

Analiza ekonomiczna dla produktu
leczniczego Defitelio[®] (defibrotyd)
w leczeniu ciężkiej postaci
zarostowej choroby żył wątroby
występującej po przeszczepieniu
macierzystych komórek
krwiotwórczych

Institut Arcana sp. z o.o.

Ul. Płk. S. Dąbka 8

30-732 Kraków

Tel/Fax. +48 12 26 36 038

www.inar.pl

Kraków, listopad 2015



SPIS TREŚCI

Spis Treści.....	2
Lista osób zaangażowanych w opracowanie analizy.....	4
Indeks skrótów.....	5
Streszczenie	6
I. Analiza ekonomiczna	8
I.1. Metodyka	8
1.1.1. Cel analizy.....	8
1.1.2. Zdefiniowanie problemu decyzyjnego.....	8
1.1.3. Zdefiniowanie strategii analitycznej.....	11
1.1.4. Perspektywa	11
1.1.5. Horyzont czasowy.....	11
1.1.6. Dyskantowanie.....	12
1.1.7. Technika analityczna	12
I.2. Model decyzyjny.....	13
1.2.1. Opis modelu.....	13
1.2.2. Główne założenia modelu.....	15
1.2.3. Walidacja modelu.....	17
I.3. Parametry modelu.....	17
1.3.1. Charakterystyka wyjściowa populacji w modelu.....	17
1.3.2. Dane dotyczące skuteczności klinicznej.....	18
1.3.3. Dane dotyczące kosztów.....	18
1.3.3.1. Wnioskowane warunki objęcia refundacją.....	19
1.3.3.2. Proponowany instrument dzielenia ryzyka	20
1.3.3.3. Koszt produktu leczniczego Defitelio® (wnioskowana technologia medyczna).....	20
1.3.3.4. Koszty związane z prowadzeniem programu lekowego	21
1.3.3.5. Koszty związane z prowadzeniem najlepszego możliwego leczenia objawowego.....	22
1.3.4. Prawdopodobieństwa zdarzeń.....	25
1.3.4.1. Przeżycie w „fazie ostrej” modelu.....	25
1.3.4.2. Przeżycie w „fazie długoterminowej” modelu.....	26
1.3.4.3. Całkowita odpowiedź na leczenie.....	29
1.3.5. Compliance.....	32
1.3.6. Użyteczności.....	32
I.4. Ustawowa wysokość progu opłacalności kosztowej.....	34
I.5. Zestawienie parametrów wyjściowych modelu	35
I.6. Zestawienie kosztów i konsekwencji.....	42
I.7. Wyniki analizy ekonomicznej.....	43
1.7.1. Analiza podstawowa	43
1.7.1.1. Wyniki analizy podstawowej bez uwzględnienia RSS.....	43
1.7.1.2. Wyniki analizy podstawowej z uwzględnieniem RSS	44
1.7.2. Analiza wrażliwości oraz analiza progowa	45
1.7.2.1. Wyniki analizy wrażliwości i analizy progowej bez uwzględnienia RSS.....	46
1.7.2.1. Wyniki analizy wrażliwości i analizy progowej z uwzględnieniem RSS.....	50
I.8. Przegląd analiz ekonomicznych.....	54
I.9. Ograniczenia analizy	54
I.10. Dyskusja i wnioski.....	56

2. Załączniki	58
2.1. Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych.....	58
2.1.1. Diagram wyszukiwania analiz ekonomicznych.....	61
2.2. Strategie wyszukiwania użyteczności.....	62
2.2.1. Diagram wyszukiwania użyteczności.....	69
2.2.2. Charakterystyka publikacji dotyczących użyteczności włączonych do przeglądu i uwzględnionych w analizie wrażliwości	74
2.3. Wybrane parametry analizy wrażliwości.....	74
2.4. Wyniki analizy ekonomicznej i analizy progowej w odniesieniu do współczynników CER i CUR.....	82
3. Piśmiennictwo	87
4. Spis tabel	90
5. Spis Wykresów i diagramów	92

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY

Autorzy – Instytut Arcana

Imię i nazwisko	Udział
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Metodyka analizy ▪ Wyszukiwanie i analiza danych do modelu ▪ Zbieranie danych kosztowych ▪ Dostosowanie modelu do warunków polskich ▪ Wykonanie obliczeń ▪ Opracowanie dokumentu ▪ Przegląd analiz ekonomicznych i użyteczności stanów zdrowia
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Przegląd użyteczności stanów zdrowia
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wykonanie obliczeń ▪ Przegląd użyteczności stanów zdrowia ▪ Opracowanie dokumentu
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Współtworzenie koncepcji merytorycznej
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Współtworzenie koncepcji merytorycznej

Eksperti kliniczni

Imię i nazwisko	Miejsce pracy/Stnowisko
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

Data zakończenia analizy: listopad 2015 r.

© Copyright by Instytut Arcana Sp. z o.o.

Dane kontaktowe:

Instytut Arcana Sp. z o.o.

ul. Płk S. Dąbka 8

30-732 Kraków

tel./fax +48 12 263 60 38

Raport wykonano na zlecenie firmy:

VP Valeant Sp. z o.o. Sp. J.

INDEKS SKRÓTÓW

ALF	Ostra niewydolność wątroby (ang. <i>acute liver failure</i>)
ALL	Ostra białaczka limfoblastyczna (ang. <i>acute lymphoblastic leukemia</i>)
Allo-HSCT	allogeniczne przeszczepienie macierzystych komórek krwiotwórczych
AML	Ostra białaczka szpikowa (ang. <i>acute myeloid leukemia</i>)
BSC	Najlepsze możliwe leczenie objawowe (ang. <i>Best Supportive Care</i>)
CEA	Analiza koszty-efektywność (ang. <i>cost-effectiveness analysis</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CR	Odpowiedź całkowita (ang. <i>complete response</i>)
CUA	Analiza koszty-użyteczność (ang. <i>cost-utility analysis</i>)
CZN	Cena zbytu netto
DEF+BSC	Defibrotyd dodany do najlepszego możliwego leczenia objawowego
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
HSCT	Przeszczepienie macierzystych komórek krwiotwórczych (ang. <i>hematopoietic stem cell transplantation</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
JGP	Jednorodna Grupa Pacjentów
LY	Lata życia (ang. <i>life years</i>)
LYG	Zyskane lata życia (ang. <i>life years gained</i>)
MOF	niewydolność wielonarządowa (ang. <i>multi-organ failure</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OS	Przeżycie ogólne (ang. <i>overall survival</i>)
PICOS	Populacja (ang. <i>Population</i>), interwencja (ang. <i>Intervention</i>), komparator (ang. <i>Comparator</i>), wyniki zdrowotne (ang. <i>Outcomes</i>), typ badania (ang. <i>Study</i>)
QALY	Lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality-adjusted life years</i>)
QALYG	Zyskane lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality-adjusted life years gained</i>)
RSS	Instrument dzielenia ryzyka (ang. <i>Risk Sharing Scheme</i>)
SOS	zespół niewydolności zatokowej (ang. <i>Sinusoidal obstructive syndrome</i>) wątroby
sVOD	Ciężka postać zarostowej choroby żył (ang. <i>severe venoocclusive disease</i>) wątroby
VOD	Zarostowa choroba żył (ang. <i>venoocclusive disease</i>) wątroby

STRESZCZENIE

Cel analizy

Celem opracowania była ocena opłacalności stosowania defibrotynu (produkt leczniczy Defitelio®) w leczeniu ciężkiej postaci zarostowej choroby żył wątroby (sVOD) występującej po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych.

Analiza została przygotowana na zlecenie firmy VP Valeant Sp. z o.o. Sp. J.

Metodyka i założenia

Ocenę opłacalności stosowania defibrotynu (produkt leczniczy Defitelio®) w leczeniu ciężkiej postaci zarostowej choroby żył wątroby (sVOD) występującej po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych wykonano w ramach analizy koszty-efektywność (CEA, ang. *Cost-Effectiveness Analysis*) oraz analizy koszty-użyteczność (CUA, ang. *Cost-Utility Analysis*).

W analizie leczenie z udziałem defibrotynu dodanego do najlepszego możliwego leczenia objawowego (DEF+BSC) zostało porównane z najlepszym leczeniem objawowym (BSC ang. *Best Supportive Care*).

Populację docelową stanowili pacjenci (pediatryczni oraz dorośli) po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych ze zdiagnozowaną ciężką postacią zarostowej choroby żył wątroby zwaną także zespołem niewydolności zatokowej wątroby.

W analizie uwzględniono koszty defibrotynu (produkt leczniczy Defitelio®), koszty kwalifikacji pacjenta do programu lekowego, koszty monitorowania leczenia z udziałem defibrotynu w ramach programu lekowego oraz koszty najlepszego możliwego leczenia objawowego (BSC) zawierające się w kosztach hospitalizacji związanej z leczeniem ciężkiej postaci zarostowej choroby żył wątroby występującej po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych.

Jednostką efektywności w analizie efektywności kosztów były zyskane lata życia (LYG), a wynikiem – inkrementalny współczynnik koszty-efektywność (ICER), wyrażający koszt zyskania dodatkowego roku życia (LYG) przy zastosowaniu defibrotynu dodanego do najlepszego możliwego leczenia objawowego (BSC) zamiast wyłącznie najlepszego możliwego leczenia objawowego (BSC). Natomiast jednostką efektywności w analizie użyteczności kosztów były zyskane lata życia skorygowane o jakość (QALYG), a wynikiem – inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność (ICUR), wyrażający koszt zyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALYG) przy zastosowaniu defibrotynu dodanego do najlepszego możliwego leczenia objawowego (BSC) zamiast wyłącznie najlepszego możliwego leczenia objawowego (BSC).

Dane dotyczące efektywności klinicznej porównywanych interwencji zaczerpnięto z badania *Richardson 2009* włączonego do analizy efektywności klinicznej [5].

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego za usługi zdrowotne (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ+pacjent) w dożywotnym horyzoncie czasowym.

Wpływ kluczowych, „niepewnych” parametrów analizy (związanych z kosztami, efektami, metodyką i założeniami) na wyniki i wnioski oceniono w ramach prostej analizy wrażliwości. Przeprowadzono ponadto analizę progową.

Wyniki analizy

Wyniki analizy ekonomicznej wykazały, że leczenie ciężkiej postaci zarostowej choroby żył wątroby występującej po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych z udziałem defibrotynu dodanego do najlepszego możliwego leczenia objawowego jest bardziej kosztowne, lecz przynosi równocześnie lepsze efekty zdrowotne zarówno w postaci zyskanych lat życia (LYG) jak i zyskanych lat życia skorygowanych o jakość (QALYG) w porównaniu z zastosowaniem wyłącznie najlepszego możliwego leczenia objawowego (BSC).

Otrzymany przy uwzględnieniu perspektywy płatnika publicznego/wspólnej inkrementalny współczynnik koszty-efektywność wynosi 210 098 PLN/LYG przy braku uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) [REDACTED]

Natomiast otrzymany przy uwzględnieniu perspektywy płatnika publicznego/wspólnej inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność wynosi 234 169 PLN/QALYG przy braku uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) [REDACTED]

Prosta analiza wrażliwości (perspektywa płatnika publicznego/wspólna) przeprowadzona w celu zweryfikowania wpływu przyjętych założeń na wyniki analizy koszty-efektywność i koszty-użyteczność porównującej koszty i efekty leczenia z udziałem defibrotynu dodanego do najlepszego możliwego leczenia objawowego (DEF+BSC) z zastosowaniem wyłącznie najlepszego

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Defitelio® (defibrotyd) w leczeniu ciężkiej postaci zarostowej choroby żył wątroby występującej po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych

możliwego leczenia objawowego (BSC), generalnie wykazała stabilność wyników, zgodnie z którymi leczenie ciężkiej postaci zarostowej choroby żył wątroby występującej po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych z udziałem DEF+BSC jest bardziej kosztowne, lecz przynosi równocześnie lepsze efekty w postaci, odpowiednio, zyskanych lat życia/ zyskanych lat życia skorygowanych o jakość w porównaniu z zastosowaniem wyłącznie BSC.

Wnioski końcowe

Ciężka postać zarostowej choroby żył wątroby występująca po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych stanowi chorobę rzadką, w odniesieniu do której brak jest obecnie innych niż defibrotyd aktywnych i rekomendowanych opcji leczenia. Dodanie innowacyjnej technologii medycznej do leczenia objawowego zawsze wiąże się z dodatkowymi wydatkami. Należy zwrócić uwagę, iż **refundacja ze środków publicznych produktu leczniczego Defitelio® oznacza zapewnienie chorym z sVOD dostępu do skutecznej, bezpiecznej i ratującej życie terapii dającej szansę na aktywne życie społeczne i doświadczenie wszystkich korzyści płynących z przeprowadzenia HSCT. Wyników niniejszej analizy nie należy zatem rozważać jedynie pod kątem dodatkowych nakładów finansowych - konieczne jest zorientowanie na dobro pacjenta i zapewnienie mu dostępu do wszystkich możliwych metod leczenia, zwłaszcza do metod ratujących życie.**

I. ANALIZA EKONOMICZNA

I.1. Metodyka

I.1.1. Cel analizy

Celem opracowania była ocena opłacalności zastosowania defibrotynu (produkt leczniczy Defitelio®) dodanego do najlepszego możliwego leczenia objawowego (ang. *Best Supportive Care*, BSC) w leczeniu ciężkiej postaci zarostowej choroby żył wątroby (ang. *severe veno-occlusive disease*, sVOD) nazywanej także zespołem niewydolności zatokowej wątroby (ang. *Sinusoidal obstructive syndrome*, SOS) występującej po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych w porównaniu z zastosowaniem wyłącznie najlepszego możliwego leczenia objawowego (BSC).

Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy VP Valeant Sp. z o.o. Sp. J.

I.1.2. Zdefiniowanie problemu decyzyjnego

Ocenę opłacalności stosowania defibrotynu (produkt leczniczy Defitelio®) dodanego do najlepszego możliwego leczenia objawowego (ang. *Best Supportive Care*, BSC) w leczeniu ciężkiej postaci zarostowej choroby żył wątroby (ang. *severe veno-occlusive disease*, sVOD) występującej po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych wykonano w ramach analizy koszty-efektywność (CEA, ang. *Cost-Effectiveness Analysis*) i analizy koszty-użyteczność (CUA, ang. *Cost-Utility Analysis*).

Ocena farmakoekonomiczna poprzedzona została analizą efektywności klinicznej, przeprowadzoną metodą przeglądu systematycznego [5]. Kryteria doboru danych w oparciu o schemat PICOS (populacja, interwencja, komparator, poszukiwane wyniki dotyczące efektów zdrowotnych, typ badań klinicznych) przyjęto zgodnie ze wspomnianym opracowaniem.

Populacja (P)

Populację docelową analizy stanowią pacjenci (pediatryczni oraz dorośli) po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych ze zdiagnozowaną ciężką postacią zarostowej choroby żył wątroby (sVOD) zwaną także zespołem niewydolności zatokowej wątroby (SOS). Wybrana populacja docelowa jest zgodna z populacją rejestracyjną dla produktu leczniczego Defitelio® przedstawioną w ChPL ocenianej interwencji [6] oraz z populacją analizowaną w badaniach włączonych do analizy efektywności klinicznej [5]. Rozważani pacjenci stanowią również populację kwalifikującą się do programu lekowego. Proponowany projekt opisu programu lekowego [4] stanowi załącznik do wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku.

Interwencja (I)

Ocenianą interwencją jest defibrotyd (produkt leczniczy Defitelio®) należący do grupy farmakoterapeutycznej – inne leki przeciwzakrzepowe, kod ATC: B01AX01 [6, 7].

Defibrotyd jest jednoniciowym polideoksyrybonukleotydem wyizolowanym z błony śluzowej jelita wieprzowego.

Mechanizm działania defibrotynu nie został w pełni wyjaśniony, jednak dane z badań *in vitro* potwierdziły ochronne działanie defibrotynu względem komórek śródbłonka naczyń krwionośnych wątroby oraz jego wpływ na równowagę między aktywnością zakrzepową i fibrynolityczną. Ma to istotne znaczenie biorąc pod uwagę patofizjologię zarostowej choroby żył wątroby, w ramach której dochodzi do uszkodzenia komórek śródbłonka na skutek chemioterapii mieloablacyjnej oraz wzmożonej aktywności prozakrzepowej z jednoczesnym zmniejszeniem aktywności fibrynolitycznej [6].

W warunkach *in vitro* wykazano, że defibrotyd wiąże się z różnymi miejscami wiązania na śródbłonku naczyń krwionośnych, co inicjuje procesy ochronne względem tych komórek. Wykazano także, że defibrotyd zapobiega

apoptozie komórek śródbłonka indukowanej przez fludarabinę, ale jednocześnie nie wpływa na przeciwbiałaczkowe działanie tego leku. Defibrotyd hamuje ponadto ekspresję heparanazy, wpływając na zachowanie integralności macierzy pozakomórkowej i homeostazy tkanek [6].

Wykazano, że w warunkach *in vitro* defibrotyd nasila czynność tkankowego aktywatora plazminogenu (ang. *tissue-type plasminogen activator*, t-PA) i zmniejsza aktywność inhibitora aktywatora plazminogenu I (ang. *plasminogen activator inhibitor-1*, PAI-1), w wyniku czego dochodzi do osłabienia aktywności prokoagulantu oraz zwiększenia potencjału fibrynolitycznego komórek śródbłonka. Dowiedziono również, że defibrotyd wykazuje się słabą aktywnością profibrynolityczną *in vitro* [6].

Zalecana dawka produktu leczniczego Defitelio® dla dorosłych i dzieci w wieku powyżej 1 miesiąca do 18 lat wynosi 6,25 mg/kg masy ciała podawana co 6 godzin, co odpowiada całkowitej dawce dobowej 25 mg/kg masy ciała. Z uwagi na ograniczone dane na temat skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu w wyższych dawkach, nie zaleca się przekraczania ww. dawki dobowej [6].

Zgodnie z ChPL leczenie powinno trwać przynajmniej 3 tygodnie i być kontynuowane do momentu ustąpienia objawów podmiotowych i przedmiotowych ciężkiej zarostowej choroby żył [6]. Zgodnie z zaleceniami *European Group for Blood and Marrow Transplantation* (EBMT) z 2012 roku [9] oraz danymi z najnowszych opracowań [11] w sytuacji szybkiego ustąpienia lub złagodzenia objawów oraz braku MOF (łagodne lub umiarkowany stopień nasilenia SOS) terapia 14-dniowa defibrotylem jest wystarczająca.

Leczenie produktem Defitelio® powinien rozpoczynać i nadzorować lekarz specjalista mający doświadczenie w diagnostyce i terapii powikłań u pacjentów po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych [6].

W dniu 18 października 2013 r. Komisja Europejska przyznała pozwolenie na dopuszczenie produktu Defitelio® do obrotu ważne w całej Unii Europejskiej [12]. Natomiast 29 lipca 2004 r. Komisja Europejska przyznała produktowi Defitelio® status leku sierocego, ze względu na ciężkość leczonego stanu zdrowotnego, brak innych satysfakcjonujących metod leczenia oraz częstość występowania zarostowej choroby żył wątroby znajdującą się poniżej progu określonego na poziomie 5 chorych na 10 tys. osób [13].

Zgodnie z aktualnym wykazem refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 28 października 2015r. [14]) produkt leczniczy Defitelio® nie jest obecnie refundowany.

Komparator (C)

Zgodnie z wytycznymi HTA komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być „tzw. istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania terapeutycznego lub diagnostycznego, który w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiony przez ocenianą technologię” [1]. Podejmując decyzję o wyborze komparatora należy rozpatrzyć kwestie takie jak: częstość stosowania leku, jego koszt, skuteczność oraz zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego [1]. Ponadto obowiązujące regulacje prawne wskazują na priorytet porównania wnioskowanej technologii medycznej z procedurami medycznymi finansowanymi ze środków publicznych [3].

Zgodnie aktualnymi wytycznymi postępowania *British Committee for Standards in Haematology* (BCSH) oraz *British Society for Bone Marrow Transplantation* (BSBMT) [15] a także *European School of Haematology* (ESH) i *European Group for Blood and Marrow Transplantation* (EBMT) [9], informacjami zawartymi w submisji walijskiej (*All Wales Medicines Strategy Group - Submission*) [16] oraz opracowaniu NHSC 2011 [17] nie ma obecnie zarejestrowanych (w USA i Unii Europejskiej) innych opcji leczenia VOD niż defibrotylem. W ramach przeprowadzonej analizy problemu decyzyjnego [18] również nie odnaleziono doniesień na temat alternatywnych metod leczenia VOD, których skuteczność byłaby potwierdzona odpowiednimi badaniami i rekomendowana w praktyce klinicznej. Uważane wcześniej za potencjalną alternatywę stosowanie tkankowego aktywatora plazminogenu zostało odrzucone ze względu na podwyższone ryzyko wystąpienia powikłań krwotocznych [15, 11, 17]. Postulowane również korzystne działanie N-acetylocysteiny nie zostało potwierdzone w badaniach [11, 19]. Natomiast, jako istotny element postępowania klinicznego wymienia się najlepsze możliwe leczenie objawowe tj. BSC (ang. *best supportive care*), którego celem jest zredukowanie objawów choroby oraz

zminimalizowanie czynników przyspieszających progresję choroby. Do elementów terapii wspomagającej u pacjentów z VOD zalicza się:

- szczegółowy monitoring funkcji wątroby, nerek i układu oddechowego;
- utrzymywanie prawidłowego bilansu płynów przez ograniczenie przyjmowania wody i sodu;
- właściwe odżywianie;
- stosowanie diuretyków w celu zmniejszenia retencji płynów;
- użycie albuminy, przetoczenie osocza celem utrzymania prawidłowych objętości wewnątrznaczyniowych i perfuzji nerek;
- hemofiltrację, hemodializę i/lub paracentezę w razie potrzeby;
- stosowanie środków uśmierzających ból;
- unikanie ekspozycji na substancje hepatotoksyczne i nefrotoksyczne;
- wentylację mechaniczną płuc w razie potrzeby [9, 15, 20, 21].

W procesie wyboru interwencji alternatywnej należy mieć na względzie fakt, iż defibrotyd należy do leków sierocych. W ich przypadku wykazanie aktywnego komparatora jest bardzo często niemożliwe, gdyż oceniany lek ma charakter innowacyjny i stanowi zwykle jedyną rekomendowaną terapię w danym wskazaniu.



Mając na uwadze zarejestrowane wskazanie do stosowania leku, wytyczne postępowania klinicznego oraz brak w warunkach polskich innych opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu ciężkiej postaci zarostowej choroby żył po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych uznano, iż adekwatnym komparatorem dla ocenianej interwencji jest najlepsze możliwe leczenie objawowe (BSC). Powyższy wybór został potwierdzony przez ekspertów medycznych w ramach przeprowadzonych konsultacji.

Efekty zdrowotne (O)

Przyjętą w analizie efektywności kosztów miarą efektywności klinicznej są zyskane lata życia (LYG, ang. *Life-Years Gained*), a wynikiem – inkrementalny współczynnik koszty-efektywność ICER (ang. *Incremental Cost-Effectiveness Ratio*), wyrażający koszt zyskania dodatkowego roku życia (LYG) przy zastosowaniu defibrotynu dodanego do najlepszego możliwego leczenia objawowego (DEF+BSC) zamiast wyłącznie najlepszego możliwego leczenia objawowego (ang. *Best Supportive Care*, BSC).

Natomiast przyjętą w analizie użyteczności kosztów miarą efektywności klinicznej są zyskane lata życia skorygowane o jakość (QALYG; ang. *Quality Adjusted Life-Years Gained*). Wynikiem analizy jest inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność ICUR (ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*) wyrażający koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jego jakość (QALYG) w przypadku leczenia z udziałem defibrotynu (produkt leczniczy Defitelio®) dodanego do najlepszego możliwego leczenia objawowego (DEF+BSC) zamiast zastosowania wyłącznie najlepszego możliwego leczenia objawowego (BSC).

1.1.3. Zdefiniowanie strategii analitycznej

W oparciu o wytyczne HTA [1] przewiduje się trzy strategie przeprowadzenia analizy ekonomicznej technologii medycznej:

- Na podstawie wiarygodnej analizy ekonomicznej, badającej rozważany problem decyzyjny (np. wykonanej w innym kraju),
- Na podstawie aktualnej i wiarygodnej analizy efektywności klinicznej (przegląd systematyczny), wykonanej za granicą lub w Polsce,
- Na podstawie opracowanej uprzednio przez wykonawcę analizy efektywności klinicznej.

Niniejsza analiza ekonomiczna została przeprowadzona na podstawie wcześniej wykonanej analizy efektywności klinicznej, przeprowadzonej metodą przeglądu systematycznego [5].

Model korporacyjny służący przeprowadzeniu obliczeń sporządzony został przy zastosowaniu danych dotyczących wyników klinicznych uwzględnionych w analizie efektywności klinicznej [5].

Danymi wejściowymi do modelu były:

- koszty defibrotynu;
- koszty związane z prowadzeniem programu lekowego;
- koszty związane z prowadzeniem najlepszego możliwego leczenia objawowego;
- charakterystyka wyjściowa pacjentów;
- użyteczności stanów chorobowych ujętych w modelu;
- przeżycie pacjentów w „fazie ostrej” i „fazie długoterminowej” modelu;
- prawdopodobieństwo uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie.

1.1.4. Perspektywa

Niniejszą analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia) oraz z perspektywy wspólnej tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) i świadczeniobiorcy. Przyjęcie powyższych perspektyw analizy jest zgodne z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 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 [3].

Zgodnie z przedkładanym wnioskiem o objęcie refundacją, finansowanie produktu leczniczego Defitelio® planowane jest w warunkach szpitalnych w ramach programu lekowego co oznacza, iż koszty leczenia z jego udziałem ponoszone są wyłącznie przez płatnika publicznego (NFZ). Najlepsze możliwe leczenie objawowe (BSC) również prowadzone jest w warunkach szpitalnych, a zatem jego koszt również ponosi wyłącznie NFZ. W związku z powyższym wyniki niniejszej analizy dla perspektywy wspólnej są takie same jak wyniki z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

1.1.5. Horyzont czasowy

W niniejszej analizie przyjęto dożywotni horyzont czasowy. Powyższe podejście jest zasadne z uwagi na fakt, iż porównywane technologie mają różny wpływ na śmiertelność pacjentów z rozważanej populacji. Umożliwia ponadto dokonanie oceny ewentualnych różnic między kosztami ocenianej technologii medycznej i komparatora. Takie założenie jest zgodne z wytycznymi HTA [1].

1.1.6. Dyskontowanie

W analizie podstawowej przeprowadzono dyskontowanie na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych [1, 3]. W ramach analizy wrażliwości rozważono dyskontowanie na poziomie [1]:

- 0% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych;
- 0% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów;
- 5% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów.

Przyjęte roczne stopy dyskontowe są zgodne z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 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 [3] oraz z Wytycznymi HTA [1].

1.1.7. Technika analityczna

W celu oszacowania zużycia zasobów koniecznych dla uzyskania dodatkowego efektu zdrowotnego dla porównania: defibrotyd + BSC versus BSC w leczeniu ciężkiej postaci zarostowej choroby żył wątroby występującej po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych przeprowadzono:

- Analizę koszty-konsekwencje, będącą zestawieniem kosztów i wyników zdrowotnych bez końcowej kalkulacji współczynnika użyteczności/efektywności kosztów (ICUR/ICER);
- Analizę koszty-efektywność (CEA, ang. *Cost-Effectiveness Analysis*), której wynikiem jest inkrementalny współczynnik koszty-efektywność ICER
- Analizę koszty-użyteczność (CUA, ang. *Cost-Utility Analysis*), której wynikiem jest inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność ICUR;

Jako miarę efektu zdrowotnego w analizie koszty-efektywność przyjęto zyskane lata życia (LYG). Natomiast miarą efektu zdrowotnego w CUA były zyskane lata życia skorygowane o jakość (QALYG).

Zgodnie z wynikami badania Richardson 2009 [16, 22, 23, 24] włączonego do analizy efektywności klinicznej [5] dodanie defibrotydu do najlepszego możliwego leczenia objawowego (BSC) znamiennie częściej prowadziło do całkowitej odpowiedzi na leczenie (dzień+100) oraz przeżycia pacjentów ponad 100 dni po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych w porównaniu z zastosowaniem wyłącznie BSC. A zatem biorąc pod uwagę przytoczone wyżej różnice efektywności klinicznej między porównywanymi ramionami terapeutycznymi wybór techniki koszty-efektywność oraz techniki koszty-użyteczność jest w pełni uzasadniony i zgodny z wytycznymi HTA [1].

Przyjęcie w niniejszej analizie techniki efektywności kosztów związane jest z podstawowym celem leczenia sVOD przy użyciu defibrotydu, a mianowicie ratowaniem życia ludzkiego. Ciężka postać zarostowej choroby żył wątroby stanowi jednostkę zagrażającą życiu, gdyż związana jest z wystąpieniem niewydolności wielonarządowej. Rokowania pacjentów są bardzo złe i najczęściej wymagana jest zaawansowana opieka medyczna i aparatura podtrzymująca funkcje życiowe. Śmiertelność wśród tej grupy utrzymuje się na poziomie 80%-90% [9, 10]. A zatem przedstawienie efektu zdrowotnego wyrażonego zyskanymi latami życia, a wyniku w postaci inkrementalnego współczynnika koszty-efektywność jest w pełni uzasadnione kontekstem niniejszej analizy.

Rozważenie techniki użyteczności kosztów wynika z faktu, iż ciężka postać zarostowej choroby żył wątroby (sVOD) występująca po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych znacząco obniża jakość życia chorych w okresie jej trwania [redacted]

[redacted] Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań [3] technika użyteczności kosztów jest preferowaną techniką analityczną. Jednak należy podkreślić, iż w wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono użyteczności dotyczącej stanu „Ciężka postać VOD” (patrz rozdział 1.3.6). Ma to z pewnością związek z faktem, iż sVOD jest

chorobą rzadką. [REDACTED]

[REDACTED] Poprawność takiego wyboru potwierdzili polscy eksperci medyczni w dziedzinie transplantologii. Niemniej jednak takie założenie stanowi ograniczenie analizy użyteczności kosztów.

Ponieważ dla porównania defibrotyd + BSC vs BSC zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy refundacyjnej [2] (brak randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości defibrotynu dodanego do BSC nad BSC) analiza ekonomiczna zawiera również [3]:

1. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię (produkt leczniczy Defitelio® dodany do BSC) wyrażonych jako liczba lat życia (LY) oraz jako liczba lat życia skorygowanych o jakość (QALY);
2. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (wyłącznie BSC), wyrażonych jako liczba lat życia (LY) oraz jako liczba lat życia skorygowanych o jakość (QALY);
3. kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii (produkt leczniczy Defitelio®), przy której współczynnik, o którym mowa w punkcie 1 (CER, CUR), nie jest wyższy od współczynnika, o którym mowa w punkcie 2 (odpowiednio, CER, CUR).

Wpływ kluczowych, „niepewnych” parametrów analizy (związanych z kosztami, metodyką i założeniami) na wyniki i wnioski oceniono w prostej analizie wrażliwości.

1.2. Model decyzyjny

1.2.1. Opis modelu

W celu oceny opłacalności leczenia ciężkiej postaci zarostowej choroby żył wątroby występującej po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych z zastosowaniem defibrotynu dodanego do BSC w porównaniu z BSC posłużono się dostarczonym przez Zleceniodawcę (VP Valeant Sp. z o.o. Sp. J.) modelem korporacyjnym stanowiącym kohortowy model decyzyjny Markowa skonstruowany w programie *Microsoft Excel 2013*. Modelowanie w horyzoncie dożywotnim (do osiągnięcia 100 r.ż.) obejmuje hipotetyczną kohortę pacjentów, u których po zakończonym powodzeniem przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych doszło do rozwoju ciężkiej postaci VOD.

Uwzględnione w modelu dane pochodzą z wielośrodkowego, międzynarodowego badania klinicznego III fazy *Richardson 2009* [16, 22, 23, 24] włączonego do analizy efektywności klinicznej [5] (dane o efektach w zakresie skuteczności, charakterystyka wyjściowa pacjentów, dawkowanie i czas stosowania defibrotynu) oraz z raportu *Center of International Blood & Marrow Transplant Research* [26] (długoterminowe dane o przeżyciu chorych z AML po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych). Wykorzystanie międzynarodowych danych klinicznych było możliwe, ponieważ w przeciwieństwie do danych ekonomicznych, tego typu dane w większości chorób nie są uważane za specyficzne dla danego kraju. Natomiast dane dotyczące przeżycia w populacji ogólnej [25] oraz kosztów zostały dostosowane do warunków polskich, odpowiadają zatem polskiej praktyce klinicznej i polskiemu warunkom ekonomicznym.

Uwzględniony w niniejszej analizie model obejmuje dwie fazy: „fazę ostrą” oraz „fazę długoterminową”.

1. „Faza ostra” w modelu obejmuje czas bezpośrednio po zdiagnozowaniu ciężkiej postaci zarostowej choroby żył wątroby i odzwierciedla tempo pojawiających się zdarzeń – odpowiedzi całkowitej (CR, ang. *complete response*) bądź zgonu. W „fazie ostrej” modelu wyróżniono trzy stany zdrowotne: ciężka postać VOD, odpowiedź całkowita (CR), zgon.

- Ciężka postać VOD – stan wyjściowy, który dotyczy wszystkich pacjentów w modelu ze zdiagnozowaną ciężką postacią zarostowej choroby żył wątroby występującą po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych. Po zakończeniu cyklu pacjenci mogą pozostać w tym stanie, osiągnąć odpowiedź całkowitą na zastosowane leczenie i przejść do stanu „odpowiedź całkowita (CR) lub przejść do stanu „zgon”.
- Odpowiedź całkowita (CR) – pacjenci trafiają do tego stanu po uzyskaniu całkowitej odpowiedzi na zastosowane leczenie w okresie od momentu zdiagnozowania sVOD do 365 dnia po diagnozie.

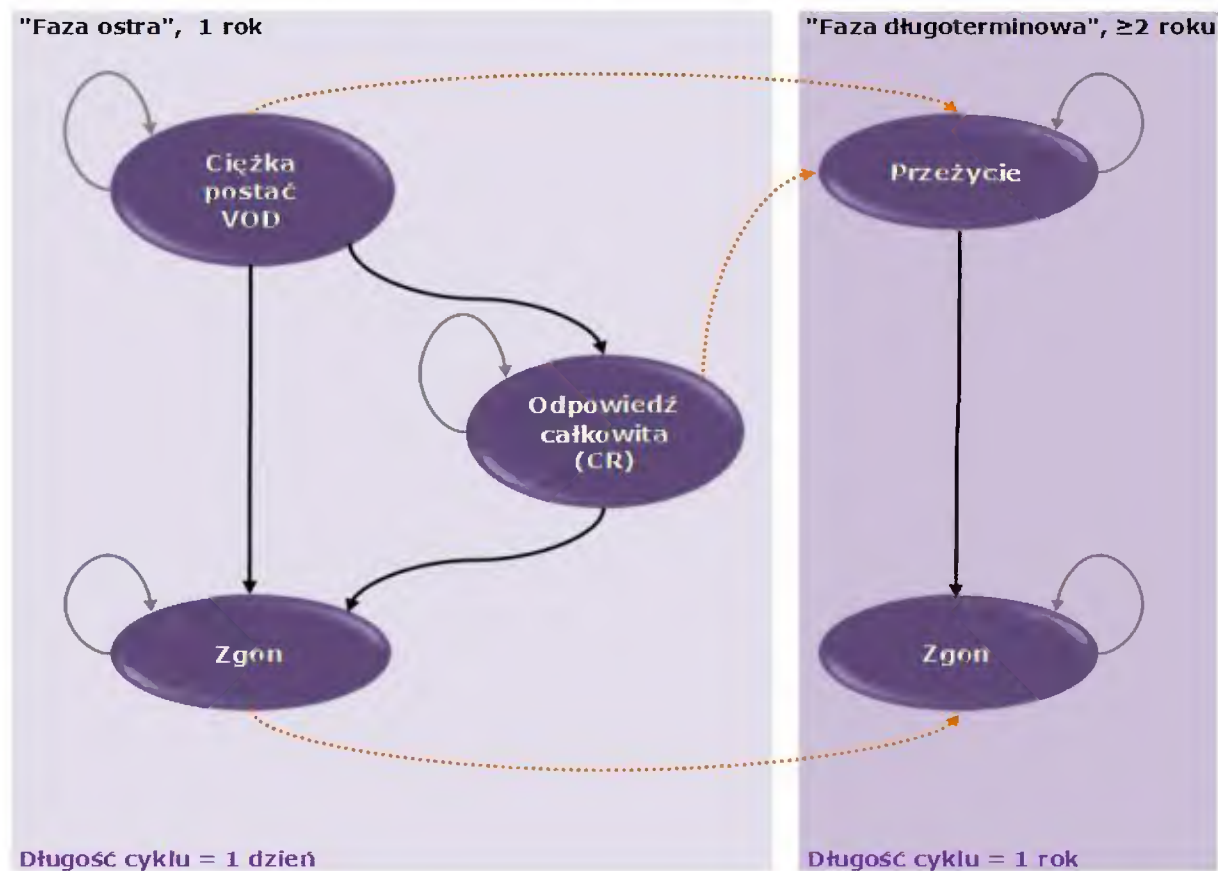


Po zakończeniu cyklu pacjenci mogą pozostać w tym stanie lub przejść do stanu „zgon”.

- Zgon – stan terminalny (pochłaniający).
2. „Faza długoterminowa” w modelu obejmuje czas powyżej 365 dnia od zdiagnozowania ciężkiej postaci VOD. W „fazie długoterminowej” modelu wyróżniono dwa stany zdrowotne: przeżycie i zgon.
- Przeżycie – wszyscy pacjenci, którzy przeżyli 365 dni od zdiagnozowania sVOD trafiają do tego stanu zdrowotnego. Po zakończeniu cyklu pacjenci mogą pozostać w tym stanie lub przejść do stanu „zgon”.
 - Zgon – stan terminalny (pochłaniający).

Na poniższym rysunku przedstawiono schemat modelu Markowa.

Rysunek 1. Schemat modelu Markowa zastosowanego w analizie ekonomicznej



W procesie dostosowywania modelu korporacyjnego do warunków polskich zmianie uległy:

- Dane kosztowe;

- Zużycie zasobów (czas trwania hospitalizacji związanej z przeszczepieniem macierzystych komórek krwiotwórczych, sposób rozliczania defibrotynu);
- Dane dotyczące zależności od wieku użyteczności osób w populacji ogólnej (użyteczność w stanie „Odpowiedź całkowita” i „Przeżycie”);
- Przeżycie w pierwszych sześciu latach „fazy długoterminowej” modelu (przyjęto bardziej aktualne dane z raportu *Center of International Blood & Marrow Transplant Research* [26] przy uwzględnieniu rekomendowanej przez polskich ekspertów krzywej przeżycia chorych z AML (*intermediate stage*) po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych);
- Śmiertelność w populacji ogólnej (stanowiąca podstawę do wyznaczenia przeżycia w „fazie długoterminowej” modelu (począwszy od 7 roku tej fazy);
- Stopa dyskontowa dotycząca kosztów;
- Analiza wrażliwości (uwzględniono elementy wymagane zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 w sprawie minimalnych wymagań* [3]);
- Zakres wyników analizy (uwzględniono dodatkowo kalkulacje współczynników CER, CUR, wyznaczenie ceny progowej produktu leczniczego Defitelio® oraz szczegółowo przedstawiono elementy analizy koszty-konsekwencje).

Zgodnie z §5 ust. 2 pkt. 7 Rozporządzenia o wymaganiach minimalnych [3] zastosowany w niniejszej analizie model ekonomiczny umożliwia powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, jak również przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii.

W poniższych podrozdziałach przedstawiono założenia przyjęte w modelu ekonomicznym.

1.2.2. Główne założenia modelu

Poniżej przedstawiono założenia przyjęte w modelu ekonomicznym zastosowanym w ramach niniejszej analizy ekonomicznej:

- W analizie przyjęto dożywni horyzont czasowy (do osiągnięcia 100 r.ż. przez pacjentów), taki sam dla pomiaru kosztów, jak i efektów zdrowotnych. Takie założenie podyktowane jest różnym wpływem porównywanych technologii na śmiertelność pacjentów z rozważanej populacji. Umożliwia ponadto dokonanie oceny ewentualnych różnic między kosztami ocenianej technologii medycznej i komparatora. Jest to zgodne z wytycznymi HTA [1].
- W ramach „fazy ostrej” w modelu długość pojedynczego cyklu wynosi 1 dzień, a zatem „faza ostra” obejmuje 365 cykli. Przyjęta dla omawianej fazy modelu długość cyklu odzwierciedla tempo zmian zachodzących u pacjentów w okresie pierwszego roku po zdiagnozowaniu ciężkiej postaci zarostowej choroby żył wątroby. Natomiast w „fazie długoterminowej”, ukazującej długoterminowe korzyści z wyleczenia ciężkiej postaci VOD, przyjęto cykle o długości 1 roku.

Z uwagi na wyznaczone w badaniu *Richardsan 2009* [16, 22, 23, 24]

- Po uzyskaniu przez pacjentów całkowitej odpowiedzi na zastosowane leczenie, nie dochodzi do ponownego wystąpienia sVOD.

Z uwagi na wyznaczone w badaniu *Richardsan 2009* [16, 22, 23, 24]

- Prawdopodobieństwa przejść między stanami w ramach „fazy ostrej” modelu tj. czas spędzony w stanie „ciężka postać VOD” oraz czas przeżycia, wyznaczono jako pola powierzchni pod krzywymi (AUC, ang. *Area Under the Curve*) przedstawiającymi, odpowiednio, czas do uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie oraz przeżycie pacjentów w porównywanych ramionach terapeutycznych.

Ze względu na brak danych na temat przeżycia pacjentów z rozważanej populacji w okresie powyżej roku od rozpoznania sVOD występującej po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych, w pierwszych sześciu cyklach „fazy długoterminowej” modelu uwzględniono zaczerpnięte z raportu *Center of International Blood & Marrow Transplant Research* [26] krzywe przeżycia w populacji osób z ostrą białaczką szpikową (AML, ang. *acute myeloid leukemia*) (*intermediate stage*) po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych od dawcy niespokrewnionego.

- Z uwagi na fakt, iż w ramach przeprowadzonego systematycznego wyszukiwania użyteczności nie odnaleziono wartości odnoszących się do zarostowej choroby żył wątroby (patrz rozdział 2.2), w odniesieniu do uwzględnionego w modelu stanu „ciężka postać VOD” w analizie podstawowej przyjęto wartość użyteczności chorych z ostrą niewydolnością wątroby (przed transplantacją wątroby) i osiagających >30 punktów w skali MELD zaczerpniętą z publikacji *Aberg 2011* [27]. Powyższe podejście jest zgodne z założeniami przyjętymi w [] i zostało uznane za prawidłowe []

Biorąc pod uwagę opinię polskich ekspertów medycznych, []

- Za wartość użyteczności w stanie „Zgon” przyjęto wartość 0.
- Dawkowanie oraz średni czas stosowania defibrodydu w leczeniu ciężkiej postaci zarostowej choroby żył wątroby występującej po HSCT przyjęto jako zgodne z danymi pochodzącymi z badania *Richardson 2009* [16, 22, 23, 24].

- W oszacowaniach obok kosztów leczenia z udziałem defibrodydu uwzględniono koszty kwalifikacji pacjenta do programu lekowego obejmującego leczenie sVOD po HSCT z udziałem defibrodydu, koszty monitorowania leczenia z udziałem defibrodydu w ramach tego programu oraz koszty najlepszego

możliwego leczenia objawowego (BSC) zawierające się w kosztach hospitalizacji związanej z leczeniem rozważanej jednostki chorobowej.

[REDACTED]

- Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 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 [3] oraz z Wytycznymi HTA [1] w niniejszej analizie przeprowadzono dyskontowanie na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.

1.2.3. Walidacja modelu

W celu ujawnienia ewentualnych błędów związanych z obliczeniami w modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu poprzez wprowadzenie zerowych i skrajnych wartości oraz testowanie powtarzalności wyników przy wielokrotnym wprowadzeniu tych samych danych do modelu.

Ponadto, w ramach walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania defibrodydu w leczeniu ciężkiej postaci zarostowej choroby żył wątroby po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych w populacji wskazanej we wniosku. Strategię i diagram wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 2.1. W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono analiz ekonomicznych spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

Walidacja zewnętrzna modelu, odnosząca się do zgodności wyników modelowania z bezpośrednimi dowodami empirycznymi, nie była możliwa do przeprowadzenia ze względu na brak długoterminowych obserwacyjnych badań klinicznych porównujących skuteczność i bezpieczeństwo komparatora z ocenianą interwencją w rozważanej populacji chorych.

1.3. Parametry modelu

1.3.1. Charakterystyka wyjściowa populacji w modelu

W modelu uwzględniono podstawowe dane z zakresu charakterystyki wyjściowej zaczerpnięte z włączonego do analizy efektywności klinicznej [5] badania Richardson 2009 [16, 22, 23, 24]: [REDACTED]

[REDACTED] z ww. badania.

Wymienione wyżej parametry zestawiono w formie tabelarycznej.

Tabela 1. Charakterystyka wyjściowa pacjentów w modelu

Cecha populacji	Richardson 2009	
	DEF+BSC	Historyczna grupa kontrolna (BSC)
Liczba pacjentów, N	102	32
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

*obliczono na podstawie dostępnych danych, wartość zaokrąglona. Wyznaczono zgodnie ze wzorem [REDACTED]

1.3.2. Dane dotyczące skuteczności klinicznej

Danych na temat skuteczności porównywanych opcji terapeutycznych dostarczyła próba kliniczna Richardson 2009 [16, 22, 23, 24] - jedyne odnalezione badanie kliniczne porównujące defibrotyd dodany do najlepszego możliwego leczenia objawowego (DEF+BSC) z najlepszym możliwym leczeniem objawowym (BSC) włączone do analizy efektywności klinicznej [5]. W modelu korporacyjnym wykorzystanym na potrzeby niniejszej analizy uwzględniono wyniki ww. badania dotyczące:

- całkowitej odpowiedzi na leczenie (CR, ang. *complete response*);
- przeżycia.

W poniższej tabeli zestawiono wyniki badania Richardson 2009 [16, 22, 23, 24] w zakresie wymienionych wyżej punktów końcowych ocenionych po 100 dniach po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych.

Tabela 2. Wyniki badania Richardson 2009 w zakresie całkowitej odpowiedzi na leczenie i przeżycia ocenionych po 100 dniach po przeszczepie

Badanie	Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	p
Richardson 2009	Odpowiedź całkowita (dzień +100)	DEF+BSC	102	24 (23,5*)	0,0131
		BSC	32	3 (9,4**)	
	Przeżycie (dzień +100)	DEF+BSC	102	39 (38,2)	0,0341
		BSC	32	8 (25,0)	

Zgodnie z przedstawionymi wyżej wynikami badania Richardson 2009 [16, 22, 23, 24] całkowitą odpowiedź na leczenie uzyskano znacznie częściej w grupie pacjentów leczonych defibrotydem dodanym do BSC w porównaniu z historyczną grupą kontrolną leczoną wyłącznie BSC. Ponadto pacjenci przeżywali ponad 100 dni po przeszczepie istotnie częściej w grupie leczonej defibrotydem dodanym do BSC aniżeli w historycznej grupie kontrolnej leczonej wyłącznie BSC.

1.3.3. Dane dotyczące kosztów

W celu obliczenia kosztów porównywanych w analizie terapii, przyjęto perspektywę płatnika publicznego za usługi zdrowotne (NFZ) oraz perspektywę wspólną (NFZ i świadczeniobiorcy).

W modelu uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednie:

- koszt technologii wnioskowanej - defibrotydu (produkt leczniczy Defitelio®);
- koszty związane z prowadzeniem programu lekowego:
 - koszty kwalifikacji pacjenta do programu lekowego;

- koszty monitorowania leczenia z udziałem defibrotynu w ramach programu lekowego;
- koszty związane z prowadzeniem najlepszego możliwego leczenia objawowego (BSC) zawierające się w kosztach hospitalizacji związanej z leczeniem ciężkiej postaci zarostowej choroby żył wątroby występującej po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych.

Zgodnie z wynikami badania Richardson 2009 [16, 22, 23, 24] odsetki zdarzeń niepożądanych ogółem były bardzo zbliżone pomiędzy porównywanymi grupami (DEF+BSC vs BSC). W przypadku wszystkich raportowanych zdarzeń niepożądanych odsetki ich wystąpienia były wysokie w obu porównywanych ramionach terapeutycznych, co jest typowe dla pacjentów po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych. Jednak poważne zdarzenia niepożądane, których indukcja leczeniem z udziałem defibrotynu jest pewna lub prawdopodobna oraz najczęściej raportowane zdarzenia niepożądane związane z leczeniem odnotowywano rzadko: odpowiednio, 1-5% pacjentów oraz 2-7% pacjentów. W związku z powyższym z uwagi na fakt, iż zdecydowaną większość odnotowanych zdarzeń niepożądanych stanowiły zdarzenia niezwiązane z leczeniem defibrotynem, w niniejszej analizie, podobnie jak w modelu korporacyjnym, nie uwzględniono dodatkowego zużycia zasobów oraz kosztów związanych z ich wystąpieniem.

W analizie nie uwzględniono kosztów monitorowania pacjenta po wyleczeniu ciężkiej postaci zarostowej choroby żył wątroby występującej po HSCT, gdyż, zgodnie z opinią ekspertów medycznych, nie różni się ono od monitorowania prowadzonego u pacjentów po przebytych HSCT, którzy nie doświadczyli ciężkiej postaci zarostowej choroby żył wątroby.

Zasoby szacowano metodą kosztów ogólnych. Wyceny monetarnej omawianych zasobów dokonano na podstawie taryfikatorów opłat Narodowego Funduszu Zdrowia.

W poniższych podrozdziałach przedstawiono wyniki przeprowadzonych oszacowań bezpośrednich kosztów medycznych uwzględnionych w niniejszej analizie.

1.3.3.1. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Poniżej przedstawiono wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Defitelio®.

Tabela 3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Defitelio®

Parametr	Warunki objęcia refundacją
Kategoria dostępności refundacyjnej	Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Leki dostępne w ramach programu lekowego.
Poziom odpłatności	[REDACTED]
Grupa limitowa	[REDACTED]
Proponowana cena zbytu netto	[REDACTED]
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	Patrz rozdział 1.3.3.2
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

[Redacted text]

1.3.3.2. Proponowany instrument dzielenia ryzyka

[Redacted text]

1.3.3.3. Koszt produktu leczniczego Defitelio® (wnioskowana technologia medyczna)

W poniższej tabeli zestawiono dane kosztowe dotyczące opakowania jednostkowego produktu leczniczego Defitelio® w przypadku jego wprowadzenia do Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych wraz ze skalkulowaną odpłatnością NFZ za miligram defibrotynu.

Tabela 4. Koszty produktu leczniczego Defitelio®

Element informacji o produkcie leczniczym /składowa wyznaczenia kosztu	Defitelio®
Nazwa, postać i dawka leku	Defitelio®, koncentrat do sporządzania roztworu do wlewu, 80 mg/ml
Substancja czynna	defibrotyd
Kod EAN	5909991185923
Zawartość opakowania jednostkowego	10 fiolek (szklanych) po 2,5 ml (każda fiołka zawiera 200 mg defibrotynu)
Cena zbytu netto	[Redacted]
Urzędowa cena zbytu (cena zbytu netto powiększona o podatek od towarów i usług 8%)	[Redacted]
Cena hurtowa brutto (urzędowa cena zbytu powiększona o marżę hurtową 5%) ¹	[Redacted]
Założenie dotyczące grupy limitowej ²	[Redacted]
Wysokość limitu finansowania ³	[Redacted]
Kategoria odpłatności świadczeniobiorcy ⁴	[Redacted]

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Defitelio® (defibrotyd) w leczeniu ciężkiej postaci zarostowej choroby żył wątroby występującej po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych

Element informacji o produkcie leczniczym /składowa wyznaczenia kosztu	Defitelio®
Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy ⁴	██████████
Koszt/opakowanie bez uwzględnienia RSS (perspektywa NFZ/wspólna)	██████████
Koszt/opakowanie z uwzględnieniem RSS (perspektywa NFZ/wspólna) ⁵	██████████
Koszt/l mg bez uwzględnienia RSS (perspektywa NFZ/wspólna) ⁶	██████████
Koszt/l mg z uwzględnieniem RSS (perspektywa NFZ/wspólna) ⁷	██████████

¹ - zgodnie z zapisami art. 7 ust. 1 Ustawy o refundacji [2];

² - ██████████

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

⁵ - szczegółowy opis proponowanego RSS – patrz rozdział 1.3.3.2

⁶ - wyznaczono jako iloraz kosztu za opakowanie produktu leczniczego Defitelio® (bez uwzględnienia RSS) i zawartości tego opakowania (tj. 2000 mg defibrotynu);

⁷ - wyznaczono jako kosztu za opakowanie produktu leczniczego Defitelio® (z uwzględnieniem RSS) i zawartości tego opakowania (tj. 2000 mg defibrotynu).

Dobowe dawkowanie defibrotynu w leczeniu ciężkiej postaci zarostowej choroby żył wątroby występującej po HSCT przyjęto jako zgodne z danymi pochodzącymi z badania Richardson 2009 [16, 22, 23, 24], w którym ██████████

██████████ Uwzględniając zaczerpniętą z badania Richardson 2009 [16, 22, 23, 24] średnią masę ciała pacjenta w ramieniu DEF+BSC (patrz Tabela 1), dobową dawkę defibrotynu wyznaczoną w ww. próbie klinicznej oraz przedstawiony w Tabela 4 koszt za 1 mg defibrotynu skalkulowano koszt dobowej dawki defibrotynu (perspektywa NFZ/wspólna) uwzględniony w analizie podstawowej. Wyniki zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 5. Koszt dobowej dawki defibrotynu uwzględniony w analizie podstawowej (perspektywa NFZ/wspólna)

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

W analizie podstawowej czas stosowania defibrotynu w leczeniu ciężkiej postaci zarostowej choroby żył wątroby występującej po HSCT przyjęto jako zgodny ze ██████████

1.3.3.4. Koszty związane z prowadzeniem programu lekowego

Biorąc pod uwagę wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Defitelio® (lek dostępny w ramach programu lekowego) w niniejszej analizie uwzględniono koszty kwalifikacji pacjenta do programu lekowego obejmującego leczenie ciężkiej postaci zarostowej choroby żył wątroby z udziałem defibrotynu oraz koszty monitorowania tego leczenia. Biorąc pod uwagę badania diagnostyczne przedstawione w opisie proponowanego programu lekowego [4] oraz średni czas stosowania defibrotynu zaczerpniętą z badania klinicznego Richardson 2009 [16, 22, 23, 24] ██████████ wyznaczono koszt kwalifikacji pacjenta do programu lekowego oraz przypadający na pacjenta całkowity koszt monitorowania leczenia z udziałem defibrotynu. W poniższej tabeli zestawiono ww. kategorie kosztów. Szczegółowy opis sposobu oszacowania omawianych kosztów znajduje się w analizie wpływu na budżet [28].

Tabela 6. Całkowite koszty związane z prowadzeniem programu lekowego (perspektywa NFZ/wspólna)

Kategoria kosztów	Koszt/pacjent w programie lekowym [PLN]
Kwalifikacja do programu lekowego	139,75
Monitorowanie leczenia z udziałem defibrotynu w ramach programu lekowego	1 109,25

W niniejszej analizie przyjęto, że koszt kwalifikacji pacjenta do programu lekowego dotyczy pierwszego cyklu modelu. Natomiast monitorowanie leczenia z udziałem defibrotynu dotyczy czasu stosowania leku ██████████. W związku z powyższym wyznaczono przypadający na cykl modelu dzienny koszt monitorowania leczenia z udziałem defibrotynu, co przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 7. Przypadający na cykl modelu ██████████ monitorowania leczenia z udziałem defibrotynu w ramach programu lekowego (perspektywa NFZ/wspólna)

Całkowity koszt monitorowania leczenia z udziałem defibrotynu/pacjent w programie lekowym [PLN]	██████████	██████████
1 109,25	██████████	██████████

1.3.3.5. Koszty związane z prowadzeniem najlepszego możliwego leczenia objawowego

Z uwagi na ciężki przebieg sVOD, jej leczenie odbywa się w warunkach szpitalnych (opinia ekspertów medycznych). Omawiana jednostka chorobowa pojawia się po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych, które również wiąże się z hospitalizacją pacjenta. W celu wyznaczenia kosztów leczenia wyłącznie ciężkiej postaci zarostowej choroby żył wątroby (bez kosztów związanych z przeszczepieniem macierzystych komórek krwiotwórczych) dokonano kalkulacji kosztów czasu hospitalizacji pacjenta po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych związanej z leczeniem sVOD. Powyższe koszty stanowią wydatki na najlepsze możliwe leczenie objawowe z perspektywy płatnika publicznego/wspólnej.

W celu wyznaczenia czasu hospitalizacji pacjenta po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych związanej z leczeniem sVOD w pierwszej kolejności wyznaczono średni czas hospitalizacji związanej z przeszczepieniem macierzystych komórek krwiotwórczych (prowadzonej w ramach grup JGP: S21, S22 bądź S23 – zgodnie z opinią ekspertów medycznych) ważony udziałami wymienionych grup JGP w całkowitej liczbie hospitalizacji związanych z przeprowadzeniem HSCT w Polsce. Posłużono się przy tym najbardziej aktualną Statystyką JGP za rok 2014 zamieszczoną na stronie internetowej NFZ [29]. Wyniki kalkulacji przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 8. Średni ważony czas hospitalizacji związanej z przeprowadzeniem HSCT w Polsce

Grupa JGP	Czas hospitalizacji [dni]*	Liczba wystąpień hospitalizacji	Udział JGP w całkowitej liczbie hospitalizacji związanych z HSCT	Średni ważony czas hospitalizacji związanej z HSCT [dni]
S21	24	879	61,38%	31,51
S22	42	153	10,68%	
S23	44	400	27,93%	

*mediana

Posługując się zaczerpniętym z badania klinicznego Richardson 2009 [16, 22, 23, 24] czasem do całkowitej odpowiedzi na leczenie (CR, ang. *complete response*) w ramieniu defibrotynu dodanego do najlepszego możliwego leczenia objawowego (DEF+BSC) i w ramieniu BSC oraz przedstawionym w Tabeli 8 średnim czasem hospitalizacji związanej z HSCT wyznaczono czas hospitalizacji pacjenta po przeszczepieniu macierzystych

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Defitelio® (defibrotyd) w leczeniu ciężkiej postaci zarostowej choroby żył wątroby występującej po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych

komórek krwiotwórczych związanej z leczeniem sVOD w zależności od zastosowanej u niego opcji leczenia (DEF+BSC/BSC). Wyniki zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 9. Czas hospitalizacji pacjenta po HSCT związanej z leczeniem sVOD

		Średni ważony czas hospitalizacji związanej z HSCT [dni]	
DEF+BSC		31,51	
BSC			

W związku z powyższym dokonano kalkulacji jej kosztów w odniesieniu do:

- pacjenta dotkniętego wczesną postacią sVOD (pojawiająca się do 30 doby od przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych);
- pacjenta dotkniętego późną postacią sVOD, która pojawiła się po 30 dobie od przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych, ale przed opuszczeniem szpitala przez pacjenta po HSCT;
- pacjenta dotkniętego późną postacią sVOD, która pojawiła się po 30 dobie od przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych po opuszczeniu szpitala przez pacjenta po HSCT.

Biorąc pod uwagę wyznaczone w oparciu o opinie ekspertów medycznych średnie odsetki pacjentów z wczesną postacią sVOD a także z jej późną postacią (pojawiająca się przed/po opuszczeniu szpitala przez pacjenta po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych) (patrz tabela poniżej) oraz koszty hospitalizacji związanej z leczeniem ww. postaci sVOD (szczegóły – patrz analiza wpływu na budżet [28]) skalkulowano przypadający na pacjenta (pediatrycznego/dorosłego) średni ważony całkowity koszt hospitalizacji związanej z leczeniem sVOD w zależności od zastosowanej u niego opcji leczenia (DEF+BSC/BSC). Powyższy koszt stanowi całkowity koszt związany z prowadzeniem najlepszego możliwego leczenia objawowego (BSC) Szczegółowe obliczenia zamieszczono w dołączonym do analizy wpływu na budżet [28] arkuszu kalkulacyjnym programu Microsoft Office Excel (plik BIA_Defitelio.xlsm).

Tabela 10. Średni ważony koszt prowadzenia najlepszego możliwego leczenia objawowego (perspektywa NFZ/wspólna)

Populacja	Czas pojawienia się sVOD (postać)		Koszt hospitalizacji związanej z leczeniem sVOD/pacjent z daną postacią sVOD [PLN]		Odsetek pacjentów z daną postacią sVOD [%]		Całkowity koszt związany z prowadzeniem BSC/pacjent [PLN]	
	DEF+BSC	BSC	DEF+BSC	BSC	DEF+BSC	BSC	DEF+BSC	BSC
Populacja dzieci z sVOD po HSCT	wczesna							
	późna (pacjent nie opuścił szpitala po HSCT)						12 562,73	25 084,03
	późna (pacjent opuścił szpital po HSCT)							
Populacja dorosłych z sVOD po HSCT	wczesna							
	późna (pacjent nie opuścił szpitala po HSCT)						12 203,29	24 981,37
	późna (pacjent opuścił szpital po HSCT)							

Uwzględniając przedstawiony w Tabeli 10 całkowity koszt prowadzenia BSC u pacjenta pediatrycznego/dorosłego, zestawiony w Tabeli 9 czas hospitalizacji związanej z leczeniem sVOD oraz odsetek dzieci i dorosłych włączonych do badania klinicznego Richardson 2009 [16, 22, 23, 24] [redacted] wyznaczono średni ważony [redacted] koszt hospitalizacji pacjenta po HSCT związanej z leczeniem ciężkiej postaci zarostowej choroby żył wątroby. Powyższy koszt stanowi koszt związany z prowadzeniem najlepszego możliwego leczenia objawowego (BSC). Wyniki kalkulacji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11. Średni ważony [redacted] koszt prowadzenia najlepszego możliwego leczenia objawowego (perspektywa NFZ/wspólna)

Populacja	Całkowity koszt związany z prowadzeniem BSC/pacjent [PLN]		Czas hospitalizacji pacjenta po HSCT związanej z leczeniem sVOD [PLN]		Średni [redacted] koszt BSC/pacjent z populacji [PLN]		Odsetek pacjentów z populacji [%]		Średni ważony koszt prowadzenia BSC [PLN]	
	DEF+BSC	BSC	DEF+BSC	BSC	DEF+BSC	BSC	DEF+BSC	BSC	DEF+BSC	BSC
Populacja dzieci z sVOD po HSCT	12 562,73	25 084,03								
Populacja dorosłych z sVOD po HSCT	12 203,29	24 981,37								825,63

I.3.4. Prawdopodobieństwa zdarzeń

Biorąc pod uwagę uzyskaną w próbie klinicznej *Richardson 2009* [16, 22, 23, 24] znamienność statystyczną w zakresie przeżycia oraz całkowitej odpowiedzi na leczenie w modelu korporacyjnym uwzględniono dane dotyczące:

- przeżycia w postaci krzywych Kaplana-Meiera wyznaczonych w ramach powyższego badania klinicznego odrębnie dla każdej z rozważanych technologii medycznych (DEF+BSC – do 150 dnia, BSC – do 94 dnia), które ekstrapolowano do 365 dnia.
- całkowitej odpowiedzi na leczenie w postaci krzywych Kaplana-Meiera wyznaczonych w ramach powyższego badania klinicznego odrębnie dla każdej z rozważanych technologii medycznych (DEF+BSC – do 137 dnia, BSC – do 97 dnia), które ekstrapolowano do 365 dnia.

W podrozdziałach I.3.4.1 i I.3.4.3 przedstawiono opis uwzględnionej w modelu korporacyjnym metody ekstrapolacji danych dotyczących przeżycia pacjentów z badania *Richardson 2009* [16, 22, 23, 24] w ramach „fazy ostrej modelu” a także opis przeprowadzonych kalkulacji prowadzących do uzyskania zależnych od czasu prawdopodobieństw uzyskania odpowiedzi całkowitej w danym cyklu modelu w ramach „fazy ostrej”.

Z uwagi na brak w próbie klinicznej *Richardson 2009* [16, 22, 23, 24] danych na temat przeżycia odnoszącego się do pozostałej części dożywotnego horyzontu („faza długoterminowa”) tj. począwszy od drugiego roku do zgonu, w odniesieniu do pacjentów, którzy znaleźli się w stanie „Przeżycie” posłużono się alternatywnymi źródłami danych. Szczegółowy opis przyjętych założeń przedstawiono w podrozdziale I.3.4.2.

I.3.4.1. Przeżycie w „fazie ostrej” modelu

[Redacted text block]

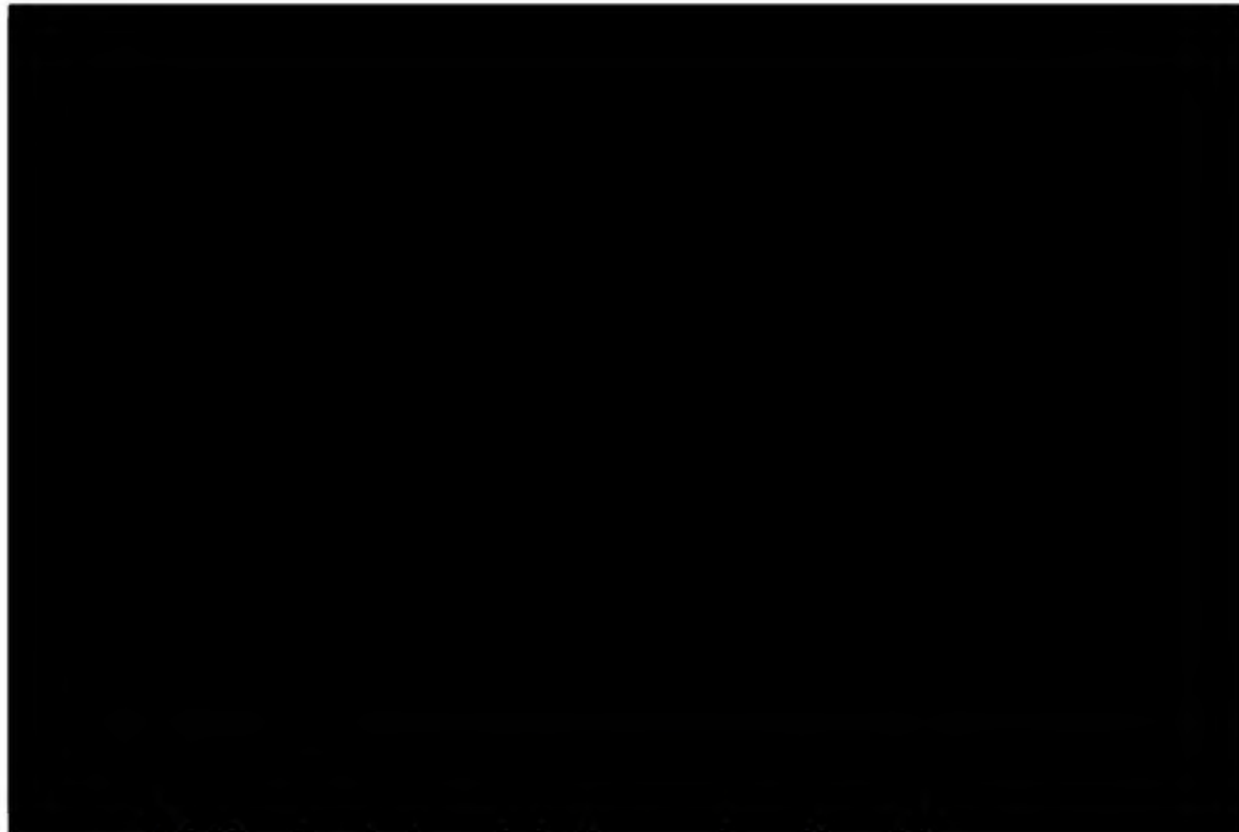
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



1.3.4.2. Przeżycie w „fazie długoterminowej” modelu

Z uwagi na brak w próbie klinicznej *Richardson 2009* [16, 22, 23, 24] danych na temat przeżycia odnoszącego się do pozostałej części dożywnego horyzontu („faza długoterminowa”) tj. począwszy od drugiego roku do zgonu, w odniesieniu do pacjentów, którzy znaleźli się w stanie „Przeżycie” posłużono się alternatywnymi źródłami danych.

W stosunku do pierwszych sześciu lat „fazy długoterminowej” autorzy modelu korporacyjnego posłużyli się krzywymi przeżycia zaczerpniętymi z pochodzącego z 2011 roku raportu *Center of International Blood & Marrow Transplant Research (CIBMTR)* odnoszącymi się do chorych z ostrą białaczką szpikową (AML) (*early stage*) po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych. Wybór ten podyktowany był faktem, iż ostra białaczka była najczęstszą przyczyną HSCT wśród pacjentów włączonych do badania klinicznego *Richardson 2009* [16, 22, 23, 24]. Uznano przy tym, iż przeżycie ww. populacji chorych jest zbliżone do przeżycia osób po HSCT, u których wyleczono ciężką postać zarostowej choroby żył wątroby.



W celu uwzględnienia w modelu omówionych wyżej danych, z krzywej przeżycia w populacji osób z AML (*intermediate stage*) po HSCT od dawcy niespokrewnionego zamieszczonej w raporcie CIBMTR [26] odczytano prawdopodobieństwa przeżycia dla kolejnych punktów czasowych wykorzystując program *Digitize-Pro 4.3*. Następnie do odczytanych danych o przeżyciu w czasie t (wyrażonym w latach) dopasowano krzywe parametryczne: wykładniczą, *Weibulla*, *Gomperta* oraz log-logistyczną. Dopasowanie zostało przeprowadzone metodą regresji nieliniowej z wykorzystaniem narzędzia „*Solver*” dostępnego w programie *Microsoft Excel*. Metoda regresji nieliniowej polegała na takim doborze (z wykorzystaniem narzędzia „*Solver*”) parametrów krzywych parametrycznych, aby suma kwadratów różnic pomiędzy wartością informującą o prawdopodobieństwie przeżycia (z raportu CIBMTR [26]) i wartością z krzywej parametrycznej była minimalna dla każdego punktu w czasie t .

Na poniższym wykresie zestawiono krzywe parametryczne wraz z krzywą przeżycia w populacji osób z AML (*intermediate stage*) po HSCT od dawcy niespokrewnionego zaczerpniętą z raportu CIBMTR [26].



Poniższa tabela zestawia parametry dopasowanych krzywych parametrycznych.

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Defitelio® (defibrotyd) w leczeniu ciężkiej postaci zarostowej choroby żył wątroby występującej po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych

Tabela 13. Parametry krzywych parametrycznych dopasowanych do krzywej przeżycia w populacji osób z AML (intermediate stage) po HSCT od dawcy niespokrewnionego zaczerpniętej z raportu CIBMTR

Parametr	Krzywe parametryczne			
	Wykładnicza	Weibulla	Gompertza	Log-logistyczna
Wzór	$=EXP(-\text{parametr } \alpha *t)$	$=EXP(-\text{parametr } \alpha *(t^{\wedge} \text{parametr } \beta))$	$=EXP(-(\text{parametr } \alpha / \text{parametr } \beta)^* (EXP(\text{parametr } \beta *t)-1))$	$=1 / (1+ \text{parametr } \alpha * t^{\wedge} \text{parametr } \beta)$
Parametr α^*	0,22471	0,45143	0,22470	0,57328
Parametr β^*	-	0,41941	0,00001	0,56157
Suma kwadratów różnic	7,21846	0,39781	7,21872	0,26435
Optymalna krzywa	Log-logistyczna			

* w tabeli przedstawiono parametry zaokrąglone do pięciu miejsc po przecinku, natomiast w modelu wykorzystano wartość dokładną obliczoną z wykorzystaniem narzędzia Solver

W oparciu o najlepiej dopasowaną krzywą log-logistyczną i przedstawiony wyżej wzór wyznaczono prawdopodobieństwa przeżycia w danym roku (dotyczy lat 1-6 w „fazie długoterminowej” modelu). Szczegółowe kalkulacje znajdują się w modelu ekonomicznym (plik AE_Defitelio.xlsm).

Dane na temat przeżycia w populacji osób z AML (intermediate stage) zamieszczone w raporcie CIBMTR [26] dotyczyły okresu sześciu lat od przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych od dawcy niespokrewnionego. W odniesieniu do pozostałej części „fazy długoterminowej” modelu korporacyjnego (począwszy od 7 roku do zgonu) przyjęto przeżycie wyznaczone w oparciu o zależne od wieku, uśrednione dla obu płci prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej. Posłużono się przy tym danymi na temat prawdopodobieństwa zgonu wśród kobiet i mężczyzn z polskiej populacji ogólnej zaczerpnięte z opracowania *Trwanie życia w 2013 r.* Głównego Urzędu Statystycznego [30].

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] przy uwzględnieniu krzywej obrazującej przeżycie w populacji osób < 20 r.ż. z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL, ang. acute lymphoblastic leukemia) (intermediate stage) po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych od dawcy niespokrewnionego zaczerpniętą z pochodzącego z 2014 raportu CIBMTR [26]. [REDACTED]

[REDACTED]

Szczegółowe informacje na temat wymienionych wyżej parametrów analizy wrażliwości zamieszczono w rozdziałach 1.5 i 2.3.

1.3.4.3. Całkowita odpowiedź na leczenie

Biorąc pod uwagę uzyskaną w próbie klinicznej Richardson 2009 [16, 22, 23, 24] znamienność statystyczną w zakresie całkowitej odpowiedzi na leczenie (patrz rozdział 1.3.2)

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Defitelio® (defibrotyd) w leczeniu ciężkiej postaci zarostowej choroby żył wątroby występującej po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

1.3.5. Compliance

W analizie przyjęto współczynnik *compliance* na poziomie 100% (tj. pełne przestrzeganie zalecanego dawkowania). Powyższe założenie uzasadnione jest planowanym sposobem finansowania wnioskowanej technologii (lek dostępny w warunkach szpitalnych w ramach programu lekowego), który wiąże się z prowadzeniem ścisłego monitorowania leczenia.

1.3.6. Użyteczności

Stan „Ciężka postać VOD”

W odniesieniu do analizy użyteczności kosztów w celu identyfikacji opublikowanych analiz dotyczących użyteczności w uwzględnionym w modelu stanie „Ciężka postać VOD” przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie w bazach informacji medycznej: *Medline* (przez *Pubmed*), *The Cochrane Library*, *CRD* oraz dokonano przeglądu bazy *Cost-Effectiveness Analysis Registry* [31] (wyszukiwanie zakończone dnia 22.04.2015, patrz rozdział 2.2). Z uwagi na fakt, iż ciężka postać VOD stanowi chorobę rzadką, dokonano szerokiego wyszukiwania, w którym podstawowym kryterium włączenia była populacja zgodna z omawianym stanem tj. chorzy z ciężką postacią zarostowej choroby żył wątroby. Do przeglądu nie włączono publikacji przedstawiających dane inne niż dotyczące jakości życia wyrażonej jako użyteczności (przyjęto, że wartości użyteczności zawierają się z przedziale od wartości minimalnej 0 oznaczającej zgon, do wartości maksymalnej 1 oznaczającej najlepszy możliwy stan zdrowia). Biorąc pod uwagę powyższe kryterium włączenia oraz kryteria wyłączenia w wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono publikacji, które mogłyby zostać włączone do przeglądu. Ma to z pewnością związek z faktem, iż sVOD jest chorobą rzadką i brak jest badań oceniających jakość życia tak nielicznej grupy chorych.

przeprowadzono wyszukiwanie użyteczności w populacji pacjentów z ostrą niewydolnością wątroby (ALF, ang. *Acute Liver Failure*) w bazach informacji medycznej: *Medline* (przez *Pubmed*), *The Cochrane Library*, *CRD* oraz dokonano przeglądu bazy *Cost-Effectiveness Analysis Registry* [31] (wyszukiwanie zakończone dnia 13.11.2015, patrz rozdział 2.2). Do przeglądu włączano publikacje dotyczące populacji chorych z ostrą niewydolnością wątroby przed przeprowadzeniem transplantacji wątroby. Nie włączano natomiast publikacji zawierających użyteczności wyznaczonych w wąskich subpopulacjach (wyłącznie mężczyzn, wyłącznie dzieci, chorych w określonym wieku), publikacji dotyczących chorych z ALF po przebytej transplantacji wątroby oraz publikacji przedstawiających dane inne niż dotyczące jakości życia wyrażonej jako użyteczności (przyjęto, że wartości użyteczności zawierają się z przedziale od wartości minimalnej 0 oznaczającej zgon, do wartości maksymalnej 1 oznaczającej najlepszy możliwy stan zdrowia). W wyniku wyszukiwania do przeglądu włączono 3 publikacje [27,32,33]. Szczegółowe informacje na temat przebiegu wyszukiwania przedstawiono na diagramie QUORUM (patrz rozdział 2.2.1).

Przypisaną do stanu „Ciężka postać VOD” uwzględnioną w analizie podstawowej użyteczność wyznaczoną dla pacjentów z ostrą niewydolnością wątroby (przed transplantacją wątroby - osiągających >30 punktów w skali MELD) zaczerpnięto z publikacji *Aberg 2011* [27]. Powyższa publikacja stanowi analizę użyteczności kosztów, w ramach której oceniano koszt zyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w populacji chorych po przeszczepie wątroby w zależności od wskazania do przeprowadzenia transplantacji. Analiza opiera się na danych rzeczywistych pochodzących z dokumentacji medycznej pacjentów leczonych w jednym z ośrodków transplantacyjnych w Finlandii. Jednym ze wskazań do transplantacji wątroby była ostra niewydolność wątroby. Jakość życia chorych przed transplantacją wątroby mierzona była przy użyciu instrumentu 15D, stanowiącego zwalidowany kwestionariusz składający się z 15 domen: poruszanie się, wzrok, słuch, oddychanie, sen, jedzenie, mowa, wydalanie, aktywności dnia codziennego, funkcje psychiczne, dyskomfort i objawy, depresja, cierpienie,

witalność i aktywność seksualna. Stan zdrowia chorych z ostrą niewydolnością wątroby przed przeszczepem wątroby nie pozwalał na wypełnienie kwestionariusza. W związku z powyższym ocena jakości ich życia została przeprowadzona przez doświadczonych ekspertów medycznych praktykujących w oddziale intensywnej opieki medycznej i chirurgii transplantacyjnej na podstawie dokumentacji medycznej tych chorych. Wyznaczona w ten sposób użyteczność chorych z ostrą niewydolnością wątroby przed transplantacją wątroby, osiągających >30 punktów w skali MELD wyniosła **0,208**. Powyższa wartość użyteczności została uwzględniona w analizie podstawowej w odniesieniu do stanu „Ciężka postać VOD”.

W ramach analizy wrażliwości w odniesieniu do stanu „Ciężka postać VOD” uwzględniono użyteczności odnoszące się do ostrej niewydolności wątroby:

- 0,2982 wyznaczona jako średnia z użyteczności dla chorych z ALF z 0-4 stopniem encefalopatii zaczerpniętych z publikacji *Kantola 2010* [32];
- 0,20 zaczerpniętej z publikacji *Arguedas 2002* [33].

Charakterystykę ww. publikacji zamieszczono w Tabeli 38 (str. 74).

[Redacted text block]

Kryteriami włączenia publikacji do przeglądu była zgodność populacji, w której wyznaczono użyteczność z [Redacted]. Do przeglądu nie włączono publikacji przedstawiających dane inne niż dotyczące jakości życia wyrażonej jako użyteczności (przyjęto, że wartości użyteczności zawierają się z przedziale od wartości minimalnej 0 oznaczającej zgon, do wartości maksymalnej 1 oznaczającej najlepszy możliwy stan zdrowia [Redacted]).

[Redacted text block]

Zgodnie z opinią ekspertów medycznych jakość życia pacjentów, u których wyleczono ciężką postać zarostowej choroby żył wątroby występującą po HSCT [Redacted]

[Redacted text block]

Stan „Zgon”

W odniesieniu do stanu „Zgon” w analizie przyjęto wartość użyteczności równą 0, przypisywaną standardowo do wspomnianego stanu.

1.4. Ustawowa wysokość progu opłacalności kosztowej

Próg opłacalności jest maksymalnym akceptowanym kosztem uzyskania jednostki wyniku zdrowotnego.

Zgodnie z obecnie obowiązującymi zapisami art. 12 pkt. 13 i art. 19 ust. 2 pkt. 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [2] podstawą szacowania progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia/dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest Produkt Krajowy Brutto (PKB) na jednego mieszkańca w rozumieniu art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. z 2000 r. Nr 114, poz. 1188 oraz Dz. U. z 2009 r. Nr 98, poz. 817), przy czym za próg kosztu uzyskania dodatkowego roku życia/dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przyjmuje się trzykrotność rzeczony wielkości PKB na jednego mieszkańca. Zgodnie ze wskazanym przepisem, Prezes GUS przedstawia szacunkową średnią wartość PKB na jednego mieszkańca za okres ostatnich trzech lat dla obszarów określonych w art. 6 ust. 2 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto i ogłasza, w drodze obwieszczenia, w Dzienniku Urzędowym Rzeczypospolitej Polskiej „Monitor Polski” w terminie do dnia 31 października drugiego roku po roku kończącym okres ostatnich trzech lat. W Obwieszczeniu Prezesa GUS z dnia 30 października 2015 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2011-2013 [35] ogłoszono szacunek wartości PKB na jednego mieszkańca na poziomie całego kraju w wysokości 41 985 PLN.

W związku z powyższym wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia (oraz dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość) obowiązująca na dzień zakończenia analizy wynosi $3 \times 41\,985$ PLN, tj. 125 955 PLN.

1.5. Zestawienie parametrów wyjściowych modelu

Tabela 17. Zestawienie parametrów wyjściowych do modelu

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości	Komentarz /uzasadnienie zakresu zmienności w analizie wrażliwości
<i>Parametry kosztowe (perspektywa NFZ/wsółna)</i>			
Koszt/dobowa dawka defibrotydu/pacjent	[redacted]	Zmiana kosztu dobowej dawki defibrotydu/pacjent miała miejsce w odniesieniu do parametrów dotyczących zużycia (dobowa dawka defibrotydu, masa ciała pacjenta, wycena zużytego defibrotydu)	Koszt wyznaczony w oparciu o dostarczoną przez Zleceniodawcę cenę zbytu netto produktu leczniczego Defitelio® (patrz 1.3.3.1) i proponowany RSS (patrz rozdział 1.3.2). Szczegóły oszacowań – patrz rozdział 1.3.3.3
Koszt kwalifikacji do programu lekowego/pacjent	139,75 PLN	Nie dotyczy	Jednorazowy koszt kwalifikacji uwzględniony w pierwszym cyklu modelu [redacted] /Szczegóły oszacowań – patrz rozdział 1.3.3.4. /Koszt wyznaczony w oparciu o projekt opisu programu lekowego [4] zawierający listę ściśle określonych badań diagnostycznych
[redacted] koszt monitorowania leczenia z udziałem defibrotydu w ramach programu lekowego/pacjent	[redacted]	Nie dotyczy	Koszt/cykl [redacted] obejmujący czas stosowania defibrotydu. /Szczegóły oszacowań – patrz rozdział 1.3.3.4 /Koszt wyznaczony w oparciu o projekt opisu programu lekowego [4] zawierający listę ściśle określonych badań diagnostycznych przeprowadzanych z określoną programem częstością

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości	Komentarz /uzasadnienie zakresu zmienności w analizie wrażliwości
Dzienny koszt prowadzenia BSC/pacjent	825,63 PLN	Minimum: 271,02 PLN Maksimum: 2 379,26	Koszt dotyczący najlepszego możliwego leczenia objawowego zawierający się w koszcie hospitalizacji związanej z leczeniem sVOD. Szczegóły oszacowań – patrz rozdział 1.3.3.5 /Minimalny koszt oszacowany [redacted] [redacted] Szczegóły oszacowania – patrz rozdział 2.3 /Maksymalny koszt oszacowany [redacted] Szczegóły oszacowania – patrz rozdział 2.3 Uwzględnienie wartości skrajnych obrazuje zakres zmienności rozważanego parametru dotyczącego kosztów i jest zgodne z Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań [3].
Odszetek pacjentów uzyskujących całkowitą odpowiedź na leczenie (dzień + 100)	DEF+BSC: 23,5% BSC: 9,4%	[redacted]	Wartości zaczerpnięte z badania klinicznego Richardson 2009 [16, 22, 23, 24] – patrz rozdział 1.3.2 /Dolne i górne granice 95% przedziałów ufności dla ramion DEF+BSC i BSC – patrz rozdział 1.3.2. Obrazuje to zakres zmienności rozważanego parametru dotyczącego efektów zdrowotnych zaczerpniętych z badania klinicznego włączonego do analizy efektywności klinicznej [5] i jest zgodne z Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań [3]
Całkowita odpowiedź na leczenie w [redacted] modelu	[redacted]	Nie dotyczy	Szczegółowy opis – patrz rozdział 1.3.4.3
Przeżycie w [redacted] modelu	[redacted]	Nie dotyczy	Szczegółowy opis – patrz rozdział 1.3.4.1

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości	Komentarz /uzasadnienie zakresu zmienności w analizie wrażliwości
Użyteczności stanów zdrowia			
Użyteczność w [redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Użyteczność w [redacted]	[redacted]	Nie dotyczy	[redacted]
Użyteczność w stanie „Zgon”	0,00	Nie dotyczy	Użyteczność przypisywana standardowo do stanu „Zgon”

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości	Komentarz /uzasadnienie zakresu zmienności w analizie wrażliwości
Zużycie zasobów			
Dobowa dawka defibrotydu [mg/kg/doba]	[REDACTED]	Minimum: 7,83640 mg/kg/doba Maksimum: 25,0096 mg/kg/doba	Srednia dobowa dawka defibrotydu wyznaczona w badaniu klinicznym Richardson 2009 [16, 22, 23, 24] /Minimalna i maksymalna dawka wyznaczone jako średnia dobowa dawka defibrotydu +/- SD (=8,5866 mg/kg/doba) wyznaczone w badaniu klinicznym Richardson 2009 [16, 22, 23, 24] Uwzględnione w analizie wrażliwości wartości odzwierciedlają zakres zmienności rozważanego parametru zaczerpnięty z badania klinicznego włączonego do analizy efektywności klinicznej [5] i jest zgodne z Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań [3] Zmiana wielkości dobowej dawki defibrotydu wpływa na przypadający na cykl modelu dzienny koszt defibrotydu, co przedstawiono w rozdziale 2.3
Wycena zużytego defibrotydu	W oparciu o liczbę zużytych miligramów defibrotydu (produkt leczniczy Defitelio®)	W oparciu o liczbę zużytych fiolek produktu leczniczego Defitelio® (przy uwzględnieniu rozliczenia niezucztych resztek produktu)	Przyjęto zgodnie z zapisami zarządzenia nr 71/2015/DGL Prezesa NFZ z dnia 20 października 2015 r. [36] (Rozliczeniu podlegają podane lub wydane świadczeniobiorcy leki (...), ilości podanych lub wydanych świadczeniobiorcy leków muszą wynikać ze schematu dawkowania (opis programu) dla odpowiedniego parametru: masy ciała, powierzchni ciała, dawki indywidualnej lub bezpośredniej). /W ramach analizy wrażliwości przetestowano uwzględnienie liczby zużytych fiolek produktu leczniczego Defitelio®, co obrazuje rzeczywiste, praktyczne zużycie leku (przyjęto, iż niezucyte z fiolek resztki produktu nie są wykorzystywane u kolejnego pacjenta, lecz podlegają utylizacji). Zmiana wyceny zużytego defibrotydu wpływa na przypadający na [REDACTED], co przedstawiono w rozdziale 2.3

Parametr modelu

Wartość w analizie podstawowej

Komentarz /uzasadnienie zakresu zmienności w analizie wrażliwości

Zgodnie ze średnim czasem stosowania leku w próbie klinicznej Richardson 2009 [16, 22, 23, 24].

/Minimalny i maksymalny czas stosowania defibrotydu wyznaczono w oparciu o średni czas stosowania +/-SD

Obrazuje to zakres zmienności rozważanego parametru dotyczącego zużycia leku zaczerpniętego z badania klinicznego włączonego do analizy efektywności klinicznej [5] i jest zgodne z Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań [3].

Uwzględniono ponadto wyrażony liczbą dni zalecany okres leczenia z udziałem defibrotydu w oparciu o zapisy programu lekowego [4].

Czas stosowania defibrotydu

Średnia masa ciała pacjenta w ramieniu DEF+BSC w badaniu klinicznym Richardson 2009 [16, 22, 23, 24].

/Minimalną i maksymalną masę ciała pacjenta wyznaczono przy uwzględnieniu zaczerpniętej z badania Richardson 2009 [16, 22, 23, 24] średniej masy ciała w ramieniu DEF+BSC +/- SD

Obrazuje to zakres zmienności rozważanego parametru dotyczącego zużycia leku zaczerpniętego z badania klinicznego włączonego do analizy efektywności klinicznej [5] i jest zgodne z Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań [3].

Uwzględniono ponadto średnią ważoną masę ciała pacjenta z sVOD wyznaczoną w oparciu o dane z BIA, co odzwierciedla dane na temat udziału dzieci i dorosłych w całkowitej populacji sVOD w Polsce.

Masa ciała pacjenta z sVOD w ramieniu DEF+BSC

Zmiana masy ciała pacjenta z sVOD wpływa na wielkość przypadającej na pacjenta dobowej dawki defibrotydu a zatem na przypadający na cykl modelu , co przedstawiono w rozdziale 2.3

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości	Komentarz /uzasadnienie zakresu zmienności w analizie wrażliwości
Czas hospitalizacji pacjenta po HSCT związanej z leczeniem sVOD	[REDACTED]	[REDACTED]	<p>Wyznaczono w oparciu o średnią ważoną długość hospitalizacji związanej z HSCT w Polsce i średni czas do uzyskania CR w każdym z ramion terapeutycznych zacierpnięty z badania klinicznego Richardson 2009 [16, 22, 23, 24]. Szczegółowe informacje – patrz rozdział 1.3.3.5.</p> <p>/Minimalne i maksymalne wartości wyznaczono przy uwzględnieniu minimalnego/maksymalnego czasu do uzyskania CR w ramieniu DEF+BSC i BSC wyznaczonego przy zastosowaniu danych na temat średniego czasu do uzyskania CR -/+ SD ([REDACTED] zacierpniętych z badania Richardson 2009 [16, 22, 23, 24]).</p> <p>Obrazuje to zakres zmienności rozważanego parametru dotyczącego zużycia wpływającego na koszt BSC zacierpniętego z badania klinicznego włączonego do analizy efektywności klinicznej [5] i jest zgodne z Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań [3].</p>

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości	Komentarz /uzasadnienie zakresu zmienności w analizie wrażliwości
Pozostałe parametry			

Przeżycie [redacted] modelu	[redacted]	[redacted]	[redacted]
------------------------------------	------------	------------	------------

Stopa dyskontowa	Koszty 5%, efekty 3,5%	Koszty 5%, efekty 5%	Na podstawie Wytycznych HTA [1] i Rozporządzenia w sprawie minimalnych wymagań[3]
		Koszty 5%, efekty 0%	
		Koszty 0%, efekty 0%	/ Na podstawie Wytycznych [1]
Próg opłacalności	125 955 PLN/LYG/(QALYG)	Nie dotyczy	Na podstawie zapisów Ustawy o refundacji [2] /Wartość ustalona urzędowo

1.6. Zestawienie kosztów i konsekwencji

W poniższej tabeli zestawiono efekty zdrowotne oraz elementy kosztów stosowania defibrotynu dodanego do najlepszego możliwego leczenia objawowego (DEF+BSC) oraz stosowania wyłącznie BSC w leczeniu ciężkiej postaci zarostowej choroby żył wątroby występującej po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych bez podania końcowej kalkulacji w postaci kosztu inkrementalnego oraz współczynników ICER i ICUR. Wyniki dla porównania DEF+BSC vs BSC przedstawiono w przeliczeniu na jednego pacjenta dla dożywotnego horyzontu czasowego. Dane są rezultatem obliczeń przeprowadzonych w modelu.

Tabela 18. Zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych dla porównania DEF+BSC vs BSC

Parametr	Interwencja (DEF+BSC)	Komparator (BSC)	Udział w koszcie całkowitym interwencji (DEF+BSC)	Udział w koszcie całkowitym komparatora (BSC)
Koszty – perspektywa NFZ/wspólna bez uwzględnienia RSS				
Koszty całkowite [PLN]	██████████	██████████	100,00%	100,00%
Koszty defibrotynu [PLN]	██████████	0,00	██████████	0,00%
Koszty kwalifikacji pacjenta do programu lekowego [PLN]	139,75	0,00	██████████	0,00%
Koszty monitorowania leczenia z udziałem defibrotynu w ramach programu lekowego [PLN]	1 097,67	0,00	██████████	0,00%
Koszty związane z prowadzeniem najlepszego możliwego leczenia objawowego [PLN]	12 187,96	██████████	██████████	100,00%
Koszty – perspektywa NFZ/wspólna z uwzględnieniem RSS				
Koszty całkowite [PLN]	██████████	██████████	100,00%	100,00%
Koszty defibrotynu [PLN]	██████████	0,00	██████████	0,00%
Koszty kwalifikacji pacjenta do programu lekowego [PLN]	139,75	0,00	██████████	0,00%
Koszty monitorowania leczenia z udziałem defibrotynu w ramach programu lekowego [PLN]	1 097,67	0,00	██████████	0,00%
Koszty związane z prowadzeniem najlepszego możliwego leczenia objawowego [PLN]	12 187,96	██████████	██████████	100,00%
Efekty zdrowotne				
Lata życia [LY]	██████████	██████████	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Lata życia skorygowane o jakość [QALY]	██████████	██████████	Nie dotyczy	Nie dotyczy

Największy udział w całkowitych kosztach leczenia pacjenta z ciężką postacią zarostowej choroby żył wątroby występującą po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych mają:

- w ramieniu DEF+BSC: koszty defibrotynu (bez/z RSS): ██████████

██████████ w ramieniu BSC: koszty związane z prowadzeniem najlepszego możliwego leczenia objawowego: ██████████

1.7. Wyniki analizy ekonomicznej

W poniższych podrozdziałach przedstawiono wyniki przeprowadzonej dla porównania DEF+BSC vs BSC analizy koszty-efektywność, w której jednostką efektywności były zyskane lata życia (LYG) oraz wyniki analizy koszty-użyteczność, gdzie jednostką efektywności były zyskane lata życia skorygowane o jakość (QALYG). Wyniki (z perspektywy NFZ, wspólnej) przedstawiono przy braku uwzględnienia/rozważeniu proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (szczegółowy opis RSS – patrz rozdział 1.3.3.2). Różnice w kosztach, różnice w efektach oraz wartości współczynnika ICER/ICUR dla przyjętego dożywotniego horyzontu czasowego obliczono w odniesieniu do populacji pacjentów z ciężką postacią zarostowej choroby żył wątroby występującą po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych.

Inkrementalny współczynnik koszty-efektywność ICER oraz inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność ICUR obliczono wg następującej formuły:

$$ICER/ICUR = \frac{\text{koszt}_{DEF+BSC} - \text{koszt}_{BSC}}{\text{efekt}_{DEF+BSC} - \text{efekt}_{BSC}}$$

Wyniki analizy podstawowej zaprezentowano w rozdziale 1.7.1, a analizy wrażliwości i analizy progowej w rozdziale 1.7.2.

Z uwagi na zachodzenie okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji [2] dla każdego z porównywanych ramion terapeutycznych wyznaczono ponadto wartość współczynnika koszty-efektywność (CER, ang. *cost-effectiveness ratio*) i współczynnika koszty-użyteczność (CUR, ang. *cost-utility ratio*) oraz cenę zbytu netto produktu leczniczego Defitelio®, przy której współczynnik CER/CUR technologii wnioskowanej nie jest wyższy od współczynnika CER/CUR technologii opcjonalnej. Wyniki analizy ekonomicznej i analizy progowej w odniesieniu do współczynników CER i CUR przedstawiono w załączniku (patrz rozdział 2.4).

Wartości, w przeliczeniu na pacjenta, pochodzą z obliczeń wykonanych w dołączonym do analizy modelu ekonomicznym *AE_Defitelio.xlsm*.

1.7.1. Analiza podstawowa

1.7.1.1. Wyniki analizy podstawowej bez uwzględnienia RSS

W poniższej tabeli zestawiono wyniki analizy ekonomicznej dla porównania: defibrotyd+najlepsze możliwe leczenie objawowe (DEF+BSC) vs najlepsze możliwe leczenie objawowe (BSC) w leczeniu ciężkiej postaci zarostowej choroby żył wątroby występującej po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych. Nie uwzględniono przy tym proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (RSS). Poniższe wyniki dotyczą perspektywy NFZ i wspólnej.

Tabela 19. Wyniki analizy ekonomicznej: DEF+BSC vs BSC (bez uwzględnienia RSS) – perspektywa NFZ/wspólna

Strategia leczenia	Perspektywa NFZ/wspólna	
	DEF+BSC	BSC
Koszt [PLN]	■	■
Koszt inkrementalny [PLN]		■
Efekt [LY]	■	■
Efekt inkrementalny [LYG]		0,957
Inkrementalny współczynnik koszty/efektywność ICER [PLN/LYG]		210 098
Efekt [QALY]	■	■
Efekt inkrementalny [QALYG]		0,859
Inkrementalny współczynnik koszty/użyteczność ICUR [PLN/QALYG]		234 169

Wyniki analizy ekonomicznej przeprowadzonej w obu rozważanych perspektywach (NFZ, wspólnej) bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka wykazały, że leczenie ciężkiej postaci zarostowej choroby żył wątroby występującej po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych z udziałem defibrotynu (produkt leczniczy Defitelio®) dodanego do najlepszego możliwego leczenia objawowego (DEF+BSC) jest bardziej kosztowne, lecz przynosi równocześnie lepsze efekty zarówno w postaci zyskanych lat życia (LYG) jak i zyskanych lat życia skorygowanych o jakość (QALYG) w porównaniu z zastosowaniem wyłącznie najlepszego możliwego leczenia objawowego (BSC).

Przeprowadzona przy braku uwzględnienia RSS analiza wykazała, iż koszt zyskania dodatkowego roku życia (LYG)/dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALYG) w przypadku zastąpienia najlepszego możliwego leczenia objawowego (BSC) terapią: defibrotyd + BSC (DEF+BSC) wynosi:

- 210 098 PLN/LYG;
- 234 169 PLN/QALYG.

Podczas interpretacji wyników niniejszej analizy należy mieć na względzie fakt, iż ciężka postać zarostowej choroby żył wątroby występująca po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych stanowi chorobę rzadką, w odniesieniu do której brak jest obecnie innych niż defibrotyd aktywnych i rekomendowanych opcji leczenia (nie ma dowodów naukowych na skuteczność innych niż defibrotyd opcji terapeutycznych, a zatem ich stosowanie w leczeniu sVOD ma znamiona eksperymentu). Dodanie innowacyjnej technologii medycznej do leczenia objawowego zawsze wiąże się z dodatkowymi wydatkami. Należy zwrócić uwagę, iż refundacja ze środków publicznych produktu leczniczego Defitelio® oznacza zapewnienie chorym z sVOD dostępu do skutecznej, bezpiecznej i ratującej życie terapii dającej szansę na aktywne życie społeczne i doświadczenie wszystkich korzyści płynących z przeprowadzenia HSCT. Wyników niniejszej analizy nie należy zatem rozważać jedynie pod kątem dodatkowych nakładów finansowych - konieczne jest zorientowanie na dobro pacjenta i zapewnienie mu dostępu do wszystkich możliwych metod leczenia [39], zwłaszcza do metod ratujących życie.

1.7.1.2. Wyniki analizy podstawowej z uwzględnieniem RSS

W poniższej tabeli zestawiono wyniki analizy ekonomicznej dla porównania: defibrotyd+najlepsze możliwe leczenie objawowe (DEF+BSC) vs najlepsze możliwe leczenie objawowe (BSC) w leczeniu ciężkiej postaci zarostowej choroby żył wątroby występującej po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych. Uwzględniono przy tym proponowany instrument dzielenia ryzyka (RSS). Poniższe wyniki dotyczą perspektywy NFZ i wspólnej.

Tabela 20. Wyniki analizy ekonomicznej: DEF+BSC vs BSC (z uwzględnieniem RSS) – perspektywa NFZ/wspólna

Strategia leczenia	Perspektywa NFZ/wspólna	
	DEF+BSC	BSC
Koszt [PLN]	■	■
Koszt inkrementalny [PLN]		■
Efekt [LY]	■	■
Efekt inkrementalny [LYG]		0,957
Inkrementalny współczynnik koszty/efektywność ICER [PLN/LYG]		■
Efekt [QALY]	■	■
Efekt inkrementalny [QALYG]		0,859
Inkrementalny współczynnik koszty/użyteczność ICUR [PLN/QALYG]		■

Wyniki analizy ekonomicznej przeprowadzonej w obu rozważanych perspektywach (NFZ, wspólnej) z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka wykazały, że leczenie ciężkiej postaci zarostowej choroby żył wątroby występującej po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych z udziałem defibrotynu

(produkt leczniczy Defitelio®) dodanego do najlepszego możliwego leczenia objawowego (DEF+BSC) jest bardziej kosztowne, lecz przynosi równocześnie lepsze efekty zarówno w postaci zyskanych lat życia (LYG) jak i zyskanych lat życia skorygowanych o jakość (QALYG) w porównaniu z zastosowaniem wyłącznie najlepszego możliwego leczenia objawowego (BSC).

Przeprowadzona przy uwzględnieniu RSS analiza wykazała, iż koszt zyskania dodatkowego roku życia (LYG)/dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALYG) w przypadku zastąpienia najlepszego możliwego leczenia objawowego (BSC) terapią: defibrotyd + BSC (DEF+BSC) wynosi:




Podczas interpretacji wyników niniejszej analizy należy mieć na względzie fakt, iż ciężka postać zarostowej choroby żył wątroby występująca po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych stanowi chorobę rzadką, w odniesieniu do której brak jest obecnie innych niż defibrotyd aktywnych i rekomendowanych opcji leczenia (nie ma dowodów naukowych na skuteczność innych niż defibrotyd opcji terapeutycznych, a zatem ich stosowanie w leczeniu sVOD ma znamiona eksperymentu). Dodanie innowacyjnej technologii medycznej do leczenia objawowego zawsze wiąże się z dodatkowymi wydatkami. Należy zwrócić uwagę, iż refundacja ze środków publicznych produktu leczniczego Defitelio® oznacza zapewnienie chorym z sVOD dostępu do skutecznej, bezpiecznej i ratującej życie terapii dającej szansę na aktywne życie społeczne i doświadczenie wszystkich korzyści płynących z przeprowadzenia HSCT. Wyników niniejszej analizy nie należy zatem rozważać jedynie pod kątem dodatkowych nakładów finansowych - konieczne jest zorientowanie na dobro pacjenta i zapewnienie mu dostępu do wszystkich możliwych metod leczenia [39], zwłaszcza do metod ratujących życie.

1.7.2. Analiza wrażliwości oraz analiza progowa

W celu oceny stabilności uzyskanych wyników przeprowadzono prostą analizę wrażliwości, w ramach której oceniono wpływ zmiany kluczowych, „niepewnych” parametrów i przyjętych założeń na wyniki analizy efektywności kosztów i użyteczności kosztów.

W poniższych podrozdziałach przedstawiono wyniki prostej analizy wrażliwości porównującej defibrotyd dodany do najlepszego możliwego leczenia objawowego (DEF+BSC) z zastosowaniem wyłącznie najlepszego możliwego leczenia objawowego (BSC) w leczeniu ciężkiej postaci zarostowej choroby żył wątroby występującej po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych przy braku uwzględnienia/rozważeniu proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka. Uwzględnione w analizie wrażliwości parametry wraz z uzasadnieniem ich wyboru przedstawiono w rozdziale 1.5.

Przedstawiono ponadto cenę zbytu netto za opakowanie produktu leczniczego Defitelio® (nieuwzględniające należnego podatku od towarów i usług), przy których współczynnik ICER/ICUR jest równy wysokości proggu opłacalności – 125 955 PLN/LYG/(QALYG).

I.7.2.1. Wyniki analizy wrażliwości i analizy progowej bez uwzględnienia RSS


W tabeli poniżej przedstawiono wyniki prostej analizy wrażliwości oraz analizy progowej przeprowadzonych z perspektywy NFZ i wspólnej bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 2.1. Wyniki analizy wrażliwości oraz analizy progowej: DEF+BSC vs BSC (bez uwzględnienia RSS) – perspektywa NFZ/wspólna

Parametr	Perspektywa NFZ/wspólna													
	DEF+BSC				BSC				ICER [PLN/LYG]	% zmiana ICER w stosunku do analizy podstawowej	ICUR [PLN/QALYG]	% zmiana ICUR w stosunku do analizy podstawowej	Progowa CZN [PLN]	
	Koszt [PLN]	Efekt [LY]	Efekt [QALY]	Koszt [PLN]	Efekt [LY]	Efekt [QALY]	Przy uwzględnieniu ICER	Przy uwzględnieniu ICUR						
Analiza podstawowa								210 098	-	234 169	-			
Minimalny % pacjentów z CR (dzień +100)								210 098	0,00%	236 318	0,92%			
Maksymalny % pacjentów z CR (dzień +100)								210 098	0,00%	232 457	-0,73%			
Użyteczność								210 098	0,00%	233 815	-0,15%			
Użyteczność								210 098	0,00%	234 200	0,01%			
Użyteczność								210 098	0,00%	232 641	-0,65%			
Przeżycie								308 798	46,98%	345 123	47,38%			
Przeżycie								198 132	-5,70%	220 769	-5,72%			
Minimalna dobowa dawka defibrotyny								95 313	-54,63%	106 233	-54,63%			
Maksymalna dobowy dawka defibrotyny								324 883	54,63%	362 105	54,63%			

Parametr	Perspektywa NFZ/wspólna											
	DEF+BSC			BSC			ICER [PLN/LYG]	% zmiana ICER w stosunku do analizy podstawowej	ICUR [PLN/QALYG]	% zmiana ICUR w stosunku do analizy podstawowej	Progowa CZN [PLN]	
	Koszt [PLN]	Efekt [LY]	Efekt [QALY]	Koszt [PLN]	Efekt [LY]	Efekt [QALY]					Przy uwzględnieniu ICER	Przy uwzględnieniu ICUR
Wycena defibrotynu w oparciu o liczbę zużytych fiolek	■	■	■	■	■	■	239 494	13,99%	266 932	13,99%	■	■
Minimalny czas stosowania defibrotynu	■	■	■	■	■	■	74 930	-64,34%	83 515	-64,34%	■	■
Maksymalny czas stosowania defibrotynu	■	■	■	■	■	■	320 562	52,58%	357 289	52,58%	■	■
Czas stosowania defibrotynu wg opisu programu lekowego	■	■	■	■	■	■	193 011	-8,13%	215 124	-8,13%	■	■
Minimalna masa ciała pacjenta w ramieniu DEF+BSC	■	■	■	■	■	■	72 200	-65,64%	80 472	-65,64%	■	■
Maksymalna masa ciała pacjenta w ramieniu DEF+BSC	■	■	■	■	■	■	347 996	65,64%	387 866	65,64%	■	■
Średnia wazonna masa ciała pacjenta w oparciu o BIA	■	■	■	■	■	■	269 092	28,08%	299 922	28,08%	■	■
Minimalny czas hospitalizacji pacjenta po HSCT związanej z leczeniem sVOD	■	■	■	■	■	■	220 834	5,11%	246 135	5,11%	■	■
Maksymalny czas hospitalizacji pacjenta po HSCT związanej z leczeniem sVOD	■	■	■	■	■	■	212 974	1,37%	237 374	1,37%	■	■
Minimalny dzienny koszt prowadzenia BSC/pacjent	■	■	■	■	■	■	217 310	3,43%	242 207	3,43%	■	■
Maksymalny dzienny koszt prowadzenia BSC/pacjent	■	■	■	■	■	■	189 895	-9,62%	211 652	-9,62%	■	■
Brak dyskontowania kosztów i efektów	■	■	■	■	■	■	100 371	-52,23%	114 303	-51,19%	■	■
Brak dyskontowania efektów	■	■	■	■	■	■	100 371	-52,23%	114 303	-51,19%	■	■
Stopa dyskontowa dla efektów równa 5%	■	■	■	■	■	■	263 301	25,32%	292 063	24,72%	■	■

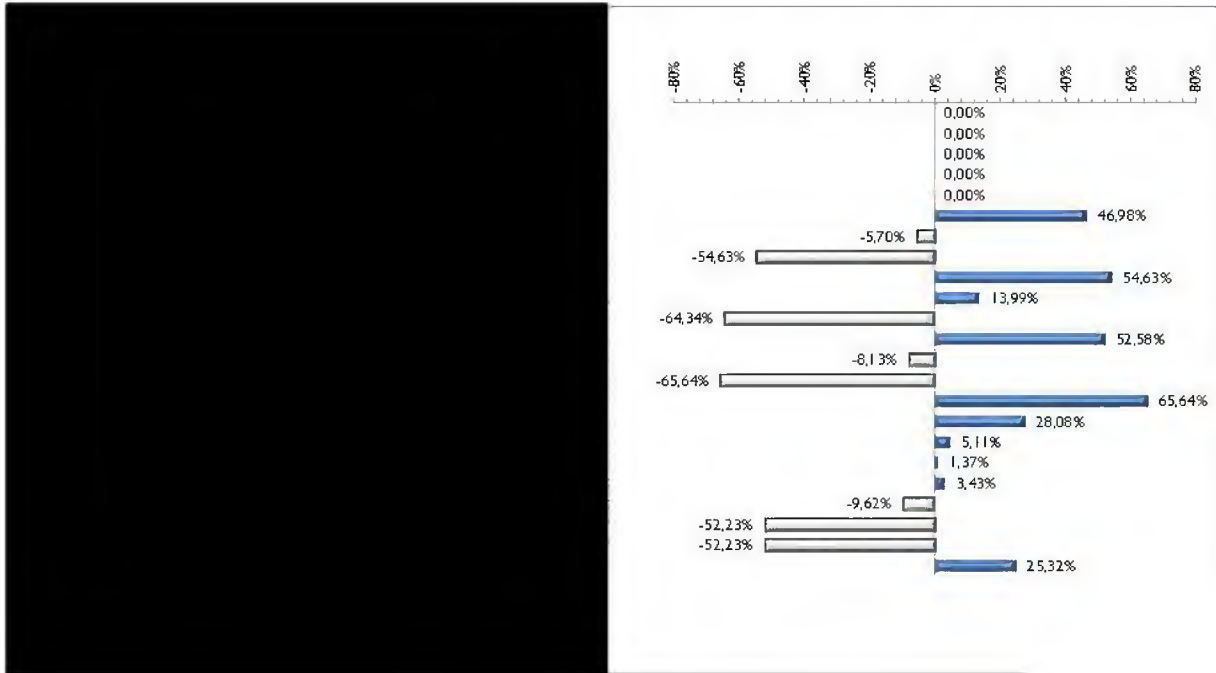
Prosta analiza wrażliwości, przeprowadzona w celu zweryfikowania wpływu przyjętych założeń na wyniki analizy ekonomicznej porównującej koszty i efekty leczenia ciężkiej postaci zarostowej choroby żył wątroby występującej po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych prowadzonego przy udziale defibrotynu (produkt leczniczy Defitelio®) dodanego do najlepszego możliwego leczenia objawowego (DEF+BSC) z kosztami i efektami leczenia z udziałem wyłącznie najlepszego możliwego leczenia objawowego (BSC) generalnie wykazała stabilność wyników, zgodnie z którymi leczenie z udziałem DEF+BSC jest strategią droższą lecz przynoszącą równocześnie lepsze efekty zarówno w postaci zyskanych lat życia (LYG) jak i zyskanych lat życia skorygowanych o jakość (QALYG) w porównaniu z zastosowaniem BSC. Powyższy wniosek dotyczy analizy przeprowadzonej przy braku uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka z perspektywy NFZ i perspektywy wspólnej. Parametrami, przy których obserwowano największe zmiany w porównaniu do wyjściowej wartości współczynnika ICER/ICUR były:

- Minimalna/maksymalna masa ciała pacjenta w ramieniu DEF+BSC: spadek/wzrost ICER i ICUR o 65,64% w stosunku do wyników analizy podstawowej przeprowadzonej z perspektywy NFZ i z perspektywy wspólnej;
- Minimalny/maksymalny czas stosowania defibrotynu: spadek/wzrost ICER i ICUR o 64,34%/52,58% w stosunku do wyników analizy podstawowej przeprowadzonej z perspektywy NFZ i z perspektywy wspólnej;
- Minimalna/maksymalna dobową dawkę defibrotynu: spadek/wzrost ICER i ICUR o 54,63% w stosunku do wyników analizy podstawowej przeprowadzonej z perspektywy NFZ i z perspektywy wspólnej;
- Brak dyskontowania kosztów i efektów oraz Brak dyskontowania efektów: spadek ICER/ICUR o, odpowiednio, 52,23%/51,19% w stosunku do wyników analizy podstawowej przeprowadzonej z perspektywy NFZ i z perspektywy wspólnej;
-  46,98%/47,38% w stosunku do wyników analizy podstawowej przeprowadzonej z perspektywy NFZ i z perspektywy wspólnej.

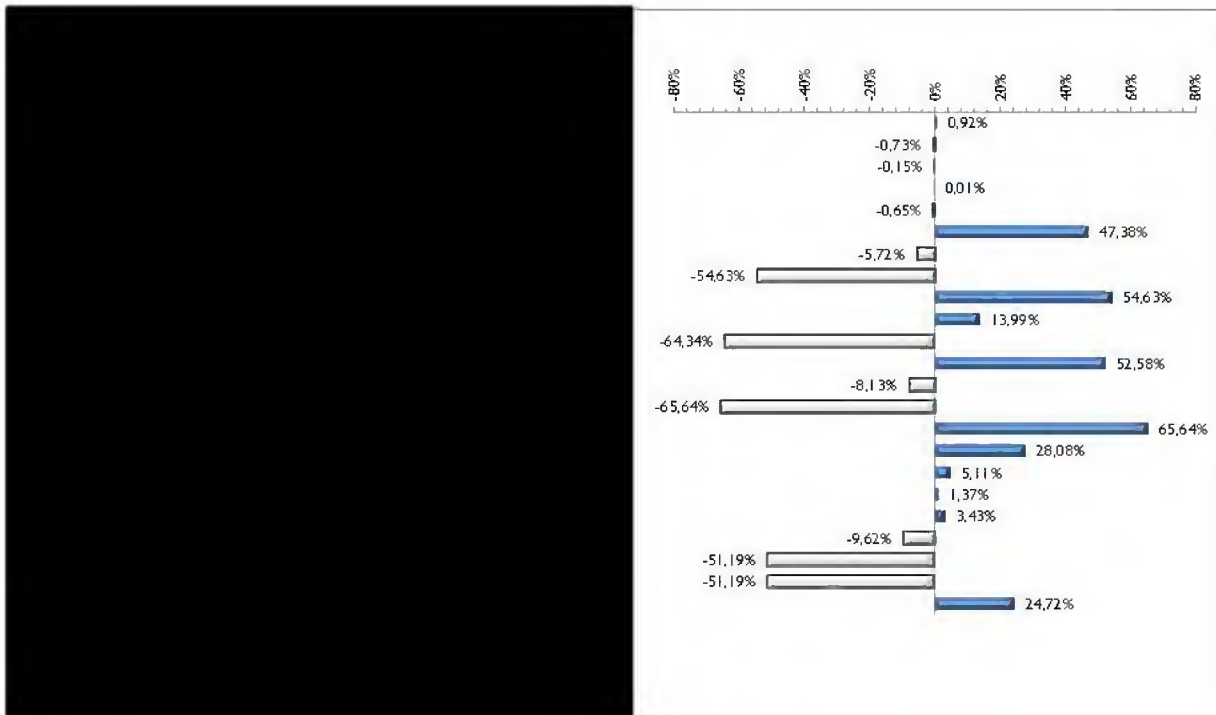
Na poniższych wykresach przedstawiono procentowe zmiany współczynników ICER i ICUR skalkulowanych dla testowanych parametrów analizy wrażliwości względem współczynników ICER i ICUR uzyskanych w analizie podstawowej bez uwzględnienia RSS.

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Defitelio® (defibrotyd) w leczeniu ciężkiej postaci zarostowej choroby żył wątroby występującej po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych

Wykres 6. Procentowe zmiany ICER uzyskanych w analizie wrażliwości względem ICER uzyskanego w analizie podstawowej – perspektywa NFZ/wspólna bez uwzględnienia RSS



Wykres 7. Procentowe zmiany ICUR uzyskanych w analizie wrażliwości względem ICUR uzyskanego w analizie podstawowej – perspektywa NFZ/wspólna bez uwzględnienia RSS



I.7.2.1. Wyniki analizy wrażliwości i analizy progowej z uwzględnieniem RSS

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki prostej analizy wrażliwości oraz analizy progowej przeprowadzonych z perspektywy NFZ i wspólnej z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 22. Wyniki analizy wrażliwości oraz analizy progowej: DEF+BSC vs BSC (z uwzględnieniem RSS) – perspektywa NFZ/wspólna

Parametr	Perspektywa NFZ/wspólna												
	DEF+BSC				BSC			ICER [PLN/ LYG]	% zmiana ICER w stosunku do analizy podstawowej	ICUR [PLN/ QALYG]	% zmiana ICUR w stosunku do analizy podstawowej	Progowa CZN [PLN]	
	Koszt [PLN]	Efekt [LY]	Efekt [QALY]	Koszt [PLN]	Efekt [LY]	Efekt [QALY]	Przy uwzględnieniu ICER					Przy uwzględnieniu ICUR	
Analiza podstawowa	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Minimalny % pacjentów z CR (dzień +100)	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Maksymalny % pacjentów z CR (dzień +100)	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Użyteczność	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Użyteczność	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Użyteczność	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Przeżycie	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Przeżycie	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Minimalna dobowa dawka defibrodydu	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Maksymalna dobowy dawka defibrodydu	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

Parametr	Perspektywa NFZ/wspólna											
	DEF+BSC			BSC			ICER [PLN/LYG]	% zmiana ICER w stosunku do analizy podstawowej	ICUR [PLN/QALYG]	% zmiana ICUR w stosunku do analizy podstawowej	Progowa CZN [PLN]	
	Koszt [PLN]	Efekt [LY]	Efekt [QALY]	Koszt [PLN]	Efekt [LY]	Efekt [QALY]					Przy uwzględnieniu ICER	Przy uwzględnieniu ICUR
Wycena defibrotyny w oparciu o liczbę zużytych fiolek	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Minimalny czas stosowania defibrotyny	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Maksymalny czas stosowania defibrotyny	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Czas stosowania defibrotyny wg opisu programu lekowego	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Minimalna masa ciała pacjenta w ramieniu DEF+BSC	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Maksymalna masa ciała pacjenta w ramieniu DEF+BSC	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Średnia wazonna masa ciała pacjenta w oparciu o BIA	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Minimalny czas hospitalizacji pacjenta po HSCT związanej z leczeniem sVOD	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Maksymalny czas hospitalizacji pacjenta po HSCT związanej z leczeniem sVOD	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Minimalny dzienny koszt prowadzenia BSC/pacjent	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Maksymalny dzienny koszt prowadzenia BSC/pacjent	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Brak dyskontowania kosztów i efektów	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Brak dyskontowania efektów	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Stopa dyskontowa dla efektów równa 5%	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Prosta analiza wrażliwości, przeprowadzona w celu zweryfikowania wpływu przyjętych założeń na wyniki analizy ekonomicznej porównującej koszty i efekty leczenia ciężkiej postaci zarostowej choroby żył wątroby występującej po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych prowadzonego przy udziale defibrotynu (produkt leczniczy Defitelio®) dodanego do najlepszego możliwego leczenia objawowego (DEF+BSC) z kosztami i efektami leczenia z udziałem wyłącznie najlepszego możliwego leczenia objawowego (BSC) generalnie wykazała stabilność wyników, zgodnie z którymi leczenie z udziałem DEF+BSC jest strategią droższą lecz przynoszącą równocześnie lepsze efekty zarówno w postaci zyskanych lat życia (LYG) jak i zyskanych lat życia skorygowanych o jakość (QALYG) w porównaniu z zastosowaniem BSC. Powyższy wniosek dotyczy analizy przeprowadzonej przy uwzględnieniu instrumentu dzielenia ryzyka z perspektywy NFZ i perspektywy wspólnej. Parametrami, przy których obserwowano największe zmiany w porównaniu do wyjściowej wartości współczynnika ICER/ICUR były:

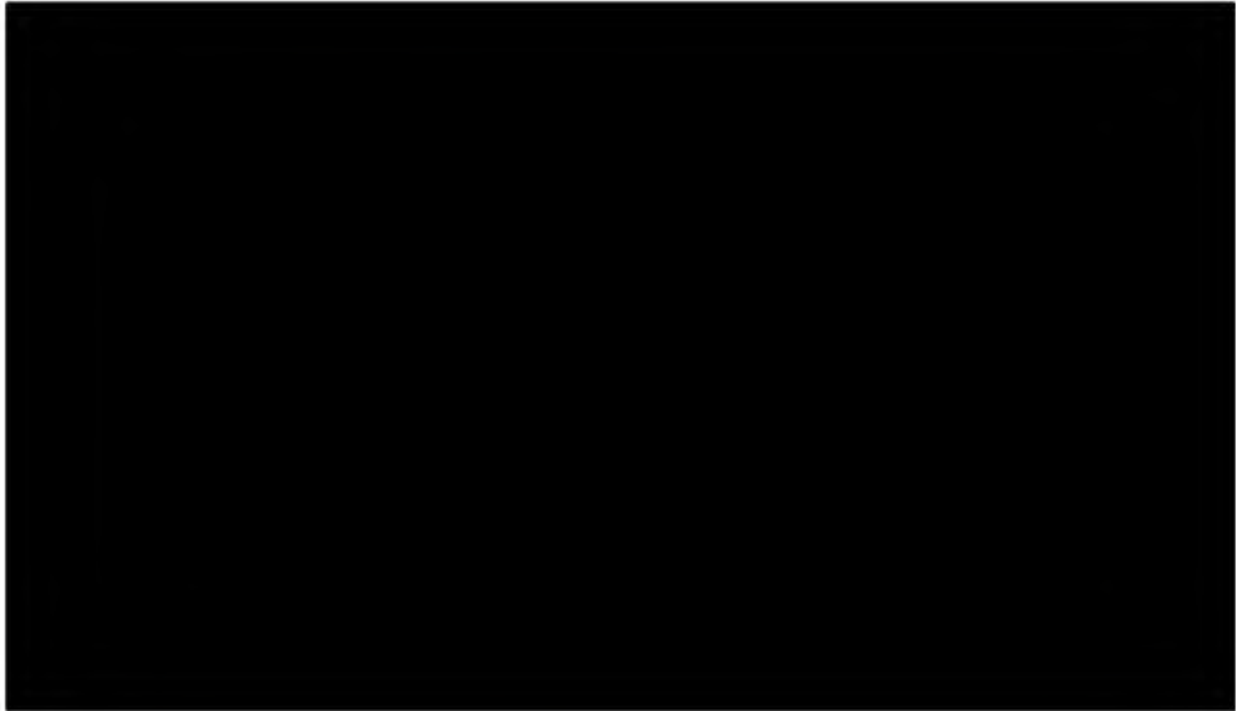
- Minimalna/maksymalna masa ciała pacjenta w ramieniu DEF+BSC: spadek/wzrost ICER i ICUR [REDACTED] w stosunku do wyników analizy podstawowej przeprowadzonej z perspektywy NFZ i z perspektywy wspólnej;
- Minimalny/maksymalny czas stosowania defibrotynu: spadek/wzrost ICER i ICUR o [REDACTED] w stosunku do wyników analizy podstawowej przeprowadzonej z perspektywy NFZ i z perspektywy wspólnej;
- Minimalna/maksymalna dobową dawkę defibrotynu: spadek/wzrost ICER i ICUR [REDACTED] w stosunku do wyników analizy podstawowej przeprowadzonej z perspektywy NFZ i z perspektywy wspólnej;
- Brak dyskontowania kosztów i efektów oraz Brak dyskontowania efektów: spadek ICER/ICUR o, odpowiednio, [REDACTED] w stosunku do wyników analizy podstawowej przeprowadzonej z perspektywy NFZ i z perspektywy wspólnej;

[REDACTED]
 [REDACTED] w stosunku do wyników analizy podstawowej przeprowadzonej z perspektywy NFZ i z perspektywy wspólnej.

Na poniższych wykresach przedstawiono procentowe zmiany współczynników ICER i ICUR skalkulowanych dla testowanych parametrów analizy wrażliwości względem współczynników ICER i ICUR uzyskanych w analizie podstawowej z uwzględnieniem RSS.

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Defitelio® (defibrotyd) w leczeniu ciężkiej postaci zarostowej choroby żył wątroby występującej po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych

Wykres 8. Procentowe zmiany ICER uzyskanych w analizie wrażliwości względem ICER uzyskanego w analizie podstawowej – perspektywa NFZ/wspólna z uwzględnieniem RSS



Wykres 9. Procentowe zmiany ICUR uzyskanych w analizie wrażliwości względem ICUR uzyskanego w analizie podstawowej – perspektywa NFZ/wspólna z uwzględnieniem RSS



1.8. Przegląd analiz ekonomicznych

W celu dokonania walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania defibrotynu w leczeniu ciężkiej postaci zarostowej choroby żył wątroby po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych.

W procesie konstruowania strategii wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających efektywność kosztową defibrotynu, w pierwszym etapie skorzystano z bazy terminów medycznych MeSH (ang. *Medical Subject Headings*). W bazie tej znajdują się hasła tematyczne wraz z przyporządkowanymi synonimami oraz terminami bliskoznacznymi. Połączenie wyszukiwania w bazie danych z rozszerzonymi terminami z bazy MeSH pozwala na uniknięcie pominięcia publikacji ze względu na niestandardową terminologię. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

Przeszukano następujące bazy medyczne:

- Medline przez PubMed,
- The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, The Cochrane Controlled Trials Register),
- Embase,

oraz medyczne serwisy internetowe:

- CRD (Centre for Reviews and Dissemination).

Wyszukiwanie zakończono dnia 17.11.2015 r.

Odnalezione w wyniku wyszukiwania pozycje (abstrakty) poddano wstępnej ocenie na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie na podstawie pełnych tekstów. Na poszczególnych etapach wyszukiwania wyłączano duplikaty oraz publikacje ze względu na kryteria wykluczenia. Włączanie/wykluczanie analiz ekonomicznych przeprowadzono w oparciu o następujące kryteria: zgodność populacji wskazanej we wniosku, zgodność ocenianej interwencji, obecność oceny kosztów i efektów zdrowotnych stosowania wnioskowanej technologii.

Dodatkowo analizowano niezależnie wyszukane opracowania wtórne (artykuły poglądowe i przeglądy systematyczne medycznych serwisów internetowych).

Zastosowane w strategii wyszukiwania terminy MeSH wraz z odnalezionymi synonimami dotyczącymi ocenianej interwencji zastosowane w bazach zamieszczono w załączniku (Rozdział 2.1). Opis procesu selekcji badań oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów w postaci diagramu przedstawiono w rozdziale 2.1.1. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono analiz ekonomicznych spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

1.9. Ograniczenia analizy

Niniejsza analiza posiada pewne ograniczenia, z których należy sobie zdawać sprawę podczas interpretacji wyników.

- W analizie uwzględniono wyniki badania klinicznego Richardson 2009 [16, 22, 23, 24] – jedyne dostępne badania porównujące defibrotynę do najlepszego możliwego leczenia objawowego z zastosowaniem w historycznej grupie kontrolnej wyłącznie najlepszego możliwego leczenia objawowego (BSC). Powyższe badanie jest nierandomizowaną próbą kliniczną, co stanowi pewne ograniczenie niniejszej analizy. Jednak przeprowadzenie badania klinicznego z prospektywną grupą kontrolną, w której zastosowane byłoby najlepsze możliwe leczenie objawowe (BSC) byłoby nieetyczne zważywszy na status ciężkiej postaci VOD (choroba rzadka), wysoką śmiertelność chorych nią dotkniętych (>80%) i bardzo optymistyczne wyniki wcześniejszych badań i doświadczeń ze stosowaniem

defibrotynu w rozważanym wskazaniu patrz analiza efektywności klinicznej [5]). W związku z charakterem problemu zdrowotnego, którego dotyczy niniejsza analiza (choroba rzadka) i wynikających z tego faktu problemów natury metodologicznej występujących podczas konstruowania i przeprowadzania prób klinicznych w populacji pacjentów z chorobą rzadką, próbę kliniczną *Richardson 2009* [16, 22, 23, 24] stanowiącą badanie rejestracyjne należy uznać za wiarygodną i pozwalającą ekstrapolować wyniki na populację ogólną chorych cierpiących na sVOD. Należy również podkreślić, iż wyniki i wnioski z kluczowego badania *Richardson 2009* posłużyły jako podstawa do rejestracji produktu leczniczego Defitelio®, co w znacznej mierze rekompensuje ograniczenia metodologiczne tego badania, traktując dostępne dowody naukowe jako niezmiennie istotne i możliwie, dla danej jednostki chorobowej, wiarygodne, rzutując tym samym pozytywnie na proces podejmowania decyzji refundacyjnych w poszczególnych krajach.

- W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono danych na temat użyteczności stanu zdrowia pacjenta z ciężką zarostową chorobą żył wątroby występującą po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych. Ma to z pewnością związek z faktem, iż sVOD jest chorobą rzadką.



Analiza wrażliwości przeprowadzona przy rozważeniu alternatywnych wartości użyteczności wykazała stabilność wyników analizy podstawowej (maksymalna zmiana ICUR o 0,65% względem ICUR w analizie podstawowej).

- W analizie nie uwzględniono dodatkowego zużycia zasobów oraz kosztów związanych z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych. Zgodnie z wynikami badania *Richardson 2009* [16, 22, 23, 24] odsetki zdarzeń niepożądanych ogółem były bardzo zbliżone pomiędzy porównywanymi grupami (DEF+BSC vs BSC). W przypadku wszystkich raportowanych zdarzeń niepożądanych odsetki ich wystąpienia były wysokie w obu porównywanych ramionach terapeutycznych, co jest typowe dla pacjentów po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych. Jednak poważne zdarzenia niepożądane, których indukcja leczeniem z udziałem defibrotynu jest pewna lub prawdopodobna oraz najczęściej raportowane zdarzenia niepożądane związane z leczeniem odnotowywano rzadko: odpowiednio, 1-5% pacjentów oraz 2-7% pacjentów. Z uwagi na fakt, iż zdecydowaną większość odnotowanych zdarzeń niepożądanych stanowiły zdarzenia niezwiązane z leczeniem defibrotynem (a więc nieróżniące pomiędzy porównywanymi ramionami terapeutycznymi), w niniejszej analizie nie zostały uwzględnione. Założono zatem, iż zdarzenia niepożądane pojawiające się po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych leczone są w ramach hospitalizacji związanej z leczeniem sVOD.

I.10. Dyskusja i wnioski

Walidacja oszacowań

W celu ujawnienia ewentualnych błędów przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu poprzez wprowadzenie zerowych i skrajnych wartości oraz testowanie powtarzalności wyników przy wielokrotnym wprowadzeniu tych samych danych. Walidacja wewnętrzna nie wykazała błędów.

Walidacja zewnętrzna oszacowań, odnosząca się do zgodności ich wyników z bezpośrednimi dowodami empirycznymi, nie była możliwa do przeprowadzenia ze względu na brak opublikowanych obserwacyjnych badań klinicznych porównujących skuteczność i bezpieczeństwo komparatora z ocenianą interwencją w rozważanej populacji chorych.

Ponadto, w ramach walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania defibrotynu w leczeniu ciężkiej postaci zarostowej choroby żył wątroby występującej po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono opublikowanych analiz ekonomicznych spełniających kryteria włączenia do przeglądu. W związku z powyższym porównanie wyników niniejszej analizy z wynikami innych opublikowanych analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania defibrotynu w rozważanym wskazaniu nie było możliwe.

Odniesienie do progu opłacalności

Zgodnie z obecnie obowiązującymi zapisami art. 12 pkt. 13 i art. 19 ust. 2 pkt. 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego [2] podstawą szacowania progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia/dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest Produkt Krajowy Brutto (PKB) na jednego mieszkańca w rozumieniu art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. z 2000 r. Nr 114, poz. 1188 oraz Dz. U. z 2009 r. Nr 98, poz. 817), przy czym za próg kosztu uzyskania dodatkowego roku życia/dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przyjmuje się trzykrotność rzeczzonej wielkości PKB na jednego mieszkańca. Zgodnie ze wskazanym przepisem, Prezes GUS przedstawia szacunkową średnią wartość PKB na jednego mieszkańca za okres ostatnich trzech lat dla obszarów określonych w art. 6 ust. 2 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto i ogłasza, w drodze obwieszczenia, w Dzienniku Urzędowym Rzeczypospolitej Polskiej „Monitor Polski” w terminie do dnia 31 października drugiego roku po roku kończącym okres ostatnich trzech lat. W załączniku nr 1. do Obwieszczenia Prezesa GUS z dnia 30 października 2015 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2011–2013 [35] ogłoszono szacunek wartości PKB na jednego mieszkańca na poziomie całego kraju w wysokości 41 985 PLN. Wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia (oraz dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość) wynosi zatem na dzień dzisiejszy $3 \times 41\,985$ PLN, tj. 125 955 PLN/QALY.

Wyznaczona dla perspektywy NFZ/wspólnej wartość współczynnika ICER/ICUR wynikająca z leczenia ciężkiej postaci zarostowej choroby żył wątroby występującej po HSCT przy użyciu defibrotynu dodanego do najlepszego możliwego leczenia objawowego zamiast zastosowania wyłącznie najlepszego możliwego leczenia objawowego przekracza przyjęty w Polsce próg opłacalności kosztowej.

Należy mieć jednak na uwadze olbrzymie trudności w przeprowadzeniu analizy ekonomicznej dla leków sierocych (do których należy produkt leczniczy Defitelio®). Z jednej strony są to ograniczenia w zakresie badań klinicznych (brak randomizowanych prób klinicznych, mała liczebność pacjentów włączonych do badania, etyczny problem przeprowadzenia badania z grupą kontrolną, horyzont przeprowadzanych badań), z drugiej zaś typowe dla innowacyjnych technologii medycznych wysokie koszty leczenia z ich udziałem [39] (wynikające z wysokich kosztów opracowania ich formuły oraz małej grupy odbiorców) [40, 41]. Wyznaczony w analizie inkrementalny współczynnik koszty-efektywność/koszty użyteczność – ICER/ICUR może osiągać wartości wielokrotnie przekraczające progi opłacalności wprowadzenia nowych technologii medycznych, co skutkuje negatywną decyzją refundacyjną oraz ograniczonym dostępem pacjentów do leczenia przy udziale leków sierocych [41]. Powyższy problem znajduje potwierdzenie w danych dotyczących efektywności kosztowej leków w Wielkiej Brytanii –

koszty leczenia z zastosowaniem leków sierocych wielokrotnie przekraczają ustalony w tym kraju próg opłacalności [42]. **Opłacalność stosowania leków sierocych powinna być zatem oceniana w oparciu o inne niż standardowe progi ustalone dla szeroko stosowanych leków, o co postuluje się od dawna [43, 41].** Poza kosztami terapii pojedynczego pacjenta podjęcie decyzji refundacyjnej powinno również uwzględniać całkowity wpływ kosztów leków sierocych na budżet Narodowego Funduszu Zdrowia. Na podstawie danych z analiz przeprowadzonych we Francji i Holandii oszacowano, iż całkowity koszt leków sierocych przypadający na kraj w 2004 roku był niewielki i stanowił 0,7% - 1% wydatków przeznaczonych na leki z budżetu narodowego [41].

Należy również zaznaczyć, iż przy podejmowaniu decyzji refundacyjnej w odniesieniu do leków sierocych nie należy kierować się wyłącznie tradycyjnie stosowanymi kryteriami (efektywność, bezpieczeństwo, kosztowa efektywność, dane oparte na dowodach – *evidence based data*, dostarczenie efektywnej terapii możliwie największej grupie pacjentów) [39]. **Konieczne jest zorientowanie na dobro pacjenta, jego dostęp do wszystkich możliwych metod leczenia [39] i stan zdrowia [41]. Defibrotyd stanowi obecnie jedyną aktywną i rekomendowaną opcję leczenia ciężkiej postaci zarostowej choroby żył wątroby występującej po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych.** Pacjenci dotknięci tym ciężkim powikłaniem w sytuacji częstego braku środków finansowych ośrodka transplantacyjnego na zakup defibrotynu leczenia są wyłącznie objawowo, co jest równoznaczne ze znacznie mniejszą szansą na wyleczenie i przeżycie. Stosowanie wyłącznie leczenia objawowego, podczas gdy dostępna jest skuteczna terapia dająca wymierny efekt zdrowotny, jest nieetyczne i nie powinno być dłużej akceptowaną opcją terapeutyczną. W związku z powyższym, **metoda leczenia ratująca życie chorych z sVOD po HSCT powinna stać się standardową terapią refundowaną z budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia.** Powyższe stwierdzenie znajduje uzasadnienie w ustawodawstwie unijnym: „Pacjenci cierpiący na rzadkie stany chorobowe powinni być uprawnieni do takiej samej jakości leczenia jak inni pacjenci” [40, 41, 44]. Biorąc pod uwagę częsty brak alternatywnego sposobu leczenia, decyzja dotycząca refundacji leku sierociego powinna w pierwszej kolejności zależeć od obecności zagrożenia życia, ciężkości przebiegu choroby oraz korzyści zdrowotnych wynikających z wprowadzenia nowej terapii, a następnie od inkrementalnego współczynnika koszty-efektywność czy koszty-żyteczność (ICER, ICUR) [40].

Wnioski końcowe

Wyniki analizy ekonomicznej przeprowadzonej w obu rozważanych perspektywach (NFZ, wspólnej) bez uwzględnienia/z rozważeniem instrumentu dzielenia ryzyka wykazały, że leczenie ciężkiej postaci zarostowej choroby żył wątroby występującej po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych z udziałem defibrotynu (produkt leczniczy Defitelio®) dodanego do najlepszego możliwego leczenia objawowego (DEF+BSC) jest bardziej kosztowne, lecz przynosi równocześnie lepsze efekty zarówno w postaci zyskanych lat życia (LYG) jak i zyskanych lat życia skorygowanych o jakość (QALYG) w porównaniu z zastosowaniem wyłącznie najlepszego możliwego leczenia objawowego (BSC).

Ciężka postać zarostowej choroby żył wątroby występująca po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych stanowi chorobę rzadką, w odniesieniu do której brak jest obecnie innych niż defibrotyd aktywnych i rekomendowanych opcji leczenia. Dodanie innowacyjnej technologii medycznej do leczenia objawowego zawsze wiąże się z dodatkowymi wydatkami. Należy zwrócić uwagę, iż refundacja ze środków publicznych produktu leczniczego Defitelio® oznacza zapewnienie chorym z sVOD dostępu do skutecznej, bezpiecznej i ratującej życie terapii dającej szansę na aktywne życie społeczne i doświadczenie wszystkich korzyści płynących z przeprowadzenia HSCT. Wyników niniejszej analizy nie należy zatem rozważać jedynie pod kątem dodatkowych nakładów finansowych - konieczne jest zorientowanie na dobro pacjenta i zapewnienie mu dostępu do wszystkich możliwych metod leczenia [39], zwłaszcza do metod ratujących życie.

2. ZAŁĄCZNIKI

2.1. Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych

W poniższych tabelach przedstawiono strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania defibrotynu w leczeniu ciężkiej postaci zarostowej choroby żył wątroby występującej po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych.

Tabela 23. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Medline przez PubMed (wyszukiwanie zakończone 17.11.2015 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	defibrotide	393
2.	bovine lung polydeoxyribonucleotide	1
3.	dasovas	0
4.	defibrinotide	393
5.	defitelio	1
6.	fraction p	1 606
7.	noravid	0
8.	prociclide	2
9.	proclide	0
10.	procyclide	1
11.	"defibrotide" [Supplementary Concept]	331
12.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	2 000
13.	hepatic veno-occlusive disease	1 521
14.	Sinusoidal Obstruction Syndrome	1 643
15.	Disease, Hepatic Veno-Occlusive	1 521
16.	Syndrome, Sinusoidal Obstruction	1 643
17.	Hepatic Veno Occlusive Disease	1 521
18.	Veno-Occlusive Disease, Hepatic	1 521
19.	Veno Occlusive Disease, Hepatic	1 521
20.	obstruction, liver vein	1 604
21.	liver venous obstruction	1 591
22.	liver vein occlusion	1 941
23.	hepatic vein occlusion	1 617
24.	hepatic vein obstruction	4 234
25.	'Hepatic Veno-Occlusive Disease' [Mesh]	1 113
26.	#13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25	8 319
27.	#12 AND #26	92

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Defitelio® (defibrotyd) w leczeniu ciężkiej postaci zarostowej choroby żył wątroby występującej po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych

Tabela 24. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie *Cachrane* (wyszukiwanie zakończone 17.11.2015 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	defibrotide:ti,ab,kw	122
2.	bovine lung polydeoxyribonucleotide:ti,ab,kw	0
3.	dasovas:ti,ab,kw	0
4.	defibrinotide:ti,ab,kw	0
5.	defitelio:ti,ab,kw	2
6.	fraction p:ti,ab,kw	202
7.	noravid:ti,ab,kw	0
8.	prociclide:ti,ab,kw	0
9.	proclide:ti,ab,kw	0
10.	procyclide:ti,ab,kw	1
11.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	324
12.	hepatic veno-occlusive disease:ti,ab,kw	57
13.	Sinusoidal Obstruction Syndrome:ti,ab,kw	6
14.	Disease, Hepatic Veno-Occlusive:ti,ab,kw	57
15.	Syndrome, Sinusoidal Obstruction:ti,ab,kw	6
16.	Hepatic Veno Occlusive Disease:ti,ab,kw	57
17.	Veno-Occlusive Disease, Hepatic:ti,ab,kw	57
18.	Veno Occlusive Disease, Hepatic:ti,ab,kw	57
19.	obstruction, liver vein:ti,ab,kw	36
20.	liver venous obstruction:ti,ab,kw	12
21.	liver vein occlusion:ti,ab,kw	63
22.	hepatic vein occlusion:ti,ab,kw	48
23.	hepatic vein obstruction:ti,ab,kw	18
24.	Hepatic Veno-Occlusive Disease: Mesh	42
25.	#12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24	164
26.	#11 AND #25	7

Tabela 25. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie *Embase* (wyszukiwanie zakończone 17.11.2015 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	'defibrotide'	1053
2.	'bovine lung polydeoxyribonucleotide'	0
3.	'dasovas'	2
4.	'defibrinotide'	2
5.	'defitelio'	3
6.	'fraction p'	2 421
7.	'noravid'	19

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Defitelio® (defibrotyd) w leczeniu ciężkiej postaci zarostowej choroby żył wątroby występującej po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
8.	'prociclide'	37
9.	'proclide'	2
10.	'procyclide'	4
11.	'defibrotide'/exp	1 035
12.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	3 469
13.	'liver vein obstruction'/exp	2 864
14.	'hepatic vein obstruction'	102
15.	'hepatic vein occlusion'	113
16.	'hepatic veno-occlusive disease'	711
17.	'liver vein occlusion'	3
18.	'liver venous obstruction'	0
19.	'obstruction, liver vein'	0
20.	'sinusoidal obstruction syndrome'	482
21.	'veno occlusive disease, hepatic'	3
22.	'veno-occlusive disease hepatic'	3
23.	'hepatic veno occlusive disease'	711
24.	'syndrome, sinusoidal obstruction'	0
25.	'disease, hepatic veno-occlusive'	1
26.	'hepatic veno-occlusive disease'	711
27.	#13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26	3 231
28.	#12 AND #27	259

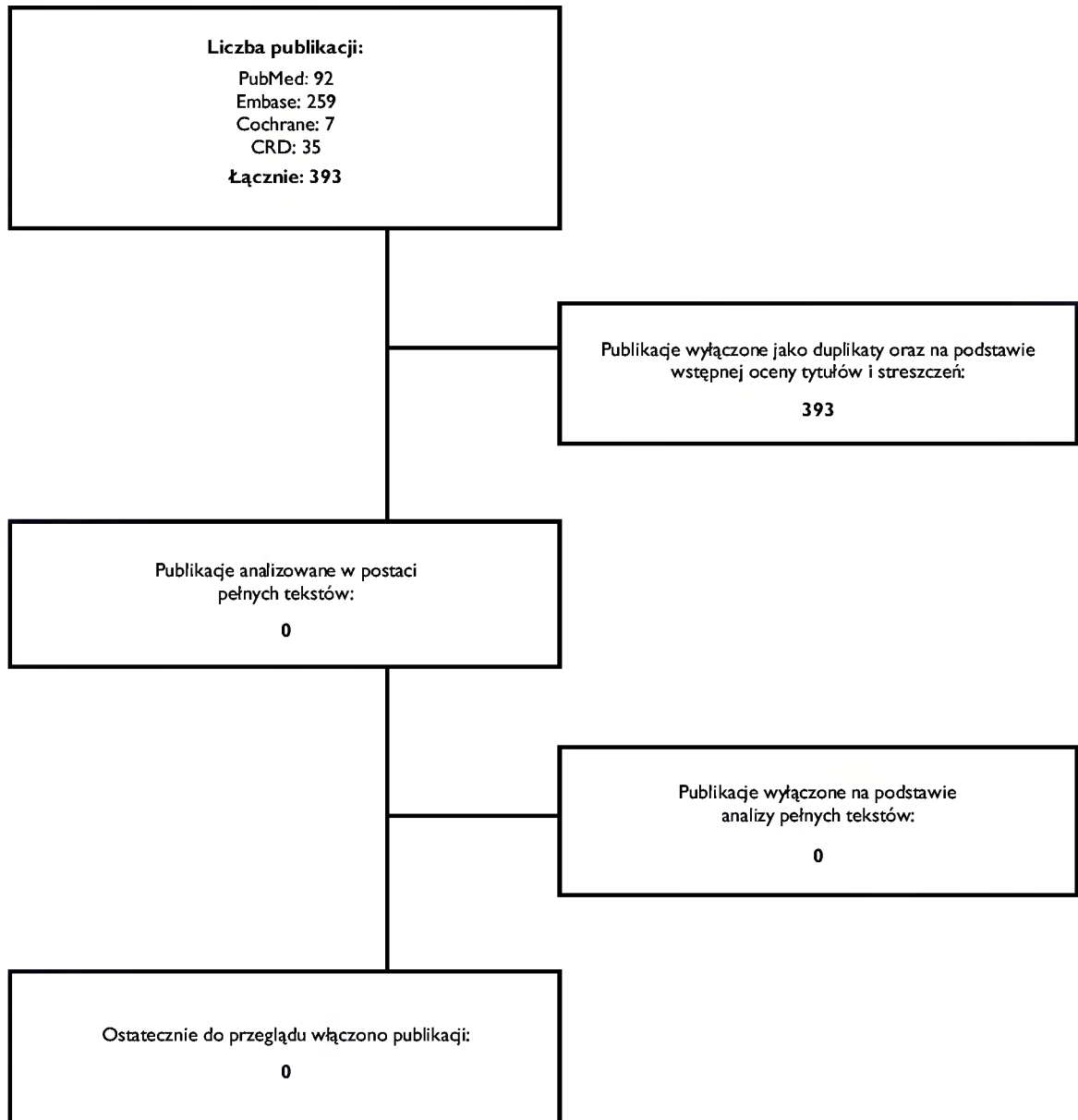
Tabela 26. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie CRD (wyszukiwanie zakończone 17.11.2015 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	defibrotide	8
2.	bovine lung polydeoxyribonucleotide	0
3.	dasovas	0
4.	defibrinotide	0
5.	defitelio	2
6.	fraction p	27
7.	noravid	0
8.	prociclide	0
9.	proclide	0
10.	procyclide	0
11.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	35

2.1.1. Diagram wyszukiwania analiz ekonomicznych

Poniżej przedstawiono diagram opisujący wyniki wyszukiwania analiz ekonomicznych

Diagram I. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – analizy ekonomiczne



2.2. Strategie wyszukiwania użyteczności

W poniższych tabelach przedstawiono strategie wyszukiwania użyteczności dla stanu sVOD wraz z datami zakończenia wyszukiwania w poszczególnych bazach.

Tabela 27. Strategia wyszukiwania użyteczności dotyczących VOD w bazie Medline przez PubMed (wyszukiwanie zakończone 13.11.2015 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	'Hepatic Venous Occlusive Disease' [Mesh]	1 113
2.	hepatic veno-occlusive disease	1 521
3.	Sinusoidal Obstruction Syndrome	1 643
4.	Disease, Hepatic Venous Occlusive	1 521
5.	Syndrome, Sinusoidal Obstruction	1 643
6.	Hepatic Venous Occlusive Disease	1 521
7.	Veno-Occlusive Disease, Hepatic	1 521
8.	Veno Occlusive Disease, Hepatic	1 521
9.	obstruction, liver vein	1 604
10.	liver venous obstruction	1 591
11.	liver vein occlusion	1 940
12.	hepatic vein occlusion	1 617
13.	hepatic vein obstruction	4 234
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	8 319
15.	utility OR utilities OR "quality of life" OR "life quality" OR "life qualities" OR QoL OR hrql OR Euroqol OR QALY OR "cost-utility" OR "quality adjusted" OR "standard gamble" OR SG OR "time trade-off" OR TTO OR HUI OR QWB OR EQ5D OR "EQ-5D" OR "feeling thermometer" OR "SF-36" OR "SF-12" OR "36-item short-form" OR "disability adjusted" OR disutility OR disutilities OR DALY	411 005
16.	#14 AND #15	125

Tabela 28. Strategia wyszukiwania użyteczności dotyczących VOD w bazie Cahrane (wyszukiwanie zakończone 13.11.2015 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	Hepatic Venous Occlusive Disease: Mesh	42
2.	hepatic veno-occlusive disease:ti,ab,kw	57
3.	Sinusoidal Obstruction Syndrome:ti,ab,kw	6
4.	Disease, Hepatic Venous Occlusive:ti,ab,kw	57
5.	Syndrome, Sinusoidal Obstruction:ti,ab,kw	6
6.	Hepatic Venous Occlusive Disease:ti,ab,kw	57
7.	Veno-Occlusive Disease, Hepatic:ti,ab,kw	57
8.	Veno Occlusive Disease, Hepatic:ti,ab,kw	57
9.	obstruction, liver vein:ti,ab,kw	36
10.	liver venous obstruction:ti,ab,kw	12

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Defitelio® (defibrotyd) w leczeniu ciężkiej postaci zarostowej choroby żył wątroby występującej po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
11.	liver vein occlusion:ti,ab,kw	63
12.	hepatic vein occlusion:ti,ab,kw	48
13.	hepatic vein obstruction:ti,ab,kw	18
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	164
15.	utility or utilities or "quality of life" or "life quality" or "life qualities" or Qol or hrql or Euroqol or QALY or "cost-utility" or "quality adjusted" or "standard gamble" or SG or "time trade-off" or TTO or HUI or QWB or EQ5D or "EQ-5D" or "feeling thermometer" or "SF-36" or "SF-12" or "36-item short-form" or "disability adjusted" or disutility or disutilities or DALY:ti,ab,kw	49 450
16.	#14 AND #15	8 w tym: Cochrane Reviews (2), Trials (6)

T-13 oraz 15: *Word variations have been searched*

Tabela 29. Strategia wyszukiwania użyteczności dotyczących VOD w bazie CRD (wyszukiwanie zakończone 13.11.2015 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	Hepatic Veno-Occlusive Disease: Mesh	7
2.	Hepatic Veno-Occlusive Disease	10
3.	Sinusoidal Obstruction Syndrome	0
4.	Disease, Hepatic Veno-Occlusive	0
5.	Syndrome, Sinusoidal Obstruction	0
6.	Hepatic Veno Occlusive Disease	10
7.	Veno-Occlusive Disease, Hepatic	0
8.	Veno Occlusive Disease, Hepatic	0
9.	obstruction, liver vein	0
10.	liver venous obstruction	0
11.	liver vein occlusion	0
12.	hepatic vein occlusion	0
13.	hepatic vein obstruction	0
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	10

Tabela 30. Strategia wyszukiwania użyteczności dotyczących VOD w bazie CEA Registry (wyszukiwanie zakończone 13.11.2015r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Liczba wyników dla kategorii „Articles”	Liczba wyników dla kategorii „Utility weights”
1.	hepatic veno-occlusive disease	0	0
2.	Sinusoidal Obstruction Syndrome	0	0
3.	Disease, Hepatic Veno-Occlusive	0	0
4.	Syndrome, Sinusoidal Obstruction	0	0
5.	Hepatic Veno Occlusive Disease	0	0

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Defitelio® (defibrotyd) w leczeniu ciężkiej postaci zarostowej choroby żył wątroby występującej po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych

Lp.	Słowa kluczowe	Liczba wyników dla kategorii „Articles”	Liczba wyników dla kategorii „Utility weights”
6.	Veno-Occlusive Disease, Hepatic	0	0
7.	Veno Occlusive Disease, Hepatic	0	0
8.	obstruction, liver vein	0	0
9.	liver venous obstruction	0	0
10.	liver vein occlusion	0	0
11.	hepatic vein occlusion	0	0
12.	hepatic vein obstruction	0	0

Tabela 31. Strategia wyszukiwania użyteczności dotyczących ALF w bazie Medline przez PubMed (wyszukiwanie zakończone 13.11.2015 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	'Liver Failure, Acute' [Mesh]	4 262
2.	Failure, Acute Liver	14 834
3.	Fulminating Hepatic Failure	14 850
4.	Fulminating Hepatic Failures	14 834
5.	Hepatic Failure, Fulminating	14 850
6.	Hepatic Failures, Fulminating	14 834
7.	Liver Failure, Fulminant	16 637
8.	Fulminant Liver Failure	16 637
9.	Fulminant Liver Failures	14 844
10.	Liver Failures, Fulminant	14 844
11.	Hepatic Failure, Acute	16 132
12.	Acute Hepatic Failure	16 132
13.	Failure, Acute Hepatic	16 132
14.	Hepatic Failure, Fulminant	16 722
15.	Fulminant Hepatic Failure	16 722
16.	Fulminant Hepatic Failures	14 845
17.	Hepatic Failures, Fulminant	14 845
18.	Acute Liver Failure	14 834
19.	Fulminating Liver Failure	14 852
20.	Fulminating Liver Failures	14 834
21.	Liver Failure, Fulminating	14 852
22.	Liver Failures, Fulminating	14 834
23.	#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 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22	18 208
24.	utility OR utilities OR "quality of life" OR "life quality" OR "life qualities" OR Qol OR hrql OR Euroqol OR QALY OR "cost-utility" OR "quality adjusted" OR "standard gamble" OR SG OR "time trade-off" OR TTO OR HUI OR QWB OR	411 005

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Defitelio® (defibrotyd) w leczeniu ciężkiej postaci zarostowej choroby żył wątroby występującej po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
	EQ5D OR "EQ-5D" OR "feeling thermometer" OR "SF-36" OR "SF-12" OR "36-item short-form" OR "disability adjusted" OR disutility OR disutilities OR DALY	

Tabela 32. Strategia wyszukiwania użyteczności dotyczących ALF w bazie *Cachrane* (wyszukiwanie zakończone 13.11.2015 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	'Liver Failure, Acute': Mesh	80
2.	Failure, Acute Liver:ti,ab,kw	704
3.	Fulminating Hepatic Failures:ti,ab,kw	0
4.	Hepatic Failure, Fulminating:ti,ab,kw	0
5.	Hepatic Failures, Fulminating:ti,ab,kw	0
6.	Liver Failure, Fulminant:ti,ab,kw	62
7.	Fulminant Liver Failure:ti,ab,kw	62
8.	Fulminant Liver Failures:ti,ab,kw	62
9.	Liver Failures, Fulminant:ti,ab,kw	62
10.	Hepatic Failure, Acute:ti,ab,kw	264
11.	Acute Hepatic Failure:ti,ab,kw	264
12.	Failure, Acute Hepatic:ti,ab,kw	264
13.	Hepatic Failure, Fulminant:ti,ab,kw	80
14.	Fulminant Hepatic Failure:ti,ab,kw	80
15.	Fulminant Hepatic Failures:ti,ab,kw	80
16.	Hepatic Failures, Fulminant:ti,ab,kw	80
17.	Acute Liver Failure:ti,ab,kw	704
18.	Fulminating Liver Failure:ti,ab,kw	0
19.	Fulminating Liver Failures:ti,ab,kw	0
20.	Liver Failure, Fulminating:ti,ab,kw	0
21.	Liver Failures, Fulminating:ti,ab,kw	0
22.	Fulminating Hepatic Failure:ti,ab,kw	0
23.	#1 OR #2 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17	817
24.	utility OR utilities OR "quality of life" OR "life quality" OR "life qualities" OR Qol OR hrql OR Euroqol OR QALY OR "cost-utility" OR "quality adjusted" OR "standard gamble" OR SG OR "time trade-off" OR TTO OR HUI OR QWB OR EQ5D OR "EQ-5D" OR "feeling thermometer" OR "SF-36" OR "SF-12" OR "36-item short-form" OR "disability adjusted" OR disutility OR disutilities OR DALY: ti,ab,kw	49 450
25.	#23 AND #24	34 w tym: Cochrane Reviews (7), Trials (24), Economic Evaluations (3)

T-22 oraz 24: w wyszukiwaniu zastosowano opcję "Word variations have been searched"

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Defitelio® (defibrotyd) w leczeniu ciężkiej postaci zarostowej choroby żył wątroby występującej po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych

Tabela 33. Strategia wyszukiwania użyteczności dotyczących ALF w bazie CRD (wyszukiwanie zakończone 23.11.2015 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	'Liver Failure, Acute' [Mesh]	27
2.	Failure, Acute Liver	0
3.	Fulminating Hepatic Failure	0
4.	Fulminating Hepatic Failures	0
5.	Hepatic Failure, Fulminating	0
6.	Hepatic Failures, Fulminating	0
7.	Liver Failure, Fulminant	0
8.	Fulminant Liver Failure	4
9.	Fulminant Liver Failures	0
10.	Liver Failures, Fulminant	0
11.	Hepatic Failure, Acute	0
12.	Acute Hepatic Failure	4
13.	Failure, Acute Hepatic	0
14.	Hepatic Failure, Fulminant	0
15.	Fulminant Hepatic Failure	5
16.	Fulminant Hepatic Failures	0
17.	Hepatic Failures, Fulminant	0
18.	Acute Liver Failure	15
19.	Fulminating Liver Failure	0
20.	Fulminating Liver Failures	0
21.	Liver Failure, Fulminating	0
22.	Liver Failures, Fulminating	0
23.	#1 OR #8 OR #12 OR #15 OR #18	46

Tabela 34. Strategia wyszukiwania użyteczności dotyczących ALF w bazie CEA Registry (wyszukiwanie zakończone 13.11.2015 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Liczba wyników dla kategorii „Articles”	Liczba wyników dla kategorii „Utility weights”
1.	Liver Failure, Acute	0	0
2.	Failure, Acute Liver	0	0
3.	Fulminating Hepatic Failure	0	0
4.	Fulminating Hepatic Failures	0	0
5.	Hepatic Failure, Fulminating	0	0
6.	Hepatic Failures, Fulminating	0	0
7.	Liver Failure, Fulminant	0	0
8.	Fulminant Liver Failure	0	0

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Defitelio® (defibrotyd) w leczeniu ciężkiej postaci zarostowej choroby żył wątroby występującej po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych

Lp.	Słowa kluczowe	Liczba wyników dla kategorii „Articles”	Liczba wyników dla kategorii „Utility weights”
9.	Fulminant Liver Failures	0	0
10.	Liver Failures, Fulminant	0	0
11.	Hepatic Failure, Acute	0	0
12.	Acute Hepatic Failure	0	0
13.	Failure, Acute Hepatic	0	0
14.	Hepatic Failure, Fulminant	0	0
15.	Fulminant Hepatic Failure	3	53
16.	Fulminant Hepatic Failures	0	0
17.	Hepatic Failures, Fulminant	0	0
18.	Acute Liver Failure	2	11
19.	Fulminating Liver Failure	0	0
20.	Fulminating Liver Failures	0	0
21.	Liver Failure, Fulminating	0	0
22.	Liver Failures, Fulminating	0	0

Tabela 35. Strategia wyszukiwania użyteczności dotyczących zespołu Budd-Chiarego w bazie CEA Registry (wyszukiwanie zakończone 13.11.2015 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Liczba wyników dla kategorii „Articles”	Liczba wyników dla kategorii „Utility weights”
1.	Budd-Chiari Syndrome	0	0
2.	Hepatic Venous Outflow Obstruction	0	0
3.	Chiari's Syndrome	0	0
4.	Chiari Syndrome	0	0
5.	Chiaris Syndrome	0	0
6.	Hepatic Vein Thrombosis	0	0
7.	Hepatic Vein Thromboses	0	0
8.	Thromboses, Hepatic Vein	0	0
9.	Thrombosis, Hepatic Vein	0	0
10.	Vein Thromboses, Hepatic	0	0
11.	Vein Thrombosis, Hepatic	0	0

Tabela 36. Strategia wyszukiwania użyteczności dotyczących choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi w bazie CEA Registry (wyszukiwanie zakończone 13.11.2015 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Liczba wyników dla kategorii „Articles”	Liczba wyników dla kategorii „Utility weights”
1.	Graft-Versus-Host Disease	3	5
2.	Disease, Graft-Versus-Host	0	0

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Defitelio® (defibrotyd) w leczeniu ciężkiej postaci zarostowej choroby żył wątroby występującej po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych

Lp.	Słowa kluczowe	Liczba wyników dla kategorii „Articles”	Liczba wyników dla kategorii „Utility weights”
3.	Diseases, Graft-Versus-Host	0	0
4.	Graft Versus Host Disease	0	0
5.	Graft-Versus-Host Diseases	0	0
6.	Runt Disease	0	0
7.	Disease, Runt	0	0
8.	Graft-vs-Host Disease	0	0
9.	Disease, Graft-vs-Host	0	0
10.	Diseases, Graft-vs-Host	0	0
11.	Graft-vs-Host Diseases	0	0
12.	Homologous Wasting Disease	0	0
13.	Disease, Homologous Wasting	0	0
14.	GvHD	2	5

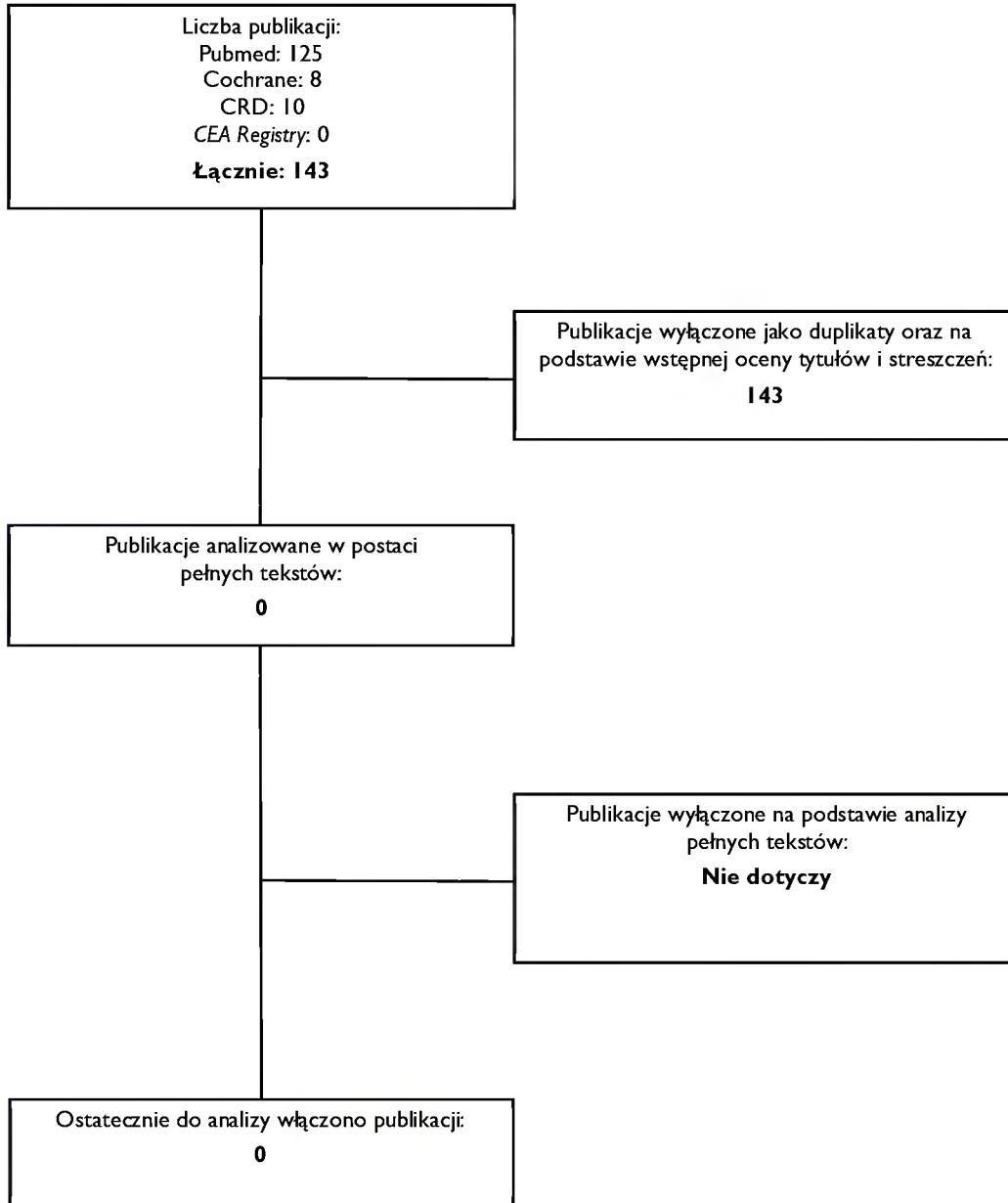
Tabela 37. Strategia wyszukiwania użyteczności dotyczących marskości wątroby w bazie CEA Registry (wyszukiwanie zakończone 13.11.2015)

Lp.	Słowa kluczowe	Liczba wyników dla kategorii „Articles”	Liczba wyników dla kategorii „Utility weights”
1.	Cirrhosis, Liver	1	8
2.	Cirrhoses, Liver	0	0
3.	Liver Cirrhoses	0	0
4.	Hepatic Cirrhosis	2	13
5.	Cirrhoses, Hepatic	0	0
6.	Cirrhosis, Hepatic	0	0
7.	Hepatic Cirrhoses	0	0
8.	Fibrosis, Liver	0	0
9.	Fibroses, Liver	0	0
10.	Liver Fibroses	0	0
11.	Liver Fibrosis	5	42

2.2.1. Diagram wyszukiwania użyteczności

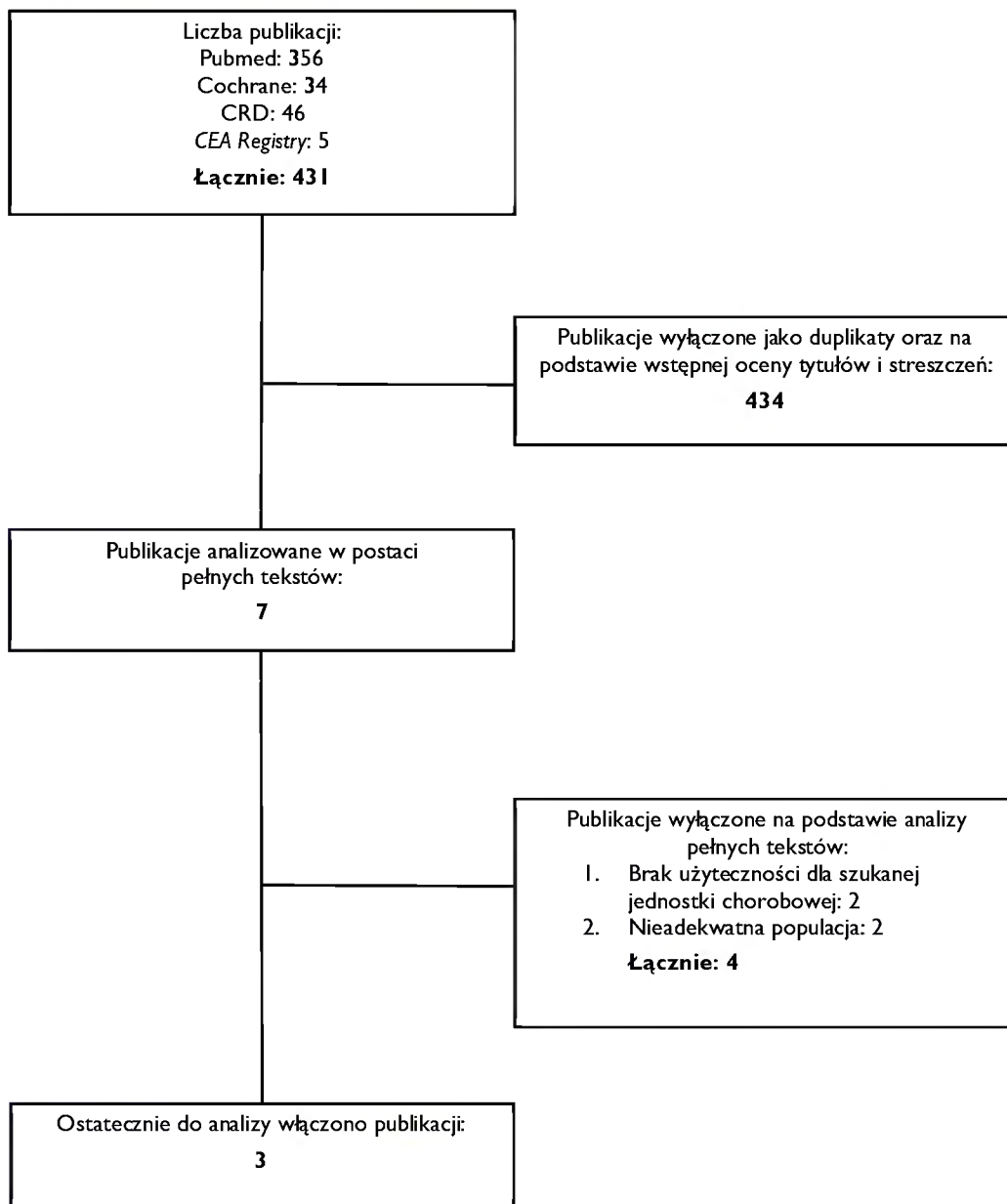
Poniżej przedstawiono diagram opisujący wyniki wyszukiwania użyteczności dotyczących VOD.

Diagram 2. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – użyteczności dotyczące VOD



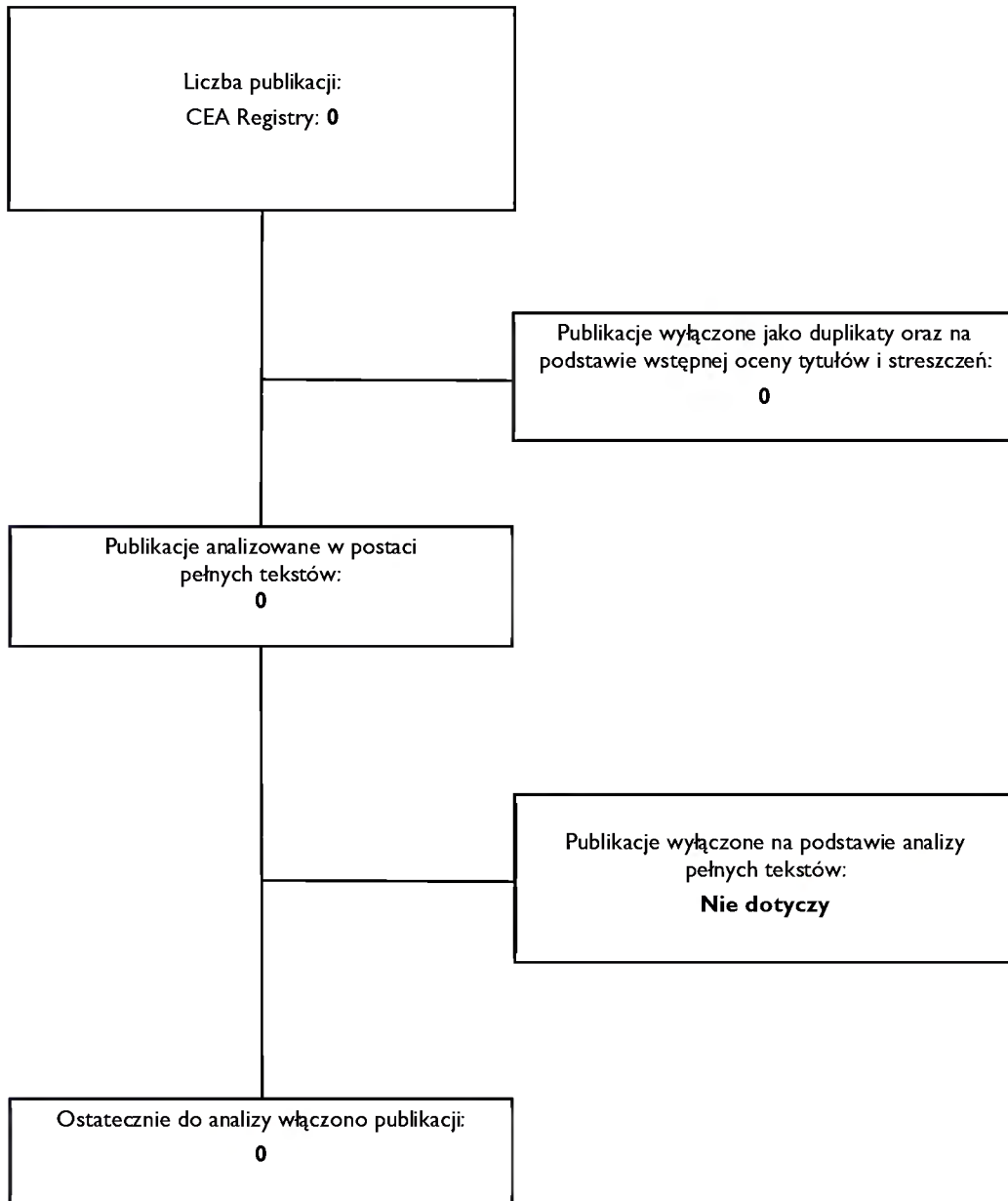
Poniżej przedstawiono diagram opisujący wyniki wyszukiwania użyteczności dotyczących ALF.

Diagram 3. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – użyteczności dotyczące ALF



Poniżej przedstawiono diagram opisujący wyniki wyszukiwania użyteczności dotyczących [REDAKTOWANE]

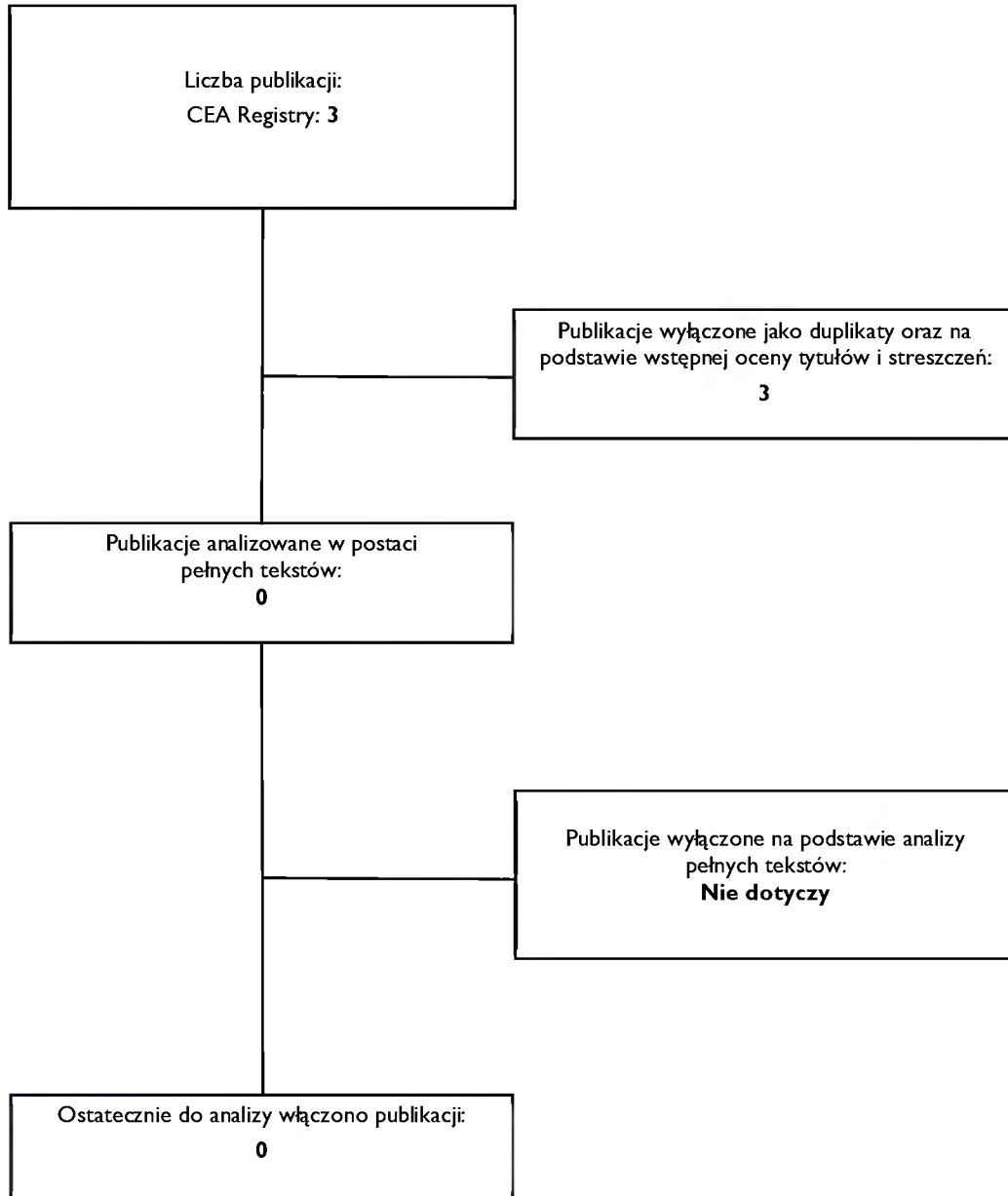
Diagram 4. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – użyteczności [REDAKTOWANE]



Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Defitelio® (defibrotyd) w leczeniu ciężkiej postaci zarostowej choroby żył wątroby występującej po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych

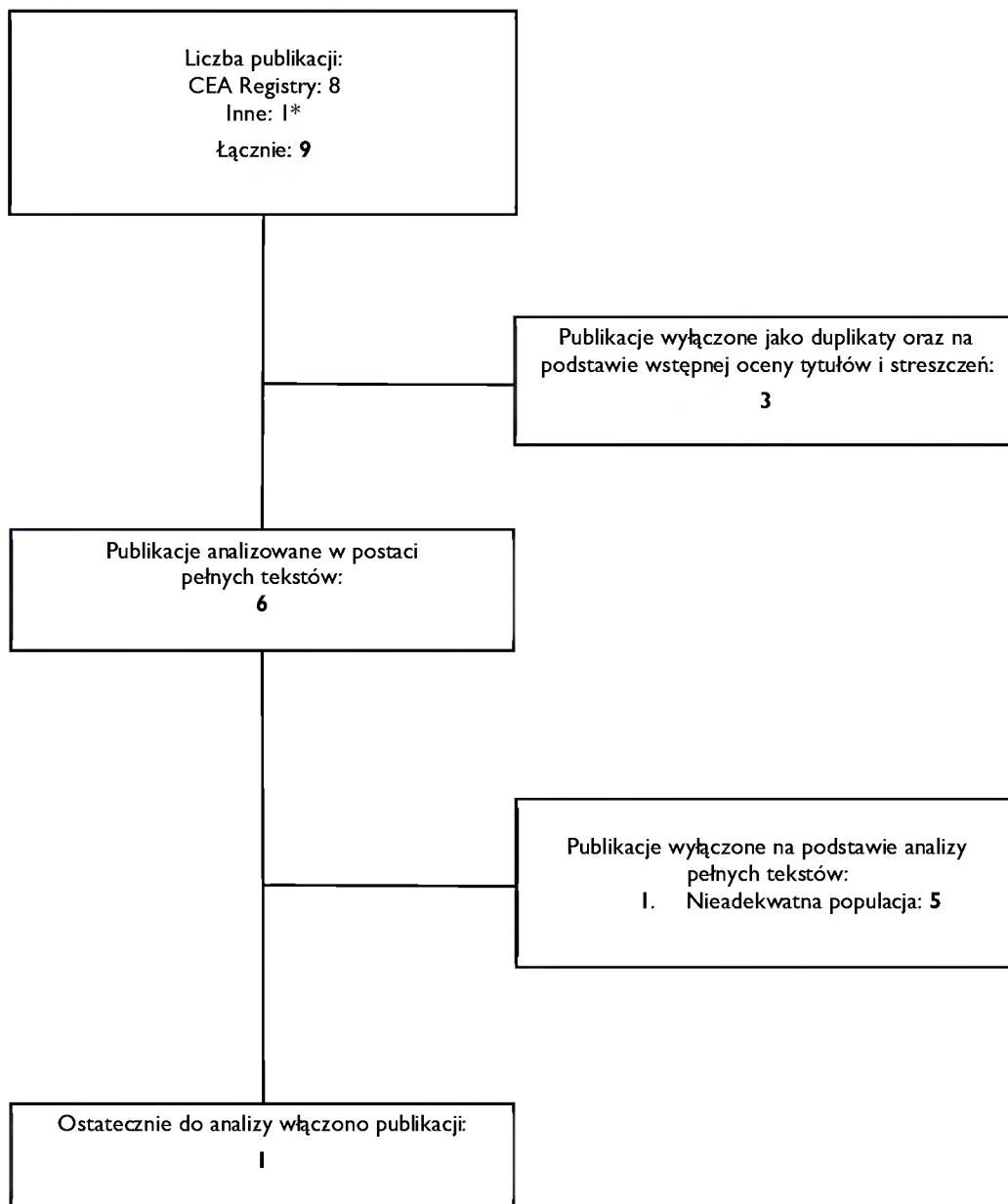
Poniżej przedstawiono diagram opisujący wyniki wyszukiwania użyteczności dotyczących [REDAKTOWANE]

Diagram 5. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – użyteczności dotyczące [REDAKTOWANE]



Poniżej przedstawiono diagram opisujący wyniki wyszukiwania użyteczności dotyczących [REDAKTOWANE]

Diagram 6. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – użyteczności dotyczące [REDAKTOWANE]



* [REDAKTOWANE]

2.2.2. Charakterystyka publikacji dotyczących użyteczności włączonych do przeglądu i uwzględnionych w analizie wrażliwości

Tabela 38. Publikacje dotyczące użyteczności włączone do przeglądu i uwzględnionych w analizie wrażliwości

Publikacja	Cel	Metodyka	Populacja	Wyniki (użyteczności)	Powód nieuwzględnienia w analizie podstawowej
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

2.3. Wybrane parametry analizy wrażliwości

W niniejszym rozdziale przedstawiono opis oszacowań parametrów analizy wrażliwości, które wymagały przeprowadzenia dodatkowych, złożonych kalkulacji.

Minimalny koszt związany z prowadzeniem najlepszego możliwego leczenia objawowego (BSC)

W celu wyznaczenia minimalnego kosztu związanego z prowadzeniem najlepszego możliwego leczenia objawowego (BSC) przyjęto założenie, że w ramach leczenia sVOD pacjent (pediatryczny/dorosły), niezależnie od czasu pojawienia się choroby (wczesna/późna postać) przebywa [REDACTED]

Wyceny punktowej ww. świadczenia

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Defitelio® (defibrotyd) w leczeniu ciężkiej postaci zarostowej choroby żył wątroby występującej po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych

dokonano w oparciu o załącznik nr 2 do Zarządzenia Prezesa NFZ nr 81/2014/DSOZ z dnia 5 grudnia 2014 r [37].

W poniższej tabeli przedstawiono całkowity koszt takiej hospitalizacji przypadający na pacjenta z sVOD po HSCT.

Tabela 39. Minimalny całkowity koszt związany z prowadzeniem BSC (perspektywa NFZ/wspólna)- analiza wrażliwości

Populacja	Świadczenie	Procentowe zużycie świadczenia w populacji [%]	Wycena punktowa/ świadczenie	Średni koszt/pkt [PLN]	Minimalny całkowity koszt związany z prowadzeniem BSC / pacjent[PLN]
Populacja dzieci/ dorosłych z sVOD po HSCT					

W celu wyznaczenia przypadającego na cykl modelu minimalnego dziennego kosztu związanego z prowadzeniem BSC w warunkach szpitalnych uwzględniono przedstawiony w Tabeli 39 minimalny całkowity koszt związany z prowadzeniem BSC i przypisany do ramienia terapeutycznego przedstawiony w Tabeli 9 czas hospitalizacji pacjenta po HSCT związany z leczeniem sVOD. Szczegóły kalkulacji zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 40. Minimalny dzienny koszt prowadzenia najlepszego możliwego leczenia objawowego (perspektywa NFZ/wspólna) – analiza wrażliwości

Populacja	Minimalny całkowity koszt związany z prowadzeniem BSC/pacjent [PLN]		Czas hospitalizacji pacjenta po HSCT związanej z leczeniem sVOD [dni]		Minimalny dzienny koszt związany z prowadzeniem BSC/pacjent [PLN]
	DEF+BSC	BSC	DEF+BSC	BSC	
Populacja dzieci/dorosłych z sVOD po HSCT					

Maksymalny koszt związany z prowadzeniem najlepszego możliwego leczenia objawowego (BSC)

W celu wyznaczenia maksymalnego kosztu związanego z prowadzeniem najlepszego możliwego leczenia objawowego (BSC) przyjęto założenie, że w ramach leczenia sVOD pacjent (pediatryczny/dorosły), niezależnie od czasu pojawienia się choroby (wczesna/późna postać) przebywa [redacted] dokonano w oparciu o Katalog świadczeń do sumowania stanowiący załącznik nr 3 do Zarządzenia Prezesa NFZ nr 81/2014/DSOZ z dnia 5 grudnia 2014 r zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne [38] przyjmując [redacted] Przedstawiony w poniższej tabeli maksymalny dzienny koszt związany z prowadzeniem BSC wyznaczono w oparciu o wyznaczony dla pacjenta pediatrycznego/dorosłego koszt [redacted] i odsetki pacjentów pediatrycznych i dorosłych zaczerpnięte z badania Richardson 2009 [16, 22, 23, 24].

Tabela 41. Maksymalny dzienny koszt prowadzenia najlepszego możliwego leczenia objawowego (perspektywa NFZ/wspólna) – analiza wrażliwości

Populacja	Maksymalny dzienny koszt prowadzenia najlepszego możliwego leczenia objawowego (perspektywa NFZ/wspólna)					Maksymalny dzienny koszt związany z prowadzeniem BSC/pacjent [PLN]			
	Odsetek pacjentów z populacji [%]	Oddział	Udział czasu pobytu w oddziale w całkowitym czasie hospitalizacji związanej z leczeniem sVOD [%]	Świadczenie	Wycena punktowa/osobodzień		Średni koszt/pkt [PLN]	Koszt/osobodzień [PLN]	Odsetek pacjentów z populacji [%]
Populacja dzieci z sVOD po HSCT	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Populacja dorosłych z sVOD po HSCT	█	█	█	█	█	█	█	█	█

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Defitelio® (defibrotyd) w leczeniu ciężkiej postaci zarostowej choroby żył wątroby występującej po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych

Minimalna/maksymalna dobową dawkę defibrotynu

Minimalną i maksymalną dobową dawkę defibrotynu (wyrażoną liczbą miligramów/kg masy ciała pacjenta) wyznaczono przy uwzględnieniu średniej dobowej dawki defibrotynu [redacted] [redacted] wyznaczone w badaniu klinicznym Richardson 2009 [14, 20, 21, 22].

Tabela 42. Minimalna i maksymalna dobową dawkę defibrotynu uwzględniona w analizie wrażliwości

Produkt leczniczy (substancja czynna)	Średnia dobową dawkę [mg/kg]	SD [mg/kg]	Minimalną dobową dawkę [mg/kg]	Maksymalną dobową dawkę [mg/kg]
Defitelio® (defibrotyd)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Uwzględniając zaczerpniętą z badania Richardson 2009 [16, 22, 23, 24] średnią masę ciała pacjenta w ramieniu DEF+BSC (patrz Tabela 1), przedstawioną wyżej minimalną i maksymalną dobową dawkę defibrotynu oraz przedstawioną w Tabeli 4 koszt za 1 mg defibrotynu skalkulowano koszt minimalnej/maksymalnej dobowej dawki defibrotynu (perspektywa NFZ/wspólna) uwzględniony w analizie wrażliwości. Wyniki zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 43. Koszt minimalnej/maksymalnej dobowej dawki defibrotynu uwzględniony w analizie wrażliwości (perspektywa NFZ/wspólna)

Parametr	Dobową dawkę [mg/kg]	Średnia masa ciała [kg]	Dobową dawkę/pacjent [mg]	Koszt/1 mg defibrotynu [PLN]		Koszt/dobową dawkę defibrotynu/pacjent [PLN]	
				z RSS	bez RSS	z RSS	bez RSS
Minimalną dobową dawkę defibrotynu	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Maksymalną dobową dawkę defibrotynu	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Wycena zużytego defibrotynu w oparciu o liczbę zużytych fiolek produktu leczniczego Defitelio®

W ramach analizy podstawowej przyjęto, iż płatnik publiczny/płatnik publiczny+pacjent ponosi koszty wyłącznie podanego pacjentowi defibrotynu. Jest to zgodne z zapisami zarządzenia nr 71/2015/DGL Prezesa NFZ z dnia 20 października 2015 r. [36] (Rozliczeniu podlegają podane lub wydane świadczeniobiorcy leki (...), ilości podanych lub wydanych świadczeniobiorcy leków muszą wynikać ze schematu dawkowania (apis programu) dla odpowiedniego parametru: masy ciała, powierzchni ciała, dawki indywidualnej lub bezpośredniej).

W analizie wrażliwości przetestowano wpływ wyceny defibrotynu przeprowadzonej w oparciu o liczbę zużytych fiolek produktu leczniczego Defitelio® na wyniki analizy podstawowej. Przyjęto zatem, iż płatnik publiczny/płatnik publiczny+pacjent ponosi koszty zużytych na pacjenta fiolek defibrotynu (włączając nieużyte z fiołki resztki produktu podlegające utylizacji).

Uwzględniając wyznaczoną na potrzeby analizy podstawowej średnią dobową dawkę defibrotynu przypadającą na pacjenta z sVOD, zawartość 1 fiołki produktu leczniczego Defitelio® (równą 200 mg defibrotynu) oraz jej koszt skalkulowano koszt dobowej dawki defibrotynu uwzględniony w analizie wrażliwości w odniesieniu do rozważanego parametru. Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Defitelio® (defibrotyd) w leczeniu ciężkiej postaci zarostowej choroby żył wątroby występującej po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych

Tabela 44. Koszt dobowej dawki defibrotynu przy uwzględnieniu jego zużycia w oparciu o liczbę fiolek produktu leczniczego Defitelio® (perspektywa NFZ/wspólna) – analiza wrażliwości

Produkt leczniczy (substancja czynna)	Dobowa dawka/pacjent [mg]	Zawartość defibrotynu/1 fiołka produktu [mg]	Liczba zużytych fiołek/pacjent/doba	Koszt 1 fiołki produktu [PLN]		Koszt/dobowa dawka defibrotynu/pacjent [PLN]	
				z RSS	bez RSS	z RSS	bez RSS
Defitelio® (defibrotyd)	████	██	█	████	████	████	████

Minimalna/maksymalna masa ciała pacjenta z sVOD w ramieniu DEF+BSC

Minimalną i maksymalną masę ciała pacjenta wyznaczono przy uwzględnieniu zaczerpniętej z badania Richardson 2009 [14, 20, 21, 22] średniej masy ciała w ramieniu DEF+BSC i odchylenia standardowego

Tabela 45. Minimalna i maksymalna masa ciała pacjenta z sVOD uwzględniona w analizie wrażliwości

Parametr	Średnia masa ciała pacjenta [kg]	SD [mg/kg]	Minimalna masa ciała pacjenta [kg]	Maksymalna masa ciała pacjenta [kg]
Masa ciała pacjenta z sVOD	████	████	████	████

Uwzględniając zaczerpniętą z badania Richardson 2009 [16, 22, 23, 24] średnią dobową dawkę defibrotynu ██████████ przedstawioną wyżej minimalną i maksymalną masę ciała pacjenta oraz przedstawiony w Tabeli 4 koszt za 1 mg defibrotynu skalkulowano koszt (perspektywa NFZ/wspólna) dobowej dawki defibrotynu przy uwzględnieniu minimalnej/maksymalnej masy ciała pacjenta rozważony w analizie wrażliwości. Wyniki zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 46. Koszt dobowej dawki defibrotynu przy uwzględnieniu minimalnej/maksymalnej masy ciała pacjenta rozważony w analizie wrażliwości (perspektywa NFZ/wspólna)

Parametr	Masa ciała [kg]	Dobowa dawka [mg/kg]	Dobowa dawka/pacjent [mg]	Koszt/1 mg defibrotynu [PLN]		Koszt/dobowa dawka defibrotynu/pacjent [PLN]	
				z RSS	bez RSS	z RSS	bez RSS
Minimalna masa ciała pacjenta	████	████	████	████	████	████	████
Maksymalna masa ciała pacjenta	████	████	████	████	████	████	████

Średnia masa ciała pacjenta z sVOD w ramieniu DEF+BSC wyznaczona w oparciu o średnią masę ciała pacjenta (pediatrycznego/dorosłego) w BIA ważoną udziałem dzieci i dorosłych w całkowitej populacji osób z sVOD w Polsce

W poniższej tabeli przedstawiono uwzględnioną w analizie wrażliwości średnią masę ciała pacjenta z sVOD w ramieniu DEF+BSC wyznaczoną jako średnia masa ciała pacjenta (pediatrycznego/dorosłego) skalkulowana na potrzeby analizy wpływu na budżet [28] ważoną udziałem dzieci i dorosłych w całkowitej populacji osób z sVOD w Polsce. Udziały populacji pediatrycznej z sVOD i populacji osób dorosłych z sVOD w całkowitej liczbie osób z sVOD w Polsce skalkulowano jako wartości średnie tych odsetków wyznaczonych dla lat 2015-2017.

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Defitelio® (defibrotyd) w leczeniu ciężkiej postaci zarostowej choroby żył wątroby występującej po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych

Tabela 47. Średnia masa ciała pacjenta z sVOD wyznaczona w oparciu o dane z BIA uwzględniona w analizie wrażliwości

Populacja	Średnia masa ciała pacjenta [kg]	Uśredniony dla lat 2015-2017 udział populacji w całkowitej liczbie pacjentów z sVOD w Polsce	Średnia ważona masa ciała pacjenta [kg]
Populacja dzieci z sVOD po HSCT	34,9	14,42%	68,13
Populacja dorosłych z sVOD po HSCT	73,73	85,58%	

Uwzględniając zaczerpniętą z badania Richardson 2009 [16, 22, 23, 24] średnią dobową dawkę defibrotynu [redacted], przedstawioną wyżej średnią ważoną masę ciała pacjenta oraz przedstawiony w Tabeli 4 koszt za 1 mg defibrotynu skalkulowano koszt (perspektywa NFZ/wspólna) dobowej dawki defibrotynu rozważony w analizie wrażliwości. Wyniki zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 48. Koszt dobowej dawki defibrotynu przy uwzględnieniu masy ciała pacjenta wyznaczonej w oparciu o dane z BIA rozważony w analizie wrażliwości (perspektywa NFZ/wspólna)

Parametr	Masa ciała [kg]	Dobowa dawka [mg/kg]	Dobowa dawka/pacjent [mg]	Koszt/1 mg defibrotynu [PLN]		Koszt/dobowa dawka defibrotynu/pacjent [PLN]	
				z RSS	bez RSS	z RSS	bez RSS
Masa ciała pacjenta wyznaczona w oparciu o dane z BIA	68,13	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted Table Content]

2.4. Wyniki analizy ekonomicznej i analizy progowej w odniesieniu do współczynników CER i CUR

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki analizy ekonomicznej i analizy progowej w odniesieniu do współczynników CER i CUR bez uwzględnienia/przy rozważeniu proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 5 I. Wyniki analizy ekonomicznej oraz analizy progowej w odniesieniu do współczynników CER i CUR: DEF+BSC vs BSC (bez uwzględnienia RSS) – perspektywa NFZ/wspólna

Parametr	Perspektywa NFZ/wspólna											
	DEF+BSC						BSC					
	Koszt [PLN]	Efekt [LY]	Efekt [QALY]	CER [PLN/LY]	CUR [PLN/QALY]	Koszt [PLN]	Efekt [LY]	Efekt [QALY]	CER [PLN/LY]	CUR [PLN/QALY]	Przy uwzględnieniu CER	Przy uwzględnieniu CUR
Analiza podstawowa	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Minimalny % pacjentów z CR (dzień +100)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Maksymalny % pacjentów z CR (dzień +100)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Użyteczność	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Użyteczność	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Użyteczność	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Minimalna dobowo dawka defibrotynu	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Maksymalna dobowo dawka defibrotynu	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Wycena defibrotynu w oparciu o liczbę zużytych fiolek	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Minimalny czas stosowania defibrotynu	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Parametr	Perspektywa NFZ/wspólna													
	DEF+BSC							BSC						
	Koszt [PLN]	Efekt [LY]	Efekt [QALY]	CER [PLN/LY]	CUR [PLN/QALY]	Koszt [PLN]	Efekt [LY]	Efekt [QALY]	CER [PLN/LY]	CUR [PLN/QALY]	Przy uwzględnieniu CER	Przy uwzględnieniu CUR	Progowa CZN [PLN]	
Maksymalny czas stosowania defibrotydu	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Czas stosowania defibrotydu wg opisu programu lekowego	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Minimalna masa ciała pacjenta w ramieniu DEF+BSC	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Maksymalna masa ciała pacjenta w ramieniu DEF+BSC	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Średnia wazona masa ciała pacjenta w oparciu o BIA	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Minimalny czas hospitalizacji pacjenta po HSCT związanej z leczeniem sVOD	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Maksymalny czas hospitalizacji pacjenta po HSCT związanej z leczeniem sVOD	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Minimalny dzienny koszt prowadzenia BSC/pacjent	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Maksymalny dzienny koszt prowadzenia BSC/pacjent	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Brak dyskontowania kosztów i efektów	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Brak dyskontowania efektów	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Stopa dyskontowa dla efektów równa 5%	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

* cena zbytu netto produktu leczniczego Defitelio®, przy której CER/CUR nie jest wyższy od CER/CUR dla BSC, przyjmuje wartość ujemną

Tabela 52. Wyniki analizy ekonomicznej oraz analizy progowej w odniesieniu do współczynników CER i CUR: DEF+BSC vs BSC (z uwzględnieniem RSS) – perspektywa NFZ/wspólna

Parametr	Perspektywa NFZ/wspólna											
	DEF+BSC						BSC					
	Koszt [PLN]	Efekt [LY]	Efekt [QALY]	CER [PLN/LY]	CUR [PLN/QALY]	Koszt [PLN]	Efekt [LY]	Efekt [QALY]	CER [PLN/LY]	CUR [PLN/QALY]	Przy uwzględnieniu CER	Przy uwzględnieniu CUR
Analiza podstawowa	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Minimalny % pacjentów z CR (dzień +100)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Maksymalny % pacjentów z CR (dzień +100)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Użyteczność	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Użyteczność	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Użyteczność	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Minimalna dobowa dawka defibrodydu	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Maksymalna dobowo dawka defibrodydu	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Wycena defibrodydu w oparciu o liczbę zużytych fiolek	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Minimalny czas stosowania defibrodydu	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Parametr	Perspektywa NFZ/wspólna											
	DEF+BSC						BSC					
	Koszt [PLN]	Efekt [LY]	Efekt [QALY]	CER [PLN/LY]	CUR [PLN/QALY]	Koszt [PLN]	Efekt [LY]	Efekt [QALY]	CER [PLN/LY]	CUR [PLN/QALY]	Przy uwzględnieniu CER	Przy uwzględnieniu CUR
Maksymalny czas stosowania defibrotydu	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Czas stosowania defibrotydu wg opisu programu lekowego	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Minimalna masa ciała pacjenta w ramieniu DEF+BSC	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Maksymalna masa ciała pacjenta w ramieniu DEF+BSC	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Średnia wazona masa ciała pacjenta w oparciu o BIA	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Minimalny czas hospitalizacji pacjenta po HSCT związanej z leczeniem sVOD	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Maksymalny czas hospitalizacji pacjenta po HSCT związanej z leczeniem sVOD	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Minimalny dzienny koszt prowadzenia BSC/pacjent	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Maksymalny dzienny koszt prowadzenia BSC/pacjent	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Brak dyskонтowania kosztów i efektów	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Brak dyskонтowania efektów	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Stopa dyskонтowa dla efektów równa 5%	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█

* cena zbytu netto produktu leczniczego Defitelio®, przy której CER/CUR nie jest wyższy od CER/CUR dla BSC, przyjmuje wartość ujemną

3. PIŚMIENNICTWO

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r.
2. 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 z późn. zm.).
3. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
4. Projekt opisu programu lekowego: „Leczenie defibrotidem ciężkiej postaci zarostowej choroby żył wątroby (niewydolność zatokowa wątroby) występującej po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych (ICD-10 K76.5)”.
5. [redacted] Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Defitelio® (defibrotyd) w leczeniu ciężkiej postaci zarostowej choroby żył wątroby występującej po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych. Instytut Arcana Sp. z o.o. Kraków 2015, praca niepublikowana, stanowiąca załącznik do wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu dla produktu leczniczego Defitelio®.
6. Charakterystyka Produktu Leczniczego Defitelio®, dostarczona przez Zleceniodawcę.
7. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, ATC/DDD Index 2015 [http://www.whocc.no/atc_ddd_index/].
8. Richardson PG, Ho VT, Giralt S et al. Safety and efficacy of defibrotide for the treatment of severe hepatic veno-occlusive disease. *Ther Adv Hematol* 2012; 3(4): 253-265.
9. Apperley J, Carreras E, Gluckman E, Masszi T (editors). The EMBT Handbook 2012 (6th edition) Haematopoietic Stem Cell Transplantation; European School of Haematology/ European Group for Blood and Marrow Transplantation, 2012, rozdział 11 - Early complications after HSCT autorstwa Carreras E.
10. Coppell JA, Richardson PG, Soiffer R et al. Hepatic veno-occlusive disease following stem cell transplantation: incidence, clinical course, and outcome. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2010;16:157-168.
11. Carreras E: How I manage sinusoidal obstruction syndrome after haematopoietic cell transplantation. *Br J Haematol* 2014;168:481-491.
12. European Medicines Agency (EMA). European public assessment report (EPAR) for Defitelio. [http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002393/WC500153153.pdf]. Dostęp w dniu 28.04.2015.
13. European Medicines Agency (EMA). Public summary of opinion on orphan designation. Defibrotide for the treatment of hepatic veno-occlusive disease (VOD). [http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2009/10/WC500006113.pdf]. Dostęp w dniu 08.12.2015.
14. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 28 października 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.
15. Dignan FL, Wynn RF, Hadzic N et al. BCSH/BSBMT guideline: diagnosis and management of veno-occlusive disease (sinusoidal obstruction syndrome) following haematopoietic stem cell transplantation. *British Journal of Haematology* 2013;163:444-57.
17. National Horizon Scanning Centre, Defibrotide (Defitelio) for hepatic veno-occlusive disease in haematopoietic stem cell transplantation – first line, August 2011.
18. [redacted] Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Defitelio® (defibrotyd) w leczeniu ciężkiej postaci choroby zarostowej żył wątroby (VOD) u pacjentów poddanych przeszczepowi hematopoetycznych komórek macierzystych. Instytut Arcana. Kraków 2015, praca niepublikowana, stanowiąca załącznik do wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu dla produktu leczniczego Defitelio®.

19. Barkholt L, Remberger M, Hassan Z, Fransson K, Omazic B, Svahn BM, Karlsson H, Brune M, Hassan M, Mattsson J, Ringdén O. (2008) A prospective randomized study using N-acetyl-L-cysteine for early liver toxicity after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation*, 41, 785-90.
20. Laurie D, DeLeve, Dominique-Charles Valla and Guadalupe Garcia-Tsao. Vascular disorders of the liver- AASLD Practice Guidelines. *Hepatology* 2009; 49; 5; 1729–1764.
21. Cefalo MG, Maurizi P, Arlotta A, Scalzone M, Attina G, Ruggiero A, Riccardi R: Hepatic veno-occlusive disease: a chemotherapy-related toxicity in children with malignancies. *Paediatr Drugs* 2010;12:277-284.
22. Richardson P, Tomblyn M, Kernan N et al. Defibrotide (DF) in the treatment of severe hepatic veno-occlusive disease (VOD) with multi-organ failure (MOF) following stem cell transplantation (SCT): Results of a phase 3 study utilizing a historical control. Session: Clinical Care - Transplantation Regimen Toxicities and Engraftment: Novel Approaches to Predict, Assess and Reduce Transplant Related Organ Toxicities, December 7, 2009. Abstract 654.
23. Richardson PG, Kernan NA, Grupp SA et al. Defibrotide for the treatment of severe hepatic veno-occlusive disease: an analysis of clinical benefit as determined by number needed to treat (NNT) to achieve complete response and to improve survival. Poster 2469 presented at the 56th American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition, December 6-9, 2014, San Francisco, California.
24. Richardson PG, Kernan NA, Grupp SA et al. Defibrotide for the treatment of severe hepatic veno-occlusive disease: an analysis of clinical benefit as determined by number needed to treat (NNT) to achieve complete response and to improve survival. BMT Tandem "Scientific" Meeting, February 12, 2015. Abstract 112.

26. Pasquini MC, Zhu X. Current uses and outcomes of hematopoietic stem cell transplantation: 2014 CIBMTR Summary Slides. [<http://www.cibmtr.org>]



28. [redacted] Analiza wpływu na system ochrony zdrowia refundacji produktu leczniczego Defitelio® (defibrotyd) w leczeniu ciężkiej postaci zarostowej choroby żył wątroby występującej po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych. Instytut Arcana, Kraków 2015, praca niepublikowana, stanowiąca załącznik do wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu dla produktu leczniczego Defitelio®.
29. Statystyka JGP za rok 2014. Internetowa strona Narodowego Funduszu Zdrowia (stan na czerwiec 2015 r.). [<https://prog.nfz.gov.pl/APP-JGP/KatalogGP.aspx>]
30. Główny Urząd Statystyczny. Trwanie życia w 2013 r. Warszawa 2014. [<http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2013-r-,2,8.html>] (stan na 17 listopada 2015 r.)
31. Baza: *Cost-Effectiveness Analysis Registry*: [<https://research.tufts-nemc.org/cear/default.aspx>]

35. Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 30 października 2015 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2011–2013. *Monitor Polski* 2015, Poz. 1070, <http://www.monitorpolski.gov.pl/MP/2015/1070> [Dostęp w dniu 04.11.2015]
36. Zarządzenie Nr 71/2015/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 października 2015 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe).

37. Katalog świadczeń odrębnych. Załącznik nr 2 do Zarządzenia Prezesa NFZ nr 81/2014/DSOZ z dnia 5 grudnia 2014 r zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne.
38. Katalog świadczeń do sumowania. Załącznik nr 3 do Zarządzenia Prezesa NFZ nr 81/2014/DSOZ z dnia 5 grudnia 2014 r zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne.
39. Stolk P, Willemsen MJC, Leufkens HGM. "Rare essentials": drugs for rare diseases as essential medicines. *Bulletin of the World Health Organization* 2006, 84(9); pp:745-751.
40. McCabe C, Claxton K, Tsuchiya A. *Orphan drugs and the NHS: should we value rarity?* *BMJ* 2005; 331; pp: 1016-1019.
41. Drummond MF, Wilson DA, Kanavos P, Ubel P, Rovira J. *Assessing the economic challenges posed by orphan drugs.* *International Journal of Technology Assessment in Health Care* 2007, 23(1); pp: 36-42.
42. NICE citizens council report. Ultra orphan drugs. London, November 2004.
43. European Commission Health & Consumer Protection Directorate-General. *Public consultation rare diseases: Europe's Challenges. 2007.*
44. Rozporządzenie (WE) nr 141/2000 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 16 grudnia 1999 w sprawie sierocych produktów leczniczych.

4. SPIS TABEL

Tabela 1. Charakterystyka wyjściowa pacjentów w modelu	18
Tabela 2. Wyniki badania Richardson 2009 w zakresie całkowitej odpowiedzi na leczenie i przeżycia ocenionych po 100 dniach po przeszczepie	18
Tabela 3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Defitelio®	19
Tabela 4. Koszty produktu leczniczego Defitelio®	20
Tabela 5. Koszt dobowej dawki defibrotynu uwzględniony w analizie podstawowej (perspektywa NFZ/wspólna)	21
Tabela 6. Całkowite koszty związane z prowadzeniem programu lekowego (perspektywa NFZ/wspólna)	22
Tabela 7. Przypadający na cykl modelu ██████████ monitorowania leczenia z udziałem defibrotynu w ramach programu lekowego (perspektywa NFZ/wspólna)	22
Tabela 8. Średni ważony czas hospitalizacji związanej z przeprowadzeniem HSCT w Polsce	22
Tabela 9. Czas hospitalizacji pacjenta po HSCT związanej z leczeniem sVOD	23
Tabela 10. Średni ważony całkowity koszt prowadzenia najlepszego możliwego leczenia objawowego (perspektywa NFZ/wspólna)	24
Tabela 11. Średni ważony ██████████ koszt prowadzenia najlepszego możliwego leczenia objawowego (perspektywa NFZ/wspólna)	24
██████████	26
Tabela 13. Parametry krzywych parametrycznych dopasowanych do krzywej przeżycia w populacji osób z AML (<i>intermediate stage</i>) po HSCT od dawcy niespokrewnionego zaczerpniętej z raportu CIBMTR	28
██████████	30
██████████	30
██████████	34
Tabela 17. Zestawienie parametrów wyjściowych do modelu	35
Tabela 18. Zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych dla porównania DEF+BSC vs BSC	42
Tabela 19. Wyniki analizy ekonomicznej: DEF+BSC vs BSC (bez uwzględnienia RSS) – perspektywa NFZ/wspólna	43
Tabela 20. Wyniki analizy ekonomicznej: DEF+BSC vs BSC (z uwzględnieniem RSS) – perspektywa NFZ/wspólna	44
Tabela 21. Wyniki analizy wrażliwości oraz analizy progowej: DEF+BSC vs BSC (bez uwzględnienia RSS) – perspektywa NFZ/wspólna	46
Tabela 22. Wyniki analizy wrażliwości oraz analizy progowej: DEF+BSC vs BSC (z uwzględnieniem RSS) – perspektywa NFZ/wspólna	50
Tabela 23. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Medline przez PubMed (wyszukiwanie zakończone 17.11.2015 r.)	58
Tabela 24. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane (wyszukiwanie zakończone 17.11.2015 r.)	59
Tabela 25. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Embase (wyszukiwanie zakończone 17.11.2015 r.)	59
Tabela 26. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie CRD (wyszukiwanie zakończone 17.11.2015 r.)	60
Tabela 27. Strategia wyszukiwania użyteczności dotyczących VOD w bazie Medline przez PubMed (wyszukiwanie zakończone 13.11.2015 r.)	62
Tabela 28. Strategia wyszukiwania użyteczności dotyczących VOD w bazie Cochrane (wyszukiwanie zakończone 13.11.2015 r.)	62
Tabela 29. Strategia wyszukiwania użyteczności dotyczących VOD w bazie CRD (wyszukiwanie zakończone 13.11.2015 r.)	63
Tabela 30. Strategia wyszukiwania użyteczności dotyczących VOD w bazie CEA Registry (wyszukiwanie zakończone 13.11.2015 r.)	63
Tabela 31. Strategia wyszukiwania użyteczności dotyczących ALF w bazie Medline przez PubMed (wyszukiwanie zakończone 13.11.2015 r.)	64

Tabela 32. Strategia wyszukiwania użyteczności dotyczących ALF w bazie <i>Cochrane</i> (wyszukiwanie zakończone 13.11.2015 r.).....	65
Tabela 33. Strategia wyszukiwania użyteczności dotyczących ALF w bazie <i>CRD</i> (wyszukiwanie zakończone 23.11.2015 r.)... 66	66
Tabela 34. Strategia wyszukiwania użyteczności dotyczących ALF w bazie <i>CEA Registry</i> (wyszukiwanie zakończone 13.11.2015 r.).....	66
Tabela 35. Strategia wyszukiwania użyteczności dotyczących zespołu Budd-Chiarego w bazie <i>CEA Registry</i> (wyszukiwanie zakończone 13.11.2015 r.).....	67
Tabela 36. Strategia wyszukiwania użyteczności dotyczących choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi w bazie <i>CEA Registry</i> (wyszukiwanie zakończone 13.11.2015 r.).....	67
Tabela 37. Strategia wyszukiwania użyteczności dotyczących marskości wątroby w bazie <i>CEA Registry</i> (wyszukiwanie zakończone 13.11.2015).....	68
Tabela 38. Publikacje dotyczące użyteczności włączone do przeglądu i uwzględnionych w analizie wrażliwości.....	74
Tabela 39. Minimalny całkowity koszt związany z prowadzeniem BSC (perspektywa NFZ/wspólna)- analiza wrażliwości.....	75
Tabela 40. Minimalny dzienny koszt prowadzenia najlepszego możliwego leczenia objawowego (perspektywa NFZ/wspólna) – analiza wrażliwości.....	75
Tabela 41. Maksymalny dzienny koszt prowadzenia najlepszego możliwego leczenia objawowego (perspektywa NFZ/wspólna) – analiza wrażliwości.....	76
Tabela 42. Minimalna i maksymalna dobowy dawka defibrotynu uwzględniona w analizie wrażliwości.....	77
Tabela 43. Koszt minimalnej/maksymalnej dobowej dawki defibrotynu uwzględniony w analizie wrażliwości (perspektywa NFZ/wspólna).....	77
Tabela 44. Koszt dobowej dawki defibrotynu przy uwzględnieniu jego zużycia w oparciu o liczbę fiolek produktu leczniczego Defitelio® (perspektywa NFZ/wspólna) – analiza wrażliwości.....	78
Tabela 45. Minimalna i maksymalna masa ciała pacjenta z sVOD uwzględniona w analizie wrażliwości.....	78
Tabela 46. Koszt dobowej dawki defibrotynu przy uwzględnieniu minimalnej/maksymalnej masy ciała pacjenta rozważony w analizie wrażliwości (perspektywa NFZ/wspólna).....	78
Tabela 47. Średnia masa ciała pacjenta z sVOD wyznaczona w oparciu o dane z BIA uwzględniona w analizie wrażliwości..	79
Tabela 48. Koszt dobowej dawki defibrotynu przy uwzględnieniu masy ciała pacjenta wyznaczonej w oparciu o dane z BIA rozważony w analizie wrażliwości (perspektywa NFZ/wspólna).....	79
	80
	82
Tabela 51. Wyniki analizy ekonomicznej oraz analizy progowej w odniesieniu do współczynników CER i CUR: DEF+BSC vs BSC (bez uwzględnienia RSS) – perspektywa NFZ/wspólna.....	83
Tabela 52. Wyniki analizy ekonomicznej oraz analizy progowej w odniesieniu do współczynników CER i CUR: DEF+BSC vs BSC (z uwzględnieniem RSS) – perspektywa NFZ/wspólna.....	85

5. SPIS WYKRESÓW I DIAGRAMÓW

[REDACTED]	26
[REDACTED]	27
[REDACTED]	29
[REDACTED]	31
[REDACTED]	31
Wykres 6. Procentowe zmiany ICER uzyskanych w analizie wrażliwości względem ICER uzyskanego w analizie podstawowej – perspektywa NFZ/wspólna bez uwzględnienia RSS	49
Wykres 7. Procentowe zmiany ICUR uzyskanych w analizie wrażliwości względem ICUR uzyskanego w analizie podstawowej – perspektywa NFZ/wspólna bez uwzględnienia RSS	49
Wykres 8. Procentowe zmiany ICER uzyskanych w analizie wrażliwości względem ICER uzyskanego w analizie podstawowej – perspektywa NFZ/wspólna z uwzględnieniem RSS	53
Wykres 9. Procentowe zmiany ICUR uzyskanych w analizie wrażliwości względem ICUR uzyskanego w analizie podstawowej – perspektywa NFZ/wspólna z uwzględnieniem RSS	53
[REDACTED]	80
[REDACTED]	81
Diagram 1. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – analizy ekonomiczne	61
Diagram 2. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – użyteczności dotyczące VOD	69
Diagram 3. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – użyteczności dotyczące ALF	70
Diagram 4. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – użyteczności [REDACTED]	71
Diagram 5. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – użyteczności dotyczące [REDACTED]	72
Diagram 6. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – użyteczności dotyczące [REDACTED]	73