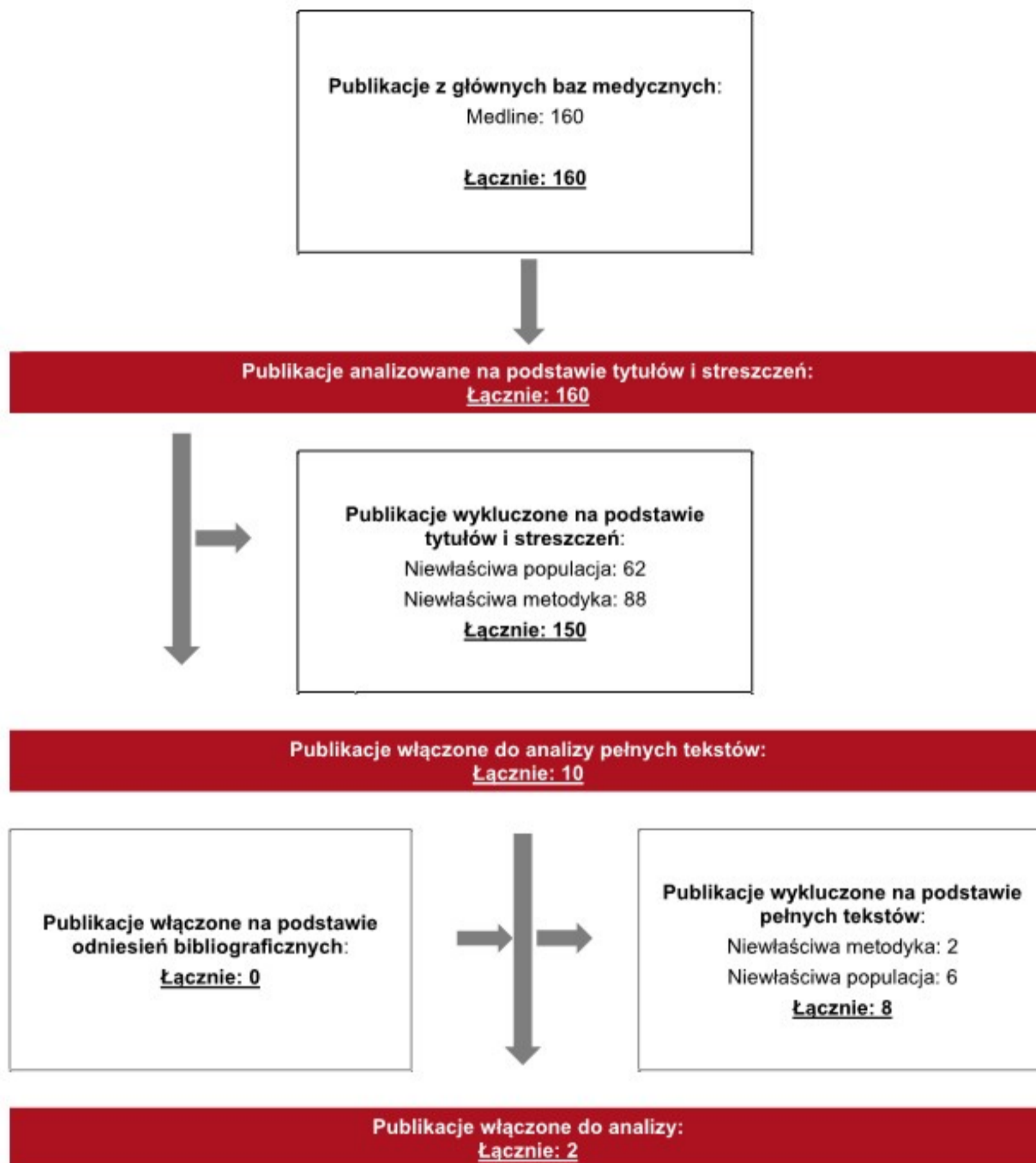
### 15.1.3. Selekcja badań

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

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

**Rysunek 9.**

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





---

#### **15.1.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy**

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 160 publikacji w formie tytułów i abstraktów, w bazie Medline.

Po usunięciu duplikatów i przeprowadzeniu selekcji abstraktów do analizy pełnych tekstów włączono 10 publikacji. Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 2 publikacje do oceny jakości życia chorych.

#### **15.1.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych**

Ostatecznie, w przeglądzie systematycznym odnaleziono 3 publikacje do oceny jakości życia chorych: *Rae 2018, Furlong 2012*.

Publikacja *Rae 2018* miała na celu określenie jakości życia chorych na ALL, do badania zakwalifikowano chorych w wieku od 1 do 18 roku życia. Populację badaną stanowiło 381 chorych, ze średnią wieku na poziomie 7,18 lat. W celu określenia jakości życia wykorzystano kwestionariusz HUI (indeks użyteczności zdrowia, *ang. Health Utility Index*), w wersji HUI2 oraz HUI3. Jakość tę, badano w czterech głównych fazach leczenia; indukcja, CNS, intensyfikacja, kontynuacja leczenia. Jakość zbadano również 2 lata po zakończeniu leczenia. Wyniki porównano z jakością życia populacji generalnej.

Populację badaną w publikacji *Furlong 2012* stanowiło 375 dzieci chorych na ALL leczonych w pięciu ośrodkach leczenia ze średnią wieku wynoszącą 6,11 lat, z czego 55,2% stanowili badani płci męskiej. Wyniki porównano z grupą kontrolną populacji ogólnej. Chorzy byli poddani ocenie podczas czterech głównych faz leczenia oraz 2 lata po zakończeniu leczenia. W celu określenia jakości życia wykorzystano kwestionariusz HUI w wersji HUI2 oraz HUI3.

Metody i wyniki pomiaru jakości życia, stany zdrowia chorych oraz liczbę pacjentów włączonych do poszczególnych badań podsumowano w poniższej tabeli.

---



**Tabela 29.**  
**Stany zdrowia i wartości pomiaru jakości życia określone na podstawie odnalezionych badań oceniających jakość życia chorych**

Autor badania i rok publikacji	Metody pomiaru jakości życia	Stan choroby / faza leczenia	Jakość życia / zmiana jakości życia	Zakres zmienności	Liczba pacjentów w badaniu
<i>Rae 2018</i>	HUI2	Indukcja	0,81	0,19	135
		CNS	0,84	0,18	130
		Intensyfikacja	0,85	0,17	151
		Kontynuacja	0,91	0,12	196
		Po zakończeniu leczenia	0,94	0,10	90
	HUI3	Indukcja	0,75	0,25	136
		CNS	0,79	0,24	132
		Intensyfikacja	0,78	0,24	152
		Kontynuacja	0,88	0,17	195
		Po zakończeniu leczenia	0,92	0,14	90
<i>Furlong 2012</i>	HUI2	Indukcja	0,74	0,23	121
		CNS	0,82	0,16	124
		Intensyfikacja	0,86	0,17	137
		Kontynuacja	0,90	0,15	196
		Po zakończeniu leczenia	0,94	0,10	171
	HUI3	Indukcja	0,67	0,32	121
		CNS	0,75	0,23	124
		Intensyfikacja	0,79	0,25	137
		Kontynuacja	0,87	0,21	196
		Po zakończeniu leczenia	0,90	0,18	171

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

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

### 15.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych

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

#### Kryteria włączenia badań:

- ⊗ **populacja:** chorzy na ostrą białaczką limfoblastyczną;
- ⊗ **interwencja:** kryzantaspaza;
- ⊗ **komparatory:** brak kontynuacji leczenia asparaginazą;
- ⊗ **metodyka:** analizy kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności lub minimalizacji kosztów, wykonane w Polsce lub za granicą.

#### Kryteria wykluczenia badań:

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

### 15.2.2. Strategia wyszukiwania

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

Tabela 30.

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

Nr	Zapytanie	Liczba trafień w bazie Medline
#1	"cost-effectiveness" OR "cost-utility" OR CEA OR CUA OR "budget impact" OR BIA OR Markov OR "decision tree" OR economic* OR cost*	1 709 209
#2	Erwinase OR crisantaspase	6 627
#3	#1 AND #2	159



Data ostatniego wyszukiwania: 12.06.2023

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

**Tabela 31.**

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

Nr	Zapytanie	Liczba trafień w bazie NICE
1	Erwinase	0
2	crisantaspase	0

Data ostatniego wyszukiwania: 12.06.2023

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

### 15.2.3. Selekcja badań

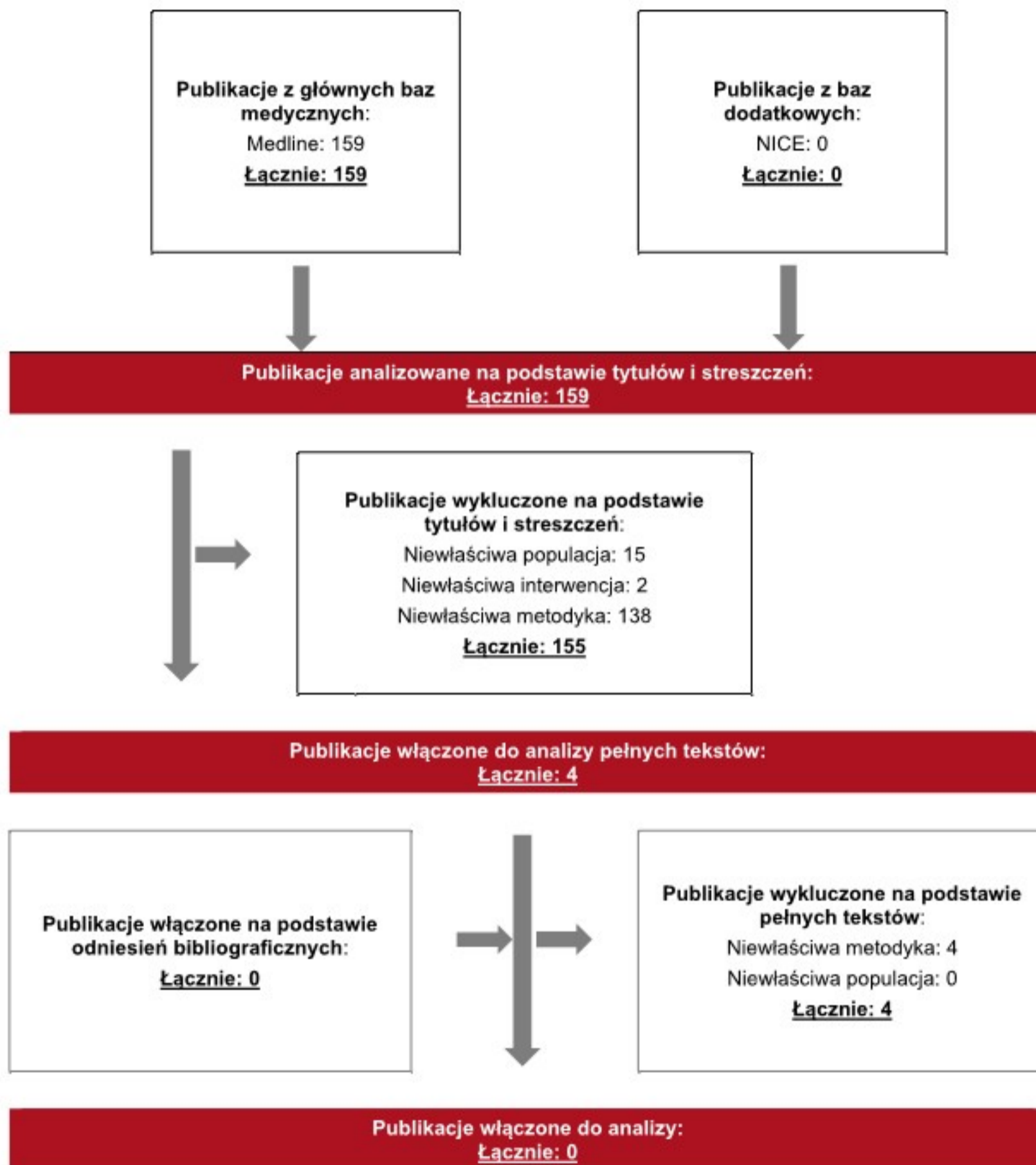
Odnalezione publikacje zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków. W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 15.2.1.

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



Rysunek 10.

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



---

#### **15.2.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy**

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 159 publikacji w formie tytułów i abstraktów, w tym:

- ⊗ w bazie Medline odnaleziono 159 publikacji;
- ⊗ w bazie NICE odnaleziono 0 publikacji.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy nie włączono żadnych publikacji, prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych w omawianym problemie zdrowotnym.

#### **15.2.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych**

Ostatecznie, w pracy nie odnaleziono innych analiz ekonomicznych, w których pokazane byłyby wyniki opłacalności stosowania kryzantaspazy w porównaniu z komparatorem w leczeniu chorych na ostrą białaczką limfoblastyczną.

---



## 15.3. Przegląd systematyczny literatury dla kluczowych danych wejściowych modelu

Jako parametr o dużym wpływie na wyniki analizy określono standaryzowany współczynnik umieralności.

### 15.3.1. Standaryzowany współczynnik umieralności

W celu odnalezienia danych literaturowych w zakresie standaryzowanego współczynnika umieralności wśród chorych na ALL, zastosowano strategię wyszukiwania w bazie Medline (poprzez wyszukiwarkę PubMed), przedstawioną poniżej w tabeli.

**Tabela 32.**

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

Nr	Zapytanie	Liczba trafień
1	"standardized mortality ratio" OR "SMR" OR "Late mortality"	12 776
2	"acute lymphoblastic leukemia" OR ("acute" AND "leukemia")	145 722
3	#1 AND #2	86

Data ostatniego wyszukiwania: 05.07.2023

W publikacji *Björk-Eriksson 2022*, porównano śmiertelność pomiędzy chorymi pediatrycznymi z ALL a populacją ogólną, w okresie 30-letnim w Szwecji, populację badaną stanowiło 2397 chorych. W ramach publikacji obliczono standaryzowane współczynniki umieralności oraz przeprowadzono analizy przeżycia w podziale na podgrupy takie jak płeć, wiek w dniu diagnozy, rok diagnozy.

Publikacja *Zheng 2021* przedstawia badanie wśród 8 471 051 chorych, u których zdiagnozowano nowotwór w latach 1975-2016 w Stanach Zjednoczonych, w tym 30 933 chorych na ALL. Wyniki obliczonych standaryzowanych współczynników umieralności przedstawiono w podziale na rodzaje nowotworów wśród chorych.

Wyniki pochodzące z publikacji *Dixon 2020* dotyczą 6 148 chorych na ALL, którzy zostali zdiagnozowani przed 21-szym rokiem życia, w latach 1970-1999 oraz przeżyli 5 lat od diagnozy. Wyniki przedstawiono dla ogółu badanych oraz w podziale na grupy leczone w poszczególnych dekadach.



Publikacja *Vajdic 2016* prezentuje wyniki dotyczące 3 273 dorosłych chorych leczonych allogenicznym przeszczepieniem macierzystych komórek krwiotwórczych (*ang allogeneic hematopoietic stem cell transplant, allo-HSCT*), spośród wszystkich badanych, u 536 chorych wskazaniem do allo-HSCT było ALL. Wyniki obliczone w publikacji dotyczą chorych po allo-HSCT, którzy przeżyli przynajmniej 2 lata.

W publikacji *MacArthur 2007* uwzględniono 2 354 chorych ze zdiagnozowanym nowotworem poniżej 20 roku życia, w tym 429 chorych ze zdiagnozowanym ALL, którzy przeżyli przynajmniej 5 lat od diagnozy. Standaryzowane współczynniki umieralności przedstawiono w podziale na rodzaj nowotworu, zmienne demograficzne, czas od diagnozy oraz czas nawrotu.

**Tabela 33.**  
**Wartości SMR określone na podstawie odnalezionych badań**

Autor badania i rok publikacji	Stan choroby / faza leczenia	Charakterystyka badanych	SMR	95% CI (dolna granica przedziału)	95% CI (górną granicą przedziału)
<i>Björk-Eriksson 2022</i>	ALL	Ogółem	43,1	39,0	47,5
		Kobiety	57,8	49,5	67,2
		Mężczyźni	34,5	32,0	41,4
	5 lat po diagnozie	Ogółem	12,3	9,8	15,3
		Kobiety	21,3	15,1	29,2
		Mężczyźni	9,0	6,5	12,1
<i>Zheng 2021</i>	ALL	Ogółem	19,1	17,0	21,4
<i>Dixon 2020</i>	5 lat po diagnozie	Ogółem	4,6	4,2	5,1
<i>Vajdic 2016</i>	Bez nawrotu w czasie 2 lat od allo-HSCT	Ogółem	9,96	8,59	11,5
	Nawrót choroby w czasie 2 lat od allo-HSCT		63,9	51,8	78,9
	ALL		38,7	28,4	52,8
<i>MacArthur 2007</i>	Bez nawrotu	Ogółem	4,91	3,94	6,03
	Nawrót choroby po mniej niż 5 latach		61,1	47,9	76,8
	Nawrót choroby po więcej niż 5 latach		38,2	22,6	60,4
	ALL		20,8	14,8	28,4

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

**Tabela 34.**  
**Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań**

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
1.	Analiza podstawowa analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 1. – rozdział 0.
2.	Analizę wrażliwości analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 9- 10.
3.	Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej:	n/d
3.1.	w populacji wskazanej we wniosku	TAK, rozdział 15.2.
3.2.	w populacji szerszej niż wskazana we wniosku (dotyczy, jeżeli analizy ekonomiczne dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane)	n/d
4.	Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem: <ul style="list-style-type: none"> <li>• oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii</li> <li>• oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii</li> </ul>	TAK, rozdział 8.
5.	Oszacowanie kosztu uzyskania	n/d
5.1.	dotaddkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	TAK, rozdział 8.1
5.2.	dotaddkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość)	n/d
6.	Oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (lub koszt uzyskania dodatkowego roku życia) jest równy wysokości progu opłacalności	TAK, rozdział 8.1
7.	Przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną)	n/d



Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
7.1.	Przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero	n/d
8.	Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 <i>Ustawy o refundacji</i> , analiza ekonomiczna zawiera:	n/d
8.1.	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia	TAK, rozdział 8.2.
8.2.	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;	TAK, rozdział 8.2.
8.3.	kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.	TAK, rozdział 8.2.
9.	Zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-5. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 0.
10.	Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-5. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 0.
11.	Dokument elektroniczny umożliwiający:	n/d
11.1.	powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 4.-5. i 8.	TAK
11.2.	przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii	TAK
12.	Oszacowania użyteczności stanów zdrowia określono w oparciu o przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia, właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby	TAK, rozdział 15.1.
13.	Analiza wrażliwości zawiera:	n/d
13.1.	określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w pkt 4.-5. i 8.	TAK, rozdział 0.
13.2.	uzasadnienie wskazanych zakresów zmienności	TAK, rozdział 0.
13.3.	oszacowania, o których mowa w pkt 4.-5. i 8, uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej	TAK, rozdział 9.
14.	Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	n/d
14.1.	z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	TAK



Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
14.2.	z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	TAK
15.	Wszystkie oszacowania i kalkulacje przedstawiono w wariantach: <ul style="list-style-type: none"> <li>• z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka),</li> <li>• bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka</li> </ul>	n/d
16.	Oszacowania analizy ekonomicznej dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla tej analizy	TAK
17.	Oszacowania analizy przeprowadzono z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych (jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej przekracza rok)	TAK
18.	Przeglądy w analizie ekonomicznej wykonano z zastosowaniem przepisów wskazanych w § 4 ust. 3 pkt 3 i 4 <i>Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	TAK

## 16. Spis tabel

Tabela 1. Początkowa charakterystyka chorych w modelu .....	16
Tabela 2. Wartości AIC i BIC dla krzywych parametrycznych dopasowanych do danych EFS (Erwinase® vs brak kontynuacji leczenia).....	19
Tabela 3. Podsumowanie danych na temat umieralności wykorzystanych w analizie .....	24
Tabela 4. Wartości użyteczności uzyskane przy pomocy kwestionariusza HUI2 przyjęte dla poszczególnych stanów zdrowia w modelu .....	26
Tabela 5. Normy populacyjne EQ-5D w populacji polskiej .....	27
Tabela 6. Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne .....	29
Tabela 7. Powierzchnia ciała pacjentów (BSA) względem wieku (m <sup>2</sup> ) .....	31
Tabela 8. Rozkład grup wiekowych w zależności od grupy ryzyka (SR vs HR).....	32
Tabela 9. Zużycie leku (liczba zużytych fiolek) na jedno podanie w dawce 20 000 j.m./m <sup>2</sup> ...	33
Tabela 10. Zużycie leku (liczba zużytych fiolek) na jedno podanie w dawce 20 000 j.m./m <sup>2</sup> z korektą o opinię eksperta klinicznego.....	33
Tabela 11. Ceny leku Erwinase® uwzględnione w analizie (PLN) .....	34
Tabela 12. Koszt podania Erwinase® .....	35
Tabela 13. Koszt monitorowania aktywności asparaginazy .....	35
Tabela 14. Koszt AE.....	36
Tabela 15. Leczenie chorych po nawrocie choroby .....	37
Tabela 16. Koszt świadczeń realizowanych u chorych z nawrotem choroby.....	38
Tabela 17. Łączny koszt leczenia nawrotów choroby (PLN) .....	38

---

Tabela 18. Koszty stosowania porównywanych technologii w przeliczeniu na cykl modelu (PLN).....	39
Tabela 19. Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia .....	40
Tabela 20. Scenariusze analizy podstawowej i analizy wrażliwości .....	44
Tabela 21. Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej oraz komparatora.....	45
Tabela 22. Inkrementalne wartości QALY, kosztów oraz wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności i cena progowa leku .....	46
Tabela 23. Wyniki analizy CUR .....	46
Tabela 24. Wyniki analizy wrażliwości w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy w perspektywie płatnika publicznego i w perspektywie wspólnej .....	48
Tabela 25. Rozkłady dla zmiennych uwzględnianych w wielokierunkowej analizie wrażliwości .....	52
Tabela 26. Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości.....	53
Tabela 27. Wyniki walidacji wewnętrznej.....	57
Tabela 28. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych.....	65
Tabela 29. Stany zdrowia i wartości pomiaru jakości życia określone na podstawie odnalezionych badań oceniających jakość życia chorych .....	68
Tabela 30. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline oraz Cochrane wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych.....	69

---



---

Tabela 31. Słowa kluczowe zastosowane w bazie NICE wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych .....	70
Tabela 32. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych.....	73
Tabela 33. Wartości SMR określone na podstawie odnalezionych badań .....	74
Tabela 34. Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i> .....	75

---

## 17. Spis rysunków

Rysunek 1. Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej .....	17
Rysunek 2. Zestawienie EFS oszacowanego na podstawie danych Kaplana-Meiera z dopasowanymi rozkładami parametrycznymi – Erwinase® w grupie HR .....	20
Rysunek 3. Zestawienie EFS oszacowanego na podstawie danych Kaplana-Meiera z dopasowanymi rozkładami parametrycznymi – brak kontynuacji leczenia w grupie HR .....	21
Rysunek 4. Zestawienie EFS oszacowanego na podstawie danych Kaplana-Meiera z dopasowanym rozkładem parametrycznym przyjętym w analizie podstawowej – Erwinase® oraz brak kontynuacji leczenia w grupie HR.....	22
Rysunek 5. Zestawienie EFS oszacowanego na podstawie danych Kaplana-Meiera z dopasowanym rozkładem parametrycznym przyjętym w analizie podstawowej – Erwinase® oraz brak kontynuacji leczenia w grupie SR .....	23
Rysunek 6. Faktyczna dawka leku Erwinase® w każdej z grup wiekowych populacji pediatrycznej .....	32
Rysunek 7. Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości.....	54
Rysunek 8. Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem komparatora .....	55
Rysunek 9. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych.....	66
Rysunek 10. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą .....	71



## 18. Bibliografia

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Al-Khabori 2010	Al-Khabori M, Minden MD, Yee KW, et al. Improved survival using an intensive, pediatric-based chemotherapy regimen in adults with T-cell acute lymphoblastic leukemia. <i>Leuk Lymphoma</i> 2010;51(1):61-5.
Analiza kliniczna	Erwinase® (kryzantaspaza) w leczeniu chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną, u których wystąpiła nadwrażliwość (alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”) na pegylowaną asparaginazę pochodzącą z <i>E.coli</i> . Analiza kliniczna, MAHTA 2025
Analiza problemu decyzyjnego	Erwinase® (kryzantaspaza) w leczeniu chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną, u których wystąpiła nadwrażliwość (alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”) na pegylowaną asparaginazę pochodzącą z <i>E.coli</i> . Analiza problemu decyzyjnego, MAHTA 2025
Analiza wpływu na system ochrony zdrowia	Erwinase® (kryzantaspaza) w leczeniu chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną, u których wystąpiła nadwrażliwość (alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”) na pegylowaną asparaginazę pochodzącą z <i>E.coli</i> . Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, MAHTA 2025
Bjork-Eriksson 2022	Björk-Eriksson T., Boström M., Bryngelsson I-L i in., Mortality Among Pediatric Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia in Sweden From 1988 to 2017, <i>JAMA Netw Open</i> . 2022 Nov 1;5(11):e2243857.
Burke 2022	Burke MJ, Zalewska-Szewczyk B. Hypersensitivity reactions to asparaginase therapy in acute lymphoblastic leukemia: immunology and clinical consequences. <i>Future Oncol</i> 2022.
ChPL Erwinase®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Erwinase®
Dane dostarczone przez Wnioskodawcę	Dane otrzymane od Wnioskodawcy w zakresie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii lekowej
Diagram PRISMA	Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D.G., Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement, <i>PLoS Med</i> 2009, 6 (7)
Dixon 2020	Dixon S., Chen Y., Yasui Y. i in., Reduced Morbidity and Mortality in Survivors of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: A Report From the Childhood Cancer Survivor Study, <i>J Clin Oncol</i> . 2020 Oct 10;38(29):3418-3429.
Dos Santos 2021	Dos Santos AC, Dos Santos JMB, da Costa Lima E, Land MGP. L-asparaginase doses number as a prognostic factor in childhood acute lymphoblastic leukemia: A survival analysis study. <i>Cancer Rep (Hoboken)</i> 2021:e1533.
Furlong 2012	Furlong W, Rae C, Feeny D, et al. Health-related quality of life among children with acute lymphoblastic leukemia. <i>Pediatr Blood Cancer</i> 2012;59(4):717-24.
Gupta 2020	Gupta S, Wang C, Raetz EA, et al. Impact of Asparaginase Discontinuation on Outcome in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: A Report From the Children's Oncology Group. <i>J Clin Oncol</i> 2020;38(17):1897-1905.
Inaba 2021	Inaba H, Pui CH. Advances in the Diagnosis and Treatment of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. <i>J Clin Med</i> 2021;10(9).
Kato 2018	Kato M, Manabe A. Treatment and biology of pediatric acute lymphoblastic leukemia. <i>Pediatr Int</i> 2018;60(1):4-12.



Publikacja/Źródło danych	Referencje
Ko 2015	Ko RH, Jones TL, Radvinsky D, et al. Allergic reactions and anti-asparaginase antibodies in children with high-risk acute lymphoblastic leukemia: A children's oncology group report. <i>Cancer</i> 2015;121(23):4205-11.
Lin 2018	Lin J., Lerman B., Barnes J. i in., Cost Effectiveness of Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy in Relapsed or Refractory Pediatric B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia, <i>J Clin Oncol</i> 36:3192-3202. 2018
Locatelli 2021	Locatelli F., Zugmaier G., Rizzari C. i in., <i>Effect of Blinatumomab vs Chemotherapy on Event-Free Survival Among Children With High-risk First-Relapse B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: A Randomized Clinical Trial</i> , <i>Clinical Trial JAMA</i> . 2021 Mar 2;325(9):843-854.
MacArthur 2007	MacArthur AC, Spinelli JJ, Rogers PC, Goddard KJ, Abanto ZU, McBride ML. Mortality among 5-year survivors of cancer diagnosed during childhood or adolescence in British Columbia, Canada. <i>Pediatr Blood Cancer</i> 2007;48(4):460-7. DOI: 10.1002/pbc.20922
McCormick 2021	McCormick M, Lapinski J, Friehling E, Smith K. Premedication prior to PEG-asparaginase is cost-effective in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. <i>Pediatr Blood Cancer</i> 2021;68(8):e29051.
NICE technology appraisals	National Institute for Health and Clinical Excellence. Guide to the Methods of Technology Appraisals. 2008
Obwieszczenie Prezesa GUS	Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 30 października 2024 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2020–2022
Rae 2018	Rae C., Furlong W., Feeny D. i in., Health Status and Health-related Quality of Life Measurement in Pediatric Cancer Clinical Trials: An Examination of the DFCI 00-01 Acute Lymphoblastic Leukemia Protocol, andomized Controlled Trial <i>J Pediatr Hematol Oncol</i> . 2018 Nov;40(8):580-587.
Rozporządzenie MZ w sprawie minimalnych wymagań	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 urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Rozporządzenie MZ w sprawie priorytetów zdrowotnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2018 r. w sprawie priorytetów zdrowotnych
Schmidt 2021	Schmidt MP, Ivanov AV, Coriu D, Miron IC. L-Asparaginase Toxicity in the Treatment of Children and Adolescents with Acute Lymphoblastic Leukemia. <i>J Clin Med</i> 2021;10(19).
Silverman 2001	Silverman LB, Gelber RD, Dalton VK, et al. Improved outcome for children with acute lymphoblastic leukemia: results of Dana-Farber Consortium Protocol 91-01. <i>Blood</i> 2001;97(5):1211-8.
Statystyki NFZ	Strona internetowa: <a href="https://statystyki.nfz.gov.pl/Benefits/1a">https://statystyki.nfz.gov.pl/Benefits/1a</a> , data dostępu 01.07.2023 r.
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Dz.U. 2011 Nr 122 Poz. 696

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Ustawa o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto	Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, Dz. U. Nr 114, poz. 1188
Ustawa o świadczeniach opieki zdrowotnej	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz. U. Nr. 210, poz. 2135
Woo 2000	Woo MH, Hak LJ, Storm MC, et al. Hypersensitivity or development of antibodies to asparaginase does not impact treatment outcome of childhood acute lymphoblastic leukemia. <i>J Clin Oncol</i> 2000;18(7):1525-32.
Wykaz leków refundowanych	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2025 r.
Wytyczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytyczne oceny technologii medycznych</i> , Warszawa 2016
Vrooman 2010	Vrooman LM, Supko JG, Neuberg DS, et al. Erwinia asparaginase after allergy to <i>E. coli</i> asparaginase in children with acute lymphoblastic leukemia. <i>Pediatr Blood Cancer</i> 2010;54(2):199-205.
Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna	Zarządzenie Nr 132/2024/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 grudnia 2024 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna
Zarządzenie chemioterapia	Zarządzenie Nr 10/2024/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 26 stycznia 2024 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia
Zarządzenie leczenie szpitalne	Zarządzenie Nr 68/2024/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 15 lipca 2024 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne
Zheng 2021	Zheng Y., Chen Y., Yu K. i in., Fatal Infections Among Cancer Patients: A Population-Based Study in the United States, <i>Infect Dis Ther.</i> 2021 Jun; 10(2): 871–895.